

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ
World kidney day

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
Principles for the management of glomerular diseases

ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЯ У ДЕТЕЙ
Hypercalciuria in children

РИТУКСИМАБ ПРИ ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНОМ
ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗЕ
Rituximab in focal-segmentary glomerulosclerosis

АНЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ ПАРВОВИРУСОМ B19
Anemia caused by parvovirus B19

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
Atypical hemolytic-uremic syndrome

НЕОНАТАЛЬНАЯ ВОЛЧАНКА
Neonatal lupus

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК
Acute kidney injury

2

2020 ТОМ 24
VOL. 24

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. Журнал индексируется в международной базе данных EBSCO.

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. The Journal is indexed by EBSCO database.

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

**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 • 2020

Volume 24 • № 2 • 2020

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

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Выпускающий редактор номера

доктор медицинских наук профессор И.Н. Бобкова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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.

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 – ПЗ973.

3. «Пресса России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

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 27.01.2020. Подписан в печать 14.02.2020.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 17,5. Тираж 650 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, 2020

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 2020 ГОД
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	13.01.20–08.02.20	14	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	13.01.20–07.03.20	10	216 часов
3	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	13.01.20–18.04.20	5	504 часа
4	«Острые состояния в нефрологии»	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	03.02.20–07.02.20	Нефрологи – 15. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	09.03.20–04.04.20	14	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	09.03.20–02.05.20	10	216 часов
7	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	09.03.20–13.06.20	5	504 часа
8	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	11.05.20–06.06.20	10	144 часа
9	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	07.09.20–03.10.20	14	144 часа
10	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	07.09.20–31.10.20	10	216 часов
11	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	07.09.20–12.12.20	5	504 часа
12	«Особенности ведения нефрологических больных с различной соматической патологией»	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	28.09.20–03.10.20	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
13	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	30.11.20–26.12.20	10	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есаян

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

Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgtmu.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, размещенным 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–Пт) 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, размещенным 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–Пт) 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. Желтым 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 перемещен 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, размещенным 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–Пт) 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

ФИЛИПП КАМТАО ЛИ, ГИЛЬЕРМО ГАРСИЯ-ГАРСИЯ, СИУ-ФАЙ ЛУИ, ШЭРОН АНДРЕОЛИ, УИНСТОН ВИНГ-ШИНГ ФУНГ, АННА ГРАДСКИ, ЛАТХА КУМАРАСВАМИ, ВАСИЛИОС ЛИАКОПУЛОС, ЗИЁДА РАХИМОВА, ГАМАЛЬ СААДИ, ЛУИЗА СТРАНИ, ИФЕОМА УЛАСИ, КАМЬЯР КАЛАНТАР-ЗАДЕ
Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи

СТРАНИЦА KDIGO

ЮРГЕН ФЛЁГЕ, ШОН ДЖ. БАРБОУР, ДЭНИЕЛ К. КАТТРАН, ДЖОНАТАН ДЖ. ХОГАН, ПАТРИК Х. НАЧМАН, СИДНЕЙ С.В. ТАНГ, ДЖЕК Ф.М. ВЕТЦЕЛС, МАЙКЛ ЧЕУНГ, ДЭВИД К. ВИЛЕР, ВОЛЬФГАНГ К. ВИНКЕЛМАЙЕР и БРЭД Х. РОВИН
Принципы ведения гломерулярных болезней: итоги согласительной конференции Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). Часть 1

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ПАПИЖ С.В.
Гиперкальциемия у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

ЧЕБОТАРЕВА Н.В., КУЧИЕВА А.М., ЛИ О.А., РОЩУПКИНА С.В., ЦАО В.
Опыт применения ритуксимаба при резистентном к терапии фокально-сегментарном гломерулосклерозе у взрослых: серия наблюдений и краткий обзор литературы

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

РАМЕЕВ В.В., КОЗЛОВСКАЯ Л.В., РАМЕЕВА А.С., ТАО П.П.
Детергентные свойства как основа лечебного эффекта димексида при АА-амилоидозе инфекционной природы (клинический разбор)

LEADING ARTICLE

9 PHILIP KAM-TAO LI, GUILLERMO GARCIA-GARCIA, SIU-FAI LUI, SHARON ANDREOLI, WINSTON WING-SHING FUNG, ANNE HRADSKY, LATHA KUMARASWAMI, VASSILIOS LIAKOPOULOS, ZIYODA RAKHIMOVA, GAMAL SAADI, LUISA STRANI, IFEOMA ULASI; AND KAMYAR KALANTAR-ZADEH
Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care

KDIGO PAGE

22 JÜRGEN FLOEGE, SEAN J. BARBOUR, DANIEL C. CATTRAN, JONATHAN J. HOGAN, PATRICK H. NACHMAN, SYDNEY C.W. TANG, JACK F.M. WETZELS, MICHAEL CHEUNG, DAVID C. WHEELER, WOLFGANG C. WINKELMAYER and BRAD H. ROVIN
Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference

REVIEWS AND LECTURES

42 PAPIZH S.V.
Hypercalcemia in children

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

52 CHEBOTAREVA N.V., KUCHIEVA A.M., LEE O.A., ROSHCHUPKINA C.V., CAO V.
Experience of application of rituximab with resistant focal-segmental glomerulosclerosis in adults: a series of observations and a brief review of literature

PRACTICAL NOTES

60 RAMEEV V., KOZLOVSKAYA (LYSENKO) L., RAMEEVA A., TAO P.
Detergent properties as the basis of the dimexide therapeutic effect in aa-amyloidosis infectious nature (clinical case analysis)

ПРОКОПЕНКО Е.И., КАНТАРИЯ Р.О., ВАТАЗИН А.В., ПАСОВ С.А. Тяжёлая анемия, вызванная парвовирусом В19, у пациентки с функционирующим ренальным трансплантатом: клиническое наблюдение	72	PROKOPENKO E., KANTARIYA R.O., VATAZIN A.V., PASOV S.A. Severe anemia caused by parvovirus B19 in a patient with functioning kidney transplant: case report
КОЗЛОВСКАЯ Н.Л., КОРОТЧАЕВА Ю.В., ДЕМЬЯНОВА К.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром при гломерулопатиях. Клиническое наблюдение и краткий обзор литературы	80	KOZLOVSKAYA N.L., KOROTCHAEVA Y.V., DEMYANOVA K.A. Atypical hemolytic-uremic syndrome and glomerulopathies. Clinical observation and a brief literature review
КИРСАНОВА Т.В., КРАВЧЕНКО Н.Ф., БАЛАКИРЕВА А.И. Развитие неонатальной волчанки у одного из двух детей при дихориальной диамниотической беременности у женщины с нераспознанной системной красной волчанкой с поражением почек	88	KIRSANOVA T.V., KRAVCHENKO N.F., BALAKIREVA A.I. Case of neonatal lupus in one of two children of dichorial diamniotic pregnancy in a woman with unrecognized systemic lupus erythematosus and lupus nephritis
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY
СМИРНОВ А.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш. Острое повреждение почек. Часть II	96	SMIRNOV A.V., RUMYANTSEV A.Sh. Acute kidney disease. Part II
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	134	GUIDELINES FOR AUTHORS

© Филипп КамТао Ли, Гильермо Гарсия-Гарсия, Сиу-Фай Луи, Шэрон Андреоли, Уинстон Винг-Шинг Фунг, Анна Градски, Латха Кумарасвами, Василиос Лиакопулос, Зиёда Рахимова, Гамаль Саади, Луиза Страни, Ифеома Уласи, Камьяр Калантар-Заде, 2020
УДК 616.61-084-07-082

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-9-21

*Филипп КамТао Ли^{*1}, Гильермо Гарсия-Гарсия², Сиу-Фай Луи³,
Шэрон Андреоли⁴, Уинстон Винг-Шинг Фунг¹, Анна Градски⁵,
Латха Кумарасвами⁶, Василиос Лиакопулос⁷, Зиёда Рахимова⁵,
Гамаль Саади⁸, Луиза Страни⁵, Ифеома Уласи⁹, Камьяр Калантар-Заде^{*10}
для Организационного комитета Всемирного дня почки#*

ЗДОРОВЬЕ ПОЧКИ ВСЕМ И ВЕЗДЕ: ОТ ПРОФИЛАКТИКИ И ВЫЯВЛЕНИЯ ДО РАВНОГО ДОСТУПА К МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

¹Кафедра медицины и терапии, Исследовательский центр имени Кэрол и Ричарда Ю, Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, Гонконг; ²отделение нефрологии, Гвадалахарский гражданский госпиталь имени Фрая Антонио Алькальде, Научный центр здоровья Университета Гвадалахары, Гвадалахара, штат Халиско, Мексика; ³Отдел организации управления здравоохранением, Школа общественного здравоохранения и первичной медико-санитарной помощи «Жокей-клуб», Китайский университет Гонконга, Гонконг; ⁴Больница имени Джейма Уиткомба Райли для детей, Медицинская школа Университета Индианы, Индианополис, США; ⁵Головной офис инициативы «Всемирный день почки», улица Искусств 1-2, 6 этаж, В-1210, Брюссель, Бельгия; ⁶Фонд Танкер, Ченнаи, Индия; ⁷отдел нефрологии и артериальной гипертензии, 1-я кафедра терапии и внутренних болезней, госпиталь Американской эллинской образовательной ассоциации, Университет имени Аристотеля в Салониках, Салоники, Греция; ⁸отдел внутренних болезней, медицинский факультет, Каирский университет, Гиза, Египет; ⁹отделение нефрологии, медицинский факультет, Медицинский колледж, Университет Нигерии, Итуку-Озалла, Энугу, Нигерия; ¹⁰отдел нефрологии, артериальной гипертензии и трансплантации почки, Медицинская школа г. Ирвайн, Калифорнийский университет, Ориндж, Калифорния, США; *Д-р Филипп К.Т. Ли и д-р К. Калантар-Заде — авторы, ответственные за переписку; # Члены Организационного комитета Всемирного дня почки: Филипп Кам Тао Ли, Гильермо Гарсия-Гарсия, Шэрон Андреоли, Камьяр Калантар-Заде, Латха Кумарасвами, Василиос Лиакопулос, Сиу-Фай Луи, Гамаль Саади, Луиза Страни и Ифеома Уласи (IfeomaUlas)

РЕФЕРАТ

Глобальное бремя хронической болезни почек (ХБП) стремительно увеличивается; так, согласно прогнозам, к 2040 г. ХБП окажется на пятом месте среди наиболее частых причин сокращения продолжительности жизни во всем мире. Более того, ХБП является основной причиной катастрофических расходов на здравоохранение. В странах с высоким уровнем дохода расходы на диализ и трансплантацию составляют до 3 % от ежегодного бюджета здравоохранения. В связи с этим особенно важно, что развитие и прогрессирование ХБП во многих случаях можно предотвратить. В 2020 году кампания «Всемирный День Почки» посвящена в первую очередь мероприятиям по первичной, вторичной и третичной профилактике ХБП. В данной статье представлены описание и анализ мер, которые могут быть внедрены в каждой стране с целью пропаганды и дальнейшего развития профилактики ХБП. Первичная профилактика заболеваний почек должна быть направлена на модификацию факторов риска и устранение структурных повреждений почек и мочевыводящих путей, а также ограничение воздействия факторов риска окружающей среды и нефротоксических веществ. У лиц, уже страдающих заболеваниями почек, вторичная профилактика (включая оптимизацию артериального давления и контроль гликемии) должна быть основной целью как обучения, так и клинических вмешательств. У пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП настоятельно рекомендуются превентивные меры, позволяющие предотвратить или отсрочить потребность в диализе или трансплантации почки, а именно – лечение уремии и сопутствующих состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания. Для реализации профилактического подхода необходимо принятие мер на государственном уровне. Несмотря на то, что в той или иной стране может существовать национальная политика и стратегия по профилактике неинфекционных заболеваний в целом, конкретные меры, направленные на повышение осведомленности и настороженности в отношении диагностики, ведения и лечения ХБП, часто отсутствуют. В связи с этим необходимо повышение информированности населения, медицинских работников и политиков о важной роли профилактических мероприятий.

Ключевые слова: заболевания почек, профилактика, выявление, осведомленность

Материалы, доступные онлайн: 1 приложение

*PhilipKam-TaoLi, MDFRCFACP. Department of Medicine and Therapeutics Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, 30-32 Ngan Shing Street, Shatin, New Territories, Hong Kong, China, Email: philipli@cuhk.edu.hk

*Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, PhD. Division of Nephrology, Hypertension and Kidney Transplantation University of California Irvine School of Medicine. Orange, California, USA. Tel: (714) 456-514,2 Fax: (714) 456-6034, Email: kkz@uci.edu

*Philip Kam-Tao Li^{*1}, Guillermo Garcia-Garcia², Siu-Fai Lui³, Sharon Andreoli⁴, Winston Wing-Shing Fung¹, Anne Hradsky⁵, Latha Kumaraswami⁶, Vassilios Liakopoulos⁷, Ziyoda Rakhimova⁵, Gamal Saadi⁸, Luisa Strani⁵, Ifeoma Ulasi⁹; and Kamyar Kalantar-Zadeh^{*10} for the World Kidney Day Steering Committee[#]*

KIDNEY HEALTH FOR EVERYONE EVERYWHERE – FROM PREVENTION TO DETECTION AND EQUITABLE ACCESS TO CARE

¹ Department of Medicine and Therapeutics, Carol & Richard Yu PD Research Centre, Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ² Nephrology Service, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, University of Guadalajara Health Sciences Center, Guadalajara, Jal., Mexico; ³ Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ⁴ James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indiana University School Of Medicine, Indianapolis, USA; ⁵ World Kidney Day Office, Avenue des Arts 1-2, 6th floor, B-1210, Brussels, Belgium; ⁶ Tanker Foundation, Chennai, India; ⁷ Division of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; ⁸ Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt; ⁹ Renal Unit, Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria; ¹⁰ Division of Nephrology and Hypertension and Kidney Transplantation, University of California Irvine School of Medicine, Orange, CA, USA. * Drs. Philip KT Li and K. Kalantar-Zadeh serve as corresponding authors. # Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Sharon Andreoli, Kamyar Kalantar-Zadeh, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Gamal Saadi, Luisa Strani, Ifeoma Ulasi

ABSTRACT

The global burden of chronic kidney disease (CKD) is rapidly increasing with a projection of becoming the 5th most common cause of years of life lost globally by 2040. Aggravatingly, CKD is a major cause of catastrophic health expenditure. The costs of dialysis and transplantation consume up to 3% of the annual healthcare budget in high-income countries. Crucially, however, the onset and progression of CKD is often preventable. In 2020, the World Kidney Day campaign highlights the importance of preventive interventions – be it primary, secondary or tertiary. This complementing article focuses on outlining and analyzing measures that can be implemented in every country to promote and advance CKD prevention. Primary prevention of kidney disease should focus on the modification of risk factors and addressing structural abnormalities of the kidney and urinary tracts, as well as exposure to environmental risk factors and nephrotoxins. In persons with pre-existing kidney disease, secondary prevention, including blood pressure optimization and glycemic control, should be the main goal of education and clinical interventions. In patients with advanced CKD, management of co-morbidities such as uremia and cardiovascular disease is a highly recommended preventative intervention to avoid or delay dialysis or kidney transplantation. Political efforts are needed to proliferate the preventive approach. While national policies and strategies for non-communicable diseases might be present in a country, specific policies directed toward education and awareness about CKD screening, management and treatment are often lacking. Hence, there is an urgent need to increase the awareness of the importance of preventive measures throughout populations, professionals and policy makers.

Keywords: kidney diseases, prevention, detection, awareness

Online material: 1 appendix

Для цитирования: Филипп КамТао Ли*, Гильермо Гарсия-Гарсия, Сиу-Фай Луи, Шэрон Андреоли, Уинстон Винг-Шинг Фунг, Анна Градски, Латха Кумарасвами, Василиос Лиакопулос, Зиёда Рахимова, Гамаль Саади, Луиза Страни, Ифеома Уласи, Камьяр Калантар-Заде*. Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи. *Нефрология* 2020;24(2):9-21. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-9-21

For citation: Philip Kam-Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Siu-Fai Lui, Sharon Andreoli, Winston Wing-Shing Fung, Anne Hradsky, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Ziyoda Rakhimova, Gamal Saadi, Luisa Strani, Ifeoma Ulasi; and Kamyar Kalantar-Zadeh. Kidney Health for Everyone Everywhere – from Prevention to Detection and Equitable Access to Care. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):9-21. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-9-21

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

иАПФ	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
БЭН	Белково-энергетическая недостаточность
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДГПЖ	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ГН	Гломерулонефрит
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
КНИ	Ингибиторы кальциневрина
НАСГ	Неалкогольный стеатогепатит
НИЗ	Неинфекционные заболевания

НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
ОИН	Острый интерстициальный нефрит
ОКН	Острый канальцевый некроз
ООН	Организация Объединенных Наций
ОПП	Острое повреждение почек
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
pCKФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ХБП	Хроническая болезнь почек
тХПН	Терминальная стадия заболевания почек
APOL1	Аполипопротеин 1
ISN	Международное общество нефрологов (International Society of Nephrology)
KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes)
SDG	Цели устойчивого развития (Sustainable Development Goal)
SGLT2	Глюкозо-натриевый котранспортер 2-го типа

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время около 850 млн человек страдают различными заболеваниями почек [1]. Каждый десятый взрослый страдает хронической болезнью почек (ХБП), которая заведомо необратима и в большинстве случаев прогрессирует. Глобальное бремя ХБП растет и, более того, прогнозируется что к 2040 году ХБП станет 5-й наиболее частой причиной сокращения продолжительности жизни во всем мире [2]. При отсутствии лечения, а также при развитии у пациента тяжелых сердечно-сосудистых или других осложнений, ХБП прогрессирует до терминальной стадии заболевания почек (тХПН), когда для поддержания жизни требуется проведение диализной терапии или трансплантации почки. Таким образом, ХБП является основной причиной катастрофических расходов на здравоохранение [3]. В странах с высоким доходом расходы на диализ и трансплантацию составляют 2–3 % от ежегодного бюджета здравоохранения, при этом они идут на оказание медицинской помощи менее чем 0,03 % населения этих стран [4].

В связи с этим особенно важно понимать, что при адекватном доступе к основным методам диагностики и раннем начале лечения (включая изменение образа жизни и характера питания) можно предотвратить развитие ХБП или отсрочить наступление тХПН [4–8]. Однако во многих странах заболевания почек относятся к низкоприоритетным областям здравоохранения, а доступ к эффективной и стабильной медицинской помощи при заболеваниях почек во всем мире по-прежнему существенно различается. Заболевания почек

почти полностью отсутствуют в международной повестке всемирного здравоохранения. В частности, они отсутствуют среди действенных показателей достижения Целей устойчивого развития/Sustainable Development Goal (SDG) (Цель 3; Задачи 3.4) к 2030 году: к 2030 году снизить преждевременную смертность от неинфекционных заболеваний (НИЗ) на $\frac{1}{3}$ за счет профилактики и лечения, а также поддержания психического здоровья и благосостояния. В то же время, в соответствии с последним вариантом политической декларации ООН о НИЗ, заболевания почек в срочном порядке требуют политического внимания и приоритетного рассмотрения [9]. Современная общемировая целенаправленная политика в отношении НИЗ сфокусирована преимущественно на четырех группах болезней: сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), онкологических заболеваниях, сахарном диабете и хронических заболеваниях органов дыхания. Однако, согласно существующим оценкам, до 55 % НИЗ в мире приходится на болезни, не входящие в эти четыре группы [10]. Более того, болезни почек часто сосуществуют с «большой четверкой» НИЗ, что утяжеляет исходы для состояния здоровья. ХБП – основной фактор риска ССЗ и смерти от сердечно-сосудистых причин, а также таких инфекций, как туберкулез, и в то же время – основное осложнение других предотвратимых и поддающихся лечению состояний, в том числе сахарного диабета, артериальной гипертензии, ВИЧ и гепатита [4–7]. По мере реализации повестки SDG и Всеобщего доступа к медицинской помощи/Universal Health Coverage, и создания платформы для повышения осведомленности

по вопросам контроля и оказания медицинской помощи при НИЗ целенаправленные действия по профилактике заболеваний почек должны стать неотъемлемой частью этой глобальной политики [1]. Всемирное сообщество по охране здоровья почек призывает признать заболевания почек как ключевую составляющую глобального бремени НИЗ, эффективно выявлять и лечить факторы риска их развития, и внедрить комплексный и ориентированный на потребности пациентов подход к оказанию медицинской помощи.

Определение и классификация профилактики ХБП

По определению экспертов, в том числе Центра по контролю и профилактике заболеваний/Center for Disease Control and Prevention [11], под термином «профилактика» понимают мероприятия, которые, как правило, соответствуют следующим трем определениям: 1) **первичная профилактика** подразумевает осуществление вмешательства до изменения состояния здоровья, чтобы предотвратить развитие заболевания

или повреждения до начала болезни; 2) **вторичная профилактика** предполагает проведение мероприятий, обеспечивающих раннюю диагностику и своевременное лечение заболевания для предотвращения развития более серьезных проблем, и включает скрининг с целью выявления заболевания на как можно более ранней стадии и 3) **третичная профилактика** заключается в лечении уже имеющегося заболевания с целью предупреждения прогрессирования и развития более тяжелых осложнений, что зачастую означает применение целенаправленных мер, таких как медикаментозная терапия, реабилитация, скрининг и лечение осложнений. Эти определения имеют большое значение в профилактике и лечении ХБП, а точная идентификация факторов риска, приводящих к развитию ХБП или более быстрому прогрессированию почечной недостаточности, как показано на рисунке, играет важную роль при выборе политики в области здравоохранения, в санитарном просвещении и осведомленности в отношении ХБП [12].



Рисунок. Обзор профилактических мероприятий при ХБП, подчеркивающий сходство и различия мер по первичной, вторичной и третичной профилактике; и их предполагаемые цели.

Figure. Overview of the preventive measures in chronic kidney disease (CKD) to highlight the similarities and distinctions pertaining to primary, secondary, and tertiary preventive measures and their intended goals.

Первичная профилактика ХБП

Заболеваемость (возникновение новых случаев) и распространенность (кумулятивное число существующих случаев) ХБП в мире неуклонно растет [13]. Первичный уровень профилактики предполагает осведомленность о модифицируемых факторах риска развития ХБП и усилия, направленные на то, чтобы сосредоточить ресурсы здравоохранения на пациентах, относящихся к группе наибольшего риска развития ХБП *de novo*.

Меры по достижению эффективной первичной профилактики должны фокусироваться на двух ведущих факторах риска развития ХБП – сахарном диабете и артериальной гипертензии. Доказано, что главным первичным повреждающим механизмом является гиперфилтрация с «кажущимся» увеличением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выше нормальных значений. В большинстве случаев это результат внутриклубочковой гипертензии, которая часто наблюдается у пациентов с ожирением или сахарным диабетом, но может развиваться и при диете с высоким содержанием белка [8]. К другим факторам риска развития ХБП относят поликистозную болезнь почек и другие врожденные или приобретенные структурные аномалии почек и мочевыводящих путей, первичные гломерулонефриты, воздействие нефротоксических веществ или лекарственных препаратов (например нестероидных противовоспалительных препаратов), наличие единственной почки (например после нефрэктомии по поводу рака), диету с высоким содержанием соли, неадекватную гидратацию с периодической гиповолемией, тепловой удар, воздействие пестицидов или тяжелых металлов (что предположительно является основной причиной мезоамериканской нефропатии) и, возможно, высокобелковую диету у лиц с повышенным риском развития ХБП [8]. Среди немодифицируемых факторов риска выделяют старший возраст и генетические факторы, например, варианты гена аполипопротеина 1 (APO1), которые преимущественно встречаются у выходцев из стран Африки к югу от Сахары, в частности у афроамериканцев. Некоторые состояния, например, сердечно-сосудистые или атероземболические заболевания (также известные как вторичный кардиоренальный синдром), а также болезни печени (гепаторенальный синдром), могут стать причиной развития ХБП *de novo*. В таблице представлены основные факторы риска развития ХБП.

К мероприятиям, предотвращающим развитие ХБП *de novo*, относится скрининг, направленный

на выявление и лечение лиц с высоким риском ХБП, в частности больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Следовательно, нацеленность на исходные факторы риска развития этих состояний (в том числе метаболический синдром и избыточное питание), как и коррекция ожирения, играют важную роль в профилактике ХБП [14]. Пропаганда здорового образа жизни (включая физическую активность и здоровое питание) – важный способ достижения этой цели. Здоровое питание должно быть основано на преобладании растительной пищи над мясной, уменьшении потреблении соли, увеличении содержания в пище сложных углеводов и клетчатки и снижении содержания насыщенных жиров. У больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом оптимизация артериального давления и контроль гликемии эффективно предотвращают развитие диабетической и гипертонической нефропатии. Недавно группа экспертов предложила лицам с единственной почкой избегать потребления более 1 грамма белка на килограмм массы тела в сутки [16]. Следует предотвращать развитие ожирения и рассматривать стратегии по снижению массы тела [14].

Вторичная профилактика ХБП

Доказано, у большинства пациентов имеются ранние стадии ХБП, т.е. ХБП 1 или 2 стадии с микроальбуминурией (от 30 до 300 мг/сут), или ХБП 3а стадии (рСКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м²) [16]. У этих пациентов «вторичная профилактика» ХБП имеет наивысший приоритет. На ранних стадиях ХБП основная цель просвещения и клинических вмешательств заключается замедлении прогрессирования заболевания. Неконтролируемая или плохо контролируемая артериальная гипертензия представляет собой один из наиболее значимых факторов риска ускоренного прогрессирования ХБП. Патфизиологические основы более быстрого прогрессирования ХБП связаны с продолжающимся повреждением структуры почек и потерей нефронов в сочетании с нарастанием интерстициального фиброза, что наблюдается при длительно существующей артериальной гипертензии.

Основой медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики является применение препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) – блокаторов РААС. Эти препараты снижают как системное, так и внутриклубочковое давление за счет расширения приносящих артериол, сохраняя таким образом оставшиеся нефроны. Диета

Таблица / Table

Факторы риска развития ХБП *de novo* и прогрессирования уже существующей ХБП**Risk factors for *de novo* CKD and pre-existing CKD progression**

* Фактор риска	Вклад в развитие ХБП <i>de novo</i>	Вклад в прогрессирование ХБП
Сахарный диабет	~50 % всех случаев ХБП	
Артериальная гипертензия	~25 % всех случаев ХБП	
Ожирение	10–20 %	
Возраст	Наблюдается в пожилом возрасте, в частности при наличии сопутствующих заболеваний	Некоторые полагают, что у пациентов более старшего возраста скорость прогрессирования ХБП может быть ниже
Раса, генетические и другие наследственные факторы: • Ген APOL1 • Наследственный нефрит (синдром Альпорта)	Часто выявляются у лиц афроамериканского происхождения	
Острый гломерулонефрит: постинфекционный ГН Быстро прогрессирующий ГН	<10 %	Рецидив ГН или нарастание протеинурии
Поликистозные болезни почек	<10 %, наличие кист в почках в семейном анамнезе	
Острое повреждение почек (ОПП) • Острый канальцевый некроз (ОКН) • Острый интерстициальный нефрит (ОИН)	Повторные эпизоды ОПП могут привести к развитию ХБП	Повторные эпизоды ОПП могут ускорить прогрессирование ХБП
Аутоиммунные заболевания • Системная красная волчанка • Другие заболевания соединительной ткани		
Лекарственные средства: • Лекарственные препараты, вызывающие интерстициальный нефрит (НПВП, КНИ, химиотерапия, ИПП и др.) или ОКН (аминогликозиды) • Травы и препараты растительного происхождения	Разный, например, в Тайвани нефропатия, ассоциированная с применением китайских трав, может вносить значительный вклад	
Факторы внешней среды: воздействие тяжелых металлов	Редко	
Приобретенное или врожденное отсутствие одной почки • Рак, донорство или нефрэктомия по поводу травмы • Врожденная единственная почка, односторонняя атрофия почки		
Приобретенные заболевания мочевыводящих путей и обструктивная нефропатия	ДГПЖ у мужчин Рак гениталий у женщин	
Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей	В основном у детей и молодых взрослых	
Неадекватное потребление жидкости • Мезоамериканская нефропатия • Другое	Риск неизвестен, но есть подозрение на высокую распространенность в Центральной Америке	В то время как на ранних стадиях ХБП для предупреждения эпизодов прerenального ОПП важна адекватная гидратация, на продвинутых стадиях ХБП потребление большого количества жидкости повышает риск развития гипонатриемии
Высокобелковая диета	Риск неизвестен, недавние данные (в частности полученные в исследованиях у животных) свидетельствуют о более высоком риске развития или прогрессирования ХБП при диете с высоким содержанием белка	Потребление большого количества белка может ускорить прогрессирование ХБП
Сердечно-сосудистые заболевания (кардиоренальный синдром)	Ишемическая нефропатия	
Болезни печени (гепаторенальный синдром)	Цирроз печени вследствие НАСГ, вирусный гепатит	

* Многие из этих факторов риска вносят вклад как в развитие ХБП *de novo*, так и в ускоренное прогрессирование ХБП, следовательно, актуальны как для первичной, так и для вторичной профилактики.

*Many of these risk factors contribute to both *de novo* CKD and its faster progression and hence are relevant to both primary and secondary prevention.

с низким содержанием белка, по-видимому, усиливает эффекты блокаторов РААС [17]. Данные о потенциальном влиянии качества контроля гликемии и коррекции ожирения на скорость прогрессирования ХБП неоднозначны. Однако последние исследования свидетельствуют, что новый класс противодиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) позволяют замедлить прогрессирование ХБП, но этот эффект может быть не связан непосредственно с влиянием препарата на уровень гликемии. Несмотря на то, что острое повреждение почек (ОПП) не обязательно приводит к развитию ХБП *de novo*, эпизоды ОПП, возникшие у пациента с уже существующей ХБП, могут ускорять прогрессирование последней [18]. Относительно недавним примером успешной вторичной профилактики, подчеркивающим важность реализации стратегий при ХБП, является применение антагонистов V2-рецепторов вазопрессина при аутосомно-доминантной поликистозной болезни [19].

Третичная профилактика ХБП

У пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП лечение уремии и сопутствующих состояний (анемии, минерально-костных нарушений, ССЗ) имеет первостепенное значение, позволяя обеспечить им максимальную продолжительность жизни. Эти меры могут быть в целом обозначены как «третичная профилактика» ХБП. У этих пациентов очень высоко бремя ССЗ, особенно при наличии сахарного диабета или артериальной гипертензии, в то время как другие традиционные факторы риска (такие как ожирение или гиперлипидемия) у них часто отсутствуют. Фактически у этих пациентов наблюдается так называемая «обратная эпидемиология», когда при далеко зашедших стадиях ХБП гиперлипидемия и ожирение, по-видимому, играют защитную роль. Это может быть связано с наслаивающейся проблемой белково-энергетической недостаточности (БЭН), которая чаще развивается при усугублении уремии и ассоциирована с потерей массы тела и неблагоприятными исходами, в том числе с ССЗ и смертью. Принимая во внимание тот факт, что многие из этих пациентов, если они переживут разрушительное действие БЭН и ССЗ, в конечном счете будут получать заместительную почечную терапию – диализ или трансплантацию почки, появляется новая тенденция: продление додиализного периода за счет внедрения консервативного ведения ХБП. Однако в некоторых случаях при наличии сопутствующих заболеваний (например

метастатического рака) могут обсуждаться паллиативные методы с использованием только поддерживающей терапии.

Подходы к выявлению хронической болезни почек

Недостаточная осведомленность о ХБП в мире является одной из причин позднего выявления ХБП как в развитых, так и в развивающихся странах [20–22]. В частности, в 12 странах с низким и средним доходом информированность о ХБП среди населения в целом и даже в группах высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний оказалась менее 10% [22].

Учитывая бессимптомное течение ХБП, важную роль в ранней диагностике данного состояния играет скрининг. Международное Общество нефрологов/International Society of Nephrology (ISN) [23], Национальный почечный фонд США/National kidney Foundation [24], Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек/Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [25], Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи/National Institute of Clinical Excellence [26] и Азиатский форум по инициативам в области ХБП/Asian Forum for CKD Initiatives [27] опубликовали консенсус и официальную позицию. Исследования по оценке скрининга и мониторинга ХБП отсутствуют [28]. В настоящее время следует стимулировать стратегию целенаправленного скрининга с целью раннего выявления ХБП. Основные группы риска, подлежащие целенаправленному скринингу, включают больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией, пациентов с осложненным по ХБП наследственным анамнезом, лиц, получающих потенциально нефротоксичные лекарственные средства, растительные препараты или вещества, а также средства народной медицины, пациентов с ОПП в анамнезе и лиц в возрасте старше 65 лет [27, 29]. ХБП можно диагностировать с помощью двух простых тестов: исследования мочи для выявления протеинурии и анализа крови для расчета СКФ [24, 27].

С учетом того, что на сегодняшний день популяционный скрининг ХБП не был рекомендован и высказано мнение, что скрининг может иметь нежелательные последствия для общей популяции, в которой он проводится [28], ни одно специализированное сообщество или группа по профилактике не рекомендуют проведение общего скрининга [30]. Страны с низким и средним доходом плохо подготовлены к тому, чтобы справиться с разрушительными последствиями ХБП, в част-

ности – с поздними стадиями заболевания. Предлагается, в первую очередь, включать в скрининг пациентов из групп высокого риска, но при этом распространять его на лиц с субоптимальными уровнями риска, например, с пред-диабетом или пред-гипертензией [31].

Экономическая эффективность программ ранней диагностики

Универсальный скрининг общей популяции будет трудоемким, дорогим и, как было показано, экономически неэффективным. Если только не отбирать целенаправленно группы высокого риска, например, риска ХБП в неблагополучных популяциях [32], то, согласно анализу экономической эффективности с использованием модели Маркова, скрининг всего населения с использованием тест-полосок для выявления протеинурии характеризуется неблагоприятным соотношением цена/эффективность [33]. Недавно исследователи из Кореи подтвердили, что их Национальная программа медицинского обследования/Health Screening Program по скринингу ХБП более эффективна у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией, чем в общей популяции [34]. По данным систематического обзора, с экономической точки зрения скрининг ХБП с помощью выявления протеинурии оказался экономически эффективен у пациентов с артериальной гипертензией или сахарным диабетом [35]. Поскольку основными факторами, определяющими экономическую эффективность, являются частота развития ХБП, скорость ее прогрессирования и успешность медикаментозной терапии, то с экономической точки зрения скрининг ХБП может быть эффективнее в популяциях, в которых выше заболеваемость, скорость прогрессирования и лучше результаты медикаментозной терапии ХБП.

Рациональный подход к ранней диагностике ХБП

Подход к ранней диагностике ХБП должен включать следующие параметры: частота проведения скрининга; персонал, проводящий скрининг и вмешательства после скрининга [21]. В целевых популяциях скрининг должен проводиться ежегодно, если при первичном обследовании патологии не найдено. Это согласуется с резолюцией KDIGO о том, что частота обследования должна зависеть от целевой группы и в большинстве случаев не должна превышать одного раза в год [25]. Кто должен проводить скрининг – это всегда вопрос, особенно в странах с низким доходом, в которых число медицинского персонала ограничено. Проводить скрининг имеют право врачи, сред-

ний медицинский персонал, парамедики и другие специально обученные медицинские работники. Вмешательства после скрининга также имеют большое значение; пациенты, у которых выявлена ХБП, должны быть направлены для дальнейшего наблюдения к специалистам первичного звена и врачам общей практики с опытом лечения заболеваний почек. Специалистам первичного звена и врачам общей практики должен быть предоставлен протокол ведения. Последующее направление к нефрологу должно осуществляться в соответствии с четко прописанными протоколами [22, 25, 27].

Интеграция профилактики ХБП в национальные программы по НИЗ

Принимая во внимание тесную взаимосвязь между ХБП и другими НИЗ, крайне важно, чтобы усилия по информационной поддержке ХБП, в особенности в странах с низким и средним доходом, были согласованы с существующими инициативами, касающимися сахарного диабета, артериальной гипертензии и ССЗ. Некоторые страны успешно включили стратегии профилактики ХБП в свои программы по НИЗ. Так, в 2003 г. в Тайвани была внедрена программа по укреплению здоровья почек, основные составляющие этой программы включали запрет на применение растительных препаратов, содержащих аристолохиевую кислоту, информационные кампании, обучение пациентов, финансирование исследований в области ХБП и создание команд, обеспечивающих оказание комплексной медицинской помощи [36]. На Кубе Министерство здравоохранения внедрило национальную программу по профилактике ХБП. С 1996 г. программа прошла несколько этапов: 1) анализ ресурсов и состояния здоровья в стране; 2) эпидемиологические исследования по определению бремени ХБП и 3) постоянное обучение нефрологов, семейных врачей и других медицинских работников. Основная цель заключалась в том, чтобы сделать нефрологическую помощь более доступной для населения за счет регионального перераспределения нефрологических служб и совместного ведения пациентов с ХБП специалистами первичного звена и нефрологами [37]. Интеграция профилактики ХБП в программы по НИЗ привела к снижению рисков развития заболеваний почек и ССЗ в общей популяции. Основным результатом стало снижение распространенности факторов риска, таких как низкая масса тела при рождении, курение и инфекционные заболевания. Возросла частота выявления сахарного диабета и достижения контроля глике-

мии, а также улучшились диагностика артериальной гипертензии, назначение нефропротективной терапии (с использованием иАПФ) и достижение контроля артериального давления [38]. Недавно Министерство здравоохранения и социальных служб США внедрило амбициозную программу, призванную снизить к 2030 году число американцев с тХПН на 25 %. Программа, получившая название Инициатива по улучшению здоровья почек американцев/Advancing American Kidney Health Initiative, включает ряд целей и критериев для оценки ее эффективности. Одна из целей – приложение усилий по профилактике, выявлению и торможению прогрессирования ХБП, в частности за счет устранения таких традиционных факторов риска, как сахарный диабет и артериальная гипертензия. Чтобы снизить риск развития почечной недостаточности, программа предусматривает усовершенствование системы наблюдения и исследований в области здравоохранения для выявления популяций риска и лиц с ранними стадиями ХБП, а также содействие внедрению основанных на доказательствах вмешательств по замедлению и приостановлению прогрессирования почечной недостаточности [39]. Действующие программы, например, Специальная программа по сахарному диабету у индейцев/Special Diabetes Program for Indians, представляет собой важную часть этой стратегии, обеспечивая командный подход к оказанию и управлению медицинской помощью. После ее внедрения частота развития обусловленной сахарным диабетом почечной недостаточности у американских индейцев за период с 2000 по 2015 год снизилась на 40 % [40].

Привлечение врачей первичного звена и других медицинских работников

Программы выявления и профилактики ХБП требуют значительных ресурсов – как человеческих, так и финансовых. Доступность этих ресурсов будет зависеть в первую очередь от лидирующего участия нефрологов [41]. Однако нефрологов для оказания помощи растущему числу пациентов с ХБП во всем мире недостаточно. Высказывалось предположение, что большинство пациентов с непрогрессирующими заболеваниями почек можно лечить без вмешательства нефролога, а направлять к нефрологу следует пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², быстрым снижением функции почек, персистирующей протеинурией, неконтролируемыми артериальной гипертензией или сахарным диабетом [42]. Было показано, что в результате обучения клиническая компетентность семейных врачей повышается, что способствует

сохранению функции почек у больных сахарным диабетом и ранней стадией поражения почек [43]. Практические врачи, прошедшие обучение, гораздо чаще используют иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и статины, чем врачи, не прошедшие образовательных курсов. Результаты лечения были сопоставимы с результатами, полученными у пациентов, которые наблюдались нефрологами [44]. Недавно была продемонстрирована роль специалистов первичного звена в реализации стратегий профилактики ХБП в странах с низким и средним доходом [45].

Дистанционное обучение становится все более популярным подходом к медицинскому образованию. В Мексике успешно внедрены электронные образовательные программы по профилактике и лечению НИЗ. К 2015 году более 5000 медицинских работников (в том числе не нефрологов) пройдут обучение с использованием электронной образовательной платформы [46].

Дефицит нефрологов – значение для профилактики

Во многих странах ресурсы для оказания нефрологической помощи остаются на критически низком уровне.

Даже в развитых западных странах нефрологов часто не хватает. В ряде европейских стран со сходной, преимущественно общественной системой здравоохранения, количество нефрологов существенно различалось. Этот показатель оказался самым высоким в Италии, Греции и Испании и самым низким – в Ирландии, Турции и Великобритании [47]. В США число нефрологов на 1000 пациентов с тХПН постепенно сокращается – с 18 в 1997 г. до 14 в 2010 г. [48]. В развивающихся странах ситуация гораздо хуже. Во многих странах к югу от Сахары (за исключением Нигерии, Судана, Кении и Южной Африки) число нефрологов составляет менее 10 на страну. Недостаточно также среднего медицинского персонала с нефрологической специализацией и диализных техников [49]. В Латинской Америке число нефрологов составляет 13,4 на 1 млн населения. Однако распределение между странами этого региона неравномерное: есть страны, в которых на 1 млн населения приходится <10 нефрологов (Гондурас – 2,1 на 1 млн населения; Гватемала – 3,3 на 1 млн населения; Никарагуа – 4,6 на 1 млн населения), и страны, в которых число нефрологов на 1 млн населения превышает 25 (Куба – 45,2 на 1 млн населения; Уругвай – 44,2 на 1 млн населения; Аргентина – 26,8 на 1 млн населения) [50].

Причин такого дефицита нефрологов много. Потенциальные факторы, обуславливающие существующие различия, включают растущее бремя ХБП, ограничение диапазона нефрологической практики за счет других специалистов, недостаточное планирование рабочих мест в одних странах по сравнению с другими и разработку новых моделей оказания медицинской помощи [48]. Новой стратегией стала успешная стипендиальная программа ISN. С момента ее внедрения в 1985 г. более 600 врачей из более чем 83 стран с низким и средним доходом прошли специальное обучение. В значительном числе случаев обучение по стипендии проводилось в отдельных развитых центрах в пределах региона проживания стипендиата. Согласно результатам недавно проведенного опроса, 85% опрошенных стипендиатов были вновь трудоустроены в учреждения по месту жительства [51, 52].

Междисциплинарный подход к профилактике

С 1994 г. консенсус Национального института здоровья/National Institute of Health поддерживает ранние медицинские вмешательства у пациентов с додиализными стадиями ХБП. Учитывая необходимость комплексной медицинской помощи при ХБП, с целью снижения заболеваемости и смертности на преддиализной и диализной стадии ХБП рекомендуется направлять пациентов к специалистам мультидисциплинарной команды, включающей нефролога, диетолога, медсестру, социального работника и медицинского психолога [53]. В Мексике мультидисциплинарная программа, реализуемая в соответствии с протоколом под руководством среднего медицинского персонала, продемонстрировала лучшие результаты по сохранению рСКФ и тенденцию к улучшению качества медицинской помощи пациентам с ХБП по сравнению с другими мультидисциплинарными клиническими программами в развитых странах. Кроме того, больше пациентов начали лечение диализом в плановом порядке, а некоторым была проведена преземптивная трансплантация почки. Для тех, кто не может получать диализную терапию или отказался от нее, в настоящее время внедряются программы паллиативной помощи [54]. Модели оказания медицинской помощи, обеспечивающие поддержку специалистов первичного звена или смежных медицинских работников, продемонстрировали большую эффективность в отношении замедления скорости прогрессирования почечной недостаточности по сравнению с моделями, в которых оказывалась только спе-

циализированная медицинская помощь. Будущие модели должны строиться с учетом причин ХБП, специфичных для конкретного региона, повышать качество диагностических методов, устанавливать алгоритмы направления пациентов и обеспечивать более качественную оценку клинической и экономической эффективности [55].

Дистанционные образовательные программы по профилактике и лечению ХБП с использованием электронных ресурсов

Наряду с необходимостью более активного продвижения и реализации «Профилактики» развития заболеваний почек и почечной недостаточности среди медицинских работников, большое значение имеет продвижение «Профилактики» с помощью образовательных программ для лиц, у которых существует риск развития заболеваний почек и почечной недостаточности, а также для всего населения в целом. Это поэтапный процесс: от повышения осведомленности, заинтересованности, участия и расширения прав и возможностей до партнерства. Как отмечалось выше, медицинская грамотность населения в целом низка. Осведомленность и представления о заболеваниях почек недостаточны. Образование – ключ к привлечению пациентов с заболеваниями почек. Это путь к самопомощи и медицинской помощи, ориентированной на пациента. A.S. Narva и соавт. показали, что образование пациентов ассоциировано с лучшими исходами [56]. Препятствия заключаются в сложности получения сведений о болезнях почек, низкой исходной информированности, ограниченной медицинской грамотности и способности к мышлению, ограниченном доступе к информации о ХБП и отсутствии готовности учиться. Новые подходы к обучению пациентов должны разрабатываться с учетом исследований, а основные усилия должны быть направлены на повышение качества. D. Schatel и соавт. продемонстрировали, что образовательные интернет-ресурсы, посвященные почкам, полезны пациентам для самопомощи [57]. В Интернете представлено огромное количество образовательных ресурсов. Представление о видах интернет-ресурсов, используемых пациентами с ХБП в настоящее время, может помочь медицинским специалистам, занимающимся заболеваниями почек, указать пациентам нужное направление. Важно, чтобы авторитетные медицинские организации обеспечили пользователям упрощенный доступ (предпочтительнее на национальном уровне) к медицинской информации на своих сайтах (Приложение 1). В настоящее время пациенты и

население в целом в качестве средства общения используют в основном Интернет: веб-сайты, веб-порталы и ряд социальных сетей, таких как Facebook или Twitter. Кроме того, на популярных мобильных устройствах существуют бесплатные приложения, предоставляющие информацию о болезнях почек. В Интернете недостатка в информации нет, проблема заключается в том, как эффективно и целенаправленно «проталкивать» важную медицинскую информацию и как облегчить пользователям поиск информации во время их попыток «вытянуть» актуальную и надежную информацию из Интернета. Важно, чтобы «проталкиваемая» медицинская информация была целенаправленной и точной, соответствовала конкретному состоянию (первичная, вторичная или третичная профилактика) и предлагалась правильно пользователю в правильное время. С помощью информационных технологий и информатики можно предоставить пациентам из групп высокого риска актуальную и целенаправленную информацию, соединяющую в себе сведения о диагнозе и назначенных препаратах. Привлечение ресурсов профессиональных сообществ и групп пациентов – крайне важный шаг к развитию партнерства между сообществами и расширению прав и возможностей пациентов в области профилактики. Дополнительные ресурсы могут быть предоставлены благотворительными организациями или получены за счет пожертвований.

ПРОФИЛАКТИКА, ПОВЫШЕНИЕ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ И УРОВНЯ ОБРАЗОВАНИЯ – СНОВА В ФОКУСЕ

С учетом настоятельной потребности в повышении уровня образования и осведомленности о профилактических мероприятиях мы предлагаем следующие цели для того, чтобы сосредоточиться на планах и действиях:

1. Расширение возможностей разработки и поддержки национальных компаний по информированию населения о профилактике заболеваний почек за счет увеличения медицинской грамотности.

2. Популяционные подходы к коррекции основных известных факторов риска заболеваний почек – контролю артериального давления и эффективному лечению ожирения и сахарного диабета.

3. Внедрение подхода ВОЗ «Удачные покупки», включающего скрининг групп риска развития ХБП, всеобщий доступ к необходимым методам ранней диагностики ХБП, доступность недорогих базисных технологий и необходимых лекарственных препаратов, а также перераспре-

деление обязанностей: переход от врачей к медицинским работникам первичного звена оказания медицинской помощи, чтобы эффективнее воздействовать на прогрессирование ХБП и проводить другие вторичные профилактические мероприятия.

В связи с этим девиз «Здоровые почки всем и везде» – это больше, чем слоган или попытка выдать желаемое за действительное. Это политический императив, который может быть успешно реализован, если политики, нефрологи и медицинские работники включают профилактику и первичную помощь при заболеваниях почек в контекст программ по обеспечению всеобщего доступа к медицинским услугам.

Приложение 1. Список интернет-ресурсов, содержащих информацию по обучению пациентов с ХБП

World Kidney Day

International Federation of Kidney Foundations.

International Society of Nephrology

США:

American Nephrology Nurse Association

American Association of Kidney Patients

America Renal Associates (Kidneyman: Patient Education Videos)

Kidney School by Medical Education Institute, INC.

National Kidney Disease Education Program

National Kidney Disease Education Program of National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

The National Kidney Disease Education Program

National Kidney Foundation

Канада:

The Kidney Foundation of Canada

Великобритания:

Kidney care UK

National Kidney Foundation

NHS England

Австралия:

Kidney Health Australia

The Australian Kidney Foundation

Другие:

National Kidney Foundation India

National Kidney Foundation Malaysia

National Kidney Foundation Singapore

New Mexico Kidney Foundation

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. International Society of Nephrology (2019). 2019 United Nations High Level Meeting on UHC: Moving Together to Build Kidney Health worldwide. Retrieved 20 July 2019. https://www.theisn.org/images/Advocacy_4_pager_2019_Final_WEB_page-bypage.pdf
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018;392(10159):2052–2090. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5
3. Essue BM, Laba TL, Knaul F et al. Economic burden of chronic ill health and injuries for households in low- and middle-income countries. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, et al., eds. *Disease Control Priorities Improving Health and Reducing Poverty*. 3 ed. Washington, DC: World Bank; 2018:121–143
4. Vanholder R, Annemans L, Brown E et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(7):393–409. doi: 10.1038/nrneph.2017.63
5. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011) 2017;7(2):71–87. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.003
6. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ* 2018;96(6):414–22D. doi: 10.2471/BLT.17.206441
7. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380(9844):807–814. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60572-8
8. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017;377(18):1765–1776. doi: 10.1056/NEJMra1700312
9. United Nations General Assembly. Political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases (2018) Retrieved from https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/73/L.2&Lang=E
10. Lopez AD, Williams TN, Levin A et al. Remembering the forgotten non-communicable diseases. *BMC Medicines* 2014;12(1):200. doi: 10.1186/s12916-014-0200-8
11. (CDC) Center for Disease Control and Prevention. "Picture of America" (www.cdc.gov/pictureofamerica). At a Glance – Executive Summary. 2017;2019
12. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR et al. Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3):522–535. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.019
13. Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019;73(3S1):A7–A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001
14. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *J Ren Nutr* 2017;27(2):75–77. doi: 10.1053/j.jrn.2017.01.001
15. Tantisattamo E, Dafoe DC, Reddy UG et al. Current Management of Acquired Solitary Kidney. *Kidney International Reports* 2019;4(9):1205–1218. doi: 10.1016/j.ekir.2019.07.001
16. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017;389(10075):1238–1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
17. Koppe L, Fouque D. The Role for Protein Restriction in Addition to Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in the Management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2019;73(2):248–257. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.016
18. Rifkin DE, Coca SG, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J Am Soc Nephrol* 2012;23(6):979–984. doi: 10.1681/ASN.2011121185
19. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367(25):2407–2418. doi: 10.1056/NEJMoa1205511
20. Verhave JC, Troyanov S, Mongeau F et al. Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:7139. doi: 10.2215/CJN.06550613
21. Chow KM, Szeto CC, Kwan B et al. Public lacks knowledge on chronic kidney disease: Telephone survey. *Hong Kong Med J* 2014;20:139–144
22. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KD-DC): Across-sectional study. *Lancet Glob Health* 2016;4:e307–319
23. Li PKT, Weening JJ, Dirks J et al. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease. *Kidney Int Suppl* 2005;(94):s2–7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09401.x
24. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: A position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007;50:169–180. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.06.013
25. Levey AS, Atkins R, Coresh J et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247–259. doi: 10.1038/sj.ki.5002343
26. Crowe E, Halpin D, Stevens P. Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1530. doi: 10.1136/bmj.a1530
27. Li PKT, Chow KM, Matsuo S et al. Asian Chronic Kidney Disease (CKD) Best Practice Recommendations – Positional Statements for Early Detection of CKD from Asian Forum for CKD Initiatives (AFCKDI). *Nephrology* 2011;16(7):633–641. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01503.x
28. Fink HA, Ishani A, Taylor BC et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2012;156:570–581
29. Li PKT, Ng JK, Cheng YL et al. Relatives In Silent Kidney disease Screening study (RISKS): a Chinese cohort study. *Nephrology* 2017;22(Suppl 4):35–42. doi: 10.1111/nep.13148
30. Samal L, Linder JA. The primary care perspective on routine urine dipstick screening to identify patients with albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(1):131–135. doi: 10.2215/CJN.12681211
31. George C, Mogueo A, Okpechi I et al. Chronic kidney disease in low-income to middle-income countries: the case for increased screening. *BMJ Glob Health* 2017;2(2):e000256. doi: 10.1136/bmjgh-2016-000256
32. Gonzalez-Quiroz M, Nitsch D, Hamilton S et al. DEGREE Study Steering Committee. Rationale and population-based prospective cohort protocol for the disadvantaged populations at risk of decline in eGFR (CO-DEGREE). *BMJ Open* 2019;9:e031169. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031169
33. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME et al. Screening for proteinuria in US adults: A cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003;290:3101–3114. doi: 10.1001/jama.290.23.3101
34. Go DS, Kim SH, Park J et al. Cost-utility analysis of the National Health Screening Program for chronic kidney disease in Korea. *Nephrology* 2019;24(1):56–64. doi: 10.1111/nep.13203
35. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014;63:789–797. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.012
36. Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology* 2010;15(Suppl.2):3–9. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01304.x
37. Almaguer M, Herrera R, Alfonso J et al. Primary health care strategies for the prevention of end-stage renal disease in

Cuba. *Kidney Int Suppl* 2005;97:S4–10. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09701.x

38. Alamaguer-Lopez M, Herrera-Valdez R, Diaz J, Rodriguez O. Integration of chronic kidney disease prevention into noncommunicable disease programs in Cuba. In G Garcia-Garcia, LY Agodoa, & KC Norris (Eds.), *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations 2017* (pp. 357–365). London: Elsevier Inc

39. US Department of Health and Human Services. Advancing American Kidney Health., 2019 accessed Sept 26, 2019 <https://aspe.hhs.gov/pdf-report/advancing-american-kidney-health>

40. US Department of Health and Human Services. The Special Diabetes Program for Indians. Estimates of Medicare savings., 2019. Accessed Sept 26, 2019 <https://aspe.hhs.gov/pdf-report/special-diabetes-program-indians-estimates-medicare-savings>

41. Bello AK, Nwankwo E, El Nahas AM. Prevention of chronic kidney disease: a global challenge. *Kidney Int Suppl* 2005;98:S11–17. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09802.x

42. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010;375(9722):1296–1309

43. Cortés-Sanabria L, Cabrera-Pivaral CE, Cueto-Manzano AM et al. Improving care of patients with diabetes and CKD: a pilot study for a cluster-randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2008;51(5):777–788. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.039

44. Martínez-Ramírez HR, Jalomo-Martínez B, Cortés-Sanabria L et al. Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):78–87. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.09.015

45. Cueto-Manzano AM, Martínez-Ramírez HR, Cortes-Sanabria L, Rojas-Campos E. CKD screening and prevention strategies in disadvantaged populations. The role of primary health care professionals. In G Garcia-Garcia, LY Agodoa, & KC Norris (Eds.), *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations 2017* (pp. 329–335). London: Elsevier, Inc

46. Tapia-Conyer R, Gallardo-Rincon H, Betancourt-Cravioto M. Chronic kidney disease in disadvantaged populations: Online educational programs for NCD prevention and treatment. In G Garcia-Garcia, LY Agodoa, & KC Norris (Eds.), *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. 2017 (pp. 337–345). London: Elsevier, Inc

47. Bello AK, Levin A, Manns BJ et al. Effective CKD care in European countries: challenges and opportunities for health policy. *Am J Kidney Dis* 2015;65(1):15–25. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.033

48. Sharif MU, Elsayed ME, Stack AG. The global nephrology workforce: emerging threats and potential solutions! *Clin Kidney J* 2016;9(1):11–22. doi: 10.1093/ckj/sfv111

49. Naicker S, Eastwood JB, Plange-Rhule J, Tutt RC. Shortage of healthcare workers in sub-Saharan Africa: a nephrological perspective. *Clin Nephrol* 2010;74(Suppl 1):S129–133

50. Cusumano AM, Rosa-Diez GJ, Gonzalez-Bedat MC. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. *World J Nephrol* 2016;5(5):389–397

51. Feehally J, Brusselmans A, Finkelstein FO et al. Improving global health: measuring the success of capacity building outreach programs: a view from the International Society of Nephrology. *Kidney Int Suppl* 2016;6(2):42–51. doi: 10.1016/j.kisu.2016.09.002

52. Harris DC, Dupuis S, Couser WG, Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int Suppl* 2012;2(3):275–278. doi: 10.1038/kisup.2012.32

53. Tisher CC, Basti CP, Bistrian BR et al. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1994;121(1):62–70

54. Garcia-Garcia G, Martinez-Castellanos Y, Renoirte-Lopez K et al. Multidisciplinary care for poor patients with chronic kidney disease in Mexico. *Kidney Int Suppl* 2013;3(2):178–183. doi: 10.1038/kisup.2013.9/

55. Stanifer JW, Von Isenburg M, Chertow GM, Anand S. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob Health* 2018; 3(2): e000728. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000728

56. Narva AS, Norton JM, Boulware LE. Educating Patients about CKD: The Path to Self-Management and Patient-Centered Care. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;7;11(4):694–703. doi: 10.2215/CJN.07680715

57. Schatell D. Web-based kidney education: supporting patient self-management. *Semin Dial* 2013;26(2):154–158. doi: 10.1111/sdi.12057

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Перевод с английского Е.С. Камышовой под редакцией Е.В. Захаровой.

Перевод осуществлен по инициативе РДО и одобрен организационным комитетом Всемирного Дня Почек.

Поступила в редакцию: 21.01.2020

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 21.01.2020

Accepted for publication: 31.01.2020

© Юрген Флэге, Шон Дж. Барбоур, Дэниел К. Каттран, Джонатан Дж. Хоган, Патрик Х. Начман, Сидней С.В. Танг, Джек Ф.М. Ветцелс, Майкл Чеунг, Дэвид К. Вилер, Вольфганг К. Винкелмайер и Брэд Х. Ровин, 2020
УДК 616.611-002-07-053.2(-41)

Статья переведена и опубликована с разрешения KDIGO. Оригинальная публикация (для цитирования): Floege J, Barbour SJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 (95): 268–280; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.018>

The article was translated and published by permission of KDIGO. Original publication (for citation): Floege J, Barbour SJ, Cattran DC et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019 (95): 268–280; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.10.018>

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-22-41

Юрген Флэге^{1}, Шон Дж. Барбоур^{2,3,4}, Дэниел К. Каттран⁵,
Джонатан Дж. Хоган⁶, Патрик Х. Начман⁷, Сидней С.В. Танг⁸,
Джек Ф.М. Ветцелс⁹, Майкл Чеунг¹⁰, Дэвид К. Вилер¹¹,
Вольфганг К. Винкелмайер¹² и Брэд Х. Ровин¹³ участникам конференции¹⁴*

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ИТОГИ СОГЛАСИТЕЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). ЧАСТЬ 1

¹ Отделение нефрологии, Рейнско-Вестфальский технический университет г. Аахена, Аахен, Германия; ² Региональное Почечное Агентство Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада; ³ Отделение Нефрологии, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада; ⁴ Центр оценки здоровья и результатов исследований, Больница Св. Павла, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада; ⁵ Главный научно-исследовательский институт Торонто, Университетская сеть здравоохранения, Торонто, Онтарио, Канада; ⁶ Отделение Нефрологии, Университет Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, США; ⁷ Отделение болезней почек и гипертензии, Университет Миннесоты, Миннеаполис, Миннесота, США; ⁸ Кафедра Медицины, Университет Гонконга, Больница имени Королевы Марии, Гонконг, Китай; ⁹ Кафедра Нефрологии, Университетский медицинский центр Radboud, Неймеген, Нидерланды; ¹⁰ KDIGO, Брюссель, Бельгия; ¹¹ Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания; ¹² Сельцманский институт здоровья почек, Секция Нефрологии, Кафедра медицины, Медицинский колледж Бэйлор, Хьюстон, Техас, США; и ¹³ Отделение Нефрологии, Университет штата Огайо, медицинский центр Уэкснер, Колумбия, Огайо, США. ¹⁴ список других участников Конференции представлен в Приложении

РЕФЕРАТ

По инициативе Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) в ноябре 2017 года была организована конференция по противоречивым вопросам в ведении гломерулярных болезней. Работа конференции была сфокусирована на рекомендациях KDIGO 2012 года и преследовала цель – определить новые моменты в понимании номенклатуры, патогенеза, диагностики и, в частности, лечения гломерулярной патологии. Участники пришли к консенсусу в том, что большинство основных рекомендаций, в особенности касающихся лечения, должны быть пересмотрены соответствующей рабочей группой. Данная часть отчета охватывает общие принципы ведения гломерулярных болезней, IgA-нефропатии и мембранозной нефропатии.

Ключевые слова: гипертензия, IgA-нефропатия, KDIGO, биопсия почки, мембранозная нефропатия, протеинурия

Jürgen Floege^{1}, Sean J. Barbour^{2,3,4}, Daniel C. Cattran⁵, Jonathan J. Hogan⁶,
Patrick H. Nachman⁷, Sydney C.W. Tang⁸, Jack F.M. Wetzels⁹,
Michael Cheung¹⁰, David C. Wheeler¹¹, Wolfgang C. Winkelmayer¹²
and Brad H. Rovin¹³; for Conference Participants¹⁴*

MANAGEMENT AND TREATMENT OF GLOMERULAR DISEASES (PART 1): CONCLUSIONS FROM A KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CONTROVERSIES CONFERENCE

¹ Division of Nephrology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule University of Aachen, Aachen, Germany; ² British Columbia Provincial Renal Agency, Vancouver, British Columbia, Canada; ³ Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; ⁴ Centre for Health Evaluation and Outcomes Research, St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada; ⁵ Toronto General Research

*Юрген Флэге, Подразделение Нефрологии и клинической Иммунологии, Рейнско-Вестфальского технического университета Аахена, Пауэлсштрассе 30, 52057 Аахен, Германия. E-mail: jfloege@ukaachen.de, или Брэд Х. Ровин, Подразделение Нефрологии, Университет штата Огайо, медицинский центр Уэкснер, 12-я Вест-Авеню, 395, первый этаж, Колумбуя, Огайо 43210, США. E-mail: rovin.1@osu.edu.

* Jürgen Floege, Division of Nephrology and Clinical Immunology, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule University of Aachen, Pauwelsstrasse 30, 52057 Aachen, Germany. E-mail: jfloege@ukaachen.de, or Brad H. Rovin, Division of Nephrology, The Ohio State University, Wexner Medical Center, 395 West 12th Avenue, Ground Floor, Columbus, Ohio 43210, USA. E-mail: rovin.1@osu.edu

Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; ⁶Division of Nephrology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ⁷Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA; ⁸Department of Medicine, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China; ⁹Department of Nephrology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ¹⁰KDIGO, Brussels, Belgium; ¹¹University College London, London, UK; ¹²Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; and ¹³Division of Nephrology, The Ohio State University, Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA. ¹⁴See Appendix for list of other Conference Participants

ABSTRACT

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) initiative organized a Controversies Conference on glomerular diseases in November 2017. The conference focused on the 2012 KDIGO guideline with the aim of identifying new insights into nomenclature, pathogenesis, diagnostic work-up, and, in particular, therapy of glomerular diseases since the guideline's publication. It was the consensus of the group that most guideline recommendations, in particular those dealing with therapy, will need to be revisited by the guideline-updating Work Group. This report covers general management of glomerular disease, IgA nephropathy, and membranous nephropathy.

Keywords: hypertension; IgA nephropathy; KDIGO; kidney biopsy; membranous nephropathy; proteinuria

Для цитирования: Юрген Флёге*, Шон Дж. Барбоур, Дэниел К. Каттран, Джонатан Дж. Хоган, Патрик Х. Начман, Сидней С.В. Танг, Джек Ф.М. Ветцелс, Майкл Чеунг, Дэвид К. Вилер, Вольфганг К. Винкелмайер и Брэд Х. Ровин участникам конференции Принципы ведения гломерулярных болезней: итоги согласительной конференции kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). Часть 1. *Нефрология* 2020; 24(2):22-41. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-22-41

For citation: Jürgen Floege, Sean J. Barbour, Daniel C. Catran, Jonathan J. Hogan, Patrick H. Nachman, Sydney C.W. Tang, Jack F.M. Wetzels, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayr and Brad H. Rovin; for Conference Participants Management and treatment of glomerular diseases (Part 1): conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):22-41. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-22-41

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) инициировала издание первой версии рекомендации по гломерулярным болезням в 2012 году [1]. Учитывая огромный прогресс в понимании патогенеза гломерулярных болезней, выявления новых диагностических биомаркёров и новых методов лечения, около 100 специалистов из различных областей (нефрологии, патологии, ревматологии, педиатрии) и организаций (образовательных учреждений, представителей фармацевтической индустрии) приняли участие в конференции 17–19 ноября 2017 года. Пленарные заседания и обсуждения в небольших группах в ходе конференции преследовали цель прийти к консенсусу и обозначить противоречия в отношении номенклатуры, принципов диагностики и ведения гломерулярных болезней, определить направления будущих исследований и, в частности, критически оценить существующие рекомендации.

Первая из двух публикаций посвящена основным принципам ведения гломерулярных болезней, а также двум распространённым формам гломерулонефрита (ГН) – IgA-нефропатии (IgAN) и мембранозной нефропатии (МН). Первичные подоцитопатии, комплемент-опосредованные болезни почек, волчаночный нефрит, поражение почек при АНЦА-ассоциированном васкулите и моноклональная гаммапатия ренального значения будут освещены во второй публикации. Данные сообщения по итогам конференции будут лежать в основе будущих рекомендаций, процесс работы над обновлением которых был начат в августе 2018 года.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В этом разделе будут рассмотрены новые концепции и спорные моменты в общих принципах ведения гломерулярных болезней. Специфичные для конкретной гломерулярной патологии вопросы и имеющиеся исключения из основных принципов ведения будут обсуждены в соответствующих разделах. Дополнительные всеобъемлющие принципы ведения гломерулярных болезней представлены во второй главе клинических рекомендаций KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis 2012 года [1].

Биопсия почки

Биопсия почки является основным методом диагностики гломерулярной патологии [2, 3]. При очень немногих и определённых обстоятельствах, таких как детский стероидчувствительный нефротический синдром, диагностика и лечение возможны без проведения нефробиопсии почки. Во взрослой практике такой подход применяется редко, но может рассматриваться в отдельных случаях, например, в случае наличия у пациента нормальной функции почек, острого начала нефротического синдрома и положительных антител (АТ) к рецептору фосфолипазы А2 (РФЛА2), что в совокупности указывает на диагноз МН. Лечение может быть начато без биопсии, если такие пациенты имеют высокий риск осложнений в результате процедуры, но следует принимать во внимание возможность иного диагноза [4, 5].

Морфологический анализ почечной ткани также важен для оценки степени гистологической

активности и выраженности хронических изменений, выявления неожиданных проявлений, таких как интерстициальный нефрит, острое повреждение почек, полулуния и других факторов, которые могут повлиять на тактику ведения.

Результаты биопсии почки должны быть интерпретированы в контексте этнической принадлежности, возраста, наличия/отсутствия гипертонии – факторов, которые могут объяснить фоновые гистологические изменения. Например, понимание «нормальной» выраженности фокально-сегментарного гломерулосклероза для конкретной возрастной группы в популяции может позволить лучше оценить степень гломерулярной патологии в отдельном случае [6]. Необходим также учет других модифицирующих факторов, таких как этническая принадлежность.

Значение морфологического исследования, вероятно, существенно возрастет в ближайшее время. Вполне вероятно, что применение более системного подхода к оценке нефробиопсии повысит ее ценность, поскольку больше важной информации для диагностики, прогноза и лечения станет доступной. Например, во всех клинических исследованиях неудачи лечения объясняются индивидуальными различиями молекулярных механизмов прогрессирования болезни при схожих гистопатологических изменениях. Для разработки таргетной терапии необходимо выявление этих путей, что требует скорее прицельного изучения механизмов, действующих на тканевом уровне, чем только оценки стандартных гистологических изменений. Это также относится к новому понятию иммунологической ремиссии против клинической ремиссии [5, 7, 8].

Необходимость электронной микроскопии каждого нефробиопата остается спорной. Это может быть решающим в некоторых случаях, например, при дифференциальной диагностике иммунологически опосредованного и адаптивного вариантов фокально-сегментарного гломерулосклероза [9]. Применение электронной микроскопии повсеместно затруднительно, но это может быть выполнено путем отправки небольшого количества ткани в специализированную лабораторию в случаях, когда ультраструктурный анализ может быть критичен для диагноза и тактики ведения.

Оценка функции почек

Протеинурия. Большинство гломерулярных патологий ассоциировано со значимой протеинурией. Хотя для оценки протеинурии обычно используют соотношение альбумин/креатинин или белок/креатинин (БКр) в образцах мочи, последние данные говорят о плохом соответствии между

этим соотношением и суточной протеинурией [10]. Соотношения альбумин/креатинин и БКр полезны в общей клинической практике, но они недостаточно точны, когда необходимо принять решение о применении препаратов высокого риска при небольших изменениях протеинурии [11, 12]. В таких случаях необходимо оценивать суточную протеинурию или БКр. Важно отметить, что БКр, определенное в суточной моче, собранной как минимум на 50 %, достаточно точно отражает суточную протеинурию [13].

У маленьких детей суточный сбор мочи часто невозможен, и соотношение БКр является предпочтительным методом оценки протеинурии. Контроль уровня альбумина плазмы крови у пациентов с нефротическим синдромом также представляет собой ценный инструмент для косвенной оценки степени протеинурии.

Оценка СКФ. Золотым стандартом оценки экскреторной функции почек остаётся инулин или изотопные методы оценки клиренса, но они дорогие и требуют компетентности оператора. В настоящее время разрабатываются новые точные методы измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [14], хотя вместо этого часто используют уравнение Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration's (CKD-EPI) [15]. Для детей также были разработаны формулы [16, 17]. Тем не менее уравнения расчетной СКФ (pСКФ) были валидизированы для отдельных гломерулярных патологий и популяций больных. Также для оценки СКФ у пациента с высоким уровнем протеинурии в большинстве исследований применяют оценку клиренса креатинина в суточной моче. Ошибки, связанные со сбором мочи и лабораторными измерениями, могут привести к неточной оценке СКФ в 50% случаев [18–20]. Точность этих методов может быть частично компенсирована частыми повторными измерениями и использованием метода коррекции данных [21]. Простой, надежный и недорогой биомаркер функции почек все еще отсутствует.

Гематурия. Макро- и микрогематурия ассоциированы почти со всеми гломерулярными патологиями, а выявление эритроцитарных цилиндров может явиться ключом к диагностике гломерулонефрита, например IgAN. Качественный рутинный тест в виде тест-полоски может указать на наличие или отсутствие микрогематурии, но количественная оценка гематурии имеет существенные ограничения, включая время между сбором и исследованием, концентрацию мочи, подготовку осадка мочи, pH мочи и оценку исследователем.

Тем не менее исчезновение гематурии связано с полной клинической ремиссией, что может иметь значение в оценке активности таких заболеваний, как IgAN и АНЦА-вакулит [22, 23].

Оценка исхода. Регулирующие органы пока что проводят одобрение препаратов для лечения ГН на основании классических результатов – достижения полной ремиссии по протеинурии как положительного результата и развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) (или снижения рСКФ на 50%) и/или смертности как отрицательного результата. Недавнее сотрудничество между Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA), фармацевтической промышленностью и представителями нефрологических сообществ под эгидой Kidney Health Initiative (инициатива по здоровью почек) привело к разработке альтернативных суррогатных конечных точек для одобрения лекарственных средств. В ходе первой встречи по этому вопросу принято решение разрешить применение в качестве конечной точки снижение рСКФ на 40% с оговоркой, что более ранние конечные точки необходимы в случаях редких болезней [24]. По недавним данным в США при МН полная ремиссия может быть применима в качестве суррогатной конечной точки, а частичная ремиссия – как основание для одобрения препарата при ускоренной программе одобрения [25]. Оба исхода подтверждены статистическими методами, что позволяет применять и оценку частичной ремиссии протеинурии, основываясь на ее продолжительности у отдельных пациентов [26]. Инициативная группа по здоровью почек в настоящее время изучает суррогатные конечные точки при IgAN и волчаночном нефрите.

Перспективы в отношении функции почек. Концепция бесперспективности может иметь решающее значение для ведения пациентов. Это «точка невозврата» обычно определяется как низ-

кая рСКФ, часто < 30 мл/мин/1,73 м² и/или высокая степень необратимых хронических изменений при морфологическом исследовании почечной ткани [1]. Неинвазивная оценка хронических изменений почечной паренхимы/фиброза не готова к клиническому применению [27]. В настоящее время для оценки перспектив в отношении функции почек скорость ее изменения, вероятно, более важна, чем единичное измерение рСКФ. Кроме того, при оценке перспективы должны учитываться возраст и общее состояние здоровья.

Вопрос о бесперспективности также рассматривается в клинических исследованиях. Критерии бесперспективности часто используются для исключения пациентов из клинических испытаний на основании того, что у таких пациентов риск превысит пользу. Поэтому многие пациенты упускают возможность участвовать в исследованиях, усложняя достижение размера выборки и обобщаемость результатов. Полезным может оказаться привлечение пациентов при определении соответствий для клинического исследования. Если лечащий врач считает целесообразным рассмотреть участие пациента в клиническом испытании и пациент полностью информирован, можно было бы рассматривать такого пациента как кандидата, если критерии бесперспективности были бы менее жесткими. Этой концепции придерживаются в клинической практике. Привлечение пациентов может стать обоснованным, так как становится доступным лечение, ассоциированное с низким риском, что, однако, является спорным моментом.

Качество жизни и качество здоровья

Качество жизни и качество здоровья – важные компоненты для определения необходимости лечения, которые все больше используют регулирующие органы для оценки общей ценности нового вида терапии [1]. При гломерулярных болезнях разрабатываются исходы, связанные с пациентом,

Таблица 1 / Table 1

Известные и новые факторы риска прогрессирования болезни почек **Established and emerging risk factors for progression of kidney disease**

Факторы риска прогрессирующего снижения СКФ	Новые факторы риска прогрессирующего снижения СКФ
Персистирующая протеинурия	Недоношенность (низкая масса тела при рождении) и другие причины низкого числа нефронов [29]
Плохой контроль гипертензии	Малая продолжительность сна и другие связанные с этим состояния (например, синдром беспокойных ног, ночное апноэ) [30]
Плохой контроль сахарного диабета	Ожирение [31–33]
Курение	Пол? [34]
Значимая сердечно-сосудистая патология	
Применение нефротоксичных препаратов	

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

и способы их оценки, но стандартов в клинических рекомендациях пока нет.

Другие определяющие факторы прогрессирования болезни почек

В дополнение к хорошо установленным факторам прогрессирования, таким как персистирующая протеинурия, плохо контролируемая гипертония, диабет, курение или сердечно-сосудистые заболевания [28], новые данные подтверждают, что недоношенность оказывает влияние на количество нефронов и потенциально ограничивает почечный резерв, увеличивая риск прогрессирования гломерулярных болезней (таблица 1) [29]. Это может быть легко установлено на основании массы тела при рождении. Значение недоношенности при конкретном заболевании почек обсуждается, но это может быть важной информацией, способной повлиять на лечение и прогноз.

Другой недавно выявленный фактор риска для здоровья – это гигиена сна. По данным Национальной программы проверки здоровья и питания в популяции больных с хронической болезнью почек (ХБП), короткая продолжительность сна и другие связанные расстройства (например, синдром беспокойных ног, ночное апноэ) ассоциированы с сердечно-сосудистой и общей смертностью. Экстраполяция этих данных на популяцию больных с гломерулярной патологией представляется уместной, так как модификация этого фактора может быть применена у всех пациентов [30].

Снижение массы тела у пациентов с ожирением может дать позитивный эффект при гломерулярных болезнях [31–33]. Небольшие исследования, изучающие диету и бариатрические методы лечения, показали положительные отдаленные результаты. Снижение массы тела и оптимизация времени сна представляются возможными дополнениями к стандартным подходам лечения, а являясь экономичными, широко применимыми, способствуют вовлечению пациентов в лечение.

Пол – другой аспект, который часто считают важным при стратификации риска при гломерулярных болезнях. Последние данные, однако, показывают, что различные темпы прогрессирования заболевания в большей степени связаны с гистологической категорией, артериальным давлением (АД) и тяжестью протеинурии, чем полом [34].

Генетическое тестирование при болезнях почек

Развитие генетического тестирования произошло достаточно быстро, а значение метода существенно расширилось и включает не только подтверждение клинического диагноза, но также

установление форм наследования, дифференциальный диагноз гетерогенных состояний, определение подходящего лечения, направление решения о планировании семьи и определение причины необъясненных семейных заболеваний почек. Также ожидается, что генетические методы будут использоваться для выявления факторов риска предрасположенности и прогрессирования. В настоящее время стоимость и нечеткие клинические схемы применения ограничивают использование генетического тестирования [35, 36].

Ведение осложнений гломерулярных болезней

Гипертензия. Контроль артериальной гипертензии остается критичным при ведении пациентов с ГН. Несмотря на то, что некоторые противоречия в отношении целевого уровня АД остаются, данные подтверждают целевое значение АД 125/75 мм рт. ст. для пациентов с ГН и протеинурией > 1 г/сут. Критически важным для ведения резистентной артериальной гипертензии является тщательный анализ потребления натрия с пищей. Обучение пациентов правильной интерпретации состава пищевых продуктов по продовольственным этикеткам и обеспечение обратной связи путём оценки потребления натрия по суточной экскреции натрия в моче, безусловно, являются эффективными методами [37, 38]. Ограничение потребления натрия не только снижает АД, но и может усиливать антипротеинурические эффекты блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В настоящее время Институт медицины рекомендует ограничивать потребление натрия до <1500 мг/сут (65 ммоль/д), что на 50–75% меньше среднего северо-американского потребления. Нет достоверных данных об оптимальном ограничении натрия у детей.

Снижение протеинурии. Снижение протеинурии остается целью терапии при практически всех гломерулярных патологиях. Главный подход – блокада РАС. Основным спорным обсуждаемым моментом является применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента/блокатора рецептора ангиотензина в качестве монотерапии, в виде двойной терапии и/или в комбинации с антагонистом альдостерона. Ранее риск гиперкалиемии и острого повреждения почек (ОПП) перевешивал преимущество двойной терапии, но последние исследования показывают, что при тщательном мониторинге комбинированная терапия может быть безопасной [39]. Тем не менее, преимущество двойной блокады РАС при ГН с высоким уровнем протеинурии остается неуточненным [39]. Практический подход для уменьшения рисков осложнений блокады РАС, в частности

ОПП, заключается в предоставление пациенту «инструкций» о необходимости отменить препарат или уменьшить дозу в случае дегидратации вследствие возникших рвоты или диареи.

Блокаторы альдостерона снижают сердечно-сосудистую смертность у пациентов с сердечной недостаточностью, а также снижают альбуминурию [40–42]. Тем не менее, абсолютное соотношение риска и пользы в отношении блокаторов альдостерона при ГН остается неясным.

Ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) могут открыть новую стратегию в снижении протеинурии. Однако в недавнем исследовании краткосрочное лечение ингибитором SGLT2 дапаглифлозином не привело к модификации гемодинамической функции почек или уменьшению протеинурии у больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом без диабета, возможно, в связи с подавлением почечной экспрессии SGLT2 [43]. Несколько крупных исследований в настоящее время исследуют ингибиторы SGLT2 при ХБП без диабета (например, Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином [EMPA-KIDNEY], NCT03594110; Эффекты Дапаглифлозин у пациентов с протеинурией и без диабета [DIAMOND], NCT03190694; Исследование оценки эффекта Дапаглифлозина на почечные исходы и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ХБП [Dapa-CKD], NCT03036150).

Гиперлипидемия. Для пациентов с ХБП, включая пациентов с ГН, характерны высокие темпы прогрессирования сосудистых заболеваний, а последние данные говорят о том, что прогрессирование сосудистого поражения при одних формах ГН происходит быстрее, чем при других [44, 45]. Традиционно для лечения гиперлипидемии применяют статины, что является эффективным, однако, целевые значения трудно достижимы, особенно в новую эру очень низкого целевого уровня липопротеинов низкой плотности. Новые мощные агенты, такие как ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (например, эволокумаб, алирокумаб), требуют изучения в популяции больных с ГН [46]. Доказательность эффективности гиполипидемической терапии у детей имеет низкую степень, но требует дальнейшего анализа, учитывая отсроченность эффекта [47]. В отличие от эффекта статинов при сердечно-сосудистых болезнях почечные эффекты установлены не окончательно [48].

Гиперкоагуляция. Что касается соотношения риска и пользы антикоагулянтной профилактики у пациентов с нефротическим синдромом, осо-

бенно перенесшими тромботические события, помощь в решении вопроса доступна онлайн, в частности для пациентов с МН (www.med.unc.edu/gntools) [49, 50]. Безопасность применения пероральных антикоагулянтов не варфаринового ряда была продемонстрирована только для пациентов с рСКФ >30 мл/мин/1,73 м². Эффекты более тяжелых стадий ХБП и протеинурии на метаболизм пероральных антикоагулянтов требуют дальнейшего изучения [51].

Риск инфекций. Существует риск инфекционных осложнений при применении большинства препаратов, используемых для лечения гломерулярных патологий, в том числе обычных инфекций, в частности пневмоний, но также и более специфических инфекционных осложнений, таких как реактивация вируса гепатита В во время иммуносупрессивной терапии [52] или инфекций, характерных для отдельных регионов, например, пневмоцистные инфекции у китайских пациентов [12]. Таким образом, антимикробная профилактика должна соответствовать региональной практике. Специфичные инфекции характерны для определенных препаратов, например, заражение капсулированными организмами при лечении ингибитором комплемента экулизумабом. Все пациенты, которым планируют назначить эту терапию, как минимум за 2 нед до начала лечения должны получить вакцинацию против менингококка с многокомпонентной вакциной серологической группы В [1, 53]. Это может стать более актуальным для пациентов с ГН в связи с изучением эффекта экулизумаба при С3-нефропатии и IgAN.

В общей перспективе следует также учитывать риск эндемичных для географического региона инфекций, таких как туберкулез, гепатит В и паразитарные заболевания.

Будущие исследования

Важные области будущих исследований, кроме упомянутых ранее, включают разработку более совершенных и быстрых методов оценки СКФ, протеинурии, а также рисков. Крайне существенным представляется всестороннее сотрудничество между патологами, фармацевтами, медсестрами и клиницистами [54]. Ускорение разработки новых лекарственных средств в совокупности с более совершенными клиническими испытаниями является критичным для достижения оптимального эффекта. Например, методы кластерного и адаптивного дизайна могут сократить время исследования, уменьшить размер выборки и ускорить разработку препарата [54, 55].

Гломерулярные болезни являются редкими,

приводят к увеличению процента ТПН в популяции, но могут быть подвергнуты эффективному лечению. Большинство гломерулярных патологий характеризуются медленным прогрессирующим течением, и для достижения итоговой цели необходимо больше специализированных по ГН центров, позволивших бы формировать необходимый для клинического исследования размер выборки. Наличие главного центра по ГН (хаба), связанного с несколькими региональными отделениями (сеть), – эффективный дизайн для обеспечения связи с группами по защите интересов пациентов и обмена важной информацией между реестрами/биобанками [56, 57]. Кроме того, эксперты по гломерулярным болезням, группы по защите интересов пациентов и фармацевтическая промышленность должны взаимодействовать на всех этапах развития с целью улучшения исследовательских стратегий, определения лучших дизайнов исследований и помощи в их реализации.

IGA-НЕФРОПАТИЯ

Патогенез

Стали известны новые данные относительно патогенеза IgAN (рис. 1) [58]:

- Недостаточно О-галактозилированный IgA1, продуцируемый на поверхности слизистых оболочек, и его повышенный уровень в сыворотке крови при IgAN, вероятно, отражают дефект иммунной системы [59]. Недостаточно О-галактозилированный IgA1 и циркулирующие аутоантитела к галактозо-дефицитным IgA1 являются предикторами прогрессирования [60], но их прогностическая ценность или роль в мониторинге болезни не были достаточно протестированы, особенно в сочетании с такими известными факторами, как АД, рСКФ, протеинурия или **MEST-C score** – мезангиальная (М), эндокapиллярная гиперклеточность (Е), сегментарный склероз (S), интерстициальный фиброз/тубулярная атрофия (Т), полулуния (С) (см. Биомаркеры и предикторы прогноза). Аналогично при использовании нового анализа на основе антител уровни недостаточно О-галактозилированных IgA1 в сыворотке крови не были достаточно избирательны, чтобы оправдать их использование в качестве диагностического или прогностического инструмента [61]. Недавний полигеномный поиск ассоциаций при IgAN идентифицировал генные локусы предрасположенности, отвечающие за иммунную систему слизистой оболочки кишечника [62]. В подтверждение – исследование NEFIGAN («Эффект Нефекона у пациентов с первичной

IgA-нефропатией на риск развития терминальной стадии почечной недостаточности», Effect of Nefecon in Patients With Primary IgANephropathy at Risk of Developing End-stage Renal Disease), в котором будесонид направленного высвобождения в дистальном отделе подвздошной кишки снижал протеинурию у пациентов с IgAN спустя 9 мес лечения [63]. В настоящее время проводится подтверждающее исследование третьей фазы.

- Активация врожденного иммунного ответа в слизистых оболочках путем взаимодействия Toll-подобных рецепторов (TLR) с микробами и другими патогенными сигналами и их передача через В-клеточные факторы выживания, В-клеточный активирующий фактор (BAFF) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL), являются критическими событиями, регулирующими иммунитет слизистой оболочки, и мишенями для терапевтического эффекта гидроксихлорокина или ингибиторов BAFF/APRIL [64–66].

- Гломерулярное повреждение при IgA-нефропатии связано с активацией системы комплемента [67, 68]. Это подтверждается генетическим картированием и клиническими сообщениями об эффективности экулизумаба при лечении IgAN с полулуниями [68–70]. Моноклональные антитела против маннан-связывающей лектин-ассоциированной сериновой протеазы 2, основного фермента, участвующего в запуске лектинового пути активации комплемента, показали антипротеинурический эффект у 4 пациентов с IgAN; в настоящее время проходит третья фаза клинического исследования [71]. Хотя понимание этих патогенетических механизмов привело к развитию новых методов лечения, необходимы более долгосрочные исследования, после чего эти виды терапии могут быть включены в клинические рекомендации.

Биомаркеры и предикторы прогноза

Система оценки MEST для IgAN предоставила первую возможность использовать данные морфологии для прогнозирования почечного исхода независимо от протеинурии, АД и рСКФ [72, 73]. Европейское исследование по Валидации Оксфордской классификации IgAN подтвердило связь M1, S1 и T1/2 с почечными исходами, как и связь M1 и E1 с последующим увеличением протеинурии [74]. У детей шкала MEST демонстрировала более высокую распространенность пролиферативных повреждений в сравнении со склеротическими [74]. Когда шкала MEST у взрослых была объединена с рСКФ, протеинурией и уровнем АД на момент биопсии, оказалось возможным предсказать почечный исход с той же точностью, как

и на основе клинических данных, полученных в течение 2 лет наблюдения и, таким образом, шкала MEST позволила стратифицировать риск в более ранний момент времени [75]. Крупный анализ пациентов с IgAN продемонстрировал, что клеточные и фиброзно-клеточные полулуния были независимо связаны с более высоким риском про-

грессии заболевания, особенно у больных, не получивших иммуносупрессивную терапию (ИСТ) [76]. Кроме того, наличие более 25% полулуний было ассоциировано с повышенным риском неблагоприятного почечного исхода даже у пациентов, получивших ИСТ, хотя эти данные были основаны на небольших подгруппах, и результа-

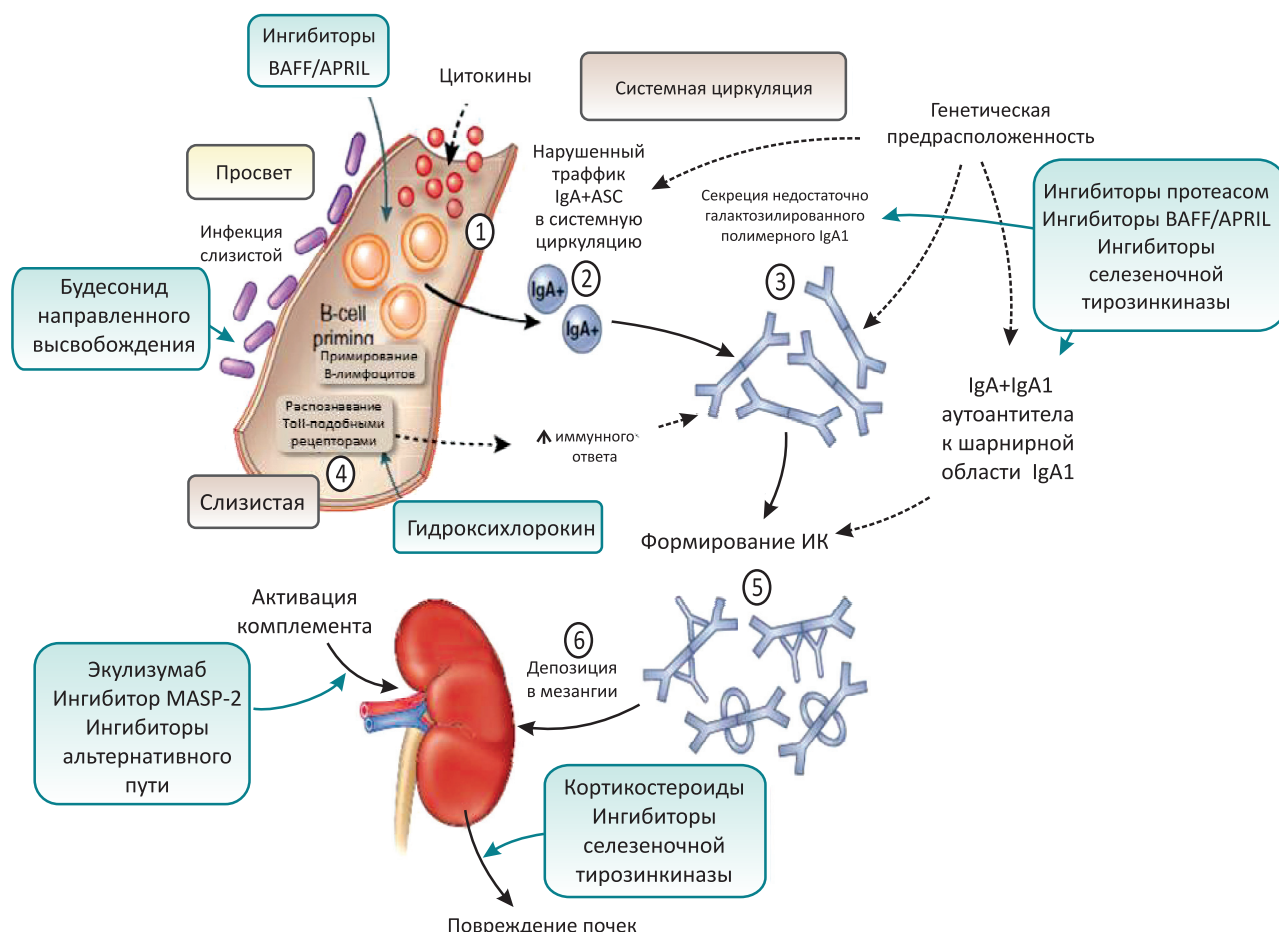


Рисунок 1. Патогенез IgA-нефропатии (IgAN) и потенциальные терапевтические точки воздействия.

Figure 1. Proposed pathogenesis of IgA nephropathy (IgAN) and potential therapeutic targets.

(1) Инфекционный процесс в слизистых приводит к примированию наивного В-лимфоцита (активации после первичного распознавания специфического антигена), который в последующем становится антитело-секретирующей клеткой (antibody-secreting cells, ASCs) и начинает синтезировать иммуноглобулин IgA. Это происходит как Т-клеточно-зависимым путем (опосредуется цитокинами), так и независимым от Т-клеток, через распознавание Toll-подобными рецепторами.

(2) Некоторые IgA-секретирующие клетки в ходе траффика лимфоцитов ошибочно направляются в системную циркуляцию.

(3) Такие ошибочно покинувшие слизистую оболочку IgA-секретирующие клетки занимают место в других органах лимфатической системы и начинают секретировать нормальный для слизистых оболочек (недостаточно галактозилированный и полимерный) IgA1 в системную циркуляцию.

(4) Секреция IgA1 перемещенными из слизистых ASC увеличивается при связывании Toll-подобного рецептора с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами слизистых оболочек, которые попадают в системную циркуляцию.

(5) В системной циркуляции образуются иммунные комплексы с IgA1. Недостаточно галактозилированные полимерные молекулы IgA1 являются субстратом для формирования иммунных комплексов и связываются с IgA- и IgG-аутоантителами, взаимодействующими с неопептидами шарнирного региона в недостаточно галактозилированной молекуле IgA1.

(6) Иммунные комплексы с IgA1 депонируются в мезангии в результате как застревания в мезангии, так и повышенной аффинности недостаточно IgA1 к компонентам внеклеточного матрикса. Депозиция иммунных комплексов запускает несколько патологических механизмов, включая активацию комплемента через маннозсвязывающий лектин и другие, что приводит к гломерулярному повреждению и склерозированию тубулоинтерстиция.

ИК – иммунные комплексы; APRIL, a proliferation-inducing ligand – лиганд, индуцирующий пролиферацию; ASCs, antibody-secreting cells – антитело-секретирующая клетка; BAFF, B-cell activating factor – фактор, активирующий В-лимфоциты; MASP-2, mannabinding lectin-associated serine protease-2 – Маннан-связывающая лектин-ассоциированная сериновая протеаза 2. Адаптировано с разрешения по Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA-nephropathy. Kidney Int. 2012;81:833–843 [58].

ты не были одинаковы в отношении всех оцениваемых исходов [76]. Базируясь на этом исследовании, MEST сейчас включает шкалу C от 1 до 2 (полулуния <25 % или >25 % соответственно). Важно, что шкала MEST-C была разработана для прогнозирования почечных исходов, а не для модификации лечения или прогнозирования ответа на терапию. В то же время, данные наблюдений предполагают, что E1 и полулуния могут иметь разное прогностическое значение у пациентов, получивших лечение, в сравнении с таковыми без терапии, а эффект стероидов может отличаться у пациентов с M1 или S1, но в настоящее время недостаточно данных о том, что решение об ИСТ должно быть основано на гистологических параметрах [72, 76–78]. Основным ограничением является отсутствие утвержденной модели прогнозирования риска, которая позволяла бы интегрировать гистологию с клиническими предикторами для установления точного индивидуального прогноза.

Новые биомаркеры необходимы в будущем в качестве более точных предикторов почечного прогноза при IgAN. Гломерулярное отложение C4d может стать маркером неблагоприятного прогноза [79], однако этот показатель требует валидации перед тем как рекомендовать его применение в рутинной практике. Небольшое исследование продемонстрировало связь между усредненной по времени микрогематурией > 5 эритроцитов в поле зрения и риском развития ТПН, особенно в сочетании с усредненной по времени протеинурией [23]. Однако усредненные по времени значения требуют оценки в течение всего времени наблюдения, что является иногда затруднительным в клинической практике, и неясно, является ли эта связь независимой от MEST-C и других установленных клинических предикторов. Было проведено более 1000 деривационных исследований биомаркеров при IgAN. На сегодняшний день ни одно из них не прошло внешней валидации: не были подтверждены воспроизводимость метода и связь с почечным исходом при применении коммерчески доступных платформ. Ни один биомаркер не был внедрен в клиническую практику в связи с отсутствием преимуществ по сравнению с другими уже известными факторами [80]. В настоящее время нет ни одного биомаркера, готового к использованию в клинике.

Лечение

Значительные противоречия существуют в отношении применения стероидов при IgAN. В исследовании «Поддерживающая терапия против иммуносупрессивной терапии для лечения прогрессирования IgAN (The Supportive Versus

Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Progressive IgA Nephropathy, STOP-IgAN)» пациенты были рандомизированы по виду терапии: поддерживающая, только стероиды или стероиды в сочетании с последующим циклофосфамидом или азатиоприном на основании рСКФ. Иммуносупрессия временно снижала протеинурию в течение 3 лет, но не влияла на рСКФ и приводила только к значительным, в частности, инфекционным побочным эффектам [81]. Протеинурия была ниже в группе терапии стероидами, но не в группе комбинированной ИСТ [82]. Оптимизированное поддерживающее лечение было связано с очень медленным прогрессированием дисфункции почек в контрольной группе, что было недостаточным для определения исходов на основе рСКФ. В исследовании «Глобальное изучение терапевтической оценки стероидов при IgAN» (Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global Study (TESTING LowDose Study) (TESTING) пациенты были рандомизированы следующим образом: прием стероидов или плацебо в течение 6 мес. Исследование было рано прекращено после промежуточного анализа, выявившего высокий риск развития серьезных инфекционных побочных эффектов, включая летальный исход в результате пневмоцистной пневмонии (*Pneumocystis jirovecii*) [12]. В группе стероидов было выявлено значительное сокращение риска снижения рСКФ на 40 % и развития ТПН. Потеря функции почек в контрольной группе происходила в 4 раза быстрее в исследовании TESTING, чем в исследовании STOP-IgAN, в результате участия пациентов высокого риска и/или различий в поддерживающей терапии. В исследовании TESTING позитивный эффект стероидов был одинаков у пациентов с рСКФ > или <50 мл/мин /1,73 м². Этот результат согласуется с данными других клинических испытаний, также показавших преимущества ИСТ при более низкой СКФ, но в сочетании с повышенным риском развития побочных эффектов [77, 83]. Будущие рекомендации (дополнительная таблица 1) должны включить оценку относительных рисков и преимуществ стероидов у отдельных пациентов, имеющих значения рСКФ в более широком диапазоне, как и оценку риска инфекций и необходимость профилактики.

Хотя предыдущие исследования показывали неэффективность микофенолата мофетила (ММФ) при IgAN [84, 85], в двух недавних исследованиях была получена противоречивая информация. Исследование с преимущественным участием пациентов европеоидной расы было досрочно

остановлено в связи с неэффективностью ММФ в отношении регресса протеинурии как первичной конечной точки [86]. В то же время, в исследовании, проведенном в Китае, пациенты были рандомизированы на тех, кто получал полную дозу стероидов в течение 6 мес, и пациентов, получивших более низкую дозу стероидов в сочетании с ММФ [87]. Спустя год полная ремиссия по протеинурии была одинакова в обеих группах, но с меньшим количеством стероид-связанных побочных эффектов в группе ММФ. Это исследование подтверждает возможную эффективность ММФ при IgAN. Однако применение блокады РАС было крайне нерегулярным, группа была не многонациональной, а продолжительность наблюдения была слишком короткой, чтобы оценить влияние на функцию почек. Дальнейшие исследования необходимы прежде чем рекомендовать ММФ для лечения IgAN. Блокада РАС и ММФ могут неблагоприятно влиять на беременность, что должны понимать пациенты и правильно использовать контрацепцию во время лечения. Тонзиллэктомия остаётся спорным методом лечения IgAN. В исследовании, проведенном в Японии, сравнивали тонзиллэктомию в сочетании со стероидами против приёма только стероидов и выявили несколько большую степень снижения протеинурии в группе тонзиллэктомии, но без различий рСКФ спустя 12 мес [88]. Только половина больных получали блокаторы РАС, а

непродолжительный период наблюдения был недостаточным для оценки влияния в отношении рСКФ. В Европейской группе больных, перенесших тонзиллэктомию и исходно уравненных по риску с контрольной группой, не было выявлено преимуществ в отношении протеинурии и рСКФ [89]. Таким образом, тонзиллэктомия может рассматриваться только у пациентов с рецидивирующим тонзиллитом.

Хотя данные обсервационных исследований предполагают, что заболеваемость IgAN и исходы могут различаться между европейцами и азиатами [90–92], в настоящее время недостаточно доказательств в пользу различных подходов к лечению в зависимости от этнической принадлежности. Возможно, разный ответ на терапию могут объяснить систематические различия в изучаемых популяциях, помимо этнической принадлежности [86, 93]. Многонациональные клинические исследования, такие как продолжающееся испытание TESTING Low Dose (ClinicalTrials.gov NCT01560052), изучают в том числе и этот аспект.

Будущие исследования

Клинические испытания ритуксимаба и такролимуса показали отрицательные результаты [94, 95]. Текущие клинические исследования посвящены ингибитору селезеночной тирозинкиназы фостаматинибу, В-клеточному активирующему фактору и атацепту – блокатору лиганда, ин-

Дополнительная таблица 1 / Additional table 1

Какие рекомендации руководства «2012 KDIGO GN»* необходимо пересмотреть в отношении IgA-нефропатии?

2012 KDIGO GN guideline recommendations related to IgA nephropathy: Need to be revisited?

Рекомендации	Нужен ли пересмотр?
10.1: Первоначальная оценка, включающая оценку риска прогрессирования 10.1.2: Оценка риска прогрессирования целесообразна во всех случаях на основании протеинурии, АД и рСКФ на момент диагностики и во время периода наблюдения (недифференцированный уровень силы доказательств) 10.1.3: Морфологические параметры могут быть использованы для оценки прогноза (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да ¹⁻⁶
10.3: Кортикостероиды 10.3.1: Мы считаем, что пациенты с персистирующей протеинурией ≥ 1 г/сут, несмотря на оптимизированную поддерживающую терапию (включая и-АПФ или БРА и контроль артериального давления) в течение 3–6 мес) и СКФ > 50 мл/мин/1,73 м ² , должны получать курс терапии кортикостероидами в течение 6 мес (2С)	Да ⁷⁻¹⁰
10.4: Иммуносупрессивные агенты 10.4.1: Мы не рекомендуем применение комбинации кортикостероидов с циклофосфамидом или азатиоприном у пациентов с IgAN (за исключением IgAN с полулуниями и быстрым ухудшением функции почек, см. Рекомендации 10.6.3) (2D) 10.4.2: Мы не рекомендуем применение иммуносупрессивной терапии у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² за исключением случаев IgAN с полулуниями и быстрым ухудшением функции почек (см. Раздел 10.6) (2С) 10.4.3: Мы не рекомендуем использовать ММФ при IgAN (2С)	Нет ^{11,12} Нет ⁷⁻¹⁰ Да ^{13,14}
10.5: Другие виды лечения 10.5.3: Мы не рекомендуем выполнение тонзилэктомии пациентам при IgAN (2С)	Нет ^{15,16}

Примечание. АД – артериальное давление; БРА – блокаторы рецептора ангиотензина; и-АПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ММФ – микофенолата мофетил; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; IgAN – IgA-нефропатия. *Некоторые пункты рекомендаций не были рассмотрены на конференции, поэтому не прокомментированы.

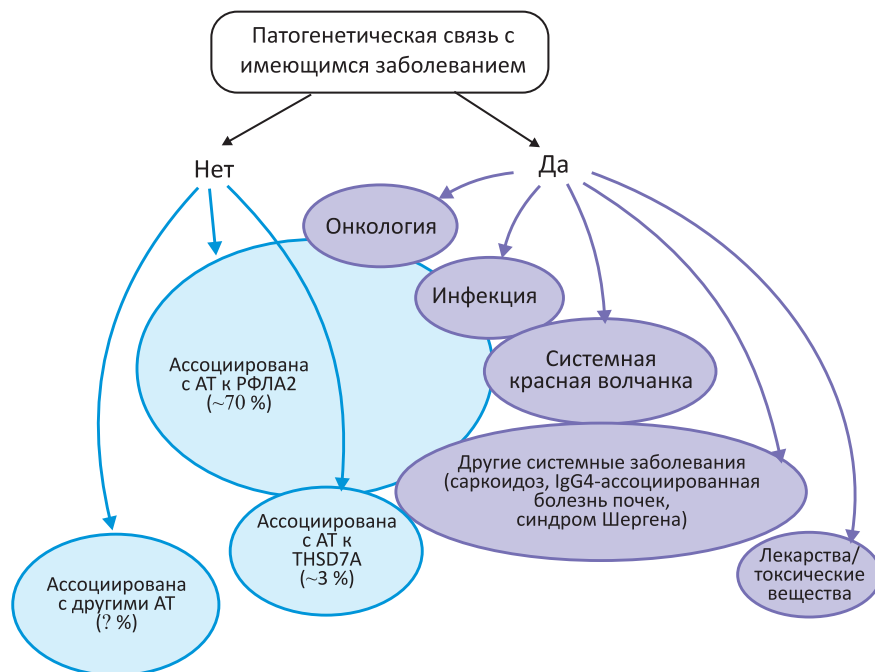


Рисунок 2. Категоризация мембранозной нефропатии.

Figure 2. Proposed categorization of membranous nephropathy.

С открытием антител против определенных антигенов у большинства пациентов с мембранозной нефропатией стала возможна категоризация заболевания, основанная на обнаружении этих антител. Этот рисунок иллюстрирует категоризацию, базирующуюся на текущих знаниях в отношении антител при мембранозной нефропатии. Относительный размер каждой категории и их перекрест – ориентировочные (без учета масштаба). Несмотря на специфичность антител к рецептору фосфолипазы А2 М-типа (АТ к РФЛА2) для первичной мембранозной нефропатии, их присутствие не исключает наличие инфекции, злокачественного новообразования или другого заболевания и не устранивает необходимость клинического обследования в перечисленных направлениях. Анализ частоты обнаружения АТ к РФЛА2 у пациентов с мембранозной нефропатией и другой патологией недостаточен и пока требует дополнительных исследований. В недавних исследованиях было сообщено об обнаружении АТ к РФЛА2 у небольшого процента больных с инфекционным гепатитом и саркоидозом. Этот факт необязательно подразумевает патогенетическую связь между этими заболеваниями и мембранозной нефропатией. Новые появившиеся данные предполагают возможную связь между антителами к тромбоспондин-подобному домену 7А и онкологическим процессом. АТ – антитела; РФЛА2 – рецептор фосфолипазы А2; THSD7A – тромбоспондин-подобный домен 7А.

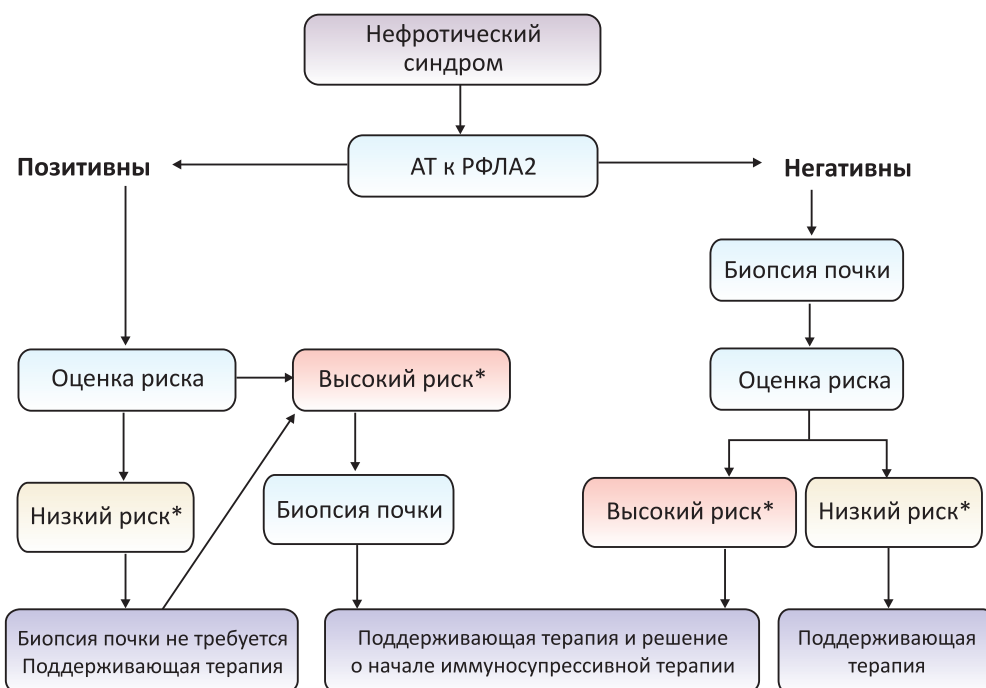


Рисунок 3. Алгоритм диагностики мембранозной нефропатии.

*Определение высокого и низкого риска – см. табл. 2. АТ к РФЛА2 – антитела к рецептору фосфолипазы А2.

Figure 3. Proposed algorithm for the diagnosis of membranous nephropathy.

дуцирующего пролиферацию (рис. 1). Пилотное исследование ингибитора протеасом бортезомиба недавно было завершено. Будущие многонациональные клинические исследования других фармакологических агентов должны включать мониторинг терапевтического уровня лекарственного средства с целью выявления этнических различий в исходах, связанных с фармакокинетикой или разным ответом на лечение.

МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ

МН характеризуется депозицией в клубочках субэпителиальных иммунных комплексов. Открытие антигена подоцитов, к которым направлены циркулирующие антитела, стало главным достижением в понимании патогенеза МН [96, 97]. Этот факт, а также данные клинических исследований привели к необходимости обязательного пересмотра почти всех рекомендаций KDIGO 2012 по этой патологии [1] (дополнительная таблица 2).

Терминология

Открытие антител (АТ) против антигенов, свойственных подоцитам (рецептор фосфолипазы А₂, РФЛА₂ и тромбоспондин-подобный домен 7А [THSD7A]), установило, что МН является аутоиммунным заболеванием. Появившиеся данные указывают на диагностическую, прогностическую, мониторинговую значимость измерения уровней АТ к РФЛА₂ [8]. Это привело к разделению МН по наличию и отсутствию АТ. МН, ассоциированная с другими заболеваниями (инфекция, системная красная волчанка, саркоидоз, злокачественные новообразования), составляет отдельную категорию (рис. 2).

Патогенез

АТ к PLA₂R и THSD7A регистрируются от 50 до 80% и от 2 до 4% у пациентов с МН, соответственно. Оба варианта АТ присутствуют крайне редко. АТ к РФЛА₂ редко встречаются у пациентов с МН, ассоциированной со злокачественными новообразованиями. И напротив, онкологический процесс может быть более распространенным среди пациентов с АТ к THSD7A, но данных в пользу целесообразности скрининга конкретной формы злокачественного новообразования пока недостаточно. МН, ассоциированная с АТ к РФЛА₂, обусловлена генетическим полиморфизмом в гене РФЛА₂, что является дополнительными данными о патогенетической роли этих АТ [98, 99].

Биомаркеры: диагностика и предикторы прогноза

Роль биопсии почки в диагностике. Так как АТ к РФЛА₂ при МН высокоспецифичны, биопсия

почки может не понадобиться при наличии АТ и с низким риском прогрессии заболевания, и/или высоким риском ассоциированных с биопсией осложнений [5, 100] (рис. 3, табл. 2).

В случае, если вопрос о начале ИСТ обсуждается, рекомендуется выполнение биопсии почки с целью исключения сопутствующего процесса или оценки распространенности фиброза. Особым случаем, когда биопсия почки показана даже при наличии позитивных АТ к РФЛА₂, является ситуация наличия нефротического синдрома и ОПП, поскольку позволит выявить МН в сочетании с фокально-некротизирующим ГН (ассоциированным с антителами к гломерулярной базальной мембране или антителами к цитоплазме нейтрофилов). В случае отрицательных АТ к РФЛА₂ выполнение биопсии почки необходимо с целью верификации МН. У таких больных существенным является выполнение окраски на эти антитела, так как их регистрация в клубочках позволит выявить случаи МН, ассоциированной с АТ к РФЛА₂. В отдельных случаях МН может иметь значение определение подклассов IgG в нефробиоптате, поскольку доминирование депозиции IgG1 может указывать на вторичную причину заболевания. Специфичность АТ к THSD7A при диагностике МН пока не определена в достаточной степени.

Наличие АТ к РФЛА₂ не исключает онкологического процесса.

Стратификация риска. Пациенты с МН и субнефротической протеинурией имеют отличную долгосрочную выживаемость и не нуждаются в ИСТ. Среди пациентов с протеинурией нефротического уровня тяжесть заболевания и прогноз варьируют от спонтанной ремиссии до тяжелого нефротического синдрома и прогрессирования, вплоть до ТПН. У таких пациентов риски, связанные с применением ИСТ, не должны превышать краткосрочные риски, связанные с осложнениями нефротического синдрома. Текущее определение рисков у пациентов, которые нуждаются в лечении (протеинурии > 4 г / сут более 6 мес), не обладает достаточной специфичностью, поскольку у значительной части таких пациентов может развиваться спонтанная ремиссия [101]. Модели, которые используют другие уровни и продолжительность протеинурии, включают в многократное измерение низкомолекулярных белков в моче, сывороточный альбумин и рСКФ позволяют лучше оценить риск осложнений и/или прогрессирования заболевания. Вновь появившиеся данные указывают на прогностическую ценность количественного измерения уровней АТ к РФЛА₂ и, воз-

Дополнительная таблица 2 / Additional table 2

Какие рекомендации руководства «2012 KDIGO GN»* необходимо пересмотреть в отношении мембранозной нефропатии?
2012 KDIGO GN guideline recommendations related to membranous nephropathy (MN):
Need to be revisited?

Рекомендации	Нужен ли пересмотр?
7.1: Поиск этиологии мембранозной нефропатии 7.1.1: Необходимо выполнение соответствующего обследования для исключения вторичной причины во всех случаях МН, подтвержденной морфологически (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да ¹⁷⁻²⁰
7.2: Следует проводить отбор взрослых пациентов с идиопатической МН для лечения иммуносупрессивными средствами (см. 7.8. рекомендаций для детей с идиопатической МН) 7.2.1: Мы рекомендуем начинать терапию только у пациентов с нефротическим синдромом и когда выполняется хотя бы одно из следующих условий: - экскреция белка с мочой постоянно превышает 4 г/сут и остается на уровне более 50 % от базового значения, и не имеет снижения на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии (см. Раздел 1) в течение периода наблюдения не менее 6 мес (1B); - наличие тяжелых, инвалидизирующих или жизнеугрожающих осложнений нефротического синдрома (1C); - повышение креатинина сыворотки крови на 30 % и более в течение 6–12 мес с момента постановки диагноза, но при рСКФ не менее 25–30 мл/мин/1,73 м ² и это изменение не объясняется иными обстоятельствами (2C). 7.2.2: Не применять иммуносупрессивную терапию у пациентов с постоянным уровнем креатинина сыворотки крови > 3,5 мг/дл (309 мкмоль/л) (или рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²) и уменьшением размеров почек по УЗИ (на-пример, длина < 8 см) или с тяжелыми сопутствующими или потенциально жизнеугрожающими инфекциями (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да ^{18,21,22}
7.3: Начало терапии идиопатической МН 7.3.1: Мы рекомендуем в качестве начальной терапии ежемесячно чередовать прием стероидов (внутривенно и перорально) и алкилирующих агентов перорально («Схема Понтичелли», см. табл. 15) (1B) 7.3.2: В качестве начальной терапии применение циклофосфида является предпочтительным по сравнению с хлорамбуцилом (2B) 7.3.3: После завершения этого режима («схема Понтичелли») мы рекомендуем продолжить консервативное ведение пациентов не менее 6 мес прежде чем сделать заключение о неэффективности режима, но при отсутствии ухудшения функции почек или развития тяжелых, инвалидизирующих или потенциально жизнеугрожающих осложнений нефротического синдрома (см. также Рекомендации 7.2.1) (1C) 7.3.4: Выполнять повторную биопсию почки только если пациент имеет быстрое ухудшение функции почек (удвоение креатинина сыворотки крови за 1–2 мес наблюдения) при отсутствии массивной протеинурии (>15 г/сут) (недифференцированный уровень силы доказательств) 7.3.5: Необходимо корректировать дозу циклофосфида или хлорамбуцила согласно возрасту пациента и рСКФ (недифференцированный уровень силы доказательств) 7.3.6: Мы считаем, что непрерывное ежедневное (нециклическое) использование пероральных алкилирующих агентов может также быть эффективным, но связано с более высоким риском токсичности, в частности при применении более 6 мес (2C)	Да ^{21, 23–27}
7.4: Альтернативные схемы терапии идиопатической МН: терапия ИКН 7.4.1: Мы рекомендуем применение циклоспорина или такролимуса в течение, как минимум, 6 мес у пациентов, имеющих критерии для начала терапии (как описано в Рекомендациях 7.2.1), но предпочитающих не получать кортикостероиды/алкилирующие агенты в циклическом режиме или имеющих противопоказания к этому режиму (см. табл. 18 для конкретных рекомендаций по дозировке) (1C) 7.4.2: Мы считаем, что ИКН должны быть отменены при отсутствии полной или частичной ремиссии после 6 мес лечения (2C) 7.4.3: Мы считаем, что доза ИКН должна быть сокращена через 4–8 нед до 50 % от исходной дозы при условии сохранения ремиссии во избежание развития связанной с лечением ИКН нефротоксичности и продолжена не менее 12 мес (2C) 7.4.4: Мы рекомендуем регулярно мониторировать концентрацию ИКН в крови в течение начального периода лечения и всякий раз, когда есть необъяснимый рост креатинина сыворотки крови (>20%) во время терапии (недифференцированный уровень силы доказательств)	Да ^{23–25}
7.5: Режимы, не рекомендуемые или не предлагаемые для начальной терапии идиопатической МН 7.5.1: Мы не рекомендуем использовать монотерапию кортикостероидами для начальной терапии идиопатической МН (1B) 7.5.2: Мы предлагаем не использовать монотерапию ММФ для начальной терапии идиопатической МН (2C)	Нет: заключение консенсуса
7.6: Лечение идиопатической МН, резистентной к рекомендуемой начальной терапии 7.6.1: Мы считаем, что пациенты с идиопатической МН, резистентной к начальной терапии алкилирующими агентами/стероидами, должны получать лечение ИКН (2C) 7.6.2: Мы считаем, что пациенты с идиопатической МН, резистентной к начальной терапии ИКН, должны получать лечение алкилирующими агентами/стероидами (2C)	Да: заключение консенсуса
7.7.: Лечение рецидива нефротического синдрома при идиопатической МН у взрослых 7.7.1: Мы считаем, что при рецидиве нефротического синдрома при идиопатической МН должен быть применен тот вид лечения, который привел к ремиссии (2D) 7.7.2: Мы считаем, что если 6-месячный циклический режим кортикостероидов/алкилирующих агентов был использован в качестве начальной терапии (см. Рекомендацию 7.3.1), при рецидиве режим может быть повторен только один раз (2B)	Нет: заключение консенсуса

Продолжение дополнительной таблицы 2

7.8. Лечение идиопатической МН у детей 7.8.1: Мы считаем, что лечение идиопатической МН у детей должно соответствовать таковому у взрослых (2C) (См. Рекомендации 7.2.1 и 7.3.1) 7.8.2: Мы считаем, что циклический режим кортикостероиды/алкилирующие агенты может быть применен у ребенка не более одного раза (2D)	Нет: заключение консенсуса
7.9: Профилактические антикоагулянты при идиопатической МН: 7.9.1: Мы считаем, что пациенты с идиопатической МН и нефротическим синдромом с заметным снижением альбумина сыворотки крови (<25 г/л) и дополнительными факторами рисками тромбоза должны получать профилактическую антикоагулянтную терапию варфарином	Да ²⁸⁻³¹

Примечание. ИКН – ингибиторы кальциневрина; МН – мембранозная нефропатия; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

можно, качественное определение распространения их антигенов [102, 103].

У пациентов с АТ к РФЛА2 их низкие уровни, по-видимому, говорят о большей вероятности спонтанной ремиссии, чем высокие АТ. И наоборот, у пациентов с АТ к 2 или 3 доменам эпитопа антигена вероятность развития спонтанной ремиссии меньше. Недавнее исследование показало, что изменение уровня АТ к РФЛА2 в ходе наблюдения коррелирует с изменениями протеинурии [104]. Поскольку в это исследование были включены пациенты, получившие терапию, дан-

ные о значении мониторинга уровня АТ к РФЛА2 до начала ИСТ и возможности выбора тактики ведения отсутствуют.

Лечение

Помимо сохранения функции почек и ремиссии протеинурии, будущие цели лечения должны включать улучшение исходов, связанных с пациентом, и качества жизни (для чего должны быть разработаны соответствующие методы оценки), а также профилактику сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений [45], инфекций и снижение смертности. Существует консенсус в отношении того, что ИСТ следует начинать при снижении СКФ или, в частности, тяжелого угрожающего жизни нефротического синдрома. У пациентов с минимальными симптомами и сохраненной функцией почек может быть приемлемой отсрочка ИСТ на срок до 3 лет при максимально адекватной коррекции протеинурии, гипертонии и гиперлипидемии [105]. Доступность менее токсичных методов лечения может привести к более раннему началу ИСТ, что позволит быстрее купировать симптомы нефротического синдрома. При маленьких размерах почек какого-либо критерия бесполезности лечения не существует. Терапия может стабилизировать заболевание даже у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². Биопсия почки необходима для выявления острого повреждения почек или оценки тяжести фиброза.

Иммуносупрессивное лечение

Всем пациентам до начала ИСТ должен быть проведен скрининг на наличие инфекций и злокачественных новообразований при соответствующем возрасте. Алкилирующие агенты остаются единственными, эффективность которых в отношении предотвращения ТПН или смерти доказана [106]. Учитывая токсичность, цитостатики должны быть назначены только опытными врачами и ограничены у пациентов с высоким риском прогрессирования. Курильщики подвержены особенно высокому риску развития в последующем рака мочевого пузыря или легкого, связанного с

Таблица 2 / Table 2

Факторы, связанные с прогрессированием дисфункции почек у пациентов с мембранозной нефропатией

Factors associated with the risk of progressive loss of kidney function in patients with membranous nephropathy

Низкий риск	Высокий риск
Протеинурия <3,5 г/сут	- Креатинин сыворотки крови >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) - Снижение рСКФ ≥ 20 % в любой момент в течение 12 мес, не объяснимое другими причинами ^a - Протеинурия >8 г/сут на протяжении > 6 мес - Наличие потери с мочой низкомолекулярных белков - IgG в моче > 250 мг/сут - Уровень АТ к РФЛА2 и его изменение в динамике ^b

Примечание. АТ к РФЛА2 – антитела к рецептору фосфолипазы А2 М-типа; рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации.

В таблице перечислены факторы, связанные с повышенным риском прогрессирования заболевания. Наличие любого из этих факторов риска достаточно для решения в пользу начала ИСТ; риск увеличивается при наличии нескольких факторов. При определении сроков и характера терапии лечащие врачи должны принимать их во внимание, как и симптомы, сопутствующие заболеванию, и риски осложнений у пациента.
^aСнижение рСКФ не связано с такими причинами, как применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или снижение внутрисосудистого объема.

^bВ настоящее время недостаточно данных для определения конкретного уровня АТ к РФЛА2, связанного с повышенным риском прогрессирования.

Таблица 3 / Table 3

АТ к РФЛА2: предиктор течения болезни и ответа на лечение
PLA2R antibodies: predictor of disease course and treatment response

Автор и описание исследования	Уровень АТ к РФЛА2	Пациенты с полной или частичной ремиссией (%)	Значение p или HRs	метод анализа АТ к РФЛА2
Hofstra 2012 ¹¹² Анализ спонтанных ремиссий	41–175 U/ml 176–610 U/ml >610 U/ml	38 % 31 % 4 %	p < 0,01	ИФА: in house
Ruggenenti 2015 ¹¹¹ Все пациенты получили ритуксимаб	14–86 RU/ml 87–204 RU/ml >204 RU/ml	82 % 59 % 37 %	HR: 4,2 (95 % CI: 1,9–9,2; p<0,0001) ^a HR: 2,3 (95 % CI: 1,0–5,2; p=0,048) ^a 1	ИФА: Euroimmune
Dahar 2017 ¹⁰¹ Рандомизированное контролируемое исследование ритуксимаба	<275 RU/ml >275 RU/ml	43 % ^b 20 % ^b	OR: 3,5 (95 % CI: 1,1–10,7; p=0,03) ^c 1	ИФА: Euroimmune

Примечание. АТ к РФЛА2 – антитела к рецептору фосфолипазы А2 М-типа; CI – доверительный интервал; ИФА – иммуноферментный анализ; HR – отношение рисков; OR – отношение шансов; RU – относительная единица.

Полная ремиссия была определена как протеинурия < 0,2, < 0,3 или < 0,5 г/сут; частичная ремиссия < 3,0 г/сут со снижением на 50 % от исходного уровня. Спонтанная ремиссия была определена как полная или частичная ремиссия без какой-либо иммуносупрессивной терапии.

^a В сравнении с верхним терцилем базового уровня АТ к РФЛА2 (> 204 RU/ml).

^b Данные, предоставленные в ходе личного общения.

^c По данным многовариантного анализа отношение шансов полной или частичной ремиссии при сроке наблюдения (медиана: 17,0 [IQR: 12,5–24,0] мес) по сравнению с группой с базовым уровнем анти-PLA2R > 275 RU/ml, независимо от вида лечения (неиммуносупрессивная антипротеинурическая терапия с или без ритуксимаба), возраста, пола, исходного уровня протеинурии, альбумина сыворотки крови и креатинина.

воздействием цитотоксических агентов. Особое внимание следует уделять пациентам детородного возраста в связи с риском бесплодия, ассоциированного с цитостатиками. Исторически лечение алкилирующими агентами было цикличным и сопровождалось пульсовым внутривенным введением метилпреднизолона. В клинической практике могут применяться и другие схемы, включающие ежедневный прием циклофосфамида и пульсовое введение метилпреднизолона.

При оценке эффекта других иммунодепрессантов в качестве конечной точки использовали только снижение протеинурии. Терапия ингибиторами кальциневрина приводила к развитию ремиссии с частотой, аналогичной циклофосфамиду, но была связана с более высокой частотой рецидивов [107, 108]. Продолжительный ежедневный прием ингибиторов кальциневрина может поддерживать ремиссию; однако последствия такой длительной терапии неизвестны. В одном контролируемом исследовании хлорамбуцил, но не циклоспорин, уменьшал темпы снижения рСКФ при МН и ренальной дисфункции [109].

В исследовании «Оценка ритуксимаба для лечения идиопатической мембранной нефропатии» (GEMRITUX) ритуксимаб был более эффективен, чем плацебо в индукции ремиссии через 17 мес [101]. Частота отсутствия ответа на ритуксимаб составила приблизительно 35 %. Недавнее ретро-

спективное исследование с применением псевдорандомизации показало более низкую частоту частичной ремиссии при терапии ритуксимабом по сравнению с циклофосфамидом [110]. Измерение АТ к РФЛА2 может помочь в прогнозировании ответа на терапию (табл. 3) [111]. Вполне вероятно, что выбор терапии может быть определен с помощью более совершенных моделей стратификации риска.

Мониторинг заболевания. Уровни АТ к РФЛА2 могут быть полезны при оценке эффективности лечения и при последующем наблюдении. При полной ремиссии АТ к РФЛА2 почти всегда исчезают. Хотя снижение уровня АТ может предшествовать клинической ремиссии, в настоящее время неясно, насколько снижение прогнозирует последующую ремиссию. В связи с этим неоднократный анализ АТ к РФЛА2 во время лечения требует дальнейшего изучения. При ремиссии никаких доказательств в пользу упреждающей терапии, основанной только на повышении уровня антител, нет. Тем не менее, измерение АТ к РФЛА2 у пациентов с рецидивом или ухудшением протеинурии должно помочь отличить рецидив заболевания от других причин протеинурии. Персистирующие АТ к РФЛА2 перед трансплантацией почки связаны с повышенным риском рецидива МН в аллотрансплантате. Данных в отношении того, следует ли откладывать пересадку почки до

тех пор, пока АТ не станут отрицательными, недостаточно. Условия, при которых следует проводить повторную биопсию или скрининг на наличие инфекций, злокачественных новообразований или других причин нефротического синдрома, определены недостаточно четко.

Будущие исследования

Несмотря на то, что тесты для определения АТ к РФЛА2 применимы для диагностических целей, они различаются количественно. Любая модель оценки риска или мониторинга заболевания, основанная на уровнях АТ, потребует унификации и калибровки тестов. Степень применения уровня АТ для определения суррогатных конечных точек в клинических испытаниях требует формальной оценки. Дополнительные исследования необходимы для разработки более точных моделей стратификации риска, которые включили бы другие биомаркеры заболевания, помимо протеинурии, например, качественные и количественные измерения аутоантител. Мы ожидаем данные исследования по ритуксимабу (**Membranous Nephropathy Trial of Rituximab**, MENTOR) при МН, в котором сравнивали ритуксимаб и циклоспорин в краткосрочной перспективе. Отчет по исследованию **Sequential Therapy With Tacrolimus and Rituximab in Primary Membranous Nephropathy (STARMEN)** (в котором сравнивают такролимус и ритуксимаб с циклическим режимом «Понтичелли») ожидается в 2019 году. Исследования с использованием комбинаций существующих препаратов и направленные на разные иммунологические цели могут улучшить частоту и/или продолжительность полных ремиссий.

Что касается дизайна исследования, в качестве суррогатной конечной точки может быть использована полная ремиссия (протеинурия $<0,3$ г/сут в сочетании со стабильной СКФ), как и частичная ремиссия (снижение протеинурии на 50% до уровня $<3,5$ г/сут). Роль сывороточного альбумина в определении частичной ремиссии требует дальнейшей формальной оценки, так же как и унификация тестов на сывороточный альбумин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что такие старые вопросы, как лучший способ оценки функции почек, активности заболевания и протеинурии, все еще остаются в нефрологии, в нашем понимании патогенеза заболеваний при IgAN и МН достигнут значительный прогресс. Количество рандомизированных исследований по этим заболеваниям неуклонно растет, и в настоящее время проводятся несколь-

ко испытаний третьей фазы. Недавние попытки определения суррогатных исходов, как, например, полная ремиссия при МН, безусловно, будут способствовать еще большему успеху в этой области.

Приложение (другие участники конференции)

APPENDIX (Other Conference Participants)

Sharon G. Adler, USA; Charles E. Alpers, USA; Isabelle Ayoub, USA; Arvind Bagga, India; Jonathan Barratt, UK; Dawn J. Caster, USA; Daniel T.M. Chan, Hong Kong; Anthony Chang, USA; Jason Chon Jun Choo, Singapore; H. Terence Cook, UK; Rosanna Coppo, Italy; Fernando C. Fervenza, USA; Agnes B. Fogo, USA; Jonathan G. Fox, UK; Keisha L. Gibson, USA; Richard J. Glassock, USA; David Harris, Australia; Elisabeth M. Hodson, Australia; Elion Hoxha, Germany; Kunitoshi Iseki, Japan; J. Charles Jennette, USA; Vivekanand Jha, India; David W. Johnson, Australia; Shinya Kaname, Japan; Ritsuko Katafuchi, Japan; A. Richard Kitching, Australia; Richard A. Lafayette, USA; Philip K.T. Li, Hong Kong; Adrian Liew, Singapore; Jicheng Lv, China; Ana Malvar, Argentina; Shoichi Maruyama, Japan; Juan Manuel Mejia-Vilet, Mexico; Marcus J. Moeller, Germany; Chi Chiu Mok, Hong Kong; Carla M. Nester, USA; Eisei Noiri, Japan; Michelle M. O'Shaughnessy, USA; Seza Özen, Turkey; Samir M. Parikh, USA; Hyeon-Cheon Park, Korea; Chen Au Peh, Australia; William F. Pendergraft, USA; Matthew C. Pickering, UK; Evangéline Pillebout, France; Jai Radhakrishnan, USA; Manish Rathi, India; Dario Roccatello, Italy; Pierre Ronco, France; William E. Smoyer, USA; Vladimír Tesar, Czech Republic; Joshua M. Thurman, USA; Hernán Trimarchi, Argentina; Marina Vivarelli, Italy; Giles D. Walters, Australia; Angela Yee- Moon Wang, Hong Kong; Scott E. Wenderfer, USA

Конфликт интересов

DISCLOSURE

JF declared having received consultancy fees from Amgen, Alnylam, Bayer, Boehringer Ingelheim, Calliditas, Inositol, Novo Nordisk, Omeros, and Vifor; speaker honoraria from Amgen and Vifor; and travel support from Boehringer Ingelheim. DCC declared having received consultancy fees from Alnylam, Calliditas, ChemoCentryx, Dimerix, Mallinckrodt, Novartis, and Rigel; and research support from Genentech and National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases. JJH declared having received consultancy fees from Aurinia, Dimerix, and Variant. PHN declared having received research support from Immune Tolerance Network. SCWT declared having received consultancy fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, and Sanofi. JFMW declared having received research support from Dutch Kidney Foundation and European Union FP7 programme (EUrenOmics); and future research support from Achillion and ChemoCentryx. DCW declared having received consultancy fees from Akebia, AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Janssen, and Vifor Fresenius; speaker honoraria from Amgen and Vifor Fresenius; and research support from AstraZeneca. WCW declared having received consultancy fees from Akebia, AMAG, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daichi-Sankyo, Relypsa, and ZS Pharma; speaker honoraria from FibroGen; and research support from National Institutes of Health. BHR declared having received consultancy fees from Alexion, Au-

rinia, Biogen, Biomarin, Bristol-Myers Squibb, ChemoCentryx, EMD Serono, Frazier Life Sciences, Genentech, Gilead, Lupus Foundation of America, Mallinckrodt, MedImmune, Novartis, Pharmalink, Ra Pharmaceuticals, Retrophin, and Rigil; and travel support from American Society of Nephrology, Aurinia, Biogen, Budapest Nephrology School, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, ChemoCentryx, Congress on SLE (Australia), Central Society for Clinical and Translational Research-Midwestern American Federation for Medical Research, CureGN, European League Against Rheumatism Congress and Portuguese Congress, KDIGO, MENTOR (Multicenter Randomized Controlled Trial of Rituximab), Office of Minority Health Impact for Lupus, Pharmalink, Ra Pharmaceuticals, Retrophin, and UpToDate. All other authors declared no competing interests.

Благодарности

ACKNOWLEDGMENTS

The conference was sponsored by KDIGO and supported in part by unrestricted educational grants from Achillion, Aurinia Pharmaceuticals, Calliditas Therapeutics, ChemoCentryx, Chugai, Expedition Therapeutics, Gilead, Goldfinch Bio, Kyowa Kirin, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Novartis, Omeros, Sanofi Genzyme, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139–274. doi: 10.1038/kisup.2012.9
- Sethi S, D'Agati VD, Nast CC et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney Int* 2017;91:787–789. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.002
- D'Agati VD, Mengel M. The rise of renal pathology in nephrology: structure illuminates function. *Am J Kidney Dis* 2013;61:1016–1025. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.12.019
- Larsen CP, Messias NC, Silva FG et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol* 2013;26:709–715. doi: 10.1038/modpathol.2012.07
- Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:8803. doi: 10.1038/srep08803
- Hodgin JB, Bitzer M, Wickman L et al. Glomerular aging and focal global glomerulosclerosis: a podometric perspective. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:3162–3178. doi: 10.1681/ASN.2014080752
- Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1543–1550. doi: 10.1681/ASN.2010111125
- De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:421–430. doi: 10.1681/ASN.2016070776
- Sethi S, Glasscock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:375–384. doi: 10.1093/ndt/gfu035
- Hogan MC, Reich HN, Nelson PJ et al. The relatively poor correlation between random and 24-hour urine protein excretion in patients with biopsy-proven glomerular diseases. *Kidney Int* 2016;90:1080–1089. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.020
- Reich HN, Troyanov S, Scholey JW et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177–3183. doi: 10.1681/ASN.2007050526
- Lu J, Zhang H, Wong MG et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:432–442. doi: 10.1001/jama.2017.9362
- Hebert LA, Birmingham DJ, Shidham G et al. Random spot urine protein/creatinine ratio is unreliable for estimating 24-hour proteinuria in individual systemic lupus erythematosus nephritis patients. *Nephron Clin Pract* 2009;113:c177–c182. doi: 10.1159/000232599
- Rizk DV, Meier D, Sandoval RM et al. A novel method for rapid bedside measurement of GFR. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1609–1613. doi: 10.1681/ASN.2018020160
- Ix JH, Wessel CL, Stevens LA et al. Equations to estimate creatinine excretion rate: the CKD epidemiology collaboration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:184–191. doi: 10.2215/CJN.05030610
- Gao A, Cachat F, Faouzi M et al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int* 2013;83:524–530
- Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1832–1843. doi: 10.2215/CJN.01640309
- Branten AJ, Vervoot G, Wetzel JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:707–711. doi: 10.1093/ndt/gfh719
- Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2305–2313. doi: 10.1681/ASN.2009020171
- Inker LA, Tonelli M, Hemmelgarn BR, et al. Comparison of concurrent complications of CKD by 2 risk categorization systems. *Am J Kidney Dis* 2012;59:372–381. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.09.021
- Tang LL, Liu A, Chen Z et al. Nonparametric ROC summary statistics for correlated diagnostic marker data. *Stat Med* 2013;32:2209–2220. doi: 10.1002/sim.5654
- Geetha D, Seo P, Ellis C et al. Persistent or new onset microscopic hematuria in patients with small vessel vasculitis in remission: findings on renal biopsy. *J Rheumatol* 2012;39:1413–1417. doi: 10.3899/jrheum.111608
- Sevillano AM, Gutierrez E, Yuste C et al. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3089–3099. doi: 10.1681/ASN.2017010108
- Levey AS, Inker LA, Matsushita K et al. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis* 2014;64:821–835. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.030
- Thompson A, Cattran DC, Blank M et al. Complete and partial remission as surrogate end points in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2930–2937. doi: 10.1681/ASN.2015010091
- Cattran DC, Kim ED, Reich H et al. Membranous nephropathy: quantifying remission duration on outcome. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:995–1003. doi: 10.1681/ASN.2015111262
- Morrell GR, Zhang JL, Lee VS. Magnetic resonance imaging of the fibrotic kidney. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2564–2570. doi: 10.1681/ASN.2016101089
- Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME et al. Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 2001;59:1211–1226. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041211.x
- Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B et al. Human nephron number: implications for health and disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1529–1533. doi: 10.1007/s00467-011-1843-8
- Ricardo AC, Goh V, Chen J et al. Association of sleep duration, symptoms, and disorders with mortality in adults with chronic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2017;2:866–873. doi: 10.1016/j.ekir.2017.05.002
- Morales E, Valero MA, Leon M et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003;41:319–327. doi: 10.1053/ajkd.2003.50039
- Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts.

Nephrol Dial Transplant 2010;25:1173–1183. doi: 10.1093/ndt/gfp640

33. Kittiskulnam P, Kanjanabuch T, Tangmanjitjaroen K et al. The beneficial effects of weight reduction in overweight patients with chronic proteinuric immunoglobulin a nephropathy: a randomized controlled trial. *J Ren Nutr* 2014;24:200–207. doi: 10.1053/j.jrn.2014.01.016

34. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ et al. The impact of sex in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2247–2253. doi: 10.1093/ndt/gfm919

35. Sampson MG, Hodgins JB, Kretzler M. Defining nephrotic syndrome from an integrative genomics perspective. *Pediatr Nephrol* 2015;30:51–63

36. Preston R, Stuart HM, Lennon R. Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatr Nephrol* 2019;34(2):195–210. doi: 10.1007/s00467-017-3838-6

37. Agarwal R. Resistant hypertension and the neglected antihypertensive: sodium restriction. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4041–4045. doi: 10.1093/ndt/gfs384

38. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590–599. doi: 10.1056/NEJMoa0907355

39. Voskamp PWM, Dekker FW, van Diepen M et al. Effect of dual compared to no or single renin-angiotensin system blockade on risk of renal replacement therapy or death in predialysis patients: PREPARE-2 study. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:635–643. doi: 10.1016/j.jash.2017.07.006

40. Joseph JJ, Echouffo-Tcheugui JB, Kalyani RR et al. Aldosterone, renin, cardiovascular events, and all-cause mortality among African Americans: the Jackson Heart Study. *JACC Heart Fail* 2017;5:642–651. doi: 10.1016/j.jchf.2017.05.012

41. Petrykiv SI, Laverman GD, Persson F et al. Pooled analysis of multiple crossover trials to optimize individual therapy response to renin-angiotensin-aldosterone system intervention. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1804–1813. doi: 10.2215/CJN.00390117

42. Antlanger M, Bernhofer S, Kovarik JJ et al. Effects of direct renin inhibition versus angiotensin II receptor blockade on angiotensin profiles in nondiabetic chronic kidney disease. *Ann Med* 2017;49:525–533. doi: 10.1080/07853890.2017.1313447

43. Rajasekaran H, Reich HN, Hladunewich MA et al. Dapagliflozin in focal segmental glomerulosclerosis: a combined human-rodent pilot study. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018;314:F412–F422. doi: 10.1152/ajprenal.00445.2017

44. Markossian T, Burge N, Ling B et al. Controversies regarding lipid management and statin use for cardiovascular risk reduction in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2016;67:965–977. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.030

45. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int* 2016;89:1111–1118. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.041

46. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

47. Kotur-Stevuljevic J, Peco-Antic A, Spasic S et al. Hyperlipidemia, oxidative stress, and intima media thickness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28:295–303. doi: 10.1007/s00467-012-2323-5

48. Haynes R, Lewis D, Emberson J et al. Effects of lowering LDL cholesterol on progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1825–1833. doi: 10.1681/ASN.2013090965

49. Lee T, Biddle AK, Lionaki S et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014;85:1412–1420. doi: 10.1038/ki.2013.476

50. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;81:190–195. doi: 10.1038/ki.2011.312

51. Stamellou E, Floege J. Novel oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:1683–1689. doi: 10.1093/ndt/gfx322

52. Cholongitas E, Haidich AB, Apostolidou-Kiouti F et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-positive patients receiving immunosuppressive therapy: a systematic review. *Ann Gastroenterol* 2018;31:480–490. doi: 10.20524/aog.2018.0266

53. National Renal Complement Therapeutics Centre. Guidelines for the prevention of meningococcal disease in adult patients receiving eculizumab for the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. Available at: <http://www.atypicalhus.co.uk/wp-content/uploads/2017/07/Meningococcal-guidelines-adult1.pdf>. Accessed April 17, 2018

54. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016;90:1175–1183. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.010

55. Ayme S, Bockenhauer D, Day S et al. Common elements in rare kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017;92:796–808. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.018

56. Gadegebeku CA, Gipson DS, Holzman LB et al. Design of the Nephrotic Syndrome Study Network (NEPTUNE) to evaluate primary glomerular nephropathy by a multidisciplinary approach. *Kidney Int* 2013;83:749–756. doi: 10.1038/ki.2012.428

57. Ju W, Nair V, Smith S et al. Tissue transcriptome-driven identification of epidermal growth factor as a chronic kidney disease biomarker. *Sci Transl Med* 2015;7:316ra193. doi: 10.1126/scitranslmed.aac7071

58. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2012;81:833–843. doi: 10.1038/ki.2011.501

59. Yeo SC, Cheung CK, Barratt J. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2018;33:763–777. doi: 10.1007/s00467-017-3699-z

60. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1579–1587. doi: 10.1681/ASN.2012010053

61. Yasutake J, Suzuki Y, Suzuki H et al. Novel lectin-independent approach to detect galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1315–1321. doi: 10.1093/ndt/gfv221

62. Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* 2011;43:321–327. doi: 10.1038/ng.787

63. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2017;389:2117–2127. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30550-0

64. Suzuki H, Suzuki Y, Narita I et al. Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2384–2395. doi: 10.1681/ASN.2007121311

65. Niu D, Gao Y, Xie L et al. Genetic polymorphisms in TNFSF13 and FDX1 are associated with IgA nephropathy in the Han Chinese population. *Hum Immunol* 2015;76:831–835. doi: 10.1016/j.humimm.2015.09.044

66. McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest* 2011;121:3991–4002. doi: 10.1172/JCI45563

67. Maillard N, Wyatt RJ, Julian BA et al. Current understanding of the role of complement in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1503–1512. doi: 10.1681/ASN.2014101000

68. Xie J, Kiryluk K, Li Y et al. Fine mapping implicates a deletion of CFHR1 and CFHR3 in protection from IgA nephropathy in Han Chinese. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3187–3194. doi: 10.1681/ASN.2015111210

69. Rosenblad T, Rebetz J, Johansson M et al. Eculizumab treatment for rescue of renal function in IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2014;29:2225–2228. doi: 10.1007/s00467-014-2863-y

70. Ring T, Pedersen BB, Salkus G et al. Use of eculizumab in crescentic IgA nephropathy: proof of principle and conundrum?

Clin Kidney J 2015;8:489–491. doi: 10.1093/ckj/sfv076

71. Block GA, Whitaker S. Maintenance of remission following completion of OMS721 treatment in patients with IgA nephropathy (IGAN). Abstract SA-PO278. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:749–750

72. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534–545. doi: 10.1038/ki.2009.243

73. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546–556. doi: 10.1038/ki.2009.168

74. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828–836. doi: 10.1038/ki.2014.63

75. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2016;89:167–175. doi: 10.1038/ki.2015.322

76. Haas M, Verhave JC, Liu ZH et al. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:691–701. doi: 10.1681/ASN.2016040433

77. Tesar V, Troyanov S, Bellur S et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a retrospective analysis from the VALIGA study. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2248–2258. doi: 10.1681/ASN.2014070697

78. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2011;80:310–317. doi: 10.1038/ki.2011.126

79. Espinosa M, Ortega R, Sanchez M et al. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:897–904. doi: 10.2215/CJN.09710913

80. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring, MD; Bethesda, MD: US Food and Drug Administration; National Institutes of Health; 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>. Accessed May 1, 2018

81. Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373:2225–2236. doi: 10.1056/NEJMoa1415463

82. Rauen T, Fitzner C, Eitner F et al. Effects of two immunosuppressive treatment protocols for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:317–325. doi: 10.1681/ASN.2017060713

83. Sarcina C, Tinelli C, Ferrario F et al. Changes in proteinuria and side effects of corticosteroids alone or in combination with azathioprine at different stages of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:973–981. doi: 10.2215/CJN.02300215

84. Maes BD, Oyen R, Claes K et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65:1842–1849. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00588.x

85. Frisch G, Lin J, Rosenstock J et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2139–2145. doi: 10.1093/ndt/gfh974

86. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2015;66:783–791. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.013

87. Hou JH, Le WB, Chen N et al. Mycophenolate mofetil combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:788–795. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.027

88. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1546–1553. doi: 10.1093/ndt/gfu020

89. Feehally J, Coppo R, Troyanov S et al. Tonsillectomy in a European cohort of 1,147 patients with IgA nephropathy. *Nephron* 2016;132:15–24. doi: 10.1159/000441852

90. Barbour SJ, Cattran DC, Kim SJ et al. Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to endstage renal disease. *Kidney Int* 2013;84:1017–1024. doi: 10.1038/ki.2013.210

91. Szeto CC, Lai FM, To KF et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001;110:434–437. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00659-3

92. Gutierrez E, Zamora I, Ballarin JA et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1753–1760. doi: 10.1681/ASN.2012010063

93. Tang SC, Tang AW, Wong SS et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010;77:543–549. doi: 10.1038/ki.2009.499

94. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1306–1313. doi: 10.1681/ASN.2016060640

95. Yu MY, Kim YC, Chin HJ. Short-term anti-proteinuric effect of tacrolimus is not related to preservation of glomerular filtration rate during 5 year follow up period in IgA nephropathy. Abstract SA-PO272. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:748

96. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009;361:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457

97. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014;371:2277–2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354

98. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011;364:616–626. doi: 10.1056/NEJMoa1009742

99. Cui Z, Xie LJ, Chen FJ et al. MHC class II risk alleles and amino acid residues in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1651–1664. doi: 10.1681/ASN.2016020114

100. Du Y, Li J, He F et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104936. doi: 10.1371/journal.pone.0104936

101. Dahan K, Debiec H, Plaisier E et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:348–358. doi: 10.1681/ASN.2016040449

102. Hofstra JM, Wetzels JF. Phospholipase A2 receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1137–1139. doi: 10.1681/ASN.2014010091

103. Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A et al. Phospholipase A2 receptor 1 epitope spreading at baseline predicts reduced likelihood of remission of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:401–408. doi: 10.1681/ASN.2017070734

104. Radice A, Trezzi B, Maggiore U et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmun Rev* 2016;15:146–154. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.004

105. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:443–458. doi: 10.1038/nrneph.2013.125

106. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:1463–1478. doi: 10.1080/17512433.2016.1225497

107. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: randomized control trial. *Nephrology* 2016;21:139–146. doi: 10.1111/nep.12569

108. Qiu TT, Zhang C, Zhao HW et al. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoim-*

mun Rev 2017; **16**: 136–145. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.005

109. Howman A, Chapman TL, Langdon MM et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; **381**: 744–751. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61566-9

110. van den Brand J, Ruggenenti P, Chianca A et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 2729–2737. doi: 10.1681/ASN.2016091022

111. Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**: 2545–2558. doi: 10.1681/ASN.2014070640

112. Hofstra JM, Debiec H, Short CD et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 1735–1743. doi: 10.1681/ASN.2012030242

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ТАБЛИЦ REFERENCES (FOR SUPPLEMENTARY TABLES)

1. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2016; **89**: 167–175. doi: 10.1038/ki.2015.322

2. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014; **86**: 828–836. doi: 10.1038/ki.2014.63

3. Haas M, Verhave JC, Liu ZH et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 691–701. doi: 10.1681/ASN.2016040433

4. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2011; **80**: 310–317. doi: 10.1038/ki.2011.126

5. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Catran DC et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; **76**: 534–545. doi: 10.1038/ki.2009.243

6. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; **76**: 546–556. doi: 10.1038/ki.2009

7. Lv J, Zhang H, Wong MG et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **318**: 432–442. doi: 10.1001/jama.2017.9362

8. Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2225–2236. doi: 10.1056/NEJMoa1415463

9. Rauen T, Fitzner C, Eitner F et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**: 317–325. doi: 10.1681/ASN.2017060713

10. Tesar V, Troyanov S, Bellur S et al. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**: 2248–2258. doi: 10.1681/ASN.2014070697

11. Pozzi C, Andrulli S, Pani A et al. IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. *J Nephrol* 2013; **26**: 86–93. doi: 10.5301/jn.5000110

12. Sarcina C, Tinelli C, Ferrario F et al. Changes in Proteinuria and Side Effects of Corticosteroids Alone or in Combination with Azathioprine at Different Stages of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; **11**: 973–981. doi: 10.2215/CJN.02300215

13. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2015; **66**: 783–791. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.013

14. Hou JH, Le WB, Chen N et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Con-

trolled Trial. *Am J Kidney Dis* 2017; **69**: 788–795. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.027

15. Feehally J, Coppo R, Troyanov S et al. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. *Nephron* 2016; **132**: 15–24. doi: 10.1159/000441852

16. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**: 1546–1553. doi: 10.1093/ndt/gfu020

17. Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated metaanalysis. *Sci Rep* 2015; **5**: 8803. doi: 10.1038/srep08803

18. De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA et al. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 421–430. doi: 10.1681/ASN.2016070776

19. Hofstra JM, Wetzels JF. Phospholipase A2 receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* 2014; **25**: 1137–1139. doi: 10.1681/ASN.2014010091

20. Hoxha E, Beck LH, Jr., Wiech T et al. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 520–531. doi: 10.1681/ASN.2016010050

21. Dahan K, Debiec H, Plaisier E et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 348–358. doi: 10.1681/ASN.2016040449

22. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2013; **9**: 443–458. doi: 10.1038/nrneph.2013.125

23. Howman A, Chapman TL, Langdon MM et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; **381**: 744–751. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61566-9

24. Qiu TT, Zhang C, Zhao HW et al. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoimmun Rev* 2017; **16**: 136–145. doi: 10.1016/j.autrev.2016.12.005

25. Ramachandran R, Hn HK, Kumar V et al. Tacrolimus combined with corticosteroids versus Modified Ponticelli regimen in treatment of idiopathic membranous nephropathy: Randomized control trial. *Nephrology* 2016; **21**: 139–146. doi: 10.1111/nep.12569

26. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; **9**: 1463–1478. doi: 10.1080/17512433.2016.1225497

27. van den Brand J, Ruggenenti P, Chianca A et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 2729–2737. doi: 10.1681/ASN.2016091022

28. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; **81**: 190–195. doi: 10.1038/ki.2011.312

29. Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int* 2016; **89**: 981–983. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.019

30. Lee T, Biddle AK, Lionaki S et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014; **85**: 1412–1420. doi: 10.1038/ki.2013.476

31. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int* 2016; **89**: 1111–1118. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.041

Поступила в редакцию: 01.11.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 01.11.2019

Accepted for publication: 31.01.2020

© С.В. Папизж, 2020
УДК 616.613-003.7 : 546.41]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51

С.В. Папизж

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ У ДЕТЕЙ

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Гиперкальциемия является проявлением широкого спектра наследственных и приобретенных состояний, встречающихся в терапевтической и педиатрической практике. Кальций участвует в ключевых физиологических процессах, системе коагуляции, метаболизме костной ткани. Кишечная абсорбция и элиминация кальция, его канальцевая реабсорбция и экскреция, ремоделирование костной ткани, а также регулирующие влияние паратгормона и активных форм витамина D являются основой гомеостаза кальция в организме человека. Злокачественные новообразования и первичный гиперпаратиреоз в 80–90 % случаев являются причиной гиперкальциемии у взрослых, тогда как генетические заболевания с нарушением кальций/фосфорного обмена и ятрогенные факторы преобладают в перечне причин гиперкальциемии у новорожденных и детей раннего возраста. Клинические проявления гиперкальциемии у детей неспецифичны вследствие поражения различных органов и систем и зависят от степени повышения уровня кальция крови. Умеренная гиперкальциемия протекает бессимптомно и может быть случайной биохимической находкой. Выраженная и критическая гиперкальциемия сопряжена с высоким риском летальных исходов вследствие нарушения ритма сердца, тяжелой неврологической симптоматики с развитием коматозных состояний. Дифференциально-диагностическое значение имеет определение уровня паратгормона, что позволяет выделить две основные группы заболеваний, протекающих с гиперкальциемией: ПТГ-зависимые и ПТГ-независимые. Верификация первопричин развития гиперкальциемии способствует своевременному устранению триггерных факторов, назначению патогенетической и симптоматической терапии, коррекции питания и образа жизни. В статье освещены основы гомеостаза кальция, клинические проявления, дифференциально-диагностические алгоритмы и принципы терапии гиперкальциемии у детей.

Ключевые слова: гиперкальциемия, витамин D, паратгормон, CYP24A1, SLC34A1, SLC34A3, дети

S.V. Papizh

HYPERCALCEMIA IN CHILDREN

Scientific Clinical Institute of Pediatrics named after academician Yu.E. Veltishchev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

ABSTRACT

Hypercalcemia is a result of a wide range of hereditary and acquired conditions encountered by general physicians and pediatricians. Calcium participates in several key physiological functions, control of blood coagulation, bone calcification. Calcium homeostasis is tightly regulated by the interplay between absorption from the small intestine and renal tubular reabsorption, bone remodeling, and disposal through the gut and the kidney. These processes are regulated by local and circulating factors. The two main hormones influencing the homeostasis of calcium are PTH and calcitriol. Cancer-associated hypercalcemia and primary hyperparathyroidism are the most frequent causes of hypercalcemia in adults. In neonates and infants, one should look first at genetic and iatrogenic etiologies. The clinical manifestations of hypercalcemia in children are nonspecific due to damage to various organs and systems and depend on the degree of blood calcium level. Mild hypercalcemia is asymptomatic and often discovered during routine blood work. Moderate and severe hypercalcemia may cause cardiac arrhythmias, affect the nervous system. The differential diagnosis of the possible etiologies of hypercalcemia should start with the assessment of serum parathyroid hormone (PTH) concentration. The causes of hypercalcemia can be divided between PTH-mediated and non-PTH-mediated. Identification of the main causes of hypercalcemia contributes to the timely elimination of trigger factors, beginning of treatment, correction of nutrition and lifestyle. The article highlights physiological mechanisms of calcium homeostasis, clinical manifestations, diagnostic algorithms and treatment of hypercalcemia in children.

Keywords: hypercalcemia, vitamin D, parathyroid hormone, CYP24A1, SLC34A1, SLC34A3, children

Для цитирования: Папизж С.В. Гиперкальциемия у детей. *Нефрология* 2020;24(2):42-51. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51

For citation: Papizh S.V. Hypercalcemia in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):42-51. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-42-51

*Папизж С.В. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: +7(495)4832192, E-mail: papijsveta@mail.ru ORCID: 0000-0001-6459-2795

* Papizh S.V. 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya St. 2, Separate structural unit of Scientific Clinical Research Institute of Pediatrics named after academician Yu.E. Veltishchev, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Phone.: +7 (495) 4832192, E-mail: papijsveta@mail.ru ORCID: 0000-0001-6459-2795

Гиперкальциемия является одной из важных клинических проблем в терапевтической и педиатрической практике, что связано с относительно высокой распространенностью (около 4 %) данного состояния как в общей популяции, так и среди пациентов стационара, в особенности реанимационных отделений [1, 2]. У детей гиперкальциемия встречается реже, чем у взрослых, однако, чем меньше возраст пациента, тем более высока вероятность развития разнообразной клинической симптоматики [3].

Гиперкальциемия – это повышение уровня ионизированного кальция более 1,4 ммоль/л (5,6 мг/дл) или общего кальция более 2,6 ммоль/л (10 мг/дл) с возможными вариациями в зависимости от референсных значений конкретной лаборатории [4]. В зависимости от степени повышения уровня кальция крови выделяют умеренную, выражен-

ную и критическую гиперкальциемию (рис. 1). Критическая гиперкальциемия сопряжена с высоким риском летальных исходов вследствие нарушения ритма сердца, тяжелой неврологической симптоматики с развитием коматозных состояний.

Кальций в организме человека является крайне важным элементом, участвующим в различных биохимических реакциях, системе коагуляции, метаболизме костной ткани. До 98–99 % кальция аккумулировано в виде соли гидроксиапатита в костной ткани и только 1–2 % кальция присутствует в плазме крови во внутриклеточном (50–100 ммоль/л) и внеклеточном (2,2–2,6 ммоль/л) пространстве (рис. 2). Внеклеточный кальций состоит из связанного (45 %) с белками кальция, в 90 % случаев это альбумин, и свободного (55 %) или ионизированного кальция, который является физиологически активной формой [6, 7].

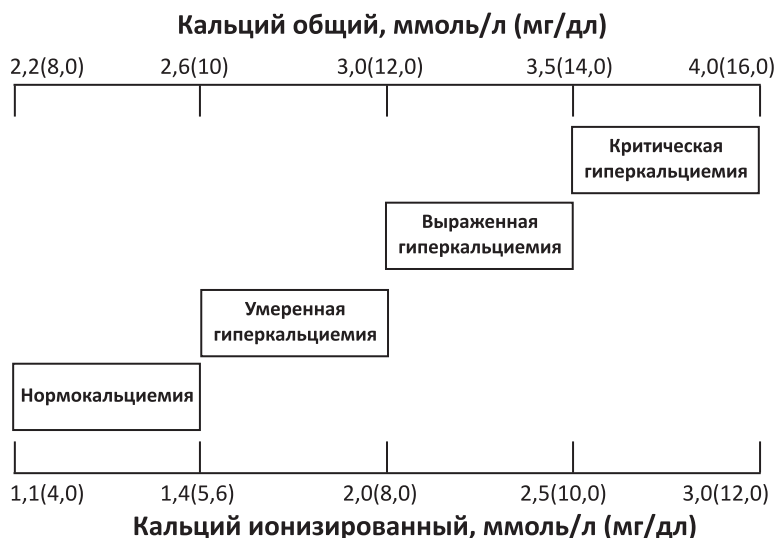


Рисунок 1. Степени выраженности гиперкальциемии [5].
Figure 1. The severity of hypercalcemia [5].

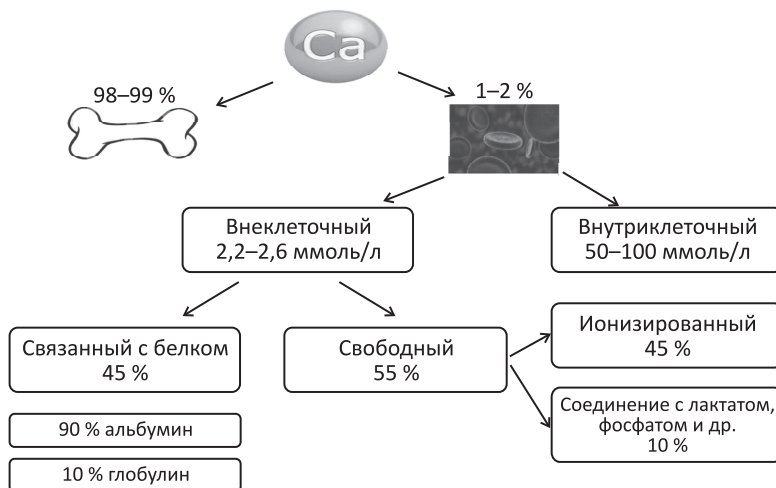


Рисунок 2. Кальций в организме человека.
Figure 2. Calcium in the human body.

Гомеостаз кальция зависит от слаженного взаимодействия между абсорбцией кальция в кишечнике и его канальцевой реабсорбцией в почках, ремоделированием костной ткани и элиминацией кальция с почками и кишечником, а также регулирующим действием местных и циркулирующих факторов [8].

Когда уровень общего кальция снижается ниже 2,6 ммоль/л, происходит активация кальций-чувствительных клеток, локализованных в паращитовидных железах, стимулирующих синтез паратгормона (ПТГ) [7]. Напротив, когда уровень кальция повышается более 2,6 ммоль/л, секреция ПТГ минимальна. ПТГ осуществляет регуляцию уровня кальция крови посредством активации 1α -гидроксилазы, катализирующей вторую стадию гидроксилирования 25-гидроксивитамина D с получением гормонально активной формы $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [6]. Кроме того, ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальном отделе нефрона, повышает экскрецию фосфатов с мочой и участвует в мобилизации кальция в костной ткани.

Другим важным фактором, участвующим в регуляции гомеостаза кальция, является гормональ-

но активный метаболит витамина D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, который увеличивает абсорбцию кальция и фосфора в желудочно-кишечном тракте, снижает экскрецию кальция и фосфора с мочой, а также при взаимодействии с ПТГ способствует резорбции костной ткани [7].

К факторам, оказывающим модифицирующее влияние на уровень общего кальция крови, относятся альбумин. Изменение уровня сывороточного альбумина на 1 г/дл приводит к изменению общего кальция на 0,8 мг/дл, что необходимо учитывать при снижении или повышении уровня альбумина крови. Для расчета скорректированного кальция предложена формула [4]:

Корректированный Ca (мг/дл) = Ca общий (мг/дл) + $[4,0 - \text{альбумин (г/дл)}] \times 0,8$.

Модифицирующим влиянием на уровень ионизированного кальция обладает рН крови. При сдвиге рН на 0,1 единицу происходит изменение ионизированного кальция на 0,04–0,05 ммоль/л, в связи с чем при развитии метаболического или респираторного ацидоза наблюдается гиперкальциемия за счет ионизированного кальция, а при алкалозе ионизированный кальций снижается,

Таблица 1 / Table 1

Причины гиперкальциемии у детей [13] Causes of hypercalcemia in children [13]

Причины	ПТГ-зависимые	ПТГ-независимые
Генетические	Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, тип 1–3 (<i>CASR</i> , <i>GNA11</i> , <i>AP2S1</i>)	Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 1 (<i>CYP24A1</i>)
	Первичный несиндромальный гиперпаратиреоз (<i>PTH</i> , <i>CDKN1A</i> , <i>CDKN2B</i> , <i>CDKN2C</i> , <i>GCM2</i> и др.)	Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 2 (<i>SLC34A1</i>)
	Множественная эндокринная неоплазия, тип 1–4 (<i>MEN1</i> , <i>RET</i> , <i>CDKN1B</i>)	Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (<i>SLC34A3</i>)
		Синдром Вильмса (делеция участка <i>Hr7</i>)
		Гипофосфатазия (<i>ALPL</i>)
		Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена (<i>PTHR</i>)
Приобретенные	Третичный гиперпаратиреоз	Медикаментозная индукция (гипервитаминоз D и A, тиазидные диуретики, препараты кальция, лития, эстрогены и др.)
	Терапия гипофосфатемического рахита	Злокачественные новообразования (лимфома, острый лейкоз, рабдомиосаркома, гепатобластома, гепатоцеллюлярная карцинома и др.)
		Гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз, ВИЧ, лепра и др.)
		Эндокринопатии (феохромоцитома, микседема, надпочечниковая недостаточность, гипертиреозидизм, врожденный гипотиреоз и др.)
		Иммобилизация
		Молочно-щелочной синдром
		Адипонекроз
		Хронические воспалительные заболевания (болезнь Крона и др.)
		Инфекционные заболевания (цитомегаловирус и др.)
		Парентеральное питание, избыток кальция или недостаток фосфатов в рационе питания

при этом общий кальций крови остается в пределах нормативных значений [4].

Причины развития гиперкальциемии можно разделить на ПТГ-зависимые, при которых ПТГ является непосредственной причиной развития гиперкальциемии, и ПТГ-независимые, при которых уровень ПТГ может изменяться вторично по отношению к повышенному уровню кальция крови. Среди причин развития гиперкальциемии у взрослых первое место занимают злокачественные новообразования и первичный гиперпаратиреоз, которые составляют до 80–90% [9]. У новорожденных и детей первого года жизни в качестве причин развития гиперкальциемии преобладают генетические заболевания с нарушением кальций/фосфорного обмена и ятрогенные факторы, такие как гипервитаминоз D и/или A, применение тиазидных диуретиков [10] (табл. 1). У детей старшего возраста и подростков наиболее частыми причинами развития гиперкальциемии являются первичный гиперпаратиреоз, иммобилизация и злокачественные новообразования [11, 12].

Клинические проявления гиперкальциемии у детей неспецифичны вследствие поражения различных органов и систем организма (табл. 2) и, в большей степени, зависят от степени повышения уровня кальция крови. Умеренная гиперкальциемия (см. рис. 1), как правило, протекает бессим-

Таблица 2 / Table 2

Клинические проявления гиперкальциемии у детей

Clinical manifestations of hypercalcemia in children

Нервная система	Спутанность сознания Повышенная утомляемость Ступор/кома
Костно-мышечная система	Мышечная гипотония Боли в костях Остеопения/остеопороз
Желудочно-кишечный тракт	Анорексия, тошнота, рвота Запор Панкреатит Язвенная болезнь желудка
Сердечно-сосудистая система	Укорочение интервала QT Брадикардия Артериальная гипертензия
Почки	Полиурия Полидипсия Уролитиаз Нефрокальциноз Острое и хроническое почечное повреждение

птомно и может быть случайной биохимической находкой [13]. Выраженная гиперкальциемия может сопровождаться повышенной утомляемостью, снижением аппетита, вплоть до анорексии, задержкой физического и психомоторного развития на первом году жизни, снижением концентрации внимания у детей более старшего возраста, рвотой, дегидратацией, полиурией, полидипсией,

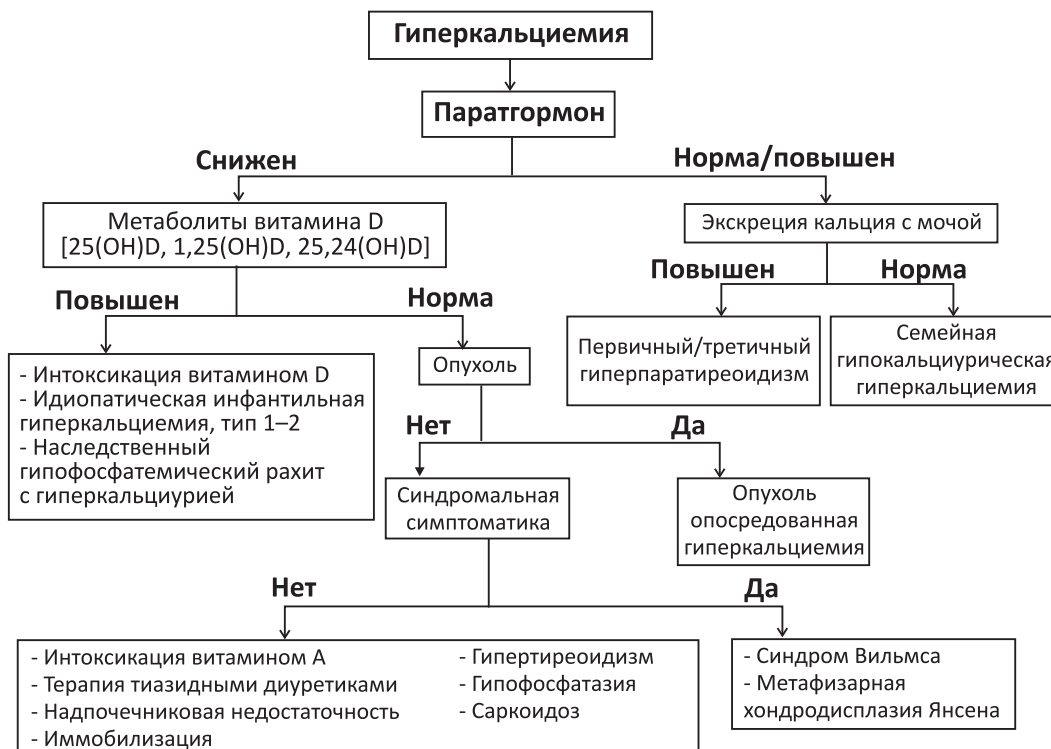


Рисунок 3. Дифференциально-диагностический алгоритм гиперкальциемии [14].

Figure 3. The differential diagnostics algorithm of hypercalcemia [14].

запором. Критическая гиперкальциемия, кроме вышеперечисленной симптоматики, может протекать с тяжелой аритмией, угрожаемой по развитию острых сердечно-сосудистых осложнений, а также нарушением функции центральной нервной системы с развитием ступора, комы, летальных исходов [3, 13].

Дифференциально-диагностический поиск причин развития гиперкальциемии в каждом конкретном случае представляет собой крайне сложный и кропотливый процесс в связи с широким спектром состояний, протекающих с повышением кальция крови. В основе предложенных в настоящее время дифференциально-диагностических алгоритмов, наряду с определением уровня кальция крови, лежит определение ПТГ для выделения ПТГ-зависимых и ПТГ-независимых групп заболеваний (рис. 3) [14].

Гиперкальциемия, ассоциированная с повышенным уровнем паратгормона

Первичный гиперпаратиреоз является причиной гиперкальциемии менее чем у 1% детей. Автономная секреция ПТГ может быть связана с гиперплазией (10–15%), аденомой (80%) или карциномой (<1%) паращитовидных желез. Клиническая картина, кроме общей симптоматики, характерной для умеренной или выраженной гиперкальциемии, может быть представлена скелетными проявлениями в виде деформаций трубчатых костей, остеопении, патологических переломов.

Повышенный уровень ПТГ также индуцирует развитие гиперхлоремического метаболического ацидоза и снижение максимальной реабсорбции фосфора с мочой (табл. 3) [15].

Третичный гиперпаратиреоз может быть результатом не леченного вторичного гиперпаратиреоза, персистирующей гиперфосфатемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, реже наблюдается у пациентов с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом на терапии препаратами фосфора вследствие длительной стимуляции паращитовидной железы повторными эпизодами гипокальциемии [17].

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия является редким генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. В настоящее время выделяют 3 типа: тип 1 (OMIM 145980) (65%) обусловлен инактивирующей мутацией в гене кальций-чувствительного рецептора (*CASR*), который сцеплен с гуанин-нуклеотид связывающим белком (G-белок) и передает сигналы через субъединицу альфа 11 G-белка; тип 2 (OMIM 145981) связан с мутацией в гене субъединицы альфа 11 G-белка (*GNAT1*); тип 3 (OMIM 600740) ассоциирован с мутацией субъединицы сигма-1 адаптер-связанного белкового комплекса 2 (*AP2S1*), которая приводит к нарушению эндоцитоза кальций-чувствительных рецепторов [18–20]. Кальций-чувствительный рецептор экспрессируется во многих тканях, вклю-

Таблица 3 / Table 3

Дифференциальный диагноз гиперкальциемии у детей, модификация S. Skalova и соавт. [16]

Differential diagnosis of hypercalcemia in children, modification of S. Skalova et al. [16]

Заболевание	Причина	Ca	P	ПТГ	25(OH)D	1,25(OH)D	Ca/Cr	P/Cr
Инфантильная гиперкальциемия, тип 1	CYP24A1	↑	N	↓	N/↑	N/↑	↑	N
Инфантильная гиперкальциемия, тип 2	SLC34A1	↑	N/↓	↓	N/↑	N/↑	N/↑	↑
Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией	SLC34A3	↑	↓	↓	N	N/↑	↑	↑
Синдром Вильмса	делеция участка Hg7	↑ 15 %	N/↑	↓	N	N/↑	↑ 30 %	N
Неонатальный гиперпаратиреоз	CARS гомозиготная	↑	↓	↑	N/↓	↑	↑	N/↑
Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия	CARS гетерозиготная	N/↑	N/↓	N/↑	N	↑	↓	N/↑
Метафизарная хондродисплазия Янсена	PTHr	↑	↓	N	N	↑	↑	↑
Первичный гиперпаратиреоз	↑секреция ПТГ	↑	↓	↑	N	↑	↑	↑
Гипервитаминоз D	Высокие дозы витамина D	↑	↑	↓	↑	N	↑	↑
Адипонекроз	↑продукция кальцитриола	↑	↑	↓	N	↑	↑	↑
Гранулематозные заболевания	↑ продукция кальцитриола	↑	↑	↓	N	↑	↑	↑
Опухолевый процесс	Гуморальные и остеолитические опухоли	↑	↓/↑	↓	N	↑/↓	N/↑	↑

чая паращитовидные железы, почки, костный мозг, остеокласты, остеобласты, С-клетки щитовидной железы, гастрин-продуцирующие клетки желудка, кишечника, некоторые области головного мозга. Инактивирующие мутации в гене *CASR* приводят к изменению чувствительности рецепторов к кальцию, что, в свою очередь, способствует нарушению секреции ПТГ с развитием различной степени выраженности гиперкальциемии [21]. Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия в большинстве случаев протекает с умеренной гиперкальциемией, не требующей медикаментозной коррекции, ПТГ значительно повышен примерно в 20 % случаев, что может быть связано с сопутствующим дефицитом витамина D, гипокальциурия наблюдается у большинства пациентов и является дифференциально-диагностическим признаком (см. табл. 3) [19, 20, 22].

Гомозиготные мутации в гене *CASR* приводят к развитию **тяжелого неонатального гиперпаратиреоза** с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM 239200). Данное заболевание характеризуется практически полным отсутствием функциональной активности кальций-чувствительного рецептора как в клетках паращитовидных желез, так и в других клетках организма. Это сопровождается выраженной клинической симптоматикой с первых дней жизни в виде мышечной гипотонии, рвоты, задержки физического и психомоторного развития, критической гиперкальциемии, гипофосфатемии, гиперпаратиреоза, гипокальциурии, деминерализации костной ткани, рахитических деформаций (см. табл. 3) [23]. Удаление паращитовидных желез приводит к нормализации лабораторных показателей и состояния пациента [24].

Гиперкальциемия, ассоциированная с низким уровнем паратгормона

Гиперкальциемия в сочетании со снижением уровня ПТГ требует исследования уровня активных метаболитов витамина D в сыворотке крови для исключения гипервитаминоза D, а также состояний, протекающих с нарушением метаболизма витамина D и реабсорбции фосфатов.

Гипервитаминоз D является наиболее частой причиной развития гиперкальциемии у детей. Прием высоких доз витамина D ребенком или кормящей матерью приводит к повышенному всасыванию кальция и фосфатов из кишечника, резорбции костной ткани с последующим развитием гиперкальциемии и гиперфосфатемии (см. табл. 3). При острой интоксикации у ребенка наступают резкое снижение аппетита, вплоть до анорексии,

нарушение сна, полидипсия, полиурия, упорная рвота, чередование запоров с поносами, снижение массы тела, возможно появление субфебрилитета, тахикардии, возбуждения, сменяющееся заторможенностью, судорожный синдром. Гиперкальциемия вследствие приема масляных форм витамина D может сохраняться от 2 до 4 нед после отмены препарата, тогда как гиперкальциемия при приеме форм витамина D с коротким периодом полувыведения (кальцитриол или альфакальцидол) сохраняется в течение нескольких дней [25, 26]. Прекращение приема витамина D и соблюдение диеты с низким содержанием кальция бывает достаточно для нормализации уровня кальция крови.

Гиперкальциемия при **гранулематозных заболеваниях** (как инфекционной, так и не инфекционной природы), а также **адипонекрозе новорожденных** обусловлена гиперпродукцией кальцитриола макрофагальными клетками, которые автономно синтезируют 1 α -гидроксилазу [27, 28]. Степень выраженности гиперкальциемии может варьировать от умеренной до критической, что определяет необходимость, кроме лечения основного заболевания, назначения симптоматической терапии для коррекции гиперкальциемии.

Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 1 (OMIM 143880) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене *CYP24A1*, ответственного за синтез 24-гидроксилазы, принимающей непосредственное участие в процессе катаболизма витамина D. В случае мутаций в гене *CYP24A1* происходит накопление в организме активных форм витамина D, что, в свою очередь, приводит к увеличению кишечной абсорбции кальция, резорбции костной ткани, снижению уровня ПТГ и, как следствие, повышению экскреции кальция с мочой за счет сниженной ПТГ-зависимой реабсорбции кальция в дистальном отделе нефрона с развитием нефрокальциноза, уролитиаза (см. табл. 3). Гиперкальциемия и сопутствующая ей клиническая симптоматика в виде отставания в физическом и психомоторном развитии, рвоты, дегидратации, неврологической симптоматики наиболее выражены на первом году жизни. Необходимость терапевтической коррекции гиперкальциемии напрямую зависит от степени ее выраженности, рекомендовано исключение инсоляции и соблюдение диеты с низким уровнем кальция и витамина D [29, 30].

Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 2 (OMIM 616963) – аутосомно-

рецессивное заболевание, ассоциированное с мутациями в гене *SLC34A3*, кодирующего натрий-фосфорный ко-транспортёр NaPi-IIa [31]. В отличие от идиопатической гиперкальциемии тип 1 при данном состоянии развитие гиперкальциемии обусловлено нарушением реабсорбции фосфатов в проксимальном отделе нефрона с развитием гипофосфатемии и снижением уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF23), которые оказывают стимулирующее влияние на активность 1α -гидроксилазы с повышением синтеза активных форм витамина D, а также ингибирующее влияние на активность 24-гидроксилазы, участвующей в деградации активных метаболитов витамина D. Все вышеперечисленное способствует увеличению уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке крови с последующим повышением кишечной абсорбции кальция, развитием гиперкальциемии, снижением уровня ПТГ, гиперкальциурией, нефрокальцинозом (см. табл. 3) [31, 32]. Поскольку клиническая картина у пациентов с мутациями в генах *SLC34A1* и *CYP24A1* практически идентична, в качестве диагностического критерия необходимо оценивать метаболизм фосфатов с расчетом максимальной реабсорбции фосфатов с мочой. Помимо соблюдения диеты с низким содержанием кальция и витамина D, необходимо назначение препаратов фосфора для коррекции метаболизма фосфатов, нормализации витамина D и кальция крови [31].

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (OMIM 241530) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с нарушением функции натрий-фосфорного ко-транспортёра NaPi-IIc вследствие мутацией в гене *SLC34A3*. NaPi-IIc локализован на апикальной поверхности проксимального отдела нефрона и ответствен за реабсорбцию фосфора. Нарушение реабсорбции фосфатов способствует развитию гипофосфатемии, которая, в свою очередь, посредством стимулирующего влияния на 1α -гидроксилазу приводит к повышенному синтезу $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и, как следствие, к увеличению кишечной абсорбции кальция, гиперкальциемии, снижению уровня ПТГ, гиперкальциурии, костным деформациям и остеопорозу (см. табл. 3). Для лечения гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией достаточно назначения только препаратов фосфора, что способствует коррекции всей клинической симптоматики [33, 34].

Синдром Вильмса (OMIM 194050) – аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное делецией участка хромосомы 7q11.23 с

нарушением синтеза белка эластина. Клиническая картина заболевания характеризуется мультисистемностью поражения, включая лицевые и глазные аномалии («лицо эльфа»), различные дефекты сердечно-сосудистой системы (надклапанный стеноз аорты и др.), специфические психические и когнитивные расстройства – от выраженной умственной отсталости до пограничного состояния с нормальным уровнем интеллекта. Умеренная гиперкальциемия наблюдается менее чем у половины пациентов в раннем возрасте и самостоятельно купируется к 2–4 годам, однако может встречаться и в подростковом возрасте [35]. Гиперчувствительность рецепторов витамина D является наиболее вероятной причиной развития гиперкальциемии при данной патологии [36].

Гипофосфатазия – врожденное нарушение метаболизма костной ткани, связанное с мутацией в гене тканеспецифической щелочной фосфатазы *ALPL*. В зависимости от возраста появления первых клинических симптомов выделяют перинатальную, инфантильную, детскую и взрослую формы заболевания (OMIM 241500, 241510, 146300) [37]. Выраженная гиперкальциемия может наблюдаться при инфантильной форме гипофосфатазии [38]. Дефицит тканеспецифической щелочной фосфатазы нарушает минерализацию костной ткани и метаболизм кальция, что приводит к развитию гиперкальциемии, гиперкальциурии и нефрокальцинозу. С возрастом возможно спонтанное улучшение состояния. В настоящее время разработана патогенетическая фермент-заместительная терапия асфотазой альфа, способствующая полному купированию клинической симптоматики [39].

Метафизарная хондродисплазия, тип Янсена (OMIM 156400) – это редкое наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена рецептора ПТГ *PTHRI*, активирующими эти рецепторы. Кодированный этим геном полипептид представляет собой сопряженный с G-белком трансмембранный рецептор, взаимодействующий как с ПТГ, так и с ПТГ-подобным пептидом. Генерируемый рецептором сигнал тормозит последнюю стадию дифференцировки хрящевых клеток на важнейшем этапе роста костей [40]. Постоянная активация рецепторов приводит к усилению резорбции кости, гиперкальциемии, гиперкальциурии и подавлению секреции ПТГ [41].

Гиперкальциемия при **гипервитаминозе А** обусловлена повышенной резорбцией костной ткани, так как ретиноевая кислота активирует остео-

класты. Симптомы гипервитаминоза витамина А: эмоциональная лабильность, слабость, боли в животе, костях и суставах, тошнота, рвота, повышение температуры тела, гиперемия и/или пожелтение кожи (но склеры белые), шелушение, зуд, выпадение волос [42].

Иммобилизация сопряжена с нарушением ремоделирования костной ткани с повышением резорбтивной активности остеокластов и развитием гиперкальциемии, вторичным снижением уровня ПТГ и кальцитриола, гиперкальциурией [43].

Гиперкальциемия вследствие **злокачественных образований** у детей встречается редко. Основными механизмами развития опухолеиндуцированной гиперкальциемии являются инвазия опухолевых клеток в костную ткань с активацией ее резорбции; деструкция опухолевых клеток с высвобождением остеокластических факторов и активация эктопической продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [44, 45].

Терапия гиперкальциемии напрямую зависит от уровня кальция крови, а также наличия или отсутствия клинических проявлений. В случае умеренной бессимптомной гиперкальциемии рекомендовано назначение диеты с низким содержанием кальция и витамина D, усиленная регидратация с целью повышения объема циркулирующей крови.

Выраженная гиперкальциемия при наличии клинической симптоматики и, безусловно, критическая гиперкальциемия требуют незамедлительного начала терапевтических мероприятий, направленных на восполнение экстрацеллюлярного объема путем внутривенного введения 0,9% раствора NaCl под контролем уровня кальция и натрия крови [45].

Назначение петлевых диуретиков направлено на повышение экскреции кальция с мочой за счет блокирования натрий-калиевых каналов в восходящей петле Генле, однако, требует осторожного использования у пациентов с дегидратацией и/или острым повреждением почек [11].

Бифосфонаты, оказывающие ингибирующее действие на активность остеокластов, являются эффективным средством коррекции гиперкальциемии различной этиологии. В связи с тем, что большинство пациентов с выраженной и критической гиперкальциемией имеют различную степень острого почечного повреждения, терапию бифосфонатами рекомендуется начинать в половинной дозе, а снижение СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² является противопоказанием для терапии препаратами данной группы. Побочными эффектами терапии бифосфонатами является раз-

витие гипертермии, гипокальциемии, протеинурии нефротического уровня, острого тубулярного некроза [46].

Эффект кальцитонина в коррекции гиперкальциемии основан на его ингибирующем влиянии на активность остеокластов и канальцевую реабсорбцию кальция. В отличие от бифосфонатов, действие которых отсрочено на 24–48 ч, кальцитонин обладает незамедлительным, однако краткосрочным эффектом. Побочные действия кальцитонина включают тошноту, парестезии, местное воспаление, а при длительном использовании возможно развитие тахифилаксии [47].

Кортикостероиды ингибируют активность 1α -гидроксилазы, в связи с чем эффективны в лечении гиперкальциемии, индуцированной повышенной продукцией или нарушенной инактивацией кальцитриола [11, 47].

Кетоконазол, так же как и кортикостероиды, обладает ингибирующим влиянием на активность 1α -гидроксилазы, однако длительное применение сопряжено с высоким риском развития печеночной и почечной токсичности [48]. В настоящее время нет четких рекомендаций в отношении дозирования и длительности терапии кортикостероидами и кетоконазолом.

Деносумаб – человеческое моноклональное антитело, обладает ингибирующим действием на лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) и, как следствие, подавляющим влиянием на активность остеокластов. Может быть использован в случаях, когда отсутствует эффект от терапии бифосфонатами. Побочными эффектами терапии могут быть остеонекроз челюсти, выраженная гипокальциемия [49].

Кальцимитетики обладают модулирующим действием на кальций-чувствительные рецепторы, вследствие чего способствуют снижению продукции ПТГ, что приводит к коррекции гиперкальциемии. Рекомендованы к использованию во всех случаях гиперкальциемии, обусловленной повышенной продукцией ПТГ [50].

Заключение

1. Этиология развития гиперкальциемии имеет взаимосвязь с возрастом пациентов.

2. В основе дифференциального диагноза заболеваний с гиперкальциемией лежит уровень паратормона, активных метаболитов витамина D.

3. Ранняя верификация диагноза необходима для своевременного устранения причин развития гиперкальциемии, назначения патогенетической и симптоматической терапии, коррекции питания и образа жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Lee CT, Yang CC, Lam KK et al. Hypercalcemia in the emergency department. *Am J Med Sci* 2006;331:119–123. doi: 10.1097/00000441-200603000-00002
2. Lindner G, Felber R, Schwarz C et al. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *Am J Emerg Med* 2013;31:657–660. doi: 10.1016/j.ajem.2012.11.010
3. Lietman SA, Germain-Lee E, Levine MA. Hypercalcaemia in Children and Adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(4):508–515. doi: 10.1097/mop.0b013e32833b7c23
4. Auron A, Alon US. Hypercalcemia: a consultant's approach. *Pediatr Nephrol* 2018;33(9):1475–1488. doi: 10.1007/s00467-017-3788-z
5. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003;67(9):1959–1966
6. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology; 12th ed. Saunders; 2010. 955–972
7. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J Cell Biochem* 2003;88:387–993. doi: 10.1002/jcb.10330
8. Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcemia in children. *Arch Dis Child* 2012;97(6):533–538. doi: 10.1136/archdischild-2011-301284
9. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem* 2012;45:954–963. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.04.025
10. Rodd C, Goodyer P. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol* 1999;13(6):542–547. doi: 10.1007/s004670050654
11. Reynolds BC, Cheetham TD. Bones, stones, moans and groans: hypercalcaemia revisited. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100(1):44–51. doi: 10.1136/archdischild-2013-305406
12. Park HJ, Choi EJ, Kim JK. A successful treatment of hypercalcemia with zoledronic acid in a 15-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21(2):99–104. doi: 10.6065/apem.2016.21.2.99
13. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children. *J Bone Min Res* 2017;32(11):2157–2170. doi: 10.1002/jbmr.3296
14. Hoppe B, Ariceta G, Langman CB. Hypercalcemia. In: Zelikovic I, Eisenstein I. Practical algorithms in Pediatric Nephrology. Series Editor: Z. Hochberg. Amazon. 2008; 94–95. doi: 10.1159/isbn.978-3-8055-8565-1
15. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc* 2012;75(9):425–434. doi: 10.1016/j.jcma.2012.06.012
16. Skalova S, Cerna L, Bayer M, Kutilek S et al. Intravenous Pamidronate in the Treatment of Severe Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *IJKD* 2013;7(2):160–164. doi: 10.1530/boneabs.2.p90
17. Yavropoulou MP, Kotsa K, Gotzamani Psarrakou A, Papazisi A et al. Cinacalcet in hyperparathyroidism secondary to X-linked hypophosphatemic rickets: case report and brief literature review. *Hormones* 2010;9:274–278. doi: 10.14310/horm.2002.1277
18. Mayr B, Schnabel D, Dörr HG, Schöfl C. Genetics in endocrinology: Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: current treatment concepts. *Eur J Endocrinol* 2016;174:189–208. doi: 10.1530/eje-15-1028
19. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN et al. Mutations affecting G-protein subunit $\alpha 11$ in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 2013;368:2476–2486. doi: 10.1056/nejmoa1300253
20. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Reed AA et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet* 2013;45(9):93–97. doi: 10.1038/ng.2492
21. Respina Jalilian, Mehran Jalilzadeh Binazar, Lubna Mirza. Familial hypocalciuric hypercalcemia and benefits of genetic confirmation: a case report and review. *AACE Clinical Case Reports* 2017;3(4):361–363. doi: 10.4158/ep161401.cr
22. Shinall MC Jr, Dahir KM, Broome JT. Differentiating familial hypocalciuric hypercalcemia from primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2013;19:697–702. doi: 10.4158/ep12284.ra
23. García Soblechero E, Ferrer Castillo MT, Jiménez Crespo B, Domínguez Quintero ML, González Fuentes C. Neonatal hypercalcemia due to a homozygous mutation in the calcium-sensing receptor: failure of cinacalcet. *Neonatology* 2013;104:104–108. doi: 10.1159/000350540
24. Anderson K, Ruel E, Adam MA et al. Subtotal vs. total parathyroidectomy with autotransplantation for patients with renal hyperparathyroidism have similar outcomes. *Am J Surg* 2017;214:914–919. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.07.018
25. Kara C, Çetinkaya S, Gündüz S et al. Efficacy and safety of pamidronate in children with vitamin D intoxication. *Pediatr Int* 2016;58(7):562–568. doi: 10.1111/ped.12875
26. Fencel F, Bláhová K, Schlingmann KP et al. Severe hypercalcemic crisis in an infant with idiopathic infantile hypercalcemia caused by mutation in CYP24A1 gene. *Eur J Pediatr* 2013;172(1):45–49. doi: 10.1007/s00431-012-1818-1
27. Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders: a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:442–447. doi: 10.1097/00063198-200009000-00010
28. Dudink J, Walther FJ, Beekman RP. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: hypercalcaemia with hepatic and atrial myocardial calcification. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:343–345. doi: 10.1136/fn.88.4.f343
29. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365:410–421. doi: 10.1056/nejmoa1103864
30. Tebben PJ, Milliner DS, Horst RL et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and elevated calcitriol concentrations with autosomal dominant transmission due to CYP24A1 mutations: Effects of ketoconazole therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):423–427. doi: 10.1210/jc.2011-1935
31. Schlingmann KP, Rumsinska J, Kaufmann M et al. Autosomal recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:604–614. doi: 10.1681/asn.2014101025
32. Demir K, Yıldız M, Bahat H et al. Clinical heterogeneity and phenotypic expansion of NaPi-IIa-associated disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:4604–4614. doi: 10.1210/jc.2017-01592
33. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguiberry G et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis: identification of a novel SLC34A3/NaPi-IIc mutation. *Am J Med Genet* 2011;155A:626–633. doi: 10.1002/ajmg.a.33832
34. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/Type IIc sodium-phosphate cotransporter: Presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4433–4438. doi: 10.1210/jc.2009-1535
35. Cagle AP, Waguespack SG, Buckingham BA et al. Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. *Pediatrics* 2004;114(4):1091–1095. doi: 10.1542/peds.2003-1146-I
36. Sindhar S, Lugo M, Levin MD et al. Hypercalcemia in patients with Williams–Beuren syndrome. *J Pediatr* 2016;178:254–260. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.027
37. Millán JL, Whyte MP. Alkaline Phosphatase and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int* 2016;98(4):398–416. doi: 10.1007/s00223-015-0079-1
38. Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM et al. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. *Bone* 2018;110:96–106. doi: 10.1016/j.bone.2018.01.022
39. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K et al. Asfotase alfa treatment improves survival for perinatal and infantile hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(1):334–342. doi: 10.1210/jc.2015-3462
40. Gardella TJ, Jüppner H, Brown EM et al. Parathyroid hormone and parathyroid hormone receptor type 1 in the regulation of calcium and phosphate homeostasis and bone metabolism. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. eds. Endocrinology. 7th ed Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2016:969–990
41. Nampoothiri S, Fernández-Rebollo E, Yesodharan D et al. Jansen metaphyseal chondrodysplasia due to heterozygous

H223R-PTH1R mutations with or without overt hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4283–4289. doi: 10.1210/jc.2016-2054

42. Safi KH, Filbrun AG, Nasr SZ. Hypervitaminosis A causing hypercalcemia in cystic fibrosis. Case report and focused review. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(8):1244–1247. doi: 10.1513/annalsats.201404-170bc

43. Cano-Torres EA, González-Cantu A, Hinojosa-Garza G, Castilleja-Leal F. Immobilization induced hypercalcemia. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016;13(1):46–47. doi: 10.11138/ccmbm/2016.13.1.046

44. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373–379. doi: 10.1056/nejmcp042806

45. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis* 2014;63:141–147. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.025

46. Sebestyen JF, Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates use in children. *Clin Pediatr* 2012;51(11):1011–1024. doi: 10.1177/0009922812452118

47. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1722–1729. doi: 10.2215/cjn.02470312

48. Nguyen M, Boutignon H, Mallet E, Linglart A et al. Infantile hypercalcemia and hypercalciuria: new insights into a vitamin D-dependent mechanism and response to ketoconazole treatment. *J Pediatr* 2010;125(2):296–302. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.025

49. Hu MI, Glezerman IG, Lebouleux S et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3144–3152. doi: 10.1210/jc.2014-1001

50. Alon US, VanDeVoorde RG. Beneficial effect of cinacalcet in a child with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1747–1750. doi: 10.1007/s00467-010-1547-5

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.**

Сведения об авторе:

Папиж Светлана Валентиновна, канд. мед. наук
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, старший научный сотрудник. Тел.: +7(495)4832192, E-mail: papijsveta@mail.ru ORCID: 0000-0001-6459-2795

Author information:

Svetlana V. Papizh MD, PhD
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832192, E-mail: papijsveta@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6459-2795

Поступила в редакцию: 20.12.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 20.12.2019

Accepted for publication: 31.01.2020

© Н.В. Чеботарева, А.М. Кучиева, О.А. Ли, С.В. Рошчупкина, В. Цао, 2020
УДК 616.611-002-004-053.8-08

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-52-59

Н.В. Чеботарева¹, А.М. Кучиева², О.А. Ли², С.В. Рошчупкина², В. Цао¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА ПРИ РЕЗИСТЕНТНОМ К ТЕРАПИИ ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНОМ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗЕ У ВЗРОСЛЫХ: СЕРИЯ НАБЛЮДЕНИЙ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Институт клинической медицины им. Н.В.Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ²отделение «искусственная почка», клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней УКБ №3, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Стероид-резистентный фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) с нефротическим синдромом (НС) является прогрессирующим заболеванием почек с быстрым развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН). В последние годы предпринимаются попытки лечения стероид-резистентного ФСГС анти-CD20-моноклональными антителами, ритуксимабом. В настоящее время опубликованы лишь единичные клинические наблюдения и серии, результаты которых противоречивы. **ЦЕЛЬЮ** нашего исследования было оценить эффективность применения ритуксимаба у больных с резистентным к терапии фокально-сегментарным гломерулосклерозом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование вошли 6 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ФСГС. Критериями включения были наличие НС, резистентного к терапии высокими дозами кортикостероидов и другим схемам лечения, включая циклоспорин А, такролимус, микофенолата мофетил, циклофосфамид, и исключение вторичной формы заболевания. Пациентам проведен один курс лечения ритуксимабом от 2 до 4 инфузий (суммарная доза составила 1,0–2,0 г). Лабораторные параметры (суточная протеинурия, альбумин и рСКФСКD-EPI) анализировали до назначения ритуксимаба, а также через 6 и 12 мес после завершения лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В результате терапии у одного пациента достигнута частичная ремиссия ФСГС, стабильная функция почек сохранялась в течение 12 мес наблюдения. У 4 из 6 пациентов наблюдалось дальнейшее прогрессирование с развитием ТПН в сроки от 1 до 3 лет, несмотря на уменьшение выраженности НС через 12 мес после введения ритуксимаба. У одного пациента сохранялся НС прежней выраженности в течение 6 мес после введения ритуксимаба, значимой положительной динамики со стороны протеинурии и белков сыворотки крови не отмечено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, мы не выявили значимого эффекта ритуксимаба у больных с резистентным к терапии ФСГС. Однако, учитывая эффективность применения препарата приблизительно у половины больных ФСГС по данным литературы, необходимы дальнейшие проспективные клинические исследования.

Ключевые слова: фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, ритуксимаб

N.V. Chebotareva¹, A.M. Kuchieva², O.A. Lee², C.V. Roshchupkina², V. Cao¹

EXPERIENCE OF APPLICATION OF RITUXIMAB WITH RESISTANT FOCAL-SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS IN ADULTS: A SERIES OF OBSERVATIONS AND A BRIEF REVIEW OF LITERATURE

¹Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Clinical Institute named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia; ²unit "artificial kidney", clinic of nephrology, internal and occupational diseases, Clinical Hospital №3, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Steroid-resistant focal-segmental glomerulosclerosis (FSGS) with nephrotic syndrome (NS) is a progressive kidney disease with the rapid development of end-stage renal failure (ESRD). In recent years, attempts have been made to treat steroid-resistant FSGS with anti-CD20 monoclonal antibodies, rituximab. Currently, only a few clinical case reports and series with contradictory results have been published. **THE AIM** of our study was to evaluate the effect of rituximab in patients with resistant to the therapy focal segmental glomerulosclerosis. **MATERIALS AND METHODS:** The study included 6 patients with confirmed

*Чеботарева Н.В. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского. Тел.: 8-905-543-42-50, natasha_tcheb@mail.ru ORCID 0000-0003-2128-8560

* Natalia V. Chebotareva. 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, tel. 8-905-543-42-50, natasha_tcheb@mail.ru ORCID 0000-0003-2128-8560

diagnosis of FSGS. The inclusion criteria were the presence of steroid-resistant NS or to the other treatment regimens, including cyclosporin A, tacrolimus, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, and exclusion criteria were the secondary form of the disease. Patients were treated with one course of rituximab – 2 to 4 infusions (the total dose was 1.0–2.0 g). Laboratory parameters (daily proteinuria, albumin and eGFR CKD-EPI) were analyzed before rituximab, as well as 6 and 12 months after treatment. **RESULTS:** A partial remission of FSGS was achieved in one patient, stable renal function was maintained for 12 months follow-up. In 4 out of 6 patients, progression of the disease was observed with the development of ESRD in the period from 1 to 3 years, despite a decrease in the severity of NS. In one patient, the NS of the same severity persisted for 6 months after the treatment; no positive dynamics in proteinuria or serum proteins were observed. **CONCLUSION:** Thus, we did not show a significant effect of rituximab in patients with steroid-resistant FSGS. However, according to the literature the effect of rituximab has been achieved in approximately half of steroid-resistant FSGS cases, therefore further prospective clinical trials are needed.

Keywords: focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, rituximab

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Кучиева А.М., Ли О.А., Рошчупкина С.В., Цао В. Опыт применения ритуксимаба при резистентном к терапии фокально-сегментарном гломерулосклерозе у взрослых: серия наблюдений и краткий обзор литературы. *Нефрология* 2020;24(2):52-59. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-52-59

For citation: Chebotareva N.V., Kuchieva A.M., Lee O.A., Roshchupkina C.V., Cao V. Experience of application of rituximab with resistant focal-segmental glomerulosclerosis in adults: a series of observations and a brief review of literature. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):52-59. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-52-59

ВВЕДЕНИЕ

Стероид-резистентный ФСГС с нефротическим синдромом является прогрессирующим заболеванием почек с развитием терминальной почечной недостаточности в короткие сроки, особенно при сохранении нефротического синдрома [1, 2]. Так, персистирование массивной протеинурии более 10 г/сут, как правило, приводит к утрате функции почек в течение 5 лет [3]. В то же время, снижение протеинурии менее 0,3 г/сут и сохранение стабильной функции почек в результате терапии у больных ФСГС являются наиболее важными предикторами почечной выживаемости [3–6]. Нерандомизированные ретроспективные исследования продемонстрировали различную частоту достижения полной ремиссии от 40 до 80% при лечении всех форм ФСГС [3, 4, 7–10]. Среди пациентов, получающих лечение, ответ удается получить в среднем у половины больных с гистологическим вариантом tip lesion и только у 24% с коллапсирующей нефропатией [9]. 5- и 10-летняя почечная выживаемость среди ответивших на лечение составляет 100% по сравнению с 65–40% среди пациентов с резистентным к терапии течением заболевания [10]. Однако лечение стероид-резистентных форм НС остается большой проблемой, так как ответ на цитостатики составляет приблизительно 18–22% [11]. Ингибиторы кальцийнейрина являются хорошей альтернативой лечению стероидами в индукции ремиссии НС (около 57–69%) [12, 13], но обладают нефротоксичностью при длительном применении. Высокие дозы стероидов, микофенолата мофетил и алкилирующие цитостатики не имеют больших преимуществ в лечении стероид-резистентных

форм ФСГС вследствие низкой эффективности [14].

Механизмы развития первичного ФСГС до конца не известны, традиционно фокусируются на нарушении функции Т-клеток, однако появляются указания на возможную роль В-клеток и циркулирующих «факторов проницаемости» в патогенезе ФСГС [15, 16]. В последние годы предпринимаются попытки лечения ФСГС ритуксимабом – химерными анти-CD20-моноклональными антителами, применение которых в первую очередь одобрено для использования при неходжкинской лимфоме, хроническом лимфолейкозе, ревматоидном артрите, а также при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите [17]. Точный механизм, благодаря которому ритуксимаб оказывает эффект у пациентов с нефротическим синдромом, неясен, но предполагают влияние ритуксимаба на регуляторные Т-клетки [18, 19]. С 2009 года опубликованы противоречивые результаты использования ритуксимаба при стероид-резистентном ФСГС [20–22]. Мы приводим собственные результаты применения ритуксимаба у этой категории больных.

Целью нашего исследования было оценить эффективность применения ритуксимаба у больных с резистентным к терапии фокально-сегментарным гломерулосклерозом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 6 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом ФСГС. Критериями включения были: наличие нефротического синдрома, резистентного к терапии высокими дозами кортикостероидов и другим схемам лече-

ния, включая циклоспорин А, такролимус, микофенолата мофетил, циклофосфамид, исключение вторичной формы заболевания, отсутствие системных заболеваний и инфекций, которые могли бы являться причиной нефротического синдрома. Резистентность к стероидам констатировали при отсутствии эффекта при применении высоких доз ПЗ 1 мг/кг/сут не менее 16 нед. У всех пациентов оценивали пол, возраст, наличие артериальной гипертензии, уровень суточной протеинурии, альбумина сыворотки крови, рСКФ_{СКД-ЕРІ} и проводимую иммуносупрессивную терапию до назначения ритуксимаба. В биоптатах почек определяли количество полностью склерозированных клубочков и выраженность тубуло-интерстициального фиброза: минимальный – до 10%, умеренный – от 10 до 25%, тяжелый – более 25% площади интерстиция. Пациентам проведен один курс лечения ритуксимабом. 4 из 6 пациентов получили 4 инфузии ритуксимаба еженедельно в суммарной дозе 2 г, пациенту №3 проведено 2 инфузии ритуксимаба в суммарной дозе 1 г, пациентке №4 проведено 3 инфузии, суммарно 1,5 г препарата (табл. 1).

Лабораторные параметры (суточная протеинурия, альбумин и креатинин сыворотки, рСКФ_{СКД-ЕРІ}) анализировали до назначения ритуксимаба, а также через 6 и 12 мес после завершения курса лечения. У 2 пациентов оценивали количество CD20 В-лимфоцитов через 3 мес после завершения кур-

са лечения ритуксимабом. Статистический анализ данных проводили с применением программных пакетов STATISTICA 10,0. Оценивали медиану и интерквартильный размах.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по медиане и интерквартильному размаху. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 4 мужчины и 2 женщины в возрасте от 20 до 60 лет (медиана 40 [24–46] лет) с морфологически подтвержденным диагнозом ФСГС. По результатам морфологического исследования процент полностью склерозированных клубочков в биоптатах составил от 0 до 27%. Тубулоинтерстициальный фиброз был минимальным у 1 пациента, умеренным – в 2 случаях, выраженным – в 3 случаях.

До назначения ритуксимаба применяли различные схемы иммуносупрессивной терапии без эффекта. Все пациенты получали преднизолон

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов со стероид-резистентным ФСГС Characteristic of the study subjects

Пациенты	Пол, возраст (лет)	Терапия до RTX	Количество инфузий (доза) RTX	Показатели	До RTX	Через 6 мес	Через 12 мес
№1	Ж, 20	ГКС ЦсА ЦФА ММФ	4 (500 мг x4 = 2 г)	Протеинурия, г/сут	18	10	5,7
				Альбумин, г/л	14	22	26,2
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	66	62	59
№2	М, 35	ГКС ЦсА ЦФА	4 (500 мг x4 = 2 г)	Протеинурия, г/сут	3	8,4	8,3
				Альбумин, г/л	24	29	30,6
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78	65	75
№3	М, 24	ГКС ЦсА ЦФА ММФ	2 (500 мг x2 = 1 г)	Протеинурия, г/сут	12,18	10,5	2,56
				Альбумин, г/л	19	22,2	35,2
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	106	43	12
№4	Ж, 46	ГКС ЦсА ММФ	3 (500 мг x3 = 1,5 г)	Протеинурия, г/сут	22	11	11
				Альбумин, г/л	19,8	17	18
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62	10	12
№5	М, 45	ГКС ЦсА, такролимус ЦФА ММФ	4 (500 мг x4 = 2 г)	Протеинурия, г/сут	11	12	6,2
				Альбумин, г/л	28	24	23,8
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	87	18	13
№6	М, 60	ГКС ЦсА ЦФА ММФ	4 (500 мг x4 = 2 г)	Протеинурия, г/сут	4,95	3,9	-
				Альбумин, г/л	24	25	-
				СКФ, мл/мин/1,73 м ²	54	50	-

внутри в дозе 15–20 мг/сут, 4 – микофенолата мофетил, 2 из них в комбинации с ЦсА или такролимусом. Прием указанных препаратов был продолжен после инфузий ритуксимаба. Нефропротективная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецептора к ангиотензину также была продолжена после назначения ритуксимаба в прежнем объеме. У всех пациентов сохранялся нефротический синдром (медиана протеинурии составляла 8,6 (6,4–9,2) г/сут, сывороточного альбумина 19,3 (19,1–21,7) г/л, рСКФ_{СКД-ЕП} 49 (39–65) мл/мин/1,73 м² к моменту назначения ритуксимаба. Длительность иммуносупрессивной терапии до введения ритуксимаба составила 21 (18–36) мес.

В результате терапии у пациента № 2 был купирован нефротический синдром, сохранялась стабильная функция почек (рСКФ_{СКД-ЕП} 60 мл/мин) в течение 12 мес наблюдения. У пациентов №1, 3 и 5 отмечалось увеличение уровня альбумина сыворотки крови и уменьшение выраженности НС через 6 мес после введения ритуксимаба, однако НС персистировал, и у пациентов развилась терминальная почечная недостаточность в сроки от 1 до 3 лет после терапии ритуксимабом. Следует отметить, что у этих пациентов при проведении биопсии почки выявлен выраженный тубулоинтерстициальный фиброз (25 % площади интерстиция и более). У пациентки №4 после введения ритуксимаба сохранялся тяжелый НС с быстрым прогрессированием до терминальной хронической почечной недостаточности (тПН) в течение 6 мес наблюдения. Одного пациента

удалось проследить только в течение 6 мес после введения ритуксимаба, значимой положительной динамики со стороны протеинурии и белков сыворотки крови не отмечено.

В целом по группе через 6 мес после завершения курса лечения сохранялся нефротический синдром, показатели протеинурии [10,5 (10–11) г/сут] и альбумина сыворотки крови [22,2 (22–24) г/л] оставались на прежнем уровне, отмечалось небольшое снижение рСКФ до 30,5 (14–47) мл/мин/1,73 м². К 12 мес после завершения терапии отмечалось снижение протеинурии до 5,95 (4,1–7,25) г/сут, повышение альбумина сыворотки крови до 27,4 (25–31,95) г/л, медиана рСКФ к 12 мес составила 36 (12,5–67) мл/мин/1,73 м², при этом четыре пациента в разные сроки (6 мес, 1 и 3 года) достигли тПН. У пациентов №3 и №5 через 3 и 6 мес после введения ритуксимаба сохранялась деплеция CD20 В лимфоцитов, однако прогрессирование болезни продолжалось. Серьезных побочных эффектов при лечении препаратом и в течение года наблюдения отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патофизиологические механизмы первичного ФСГС в настоящее время не до конца расшифрованы. Предполагают роль циркулирующих «факторов проницаемости», повреждающих подоцит и приводящих к развитию тяжелого нефротического синдрома [16, 17]. Препаратами выбора при ФСГС с НС по-прежнему являются глюкокортикостероиды, однако в трети случаев отмечается

Таблица 2 / Table 2

Клинические серии наблюдений применения ритуксимаба у больных со стероид-резистентным к терапии ФСГС

Summary of case series in steroid-resistant FSGS patients

Источник	Форма (количество больных)	Терапия до назначения ритуксимаба	Доза ритуксимаба	Ответ
Fernandez-Fresnedo G. et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 [25]	ФСГС (8)	ТАС (3), ММФ (7), ЦсА (2), ЦФА (7), ГКС (8)	4×375 мг/м ² (6), 4+2 (через 6 мес) × 375 мг/м ² (1), 8 × 375 мг/м ² (1)	3 – частичная ремиссия 5 – нет ответа
Sugiura H. et al. Nephron Clin Pract 2011 [27]	ФСГС (4)		1 × 375 мг/м ²	1 – ремиссия 3 – нет ответа
Ochi A. et al. Internal Medicine 2012 [28]	ФСГС (2)	ЦФА (2), ЦсА (1), ММФ (1), ГКС (4),	375 мг/м ² , однократно	2 – нет ответа
El-Reshaideh K. et al. Saudi J Kidney Dis Transpl 2012 [29]	ФСГС (8)	ГКС, ЦсА, ММФ, ЦФА	4 × 375 мг/м ²	7 – частичная ремиссия 1 – нет ответа
Kong W.Y. et al. Int Urol Nephrol 2013 [30]	ФСГС (4)	СуА (2), Csa (2), Aza (1), ММФ (1), steroids (3)	4 × 500 мг	2 – полная ремиссия 1 – частичная ремиссия 1 – нет ответа
Rocatello D. et al. Am J of Nephrol 2017 [31]	ФСГС (8)	Поддерживающая терапия	375 мг/м ² × 8 раз еженедельно	1 – частичная ремиссия 7 – нет ответа
Mohamed Hasham Varwani 2017 [32]	ФСГС (1)	Стероиды	4×375 мг/м ²	1 – полная ремиссия

стероидорезистентная форма, при которой эффективность применения альтернативных схем терапии ингибиторами кальцийнейрина, ММФ, алкилирующими цитостатиками остается невысокой [15]. Резистентность НС к терапии относится к неблагоприятным факторам прогрессирования ФСГС [10] с быстрым развитием тПН (в течение 5 лет). В последние годы, учитывая эффективность применения моноклональных анти-CD20-антител для купирования рецидивов ФСГС в трансплантате [23–26], предпринимаются попытки введения ритуксимаба пациентам с ФСГС в нативных почках, однако описаны лишь единичные клинические наблюдения и небольшие клинические серии (табл. 2).

По нашим данным, при лечении ритуксимабом (суммарно от 2 до 4 инфузий –1–2 г) шести пациентов с НС, резистентным к терапии ФСГС, у 1 пациента развилась частичная ремиссия болезни, у 3 – отмечено уменьшение протеинурии и повышение альбумина сыворотки крови через 12 мес после введения препарата, у 2 – не было отмечено какой-либо динамики белковых показателей и протеинурии.

Обращает внимание отсроченное наступление эффекта ритуксимаба в отношении снижения протеинурии. В нашей группе пациентов эффект отмечался лишь к 12 мес после завершения терапии. Отсроченное действие моноклональных антител анти-CD20 было показано на большей группе пациентов с нефротическим синдромом в рандомизированном контролируемом исследовании (GEMRITUX) у больных мембранозной нефропатией [33]. Достоверное снижение показателя протеинурии в целом по группе было отмечено через 6 мес лечения, а максимальное количество полных и частичных ремиссий было достигнуто только через 17 мес.

Хорошие результаты были получены при применении ритуксимаба у больных со стероид-зависимым и часторецидивирующим НС при ФСГС и болезни минимальных изменений. Так, применение препарата у 30 больных привело к снижению общего числа рецидивов болезни в год и кумулятивной дозы кортикостероидов, которые применялись для купирования НС. Безрецидивное течение нефрита отмечено у 18 (у 60%) пациентов через год наблюдения [34].

Результаты применения ритуксимаба у больных с резистентными к терапии формами ФСГС противоречивы. В серии наших наблюдений, несмотря на наметившуюся тенденцию к уменьшению протеинурии и повышению белков сыворот-

ки крови, у четырех пациентов развилась терминальная почечная недостаточность в различные сроки после завершения лечения. Однако в наше исследование вошли пациенты с неблагоприятным течением ФСГС и наличием нескольких факторов неблагоприятного прогноза: длительным (около 2 лет) персистированием тяжелого нефротического синдрома, резистентностью к нескольким схемам иммуносупрессивной терапии, а также наличием выраженного тубуло-интерстициального фиброза, превышающего 25% площади интерстиция (у 4 из 6 больных). Сходные результаты были получены так же и в исследовании испанской группы авторов, в котором среди 8 леченных ритуксимабом больных с резистентным к терапии ФСГС ремиссии удалось достичь у 3 пациентов при условии проведения дополнительных инфузий препарата с достижением суммарной дозы 3–4 г [35].

Однако по данным исследований, которые опубликованы в настоящее время, частота полной или частичной ремиссии у больных со стероид-резистентным ФСГС составляет 47% (16 из 35 больных) (см. табл. 2). Эффективность ритуксимаба приблизительно у половины больных с резистентными формами ФСГС позволяет обсуждать возможные механизмы действия препарата, вызывающего деплецию В-клеток, при нефротическом синдроме. Если при мембранозной нефропатии эффект ритуксимаба можно связать с подавлением В-клеток не только в циркуляции, но и локально в клубочке, то при ФСГС экспрессии CD20-позитивных клеток в клубочках обнаружено не было [36]. Так как эффект ритуксимаба был продемонстрирован у больных ревматоидным артритом и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, некоторые авторы предполагают, что циркулирующие В-клетки также могут быть вовлечены в патогенез ФСГС, воздействуя на аутореактивные Т-клетки или путем непосредственного влияния на продукцию факторов проницаемости [37, 38].

С другой стороны – не было показано четкой зависимости эффекта ритуксимаба от степени подавления циркулирующих CD20 В-лимфоцитов при нефротическом синдроме. Заболевание может прогрессировать и при полной деплеции В-клеток, в то же время эффект ритуксимаба может быть достигнут при полном восстановлении пула CD20 В-лимфоцитов. Это дает основание предполагать наличие других, не связанных с подавлением В-лимфоцитов механизмов действия. Так, было показано непосредственное влияние

ритуксимаба на подоцит. У пациентов с рецидивами ФГС в трансплантате было выявлено значительное снижение числа подоцитов, экспрессирующих сфингомиелин-фосфодиэстеразную кислоту 3b и повышение экспрессии ацидсфингомилиназы в подоцитах, обработанных сывороткой больных ФГС. Применение анти-CD20-антител предотвращало эти изменения, что позволило предполагать прямое влияние анти-CD20-антител на актиновый цитоскелет подоцита [31].

Таким образом, на основании проанализированной литературы, можно обсуждать эффективность применения ритуксимаба при стероид-зависимом варианте течения ФГС, а также при рецидивах ФГС в трансплантате. При стероид-резистентном ФГС данные об эффективности ритуксимаба противоречивы и немногочисленны. В нашем исследовании не установлено значимого эффекта ритуксимаба у шести больных с резистентным к предшествующей иммуносупрессивной терапии ФГС. Ограничением исследований, опубликованных в настоящее время, в том числе и нашего, является отсутствие единой схемы и дозы вводимого препарата, что не позволяет достоверно сравнивать исходы лечения. В то же время, положительный эффект применения RTX приблизительно у половины больных с резистентными к терапии формами ФГС дает основания для проведения проспективных рандомизированных клинических испытаний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994;46(4):1223–1241. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.1994.388>
2. Deegens JK, Assmann KJ, Steenbergen EJ et al. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients? *Neth J Med* 2005;63(10):393–398
3. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ et al. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):534–542. doi:10.1016/0272-6386(95)90120-5
4. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1061–1068. doi: 10.1681/ASN.2004070593
5. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56:2220–2226. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x
6. Ponticelli C, Villa M, Banfi G et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34:618–625 doi:10.1016/S0272-6386(99)70384-7
7. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:72–79. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669427
8. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005; 98:443–449. doi: 10.1093/qjmed/hci072
9. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2169–2177. doi: 10.1097/01.ASN.0000135051.62500.97
10. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N et al. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2003; 16:691–696
11. Korbet SM: Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. In: *Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, edited by Brady RJ, Wilcox CS, 2nd Ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 2003:223–236
12. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56: 2220–2226. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x
13. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377–1384. doi: 10.1038/ki.1993.194
14. Cattran DC, Wang MM, Appel G et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; 62: 405–411. doi: 10.5414/cnp62405
15. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET et al. «The FSGS factor:» enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999;10: 552–561. doi:10.1177/000992289903801009
16. Pollak MR. Focal segmental glomerulosclerosis: Recent advances. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 138–142. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f5dbe4.
17. Reff ME, Carner K, Chambers KS et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83:435–445. doi: 10.1182/blood.V83.2.435.bloodjournal832435
18. Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol* 2007;122: 62–74. doi:10.1016/j.clim.2006.08.016
19. Bruneau S, Dantal J. New insights into the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Immunol* 2009; 133: 13–21
20. Peters HP, van de Kar NC, Wetzels JF. Rituximab in minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: Report of four cases and review of the literature. *Neth J Med* 2008; 66: 408–415
21. Nakayama M, Kamei K, Nozu K et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 481–485. doi:10.1007/s00467-007-0640-x
22. Suri M, Tran K, Sharma AP et al. Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 807–810. doi:10.1007/s11255-008-9393-0
23. Nozu K, Iijima K, Fujisawa M et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2005; 11 (20): 1660–1663. doi:10.1007/s00467-005-2013-7
24. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *New England Journal of Medicine* 2006; 18 (354):1961–1963. doi: 10.1056/NEJMc055495
25. Hristea D, Hadaya K, Marangon N et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transplant International* 2007; 1 (20):102–105. doi:10.1111/j.1432-2277.2006.00395.x
26. Gossman J, Scheuermann EH, Porubsky S et al. Abrogation of nephrotic proteinuria by rituximab treatment in a renal

transplant patient with relapsed focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant International* 2007; 6(20): 558–562. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00477.x

27. Sugiura H, Takei T, Itabashi M et al. Effect of single dose rituximab on primary glomerular diseases. *Nephron Clin Pract* 2011; 117:98–105. doi: 10.1159/000319656.

28. Ochi A, Takei T, Nakayama K et al. Rituximab Treatment for Adult Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Intern Med* 2012; 51: 759–762. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6854

29. El-Reshaid K, Sallam HT, Hakim AA et al. Rituximab in Treatment of Idiopathic Glomerulopathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(5):973–978. doi: 10.4103/1319-2442.100878.

30. Kong WY, Swaminathan R, Irish A. Our experience with rituximab therapy for adult-onset primary glomerulonephritis and review of literature. *Int Urol Nephrol* 2013; 45:795–802. doi: 10.1007/s11255-012-0206-0.

31. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D. et al. High-Dose Rituximab Ineffective for Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Long-Term Observation Study. *Am J Nephrol* 2017;46:108–113 doi: 10.1159/000477944

32. Varwani MH, Sokwala A. Treatment of Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis with Rituximab: A Case Report and Review of Literature. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28(5):1175–1179. doi: 10.4103/1319-2442.215133.

33. Dahan K, Debiec H, Plaisier E et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 348–358. doi: 10.1681/ASN.2016040449.

34. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P et al. Rituximab in Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 850–863. doi: 10.1681/ASN.2013030251

35. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, Gonzalez E et al. Rituximab Treatment of Adult Patients with Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1317–1323. doi: 10.2215/CJN.00570109

36. Fornoni A, Sageshima J, Wei C et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011;3(85):85ra46. doi: 10.1126/scitranslmed.3002231.

37. Iharada A, Kaneko K, Tsuji S et al. Increased nitric oxide production by T- and B cells in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2009; 5 (29): 1033–1038. doi: 10.1007/s00467-008-1092-7

38. Dantal J, Godfrin Y, Koll R et al. Antihuman immunoglobulin anity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998; 9 (9): 1709–1715

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Чеботарева Наталья Викторовна, д-р мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского. Тел.: 8-905-543-42-50, natasha_tcheb@mail.ru ORCID 0000-0003-2128-8560

Кучиева Агунда Мэлсовна
119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сече-

нова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), врач отделения «искусственная почка» Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней УКБ №3. Тел.: 8-906-044-03-97, agunda_81@mail.ru ORCID 0000-0002-8360-7734

Ли Ольга Александровна

119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), врач отделения «искусственная почка» Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней УКБ №3. Тел.: 8-925-829-16-06, shoa1978@bk.ru ORCID 0000-0003-1739-677X

Рощупкина Светлана Васильевна

119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий отделением нефрологии Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней УКБ №3. Тел.: 8-916-614-41-81, roschupkina.sv@yandex.ru

Аспирант Цао Веньцзин

119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского. Тел.: 8-8-916-903-72-38, lrwj101031@gmail.com ORCID 0000-0003-2694-4547

Author information:

Prof. Natalia V. Chebotareva, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, tel. 8-905-543-42-50, natasha_tcheb@mail.ru ORCID 0000-0003-2128-8560

Kuchieva Agunda Melsova, MD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), doctor of the artificial kidney department of the Clinic for Nephrology, Internal and Occupational Diseases, Clinical Hospital No. 3, tel. 8-906-044-03-97, agunda_81@mail.ru ORCID 0000-0002-8360-7734

Li Olga Alexandrovna, MD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after

I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), doctor of the artificial kidney department of the Clinic for Nephrology, Internal and Occupational Diseases, Clinical Hospital No. 3, tel. 8-925-829-16-06, shoa1978@bk.ru ORCID 0000-0003-1739-677X

Roshchupkina Svetlana Vasilievna, MD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Head of the Department of Nephrology, Clinic for Nephrology, Internal and Occupational Diseases, Clinical Hospital No. 3, tel. 8-916-614-41-81, roschupkina.sv@yandex.ru

Postgraduate student Cao Wenjing, MD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, p. 2. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, tel. 8-8-916-903-72-38, lrwj101031@gmail.com ORCID 0000-0003-2694-4547

Поступила в редакцию: 18.12.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 18.12.2019

Accepted for publication: 31.01.2020

© В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, П.П. Тао, 2020
УДК 616-003.821-02 : 616.9-08 : 544.723

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-60-71

В.В. Рамеев, Л.В. Козловская (Лысенко), А.С. Рамеева, П.П. Тао*

ДЕТЕРГЕНТНЫЕ СВОЙСТВА КАК ОСНОВА ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА ДИМЕКСИДА ПРИ АА-АМИЛОИДОЗЕ ИНФЕКЦИОННОЙ ПРИРОДЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР)

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕФЕРАТ

В статье на примере клинического наблюдения обсуждаются современные возможности лечения постинфекционного АА-амилоидоза димексидом. Подробно обсуждается проблема функционального амилоида, дискутируются перспективы принципа резорбции амилоида в лечении системного амилоидоза. Приведена история применения димексида в медицинской практике, представлены необходимые данные по фармакологии димексида.

Ключевые слова: АА-амилоидоз, димексид (диметилсульфоксид), функциональный амилоид, Pmel17, меланосома, инфламасома, некросома, сигналосома, биопленки

V. Rameev, L. Kozlovskaya (Lysenko), A. Rameeva, P. Tao

DETERGENT PROPERTIES AS THE BASIS OF THE DIMEXIDE THERAPEUTIC EFFECT IN AA-AMYLOIDOSIS INFECTIOUS NATURE (CLINICAL CASE ANALYSIS)

First Sechenov Moscow State Medical University, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology

ABSTRACT

The article discusses the current possibilities of postinfectious AA-amyloidosis treatment with dimexide on the example of clinical observation, describes in detail the problem of functional amyloid and debates the prospects of the principle of amyloid resorption in the treatment of systemic amyloidosis. The history of the use of dimexide in medical practice is given, then necessary data on the pharmacology of dimexide are presented.

Keywords: AA amyloidosis, dimexide (DMSO), functional amyloid, Pmel17, melanosome, inflammasome, necrosome, signalosome, biofilms

Для цитирования: Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Тао П.П. Детергентные свойства как основа лечебного эффекта димексида при АА-амилоидозе инфекционной природы (клинический разбор). *Нефрология* 2020;24(2):60-71. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-60-71
For citation: Rameev V., Kozlovskaya (Lysenko) L., Rameeva A., Tao P. Detergent properties as the basis of the dimexide therapeutic effect in AA-amyloidosis infectious nature (clinical case analysis). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):60-71. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-60-71

Л.В. Козловская (Лысенко). В настоящее время в научной литературе окончательно утвердилось мнение об амилоидозе как о процессе, который объединяет группу патологических состояний, сопровождающихся отложением в интерстиции амилоида. Строго упорядоченная кристаллоподобная структура этого полимерного гликопротеида, связанная с обилием кросс-бета складчатых конформаций в составе белков

амилоида, определяет основное специфическое свойство амилоида – способность к двойному лучепреломлению. Выявление этого свойства с помощью окраски конго красным, цвет которого при наличии амилоида изменяется с красного на яблочно-зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете, является главным диагностическим критерием амилоидоза.

Амилоид является не только фактором нару-

*Рамеев В.В. 119435, Москва, ул. Россоломо, д. 11, стр. 5. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33, 89104936138, E-mail: vvrameev@mail.ru ORCID: 0000-0003-4260-0226

*Rameev V.V., 119435, Moscow, ul. Rossolimo, 11, p. 5. Phones: +7 (499) 248-53-33 First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Phone: 89104936138, E-mail: vvrameev@mail.ru ORCID: 0000-0003-4260-0226

шения гомеостаза в пораженном интерстиции, но также способен непосредственно повреждать элементы клеточной паренхимы органа, главным образом, за счет выделения из своего состава токсичных белковых олигомеров. Присутствие в составе амилоида многочисленных гидрофобных бета-складок обуславливает также возможность плотного контакта амилоида с гидрофобными липидами клеточных мембран. Например, этот механизм обуславливает формирование нейрофибрилярных сплетений в головном мозге при болезни Альцгеймера, что является одной из причин прогрессирующей деменции из-за нарушения ассоциативных связей между нейронами. Напомним, что морфологическим маркером болезни Альцгеймера является амилоид, построенный из β -белка, нейрофибрилярные сплетения являются продуктом срачивания амилоида с нервными волокнами. Амилоид существенно изменяет механические свойства пораженной ткани, что оказывает наиболее неблагоприятный эффект на функции органов, выполняющих значительную механическую работу. Депозиция амилоида в сердце приводит к резкому снижению растяжимости миокарда в диастолу, что является причиной тяжелой прогрессирующей недостаточности кровообращения. При AL-амилоидозе у больных с преимущественным поражением сердца ожидаемая продолжительность жизни при отсутствии лечения не превышает 4–6 мес [1], в то время как при преимущественном вовлечении нервной системы продолжительность жизни нелеченных больных достигает 86 мес. Нодулярный характер депозиции амилоида в легких может быть причиной рецидивирующих спонтанных пневмотораксов.

Таким образом, наличие амилоидной субстанции в тканях является облигатным признаком и действующим патогенетическим фактором амилоидоза. Несмотря на наличие этого объединяющего признака, формы амилоидоза весьма многообразны. Это обусловлено тем, что при разных формах амилоидоза амилоид образован разными амилоидформирующими белками. Масса такого специфичного для этой формы амилоидоза белка достигает 80% в составе амилоида, у каждого такого белка различаются механизмы синтеза и утилизации, отличаются их функции. Это определяет различия не только в органотропности и темпах прогрессирования разных форм амилоидоза, но и различные подходы к лечению этих форм. По этой причине классификация амилоидоза предполагает обозначение в названии амилоида белка-

предшественника, в настоящее время насчитывают более 30 таких белков, соответственно – более 30 клинических типов амилоидоза [2]. Так, аббревиатурой AL обозначают легкие цепи иммуноглобулинов (A – амилоид, L – light chains, легкие цепи иммуноглобулинов, ЛЦИ), это значит, что амилоид образовался вследствие секреции амилоидогенных ЛЦИ аномальным клоном плазматических клеток костного мозга в рамках множественной миеломы или менее злокачественной плазматочной дискразии, и по этой причине пациенту показано проведение химиотерапии, направленной на элиминацию патогенного клона плазматических клеток. При AA-амилоидозе причиной является высокая секреция белка острой фазы воспаления SAA (serumamyloid A-protein), следовательно, борьба с этой формой заболевания предполагает эффективное подавление амилоидогенного хронического воспаления.

В.В. Рамеев. Однако лечение хронического воспалительного заболевания, вызвавшего реактивный AA-амилоидоз, в настоящее время нередко становится нетривиальной задачей.

Успехи в лечении хронических нагноений и ревматоидного артрита – основных причин развития AA-амилоидоза в прошлом привели к значительному снижению частоты этой формы амилоидоза – из доминирующей в прошлом частота AA-амилоидоза в настоящее время сравнялась с частотой AL, на что указывают не только данные литературы [3, 4], но и наши собственные (рис. 1). Существенно изменилась структура причин AA-амилоидоза, наряду с ревматоидным артритом, доминирующими причинами теперь стали также моногенные и полигенные аутоиммунные заболевания (рис. 2).

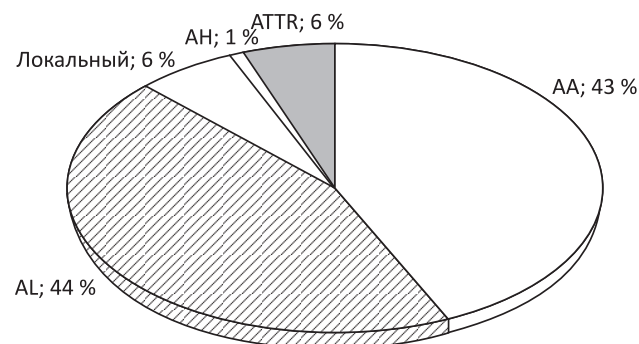


Рисунок 1. Частота разных форм системного амилоидоза среди больных с доказанным амилоидозом (n=326).

AA-амилоидоз=141, AL-амилоидоз=141, локальный амилоидоз=21, AH-амилоидоз=2, ATTR-амилоидоз=18.

Figure 1. The frequency of different forms of systemic amyloidosis in patients with proven amyloidosis (n=326).

AA-amiloidosis = 141, AL-amiloidosis = 141, localised amiloidosis = 21, AH-amiloidosis = 2, ATTR-amiloidosis = 18.

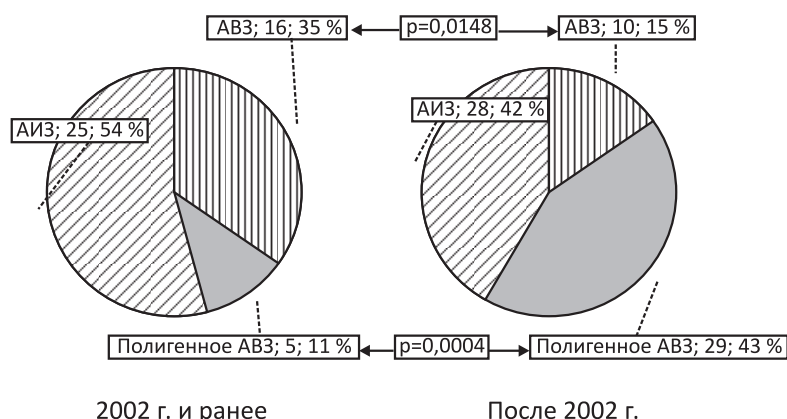


Рисунок 2. Частота ревматоидного артрита, семейных периодических лихорадок и полигенных аутовоспалительных заболеваний до и после 2002 г.

AB3 – аутовоспалительные заболевания, AI3 – аутоиммунные заболевания.

Figure 2. Frequency of rheumatoid arthritis, family periodic fevers and polygenic auto-inflammatory diseases before and after 2002.

Среди наших больных хронические гнойно-деструктивные заболевания являлись причиной АА-амилоидоза только у 9% больных, у каждого второго – это бронхоэктатическая болезнь, несколько реже остеомиелит. В то же время, первые описания реактивного АА-амилоидоза в XVIII–XIX веке касались больных тяжелыми деструктивными формами туберкулеза, сифилиса. Так, первый медик короля Людовика XVIII, инициатор создания Парижской медицинской академии барон Antoine Portal в 1789 г. проводил аутопсию пожилой женщины и 8-летнего мальчика, у которых причиной амилоидоза селезенки (в то время болезнь называлась «сальной») стала скрофула (золотуха) – тяжелый деструктивный туберкулез шейных лимфоузлов, проявляющийся хроническими незаживающими язвами в зоне расплавления. Некоторый рост частоты реактивного АА-амилоидоза отмечался по окончании Великой Отечественной войны в связи с высокой частотой тяжелого рецидивирующего остеомиелита в исходе боевых ранений. Сегодня, в эпоху широкого применения антибиотиков и высокого уровня коммунального хозяйства амилоидогенные нагноения нередко носят скрытый субклинический характер, бывают трудны для диагностики. Поскольку сами по себе такие неактивные очаги гнойного воспаления нередко не представляют непосредственной опасности, специалисты по таким нагноениям не стремятся к активной терапии этих состояний, опасаясь выработать антибиотикорезистентность у повинной бактериальной флоры. Тем не менее, у больных сохраняется субклиническое воспаление, проявляющееся гиперпродукцией маркеров острой фазы воспаления, что является достаточным для развития вторичного АА-амилоидоза.

С целью обсуждения трудностей диагностики и лечения таких больных приводим клиническое наблюдение.

П.П. Тао. Мужчина, 63 года, в 1946 году в возрасте 11 мес был установлен диагноз туберкулеза левой лодыжки, проводилось длительное консервативное лечение противотуберкулезными препаратами с эффектом, по итогам регулярного амбулаторного наблюдения в 1961 году снят с учета в тубдиспансере. В 1992 году на шее сформировался узелок, который прорвался казеозными массами, состояние было расценено как «сальная киста». В 1995 г. выявлены очаги туберкулеза легких в фазе уплотнения, кальцификаты в V сегменте правого легкого, облитерация плевральных пазух. В 1997 году пациент обратился к врачу в связи с макрогематурией, в моче обнаружены микобактерии туберкулеза, выявление по данным УЗИ локальной деформации чашечек лоханки левой почки позволило диагностировать туберкулезный папиллит. Выявленные ранее дивертикул левого мочеточника (1987) и его расширение (1993), по-видимому, явились следствием ранее существовавшего бессимптомного туберкулеза мочевыделительной системы.

С 1997 по 1999 год пациент лечился туберкулостатическими препаратами (изониазид, этамбутол, рифампицин) с эффектом, в 2004 году снят с амбулаторного учета по туберкулезу. В 2009 году была зафиксирована протеинурия, которая быстро достигла нефротического уровня – 3 г/сут, сывороточный альбумин 28 г/л, функция почек была в норме. При биопсии почки выявлен амилоидоз, конгофилия быстро исчезла при обращении с щелочным гуанидином, по результатам иммуногистохимического типирования диагностирован АА. В крови выявлялся высокий титр С-реактивного белка до 30 мг/л. По данным иммунохимического исследования крови и суточной мочи исключена моноклональная гаммапатия. В рамках обследования проводились также КТ грудной клетки, УЗИ брюшной полости, почек, мочевого пузыря, простаты, эзофагогастродуоденоско-

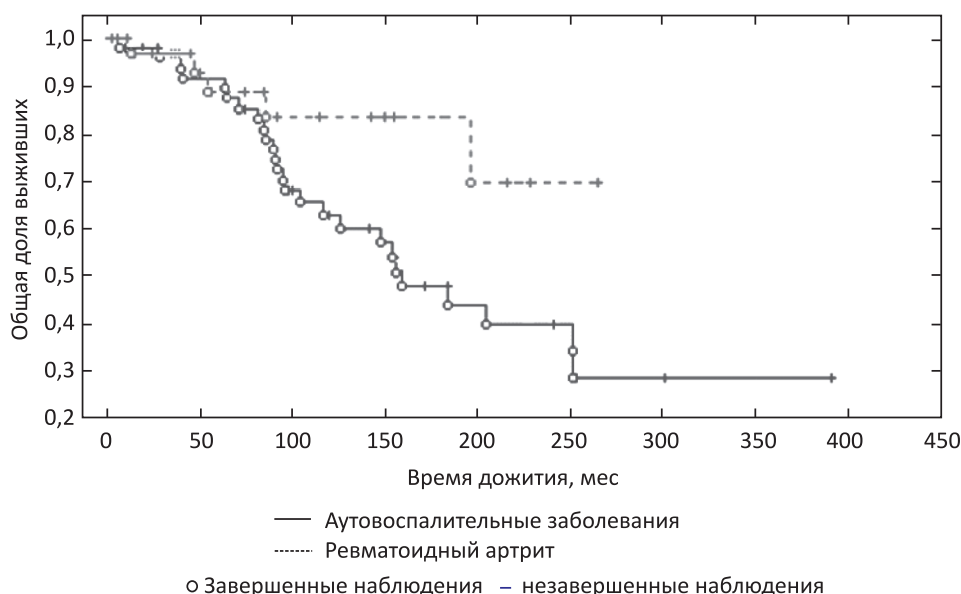


Рисунок 3. Сроки дожития до уремии у больных АА-амилоидозом в группах РА (ревматоидный артрит, $n=57$) и АВЗ (аутовоспалительные заболевания, $n=41$). В связи с численностью одной из групп менее 50 для оценки достоверности различий использовался F-критерий Кокса (как более мощный в этих условиях). Критерий Гехана, наиболее чувствительный на раннем этапе, не мог использоваться также из-за значительных пересечений кривых, именно на раннем этапе. F-критерий Кокса (10, 52) = 4,467338; $p = 0,00015$.

Figure 3. Survival to uremia in patients with AA-amyloidosis in the groups of PA (rheumatoid arthritis, $n=57$) and AB3 (auto-inflammatory diseases, $n=41$). Due to the number of one group less than 50, Cox F-test (as more powerful under these conditions) was used to assess the significance of the differences. The Gehan criterion, the most sensitive at an early stage, could not be used also because of significant intersections of curves, namely, at an early stage. F-cox criterion (10, 52) = 4,467338; $p = 0,00015$.

пия и колоноскопия, существенных отклонений не обнаружено. Признаков активного туберкулеза в легких и мочевыделительной системе не обнаружено, с помощью сцинтиграфии костей в левой голени обнаружен очаг накопления радиофармпрепарата. Фтизиатр не рекомендовал противотуберкулезное лечение из-за отсутствия признаков активности туберкулеза. Учитывая амилоидрезорбирующие, но в первую очередь антисептические свойства димексида (диметилсульфоксида), было начато лечение в дозе 5 г/сут внутрь. Лечение сопровождалось устойчивой нормализацией титра «С»-реактивного белка, к 2011 году нефротический синдром исчез, с 2017 года отсутствует протеинурия, функция почек остается сохранной.

Л.В. Козловская (Лысенко). С какими диагностическими трудностями столкнулись врачи у этого пациента?

В.В. Рамеев. Главной диагностической проблемой у пациента было выявление хронического воспалительного заболевания, приведшего к АА-амилоидозу. АА-тип амилоидоза сомнений не вызывал по ряду соображений – у пациента отсутствовала моноклональная гаммапатия, необходимая для развития AL-амилоидоза; отсутствовал семейный анамнез по амилоидозу или его проявлениям, что снижало вероятность наследственных форм семейного амилоидоза; кли-

нические проявления характеризовались преимущественным поражением почек, что в сочетании с устойчивой активацией маркеров острой фазы воспаления указывало на АА-амилоидоз; данные клинического анализа подтверждались также результатами иммуногистохимического типирования амилоида.

Основным принципом лечения АА-амилоидоза является полная нормализация в крови уровня амилоидогенного белка-предшественника – SAA, что возможно только при эффективном контроле воспалительного заболевания, в том числе подавлении субклинической активности воспаления. В группе наших больных с хорошо прослеженным анамнезом, имеющих документированные данные обследования в динамике (107 из 141 больного общей группы АА), низкая или субклиническая активность воспалительного заболевания выявлялась у 43 %, что создает существенные проблемы не только для диагностики воспалительного заболевания, но и при определении тактики лечения. У больных с активным течением воспалительного заболевания отмечают более отчетливые диагностические критерии и показания к началу терапии. У таких больных АА-амилоидная нефропатия (основное клиническое проявление у всех больных АА, в т.ч. у 76 % единственное проявление АА) характеризуется существенно

меньшим риском прогрессирования до уремии. Это особенно четко видно при сравнении кривых достижения уремии у больных ревматоидным артритом, у которых диагноз обычно устанавливают в более ранние сроки и в настоящее время обычно назначают более раннее и активное лечение в сравнении с больными серонегативными спондилоартропатиями и другими полигенными и моногенными аутовоспалительными процессами (рис. 3). Среди наших больных ревматоидным артритом 70% не достигают уремии, в то время как в группе сравнения через 20–25 лет от начала амилоидоза 71,92% больных нуждаются в начале лечения гемодиализом.

Тем не менее, нечеткость диагностических критериев воспалительного заболевания и его низкая активность среди больных АА-амилоидозом, по-видимому, являются закономерностью, так как активное лечение воспаления у больных с явными критериями диагноза и активности является основным фактором снижения риска амилоидоза.

Итак, у нашего пациента не было отчетливых признаков какого-либо хронического воспалительного заболевания, однако высокий титр С-реактивного белка указывал на наличие такого процесса. Не обнаружено признаков неопластического процесса. Учитывая многолетний анамнез по туберкулезу, мы предположили наличие у пациента тлеющего остаточного очага, дающего активацию белков острой фазы воспаления, в том числе амилоидогенного SAA. Очагового поражения легких, активного туберкулезного процесса в системе мочевыделения у пациента мы не обнаружили. Очевидная тяжелая активация произошла приблизительно за 20 лет до манифестации АА, а непосредственно перед появлением клинических симптомов амилоидоза признаков обострения туберкулеза у пациента не было, что затрудняло установление причины АА. Сохранился только старый очаг, накапливающий радиофармпрепарат. Вероятно, этот очаг являлся основным источником персистирующей активации маркеров острой фазы воспаления и, следовательно, амилоидогенеза. Стандартные показания к началу лечения туберкулеза учитывают, в первую очередь, наличие очагов легочного туберкулеза, выраженность бактериовыделения. Очаги внелегочного застарелого туберкулеза в фазе организации обычно не являются источником эпидемической опасности, свидетельствуют о низкой метаболической активности микобактерий и, следовательно, относительной устойчивости к химиотерапии. В этой ситуации лечение туберкулоstaticами может быть

фактором отбора резистентных штаммов. По совокупности указанных факторов при неактивном внелегочном туберкулезе от лечения туберкулоstaticами обычно отказываются, при значительном ухудшении функции пораженного органа прибегают к хирургическому лечению. По этим причинам фтизиатрами не была поддержана рекомендация проведения химиотерапии туберкулоstaticами. В то же время, наличие АА требовало подавления очага амилоидогенного воспаления. В этой связи нами было начато лечение димексидом 5 г/сут внутрь.

Л.В. Козловская (Лысенко). Несмотря на диагностические трудности, у пациента достигнут убедительный клинический эффект лечения – исчез не только нефротический синдром, полностью исчезла протеинурия, функция почек осталась нормальной. Это было достигнуто благодаря назначению димексида, попытки применения которого с целью резорбции амилоида известны, однако димексид всегда рассматривали как второстепенный препарат с ограниченной эффективностью. При этом следует обратить внимание на неприятный чесночно-трюфельный запах, исходящий от препарата, что отворачивает многих пациентов от его применения внутрь. Чаще его используют в качестве наружного средства при ведении гнойных хирургических ран. Как объяснить эффективность препарата у нашего пациента?

А.С. Рамеева. Диметилсульфоксид впервые был получен в 1866 году А.М. Зайцевым, учеником А.М. Бутлерова. Получение этого соединения стало первым в мире успешным опытом органического синтеза и, тем самым, трансформации теории органической химии А.М. Бутлерова в дело химико-технологической индустрии. Однако химики долго не проявляли к диметилсульфоксиду интереса, и он почти 100 лет находился практически в забвении. В 1958 году была обнаружена уникальная способность ДМСО растворять очень многие неорганические и органические соединения. Как растворитель ДМСО превосходит даже воду, и его иногда называли сверхрастворителем. В 1960 году было налажено промышленное производство ДМСО, что сделало это соединение доступным для широких кругов химиков, и число публикаций, связанных с его применением в органической и неорганической химии, стало резко расти. В начале 60-х годов появились обнадеживающие сообщения по использованию ДМСО в медицине [5].

В первую очередь было обращено внимание на способность димексида легко проникать через

кожные покровы, при этом максимальная концентрация димексида в крови достигалась уже через 2 ч от нанесения на кожу [6]. Свойство димексида эффективно проникать через мембраны организма связывали с его способностью замещать воду в составе белковых гидратов кожи, однако точный механизм этого эффекта окончательно не был установлен [5, 6]. Еще более замечательной оказалась способность димексида к транспорту через кожу других лекарственных веществ (в основном неионизированных молекул с небольшой молекулярной массой), что лежит в основе его наружного применения в настоящее время [7]. С димексидом облегчается проникновение через кожу антибиотиков, противовирусных, антипаразитарных средств, эстрогенов, глюкокортикоидов и местных анестетиков [7].

Со способностью димексида устранять перекисные радикалы и подавлять инфильтрацию полиморфно-ядерными лейкоцитами и моноцитами связывают противовоспалительные свойства препарата [8]. В частности, димексид эффективно устраняет воспалительный отек в зоне травматического повреждения, укусов змей, язв и послеоперационных ран кожи, в области восстановительных операций на суставах и сухожилиях, снимает раздражение при наружном отите [5].

Димексид обладает выраженным болеутоляющим свойством, не только блокируя проведение импульса в периферических нервах, но также действуя непосредственно на центральную нервную систему [7, 9]. Подкожная инъекция 10% раствора димексида ведет к полной потере распознавания боли в ЦНС, сравнимой с эффектом морфина, однако более длительной и не устраняемой налоксоном. Неэффективность налоксона подтверждает, что действие димексида не связано с влиянием на опиатные рецепторы [9]. Такое же действие димексида возникает при введении в спинномозговой канал, при этом отсутствуют существенные побочные эффекты [9].

Димексид дает выраженный ингибиторный эффект на широкий спектр бактерий, грибов, РНК- и ДНК-вирусов. Комбинация с димексидом позволяет восстановить чувствительность к антибиотикам или не допустить формирование антибиотикорезистентности [7].

Димексид оказался эффективным диуретиком, так как увеличивает экскрецию с мочой натрия и калия. В некоторых странах он разрешен для внутривенного применения с целью снижения внутричерепного давления при травмах головы. Применение димексида с этой целью эффектив-

нее маннитола, мочевины, кортизола или барбитуратов [5, 10].

Установлено, что токсичность диметилсульфоксида низкая, диапазон среднелетальной дозы в зависимости от пути введения препарата колеблется в диапазоне 2,5–10 г/кг массы тела, при приеме внутрь – 10 г/кг. Препарат не кумулирует, период полувыведения составляет 30–36 ч, максимальный период выявления его следовых количеств – 400 ч [11].

В странах, где разрешается его внутривенное введение не рекомендуется концентрация выше 50%, так как это может привести к фиброзу стенки сосуда, периваскулярному воспалению. Слишком быстрое внутривенное введение препарата может привести к развитию судорожного синдрома.

Среди дозозависимых побочных реакций описана, главным образом, обратимая гемолитическая анемия, при приеме слишком больших доз димексида внутрь возможна геморрагическая энтеропатия. Среди побочных эффектов не описаны почечная или печеночная недостаточность, однако возможны незначительные тубулярные дисфункции (чаще субклинические) или жировая дистрофия печени. Тератогенность димексида минимальна и связана с введением необычно высоких доз препарата [5, 11]. Основные трудности в применении димексида связаны с неприятным запахом препарата, в особенности его метаболитов. Приблизительно 3–6% димексида выводится в виде диметилсульфида легкими, запах изо рта настолько выражен, что пациенты испытывают неловкость при общении с другими людьми и могут даже вследствие этого отказаться от приема димексида [5].

После активного изучения лечебных свойств димексида в начале 1960-х годов в ноябре 1965 г. все клинические испытания препарата были приостановлены из-за зарегистрированных в процессе токсикологических исследований случаев изменений рефракции хрусталика глаза у экспериментальных животных. В 1968 г. клиническое применение димексида вновь было разрешено, однако репутация препарата была скомпрометирована, и широких клинических испытаний препарата в дальнейшем, к сожалению, уже не проводилось.

П.П. Тао. Тем не менее, предпринимались попытки оценить клиническую и экспериментальную эффективность димексида у больных амилоидозом. Считали, что амилоид способен разрушать бисульфидные связи между фибриллами амилоида и способствовать его растворению [12]. Так,

сравнение результатов колоночной хроматографии амилоида методом гель-фильтрации на сефадексе до и после воздействия димексида показало появление пустых фракций в зоне высокой массы и одновременно наполнения более низкомолекулярных фракций белков, что, по мнению S. Kito и соавт., указывало на деградацию амилоида [12]. При этом исследователи отмечают, что антиамилоидная активность димексида является относительно слабой, сравнимой с гуанидином. В другом эксперименте I. Kedar и соавт. внутривенно вводили димексид на протяжении 60 дней 20 мышам с казеиновым АА-амилоидозом, и у всех животных отмечали частичное или полное исчезновение амилоида [13].

Опыт клинического применения димексида у больных амилоидозом базируется, главным образом, на описаниях отдельных наблюдений или небольших клинических серий [14–24]. Суммирование этих данных в табл. 1 показывает, что эффект димексида отмечали, главным образом, при вторичном постинфекционном АА-амилоидозе и других формах АА-амилоидоза, при которых, по видимому, удавалось эффективно подавить амилоидогенное воспалительное заболевание.

В.В. Рамеев. У нашего пациента эффект димексида сопровождался нормализацией титра С-реактивного белка, что позволяет предполагать,

что димексид, в первую очередь, оказал противовоспалительное и туберкулостатическое действие. Среди наших 12 больных с постинфекционным АА-амилоидозом (у 5 – бронхоэктазии, у 3 – остеомиелит, у 1 – сочетание бронхоэктазии, посттравматического остеомиелита и рецидивирующей мочевого инфекции вследствие посттравматической параплегии, у 1 – рецидивы абсцессов разных органов, у 1 – общая вариабельная агаммаглобулинемия и обсуждаемый пациент с туберкулезом) димексид удалось применять у 4. У остальных пациентов не удавалось поддерживать мотивацию на прием препарата, в основном из-за проживания в удаленных регионах, 1 пациентка отказалась принимать препарат из-за его неприятных органолептических свойств, у пациентки с агаммаглобулинемией отдано предпочтение более эффективной тактике восполнения иммунодефицита инфузиями внутривенного иммуноглобулина, у 1 пациента с бронхоэктазией пульмонологи настояли на тактике регулярных санационных бронхоскопий с повторными курсами антибиотиков, у 1 пациента с тяжелым рецидивирующим остеомиелитом требовалось срочное проведение повторного хирургического удаления костных секвестров, одновременно наблюдалось быстрое прогрессирование амилоидной нефропатии. У всех пациентов, принимавших димексид (5 г/сут в

Таблица 1 / Table 1

Опыт применения димексида у больных системным амилоидозом
Experience with dimexide in patients with systemic amyloidosis

Авторы	Основное заболевание	Количество пациентов		Доза ДМСО	Интервал набл.
		ответивших на лечение	без ответа на лечение		
Ravid и соавт. (n=13)	ПБ (n=3), РА (n=3), Остеомиелит (n=1) Туберкулез (n=1) Бронхоэктазы (n=1) АС (n=1) АЛ (n=3)	6 из 13 (46 %) 0 3 0 1 1 1 0	7 из 13 (64 %) 3 0 1 0 0 0 3	8–15 г/сут внутрь	2 мес – 2 года
Kobayashi (n=1)	РА	1	0	3,6–28 г/сут внутрь	3 мес
Van Rijswijk (n=9)	РА (n=3) АЛ (n=6)	3 из 9 (33 %) 3 0	6 из 9 (66 %) 0 6	20–30 г/сут внутрь	6 мес – 1 год
Amemori (n=15)	РА (n=10) Болезнь Крона (n=4) Болезнь Стилла (n=1)	10 из 15 (66 %) 6 4 0	5 из 15 (33 %) 4 0 1	3–20 г/сут внутрь	2 мес – 7 лет
Iqbal (n=50)	Амилоидоз кожи (n=50)	4 (8 %)	46 (92 %)	Аппликации 50 % раствора	3 мес
Malek (n=6)	Амилоидоз мочевого пузыря (n=6)	4 (66 %)	2 (34 %)	Инстилляциии 50 мл 50 % раствора	3 мес – 1 год

Примечание. ПБ – периодическая болезнь, РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилоартрит, АЛ – первичный АЛ-амилоидоз.

ПБ – Familial Mediterranean Fever, РА – rheumatoid arthritis, АС – ankylosing spondylitis, АЛ – primary AL-amyloidosis.

разведении большим количеством соков – томатного или гранатового), отмечалась стойкая нормализация уровня С-реактивного белка, наступала ремиссия хронических нагноений (уменьшалось количество мокроты, наблюдалась трансформация гнойной мокроты в слизистую оболочку, уменьшалась одышка, затягивались гнойный свищи в зоне остеомиелита, уменьшалось число обострений гнойной инфекции), на этом фоне у всех больных исчез нефротический синдром, в том числе у 2 – полностью исчезла протеинурия, у обоих пациентов с исходной почечной недостаточностью клубочковая фильтрация оставалась стабильной. Таким образом, эффективность димексида при вторичном АА-амилоидозе, по нашему мнению, связана с его способностью давать противовоспалительный и бактериостатический эффект, а не резорбцией амилоида.

Л.В. Козловская (Лысенко). По-видимому, можно также сделать более общий вывод, что не прекращающиеся на протяжении нескольких десятилетий попытки предложить методы резорбции амилоида до настоящего времени не показали существенной эффективности. Так, в начале 2000-х годов обсуждался препарат «Фибриллекс», который разрушает ассоциацию амилоида с гликозаминогликанами интерстиция. По свидетельству L.M. Dember и соавт. лечение этим препаратом не позволило предотвратить прогрессирование АА-амилоидоза почек у 27% больных (у 24 из 89), что достоверно не отличалось от больных, не получавших лечение фибриллексом [нефропатия прогрессировала у 40% (у 38 из 94) больных, $p=0,06$], несмотря на то, что скорость прогрессирования почечной недостаточности у леченых больных была ниже, чем в группе плацебо ($p=0,02$), за 1 год клубочковая фильтрация в группах снижалась, соответственно, на 10,9 и 15,6 мл/мин $\times$ м². При этом риск смерти или формирования уремии по таблицам дожития достоверно не отличался в обеих группах (соответственно $p=0,94$ и $p=0,2$) [25]. В настоящее время в рамках концепции амилоидорезорбции обсуждаются препараты доксициклин, антитела к SAP (амилоидный Р-компонент, обсуждают в качестве белка, способного блокировать различные антигенные домены или биохимические сайты связывания, воздействие на которые может индуцировать растворение амилоида), эпигаллокатехин и др. Однако и эти препараты могут обсуждаться только в качестве дополнения к главной стратегии элиминации основного белка-предшественника амилоида из крови. Наблюдение за больными системным

амилоидозом показывает, что живой организм не пытается растворить амилоид, все процессы регенерации, по-видимому, сводятся к обрастанию амилоида здоровой тканью, во всяком случае, у пациентов с успешно излеченным амилоидозом повторные биопсии ранее пораженных органов по-прежнему обнаруживают депозиты амилоида.

Так какими молекулярно-биологическими эффектами можно объяснить действие димексида?

В.В. Рамеев. По нашему мнению, клинический эффект димексида в отношении амилоидоза и нормализация С-реактивного белка у больного не связаны с прямым противовоспалительным эффектом димексида. Для объяснения причин эффективности димексида необходимо понять механизмы его бактериостатического эффекта.

Для этого следует обсудить относительно новое понятие в теории амилоидоза – функциональный амилоид. В представлении большинства врачей амилоидоз всегда является патологическим феноменом, однако данные исследований показывают, что существует широкий класс вариантов функционального амилоида, без продукции которого невозможно выполнение физиологических функций организма или обеспечение его выживаемости во внешней среде. Причем функциональные формы амилоидоза представлены на всех этапах биологической эволюции от бактерий до высших животных и человека.

Примерами функционального амилоида являются компоненты паутины пауков, шелка [26, 27], которые обеспечивают сочетание свойств эластичности и одновременно прочности. Еще более поучителен пример функционального амилоида у миксин. Это очень необычные животные, живущие в море. На эволюционной лестнице миксины сделали несомненный шаг на пути к рыбам – приобрели хорду, череп, жабры, но наследовали червеобразным незамкнутую кровеносную систему. Необычным свойством миксин является способность в случае опасности или, наоборот, при нападении на рыб в течение 100 мс образовать до 1 л слизи, этой слизью миксины забивают жаберные щели и блокируют дыхание рыб, после чего питаются этой рыбой. Миксины наносят значительный вред рыболовству. Рыбаки у берегов Англии, Западной Швеции и Южной Норвегии бывают вынуждены часто менять места лова, поскольку «набеги» миксин могут оставить их без добычи. Исследование структуры слизи миксин показало, что она содержит не только полисахаридный компонент, но также белковые фибриллы. Набухание выделяемой слизи под влиянием морской воды

приводит к растяжению фибрилл, эластичность которых позволяет им удлиниться в сотни раз – до 10 см. Проведенные эксперименты показали, что в процессе растяжения эти фибриллы наподобие резины преодолевают определенный порог эластичности, после которого их эластичность резко снижается, происходит уплотнение структуры. В этом состоянии фибриллы приобретают способность фиксировать конго красный и дают зеленоватое свечение при микроскопии в поляризованном свете, т. е. становятся амилоидом. Амилоидный характер этих фибрилл подтверждают также данные рентгеноструктурного анализа, указывающие на наличие упорядоченных бета-складчатых структур амилоидного типа [28]. Таким образом, свойство амилоида может быть приобретено изначально неамилоидными фибриллами.

Многие растения, паразитирующие организмы, используют эластические свойства амилоида в качестве адгезивного материала для прикрепления к различным поверхностям [26].

У млекопитающих и человека амилоидные свойства способны приобретать также нити фибрина в процессе деградации фибринового сгустка. Вероятно, предрасположенность к формированию амилоида заложена в исходной структуре фибрина. По мнению О. Kranenburg и соавт. [29], многочисленные фрагменты кросс-бета-складчатой конформации в его составе выполняют функцию важных доменов («подмости» по выражению S. Jarvis и соавт. [26]), необходимых для стимуляции тканевого активатора плазминогена и, соответственно, начала процессов деградации фибрина. С помощью этих биохимических мотивов обеспечивается также локализация процессов фибринолиза на поверхности фибрина. Природа этих трансформаций, возможно, позволит объяснить механизмы развития редкой наследственной формы фибриногенного амилоидоза.

В настоящее время выяснено, что функциональный амилоид может формировать не только внеклеточные депозиты, но также внутриклеточные макромолекулярные белковые комплексы. Наиболее изучена продукция такого внутриклеточного амилоида, предшественником которого является продукт деградации трансмембранного белка Pmel17, необходимого для синтеза меланина в меланоцитах кожи [26]. Этот белок изначально (стадия 1) синтезируется на мембране эндоплазматического ретикулума, переход мембранной части этого белка (M β) в свободную субъединицу (M α) в просвете канальцев ретикулума укреплен также бисульфидным мостиком. В таком виде

Pmel17 поступает в комплекс Гольджи, где под влиянием пропротеин конвертазы подвергается протеолизу в зоне контакта субъединиц M β и M α (стадия 2). После этого обе субъединицы удерживаются вместе только благодаря бисульфидному мостику. На этом этапе комплекс Гольджи формирует специализированную лизосому (меланосому), после чего мембранная часть Pmel17 (M β) подвергается деградации (стадия 3). Это приводит к освобождению M α и поступлению этой субъединицы в просвет меланосомы (стадия 4). Начиная с третьей и на четвертой стадии, свободный протеин M α формирует в просвете меланосомы амилоидные фибриллы, которые служат матрицей для синтеза меланина [26]. Амилоидная матрица является также фактором управления биохимической реакцией синтеза меланина, в том числе защиты клетки от токсических эффектов меланина.

В связи с функциональным характером амилоида возникает закономерный вопрос о том, как организм избавляется от такого амилоида после выполнения им своей функции. В случае M α ^{Pmel17}-амилоида лизиса фибрилл не происходит, элиминация этого амилоида обеспечивается слущиванием эпидермиса по мере завершения жизненного цикла меланоцита. Фибриновый амилоид также подвергается лишь неполному лизису, а преимущественное значение имеют процессы организации тромба с обрастанием эндотелием и развитие коллатерального кровотока. Среди многочисленных форм внутриклеточного функционального амилоида человека, перечисленных в табл. 2, пока не найдено хорошо документированных описаний самостоятельного лизиса амилоида живой клеткой, элиминация такого амилоида осуществляется уже на уровне организма по завершении жизненного цикла клетки. Так, важное орудие нейтрофила по синтезу интерлейкина-1 криопиринная инфламмосома, содержащая длинные полимерные повторы адапторных белков ASC и прокаспазы-1 и являющаяся в собранном виде функциональным амилоидом [30], по завершении биохимического цикла, по-видимому, не разрушается, а накапливаясь, становится фактором гибели нейтрофила (нетоз, или пироптоз), жизненный цикл которого не превышает 4–5 сут. Другой вариант функционального амилоида связан с протеинкиназами межрецепторного взаимодействия (RIP1, RIP3), которые формируют амилоидные фибриллы в цитоплазме в виде некрисомы, запускающей клеточную смерть. Наоборот, ингибция RIP1 и RIP3 некростатином-1 позволяет предотвратить клеточную смерть [30]. Дисфункция COP9-сигналысомы

Таблица 2 / Table 2

Наиболее изученные варианты белков, формирующих функциональный амилоид у человека и некоторых других организмов

The most studied variants of proteins forming functional amyloid in humans and some other organisms

Белок	Хозяин	Функция в растворимом состоянии
Sup35	Дрожжи	Терминация трансляции
Mod5	Дрожжи	Изопентенилтрансфераза tRNA
CPEB	Морские улитки, дрозофилы	Активатор/репрессор транскрипции
Pmel17	Человек	Синтез меланина
RIP1, RIP3	Человек	Киназы
p62	Человек	Образование секвестросомы
GW182	Человек	Образование Р-телец
RCK/p54	Человек	Образование Р-телец
TIA-1	Человек	Образование стресс-гранул

приводит к нарушению работы убиквитиновой протеасомы, обеспечивающей деградацию различных белков клетки. В результате этого в клетке накапливается p62-амилоид, что, в конечном итоге, через нарушение системы образования аутофагосом и, соответственно, шапероновой защиты приводит к клеточной смерти [30]. Приведенных примеров достаточно, чтобы продемонстрировать, что надежных биохимических механизмов деградации функционального амилоида на уровне клетки пока не найдено. Функциональный характер этого амилоида обеспечивается за счет физиологических механизмов адаптации на уровне целого организма. Таким образом, в настоящее время еще не найдено достаточных физиологических оснований, чтобы в лечении амилоидоза опираться на принцип его резорбции.

Однако в случае постинфекционного АА-амилоидоза имеется еще один участник патологического процесса – бактерия, вызвавшая хроническое воспаление. Исследования последних лет показывают, что многие микроорганизмы способны к продукции собственного функционального амилоида, разрушение которого может быть критическим фактором выживания микроорганизма.

У многих видов грибов продукция амилоидных фибрилл, состоящих из белков гидрофобин, позволяет клеткам противостоять излишней влажности среды [26]. Дрожжевые грибы способны синтезировать амилоид прионовой структуры, который позволяет контролировать рост собственной колонии или отгораживаться от конкурентных популяций грибов, избегать бактериальной агрессии [26]. Благодаря инфекционным свойствам прионов эти белки могут быть фактором распространения полезных фенотипических свойств среди участников дрожжевой колонии [26].

Открытием начала 2000-х годов стало обнаружение того, что важнейшим компонентом биопленок многих бактерий также являются амилоидные фибриллы [31]. Среди таких фибрилл, в первую очередь, следует упомянуть так называемые «локоны» (curli) энтеробактерий различных родов. «Локоны» представляют собой высокоагрегированные тонкие поверхностные фибриллы, продуцируемые энтеробактериями, обладающие конгофилией и свойством двойного лучепреломления.

Биопленки называют «органеллой» адгезии к выбранному месту колонизации. Причем биопленки позволяют также активно прикрепляться к инертной абиогенной поверхности (стекло, нержавеющая сталь, полистирен, тефлон), являются фактором распространения бактерий в организме. Наиболее активный синтез биопленок характерен для энтеробактерий, индуцирующих геморрагии в кишечнике, продуцирующих энтеротоксин, вызывающих сепсис. Биопленки способны связываться с белками экстрацеллюлярного матрикса, белками контактной фазы (ламинин, фибриноген, коагуляционный фактор XII, брадикинин), Toll-подобными рецепторами и антигенами главного комплекса гистосовместимости, активировать плазминоген. Показано, что большинство межмолекулярных взаимодействий биопленок энтеробактерий обеспечивается молекулярными доменами на амилоидных «локонах» [26]. Помимо адгезивной функции и захвата новой экологической ниши, биопленки являются фактором объединения и защиты бактериального сообщества, особенно таких как энтеробактерии, неспособных к образованию спор. Например, кишечная палочка начинает активную экспрессию биопленок при температуре ниже 30 °C и в условиях дефицита нутриентов (азота, фосфатов, железа) или при повышении парциального давления кислорода в

среде обитания, в присутствии 4% этанола или при низкой осмолярности. Биопленки устойчивы к такому детергенту, как додецилсульфат-натрий или протеазам, являются защитой от различных антимикробных агентов (перекись водорода, ионы аммония, хлор). В составе биопленок резко увеличивается выживаемость энтеробактерий, они могут в этом случае длительно находиться вне оптимальной экологической ниши (вне организма хозяина).

Амилоид найден в составе биопленок самых различных бактериальных семейств: Proteobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Chloroflexi, Actinobacteria, Mycobacteria и др. По-видимому, способностью лизировать амилоид в составе биопленок можно объяснять бактериостатический эффект димексида, что создает перспективу для его применения не только в лечении постинфекционного АА-амилоидоза, но и в борьбе с антибиотикорезистентностью бактерий, например, при рецидивирующей мочевой инфекции. Однако для получения эффекта важное значение имеет систематичность и длительность лечения препаратом. При несоблюдении этого условия или неоправданном расширении показаний к применению препарата, по-видимому, возможно развитие димексидорезистентности бактерий, подобно антибиотикоустойчивости. Так, по данным Ji Youn Lim и соавт. воздействие димексидом, являясь фактором агрессии, может вызывать реакцию усиления продукции «локонов» кишечной палочкой [32].

Л.В. Козловская (Лысенко). В заключение следует отметить, что открытие в последние годы форм функционального амилоида имеет существенное значение для понимания патогенеза всех форм амилоидоза, создает широкие возможности для экспериментальной оценки новых подходов к лечению этого заболевания. В то же время, представленное наблюдение позволяет продемонстрировать возможности и традиционных методов лечения амилоидоза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in Hematology* 1995; 32(1):45–59
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification. International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016; 23(4):209–213
- Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356(23): 2361–2371
- Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013; 161: 525–532
- Wong LK, Reinertson EL. Clinical Considerations of Dimethyl Sulfoxide. *Iowa State University Veterinarian* 1984; 46(2): 89–95
- Yellowlees P, Greenfield C, McIntyre N. Dimethylsulfoxide-induced Toxicity. *Lancet* 1980; 8: 1004–1006
- Jacob SW, Rosenbaum EE, Wood DC (EDS) *Basic Concepts of DMSO*. Marcel Dekker, Inc New York 1971
- Kharasch N. Structural Basis for Biological Activities of Dimethyl Sulfoxide. *Ann NY Acad Sci* 1983; 411: 391–402
- Haigler HJ. Comparison of the Analgesic Effects of Dimethyl Sulfoxide and Morphine. *Ann NY Acad Sci* 1983; 411: 19–27
- Rucker NC, Lumb NV, Scott RJ. Combined Pharmacological and Surgical Treatments For Acute Spinal Cord Trauma. *Ann NY Acad Sci* 1983; 411: 191–199
- Rubin LF. Toxicologic Update of Dimethyl Sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 411: 6–10
- Kito S, Itoga E, Inokawa W et al. Studies on Biological Actions of Dimethyl Sulfoxide in Familial Amyloidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 411(1): 52–66
- Kedar I, Greenwald M, Ravid M. Treatment of experimental murine amyloidosis with dimethyl sulfoxide. *Eur J Clin Invest* 1977; 7(2): 149–150
- Ravid M, Shapira J, Lang R. Prolonged dimethylsulphoxide treatment in 13 patients with systemic amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1982 Dec; 41(6):587–592
- Kobayashi M, Koyama A, Nagase S et al. Improvement of renal function in AA type amyloidosis with dimethylsulfoxide (DMSO). *Jap J Nephrology* 1987; 29: 357–361
- Van Rijswijk M H, Donker A J M, Ruinen L et al. Treatment of renal amyloidosis with dimethylsulphoxide (DMSO). *Proc EDTA* 1979; 16: 500–505
- Amemori S, Iwakiri R, Endo H . et al. Oral dimethyl sulfoxide for systemic amyloid A amyloidosis complication in chronic inflammatory disease: A retrospective patient chart review. *J Gastroenterol* 2006; 41(5): 444–449
- De Blécourt JJ, Mandema E. Dimethyl sulfoxide in the treatment of AA amyloidosis. *Ann New York Acad Sci* 1983; 67–83
- Tirzaman O, Ahner-roedler NLW, Malek RS et al. Localized Amyloidosis of the Urinary Bladder: A Case Series of 31 Patients. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(12): 1264–1268
- Hsieh S, Yamamoto R, Saito K et al. Amyloidosis presented with whitening and loss of hair which improved after dimethylsulfoxide (DMSO) treatment. *Jpn J Med* 1987; 26(3): 393–395
- Iqbal T. Efficacy of topical DMSO in macular amyloidosis. *Rawal Med J* 2017; 42 (1): 43–47
- Pandhi R, Kaur I, Kumar B. Lack of effect of dimethylsulphoxide in cutaneous amyloidosis. *J Dermatolog Treat* 2002; 13(1): 11–14
- Malek RS, Wahner-Roedler DL, Gertz MA et al. Primary localized amyloidosis of the bladder: Experience with dimethyl sulfoxide therapy. *J Urol* 2002; 168(3): 1018–1020
- Benekli M, Anderson B, Wentling D et al. Severe respiratory depression after dimethylsulphoxide-containing autologous stem cell infusion in a patient with AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25(12): 1299–1301
- Dember LM, Hawkins PN, Bouke PC et al. Eprodisate for the Treatment of Renal Disease in AA Amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; (356): 2349–2360
- Ed Suzi Jarvis Anika Mostaert. *The Functional Fold Amyloid Structures in Nature* Taylor & Francis Group NW 2012
- Askarieh G, Hedhammar M, Nordling K et al. Self-assembly of spider silk proteins is controlled by a pH-sensitive relay. *Nature* 2010; 465: 236
- Fudge DS, Levy N, Chiu S, Gosline JM. Composition, morphology and mechanics of hagfish slime. *J Exp Biol* 2005; 208: 4613
- Kranenburg O, Bouma B, Kroon-Batenburg L M et al. Tissue-type plasminogen activator is a multiligand cross-beta structure receptor. *Curr Biol* 2002; 12(21): 1833
- Parry TL, Melehani JH, Ranek MJ, Willis MS. Function-

alamyloid signaling via the inflammasome, necrosome, and signalosome: new therapeutic targets in heart failure. *Front Cardiovasc Med* 2015; 2:25

31. Chapman MR, Robinson LS, Pinkner JS et al. Role of *Escherichia coli* curli operons in directing amyloid fiber formation. *Science* 2002; 295: 851–855

32. Lim JY, May JM, Cegelski L. Dimethyl Sulfoxide and Ethanol Elicit Increased Amyloid Biogenesis and Amyloid-Integrated Biofilm Formation in *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2012; March: 3369–3378

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Доц. Рамеев Вилен Вилевич, канд. мед наук
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33, 89104936138, E-mail: vvrameev@mail.ru ORCID: 0000-0003-4260-0226

Проф. Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна, д-р мед. наук
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33

Аспирант Рамеева Анна Сергеевна
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33

Аспирант Тао Павел Полович
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра

внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(499)248-53-33

Author information:

Associate Professor Vilen V. Rameev MD, PhD
119435, Moscow, st. Rossolimo, 11, p. 5. Phones: +7 (499) 248-53-33 First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Phone: 89104936138, E-mail: vvrameev@mail.ru ORCID: 0000-0003-4260-0226

Prof. Lidiya V. Kozlovskaya (Lysenko), MD, PhD, DMedSci
119435, Moscow, st. Rossolimo, 11, p. 5. Phones: +7 (499) 248-53-33 First Moscow State Medical University named after IM Sechenov (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Tel +7 (499) 248-53-33

Postgraduate student Anna S. Rameeva, MD
119435, Moscow, st. Rossolimo, 11, p. 5. Phones: +7 (499) 248-53-33 First Moscow State Medical University named after IM Sechenov (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Tel +7 (499) 248-53-33

Postgraduate student Pavel P. Tao, MD
119435, Moscow, st. Rossolimo, 11, p. 5. Phones: +7 (499) 248-53-33 First Moscow State Medical University named after IM Sechenov (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology. Tel +7 (499) 248-53-33

Поступила в редакцию: 30.01.2019
Принята в печать: 04.02.2020
Article received: 30.01.2019
Accepted for publication: 04.02.2020

© Е.И. Прокопенко, Р.О. Кантария, А.В. Ватазин, С.А. Пасов, 2020
УДК 616.61-089.843-06 : 616.155.194-02 : 578.821.6

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-72-79

Е.И. Прокопенко, Р.О. Кантария, А.В. Ватазин, С.А. Пасов*

ТЯЖЁЛАЯ АНЕМИЯ, ВЫЗВАННАЯ ПАРВОВИРУСОМ В19, У ПАЦИЕНТКИ С ФУНКЦИОНИРУЮЩИМ РЕНАЛЬНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Инфекция, вызванная парвовирусом В19 (PV В19), может вызывать у реципиентов ренального трансплантата парциальную красноклеточную аплазию (ПКА) и тяжёлую нормохромную анемию, резистентную к лечению эритропоэтином. Активная парвовирусная инфекция развивается обычно в первые месяцы после трансплантации почки (ТП), но не всегда сопровождается клинической симптоматикой. Частота PV В19-ассоциированной анемии невысока – не более 1–1,5 %. Подтверждением этиологии заболевания, помимо характерной гистологической картины костного мозга (снижение числа эритрокариоцитов менее 5 % при сохранном миелопоэзе и мегакариопоэзе, появление единичных гигантских пронормобластов), является обнаружение ДНК PV В19 в крови и/или костном мозге. Обнаружение специфических антител класса IgM к парвовирусу играет менее значимую роль в подтверждении активной инфекции PV В19 у пациентов после ТП, получающих иммуносупрессивную терапию, и не должно использоваться как единственный метод диагностики. Специфического противовирусного лечения инфекции PV В19-инфекции не существует, поэтому применяются другие подходы к терапии: редукция иммуносупрессии, трансфузии эритроцитарной массы, введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). В статье описывается клиническое наблюдение пациентки 33 лет с ХБП 5 стадии, у которой через 4 нед после успешной ТП развилась тяжёлая нормохромная анемия, резистентная к лечению эритропоэтином. При цитологическом исследовании костного мозга выявлена ПКА, а в крови пациентки обнаружено большое число копий ДНК PV В19, при этом антитела к парвовирусу IgG и IgM не выявлялись. Снижение иммуносупрессии (отмена микофеноловой кислоты), повторное введение ВВИГ в суммарной дозе 147 г привело через 5 мес лечения к стойкой нормализации числа эритроцитов и уровня гемоглобина. При этом функция ренального трансплантата в течение всего периода наблюдения оставалась нормальной.

Ключевые слова: парвовирус В19, анемия, трансплантация почки, иммуносупрессия

E. Prokopenko, R.O. Kantariya, A.V. Vatazin, S.A. Pasov*

SEVERE ANEMIA CAUSED BY PARVOVIRUS B19 IN A PATIENT WITH FUNCTIONING KIDNEY TRANSPLANT: CASE REPORT

Department of transplantology, nephrology and artificial organs, Postgraduate Medical Faculty, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Parvovirus B19 (PV B19) infection can cause pure red cell aplasia (PRCA) and severe normochromic anemia resistant to treatment with erythropoietin in renal transplant recipients. Active parvovirus infection usually develops in the first months after kidney transplantation (KT), but is not always accompanied by clinical symptoms. The incidence of PV B19-associated anemia is low - not more than 1–1.5 %. A confirmation of the etiology of the disease, in addition to the characteristic histological picture of the bone marrow (a decrease in the number of erythrocytes of less than 5% with preserved myelopoiesis and megakaryopoiesis, the appearance of single giant pronormoblasts), is the detection of PV B19 DNA in the blood and / or bone marrow. The detection of specific IgM antibodies to parvovirus plays a less significant role in the diagnosis of active PV B19 infection in patients after KT receiving immunosuppressive therapy and should not be used as the only diagnostic method. There is no specific antiviral treatment for PV B19 infection, therefore other approaches to therapy are used: reduction of immunosuppression, transfusion of red blood cells, administration of intravenous immunoglobulin (IVIg). The article describes the clinical observation of a 33-year-old patient with stage 5 CKD who developed severe normochromic anemia resistant to treatment with erythropoietin 4 weeks after a successful KT. A cytological examination of the bone marrow revealed PRCA, and a large number of copies of PV B19 DNA were detected in the patient's blood, while antibodies to parvovirus IgG and IgM were not revealed. A decrease of immunosuppression (withdrawal of mycophenolic acid), repeated administration of IVIg in a total

*Прокопенко Е.И. 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. ORCID:0000-0002-7686-9816

*Prokopenko E.I., 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. ORCID:0000-0002-7686-9816

dose of 147 g resulted to lasting normalization of red blood cells number and hemoglobin level after five months of treatment. The function of the renal transplant remained normal throughout the observation period.

Keywords: parvovirus B19, anemia, kidney transplantation, immunosuppression

Для цитирования: Прокопенко Е.И.*, Кантария Р.О., Ватазин А.В., Пасов С.А. Тяжелая анемия, вызванная парвовирусом B19, у пациентки с функционирующим почечным трансплантатом: клиническое наблюдение. *Нефрология* 2020;24(2):72-79. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-72-79
For citation: Prokopenko E., Kantariya R.O., Vatazin A.V., Pasov S.A. Severe anemia caused by parvovirus B19 in a patient with functioning kidney transplant: case report. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):72-79. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-72-79

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная парвовирусом B19 (PV B19), широко распространена в общей популяции, при этом чаще болеют дети и молодые люди. У иммунокомпетентных лиц парвовирусная инфекция протекает чаще всего субклинически или как острое заболевание с разнообразными симптомами – от лихорадки, недомогания, миалгий и артралгий, кожных высыпаний, анемии, нейтропении, моноцитоза до более тяжелых клинических проявлений: гепатита, кардита, поражений центральной и периферической нервной системы, васкулита, гемофагоцитарного синдрома, тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры и др., а также неиммунной водянки плода и даже его внутриутробной гибели в случае трансплацентарной передачи возбудителя [1–3].

Иммунокомпрометированные пациенты, и в их числе – пациенты после трансплантации почки (ТП), получающие постоянную иммуносупрессивную терапию, имеют повышенную предрасположенность как к первичным вирусным инфекциям, так и к их реактивации и длительному персистированию [4, 5]. Не является исключением и парвовирусная инфекция. В течение первого года после ТП примерно у 10% реципиентов определяется ДНК PV B19 в крови, что свидетельствует о его активности, но в большинстве случаев репликация вируса не сопровождается клинической симптоматикой [6]. Однако у части реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ) PV B19 может быть причиной тяжелой анемии и хронической парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), иногда в сочетании с кожными высыпаниями, артралгиями, повышением температуры тела, дисфункцией трансплантата [7–9]. ПККА характеризуется нарушением эритропоэза при сохранном миелопоэзе и мегакариопоэзе, что вызывает развитие нормохромной, нормоцитарной, резистентной к лечению препаратами эритропоэтина анемии с очень низким числом ретикулоцитов (менее 0,1%). Картина костного мозга при ПККА характеризуется снижением

эритрокариоцитов менее 5% и появлением единичных гигантских прономобластов. PV B19, патогенный для человека вирус из семейства Parvoviridae, обладает тропизмом к эритроидным клеткам-предшественникам. Природа этого тропизма до конца не изучена, но возникающие изменения внутриклеточных сигнальных путей и фаз клеточного цикла инфицированных PV B19 эритроидных прогениторных клеток приводят к их апоптозу и усиленной транскрипции и репликации вируса [10–12].

В недавнем исследовании, посвященном анализу риска инфекции PV B19 у реципиентов ПАТ, при проведении мультивариантного анализа было показано, что с парвовирусной инфекцией значительно коррелировали следующие факторы: трансплантация почки от погибшего донора, использование такролимуса, первый год после трансплантации, уровень гемоглобина [13]. Точная частота анемии, ассоциированной с активной инфекцией PV B19, не известна, хотя, по-видимому, данное клиническое событие является нечастым в популяции пациентов с трансплантированной почкой. Согласно данным одноцентрового исследования, включившего данные наблюдения за 663 реципиентами ПАТ в течение 18 лет, частота PV B19-ассоциированной анемии составила 1,4%, при этом у 89% из этих больных анемия была выявлена в первые три месяца после трансплантации [14]. В другом исследовании ДНК PV B19 определялась более чем два раза подряд у 12% реципиентов (у 20 из 167 обследованных), и у них был значительно более низкий уровень гемоглобина, чем у пациентов с отрицательным или одним положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на PV B19 ($p < 0,0001$). Два пациента в этой группе, что составляет 1,1% от всех обследованных и 10% от всех пациентов с персистирующей репликацией парвовируса, страдали ПККА, подтвержденной биопсией костного мозга [15].

PV B19-инфекцию всегда следует исключать у пациентов после ТП, страдающих анемией с низким числом ретикулоцитов. Подтверждением

этиологии заболевания, помимо характерной гистологической картины костного мозга, является обнаружение ДНК PV B19 в крови и/или костном мозге с помощью ПЦР [16]. Обнаружение специфических антител класса IgM к парвовирусу играет менее значимую роль в подтверждении активной инфекции PV B19 и не должно использоваться как единственный метод диагностики [17]. Применение ПЦР для диагностики парвовирусной инфекции, как и других вирусных инфекций, после ТП особенно важно из-за возможных нарушений антителогенеза у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

Специфического противовирусного лечения инфекции, вызванной PV B19, не существует, поэтому применяются другие подходы к терапии. В 1989 г. был описан первый случай успешного применения при парвовирусной инфекции внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [18], которое впоследствии стало лечением первой линии, хотя после успешной первичной терапии ВВИГ возможны рецидивы [19, 20]. Следует отметить, что отсутствуют четкие рекомендации по дозированию и кратности введения ВВИГ при PV B19-инфекции: описываются дозы от 0,4 до 2 г/кг на одно введение с различной продолжительностью (от 1–2 до 10–12 дней) и числом курсов [21]. Возможна также редукция иммуносупрессии (изолированная или в сочетании с использованием ВВИГ), в том числе – конверсия с такролимуса на циклоспорин, снижение дозы или отмена микофенолатов, но такая тактика может способствовать развитию острого и хронического отторжения трансплантата у пациентов высокого иммунологического риска. Иногда применяется консервативный подход: трансфузии эритроцитарной массы и наблюдение. В отечественной литературе нами обнаружены только 2 работы, описывающие три случая развития ПККА, ассоциированной с PV B19, у реципиентов ПАТ. В одном случае к купированию анемии привело уменьшение объема иммуносупрессии, в двух других – лечение ВВИГ [22, 23]. Представляем собственное клиническое наблюдение развития тяжелой эритропоэтин-резистентной анемии, ассоциированной с инфекцией PV B19, у взрослой пациентки с хорошо функционирующим ПАТ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 33 года (1985 г.р.), жительница Московской области, педагог, страдала хроническим гломерулонефритом (морфологически не подтвержденным), выявленным в 2006 г., когда

уже имелись признаки почечной недостаточности. В анамнезе – беременность в 2004 г., протекавшая, со слов пациентки, без осложнений, и завершившаяся в срок рождением здорового ребенка. Попытка лечения гломерулонефрита глюкокортикоидами эффекта не имела. В 2008 г. в связи со снижением СКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м² была сформирована артериовенозная фистула, затем в плановом порядке начато лечение программным гемодиализом по 4 ч 3 раза в неделю. На фоне диализного лечения пациентку при удовлетворительном общем самочувствии периодически беспокоили артралгии мелких суставов, по поводу чего неоднократно проводились консультации ревматологов в различных лечебных учреждениях Москвы и Московской области, в том числе федерального уровня. Исключались подагра, системная красная волчанка, системные васкулиты, однако убедительных клинических и иммунологических данных в пользу этих заболеваний получено не было. Уровень гемоглобина в период лечения программным гемодиализом на фоне терапии препаратами железа и эритропоэтина составлял 115–130 г/л, число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови оставалось в пределах нормальных значений.

08.07.2018 г. в федеральном центре трансплантации была выполнена ТП от умершего донора. Функция трансплантата отсроченная, в послеоперационном периоде было проведено 6 сеансов гемодиализа. Выписана из стационара на 21-е сутки с функционирующим трансплантатом, уровнем сывороточного креатинина 190 мкмоль/л, гемоглобином 79 г/л. В последующем отмечено дальнейшее снижение креатинина сыворотки до 120–130 мкмоль/л. Иммуносупрессивная терапия включала индукцию базиликсимабом (0-й и 4-й день после ТП), поддерживающую трехкомпонентную иммуносупрессию такролимусом продленного действия, микофенолатом натрия и метилпреднизолоном *per os*.

В августе 2018 г., через 3–4 нед после ТП, без видимых внешних причин отмечено резкое снижение гемоглобина – до 60 г/л. Больная была госпитализирована в центр трансплантации, в котором выполнялась операция, с целью обследования для установления причин анемии. При гастродуоденоскопии эрозивно-язвенных поражений не обнаружено. Антиэритроцитарные антитела не выявлены. Железо сыворотки – 42,5 мкмоль/л (референсные значения для женщин 9–30 мкмоль/л), ферритин – 2403 мкг/л (22–180 мкг/л), эритропоэтин – 1058 МЕД/мл (4,3–29 МЕД/

мл), витамин B₁₂ – 793 пг/мл (191–663 пг/мл), фолиевая кислота – 51 нмоль/л (7–39,7 нмоль/л). ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр в крови не обнаружена. Исследование на антитела к PV B19 IgG и IgM – отрицательный результат. В тот момент диагноз активной парвовирусной инфекции, как причины тяжелой анемии, был отвергнут. Проведено лечение: редукция иммуносупрессии – отмена микофеноловой кислоты, заместительная терапия эритроцитной массой. Был также отменен валганцикловир как препарат, обладающий гематологической токсичностью. Пациентка выписана из стационара с уровнем гемоглобина 77 г/л, однако в последующем снова произошло его быстрое снижение. Назначена терапия эритропоэтином-бета по 4000 МЕ п/к 3 раза в неделю, которая не имела эффекта. В стационаре по месту жительства выполнена повторная трансфузия эритроцитов.

В конце сентября 2018 г. больная обратилась

на амбулаторный прием к гематологу МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с гемоглобином 61 г/л, числом эритроцитов $2,09 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов $9,83 \times 10^9/л$, тромбоцитов $393 \times 10^9/л$. Повторное исследование ферритина, эритропоэтина крови вновь выявило значительное превышение референсных значений данных показателей. 28.09.2018 г. с целью исключения ПККА выполнена стерильная пункция, данные цитологического исследования костномозгового пунктата представлены в таблице.

Заключение по миелограмме: костно-мозговой пунктат из грудины клеточный, по составу полиморфный с расширением гранулоцитарного ряда (75,6%). Отмечается левый нейтрофильный сдвиг. Эритроидный росток значительно сужен (2,6%) с выраженными чертами мегалобластности. Отмечается задержка созревания на уровне эритробластов. При обзорном просмотре препаратов встречаются отдельные клетки огромных размеров, отличающиеся монструозностью, с ну-

Таблица / Table

Миелограмма пациентки К. через 2,5 мес после трансплантации почки
Bone marrow aspirate analysis of patient K. after 2,5 months after kidney transplantation

Показатель	Значение	Референсные значения	Ед. измерения
Бласты	1,8	0,4–1,6	%
Промиелоциты	5,2	1–4,1	%
Миелоциты нейтрофильные	22,6	7–12,2	%
Миелоциты эозинофильные	0,6	0–1,2	%
Миелоциты базофильные	0		
Метамиелоциты нейтрофильные	11,2	8–15	%
Метамиелоциты эозинофильные	0,8	0–1,2	%
Метамиелоциты базофильные	0		
Палочкоядерные нейтрофилы	7,2	12,8–23,7	%
Палочкоядерные эозинофилы	0	0,1–1,2	%
Палочкоядерные базофилы	0		
Сегментоядерные нейтрофилы	25,8	13,1–24,1	%
Сегментоядерные эозинофилы	1,8	0,4–2,4	%
Сегментоядерные базофилы	0,4	0–0,5	%
Все клетки гранулоцитарного ряда	75,6	57,1–66,5	%
Моноциты	3,6	0,7–3,1	%
Лимфоциты	15,0	4,3–13,7	%
Плазматические клетки	1,2	0,1–1,8	%
Митозы миелоидного ростка	0,2	0–0,8	%
Эритробласты	2,6	0,2–1,1	%
Пронормоциты	0	0,1–1,2	%
Нормоциты базофильные	0	1,4–4,6	%
Нормоциты полихроматофильные	0	8,9–16,9	%
Нормоциты оксифильные	0	0,8–5,6	%
Митозы эритроидного ростка	0	0–0,4	%
Все клетки эритроидного ростка	2,6	14,4–26,5	%
Мегакариоциты в мазках 88–75–108	88–75–108		
Лейко-эритробластическое отношение	37,5	2,1–4,5	
Индекс созревания нейтрофилов	1,2	0,5–0,9	
Индекс созревания эритрокариоцитов	0	0,7–0,9	

клеолами и базофильной цитоплазмой, вакуолизацией в части клеток. Комментарий: необходимо исключить парвовирусную инфекцию В19. Кровь пациентки направлена на исследование ДНК РV В19: получен резко положительный результат – $> 9 \times 10^6$ копий/мл.

В октябре 2018 г. больная была госпитализирована в отделение трансплантации почки МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для лечения парвовирусной инфекции. При поступлении жалобы на выраженную общую слабость, головокружение. До госпитализации беспокоили также кратковременные преходящие боли в мелких суставах. Температура тела 36,5 °С. Кожные покровы бледные, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Суставы внешне не изменены. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов не слышно. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 86 в 1 мин. АД 120/80 мм рт. ст. без приема антигипертензивных препаратов. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Ренальный трансплантат расположен в левой подвздошной области, обычных размеров, эластической консистенции. Мочеиспускание свободное. Суточный диурез 1500–1800 мл. Группа крови 0 (I), Rh-положительная, фенотип ccDEe, Kell-антиген отрицательный, скрининг антиэритроцитарных антител в пуле – отрицательный результат. В общем анализе крови при поступлении: гемоглобин 53 г/л, эритроциты $1,84 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 0,16, ретикулоциты не определяются, тромбоциты 398×10^9 /л, лейкоциты $5,9 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула – без патологических изменений, СОЭ (по Панченкову) 30 мм/ч. Общий анализ мочи: белок 0,06 г/л, мочевого осадок в норме. Суточная протеинурия 0,11 г. Мочевина сыворотки 13,0 ммоль/л, креатинин 130 мкмоль/л, мочевого осадка 329 мкмоль/л, глюкоза 5,3 ммоль/л, альбумин 44,2 г/л, железо 32,7 мкмоль/л, кальций 2,27 ммоль/л, фосфор 1,6 ммоль/л. При микробиологическом исследовании мочи роста не получено. Паратгормон крови 10,4 пг/мл (9,5–75 пг/мл), уровень 25(ОН)D 9,6 нг/мл (30–100 нг/мл). Концентрация такролимуса в крови 7,1 нг/мл (в пределах целевого диапазона). УЗИ трансплантационной почки: трансплантат размерами 111×50 мм, паренхима его средней эхогенности, дифференциация на слои сохранена. Чашечно-лоханочная система не расширена, конкрементов нет. При доплерографии нарушений кровотока в артерии трансплантата и внутриорганных сосудах (сегментарные, междолевые, дуговые артерии) не выявлено. При УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства

патологических изменений не выявлено: гепатоспленомегалии, увеличенных лимфатических узлов нет. УЗИ щитовидной железы – норма, в месте типичного расположения околощитовидных желез с обеих сторон дополнительных образований не выявлено. Данные эхокардиографии: аорта, камеры сердца не расширены. Глобальная и локальная сократимость левого желудочка не нарушена, фракция выброса 72 %. Неравномерная плотность створок аортального, митрального, трикуспидального клапанов, включения кальция в фиброзном кольце и створках аортального и митрального клапана. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия: минеральная плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости, дистальном отделе костей предплечья – в пределах возрастной нормы.

Пациентка продолжила двухкомпонентную иммуносупрессивную терапию такролимусом пролонгированного действия (для одного приема в сутки) под контролем концентрации в крови и метилпреднизолоном, доза которого была временно увеличена до 12 мг/сут с последующим снижением. В связи с ранними сроками после ТП (менее 6 мес) продолжен по протоколу прием валганцикловира и ко-тримоксазола с целью профилактики цитомегаловирусной инфекции и пневмоцистоза. В связи с дефицитом витамина D лечение дополнено водным раствором витамина D по 5 кап. 2 раза в неделю и альфакальцидолом 0,25 мкг через день. В связи с тяжелой анемией выполнена однократная трансфузия эритроцитарной массы с индивидуальным подбором. С целью лечения активной парвовирусной инфекции введено суммарно 26,5 г ВВИГ (0,53 г/кг массы тела). Пациентка выписана из отделения в удовлетворительном состоянии, с уровнем гемоглобина 90 г/л.

В последующем в связи с сохранением репликации вируса РV В19 и персистированием анемии проводились повторные курсы лечения ВВИГ: в ноябре 2018 г. введено иммуноглобулина в суммарной дозе 42,5 г (0,85 г/кг), в январе 2019 г. – 40 г (0,8 г/кг), в марте 2019 г. – 38 г (0,76 г/кг). К марту 2019 г. удалось добиться стойкой нормализации показателей красной крови: гемоглобин 138 г/л, эритроциты $5,17 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 0,41. Произошло снижение активности репликации РV В19, хотя полная элиминация вируса не была достигнута: к моменту окончания терапии ДНК РV В19 в крови – $6,2 \times 10^4$ копий/мл (рисунок).

При дальнейшем наблюдении уровень гемоглобина остается в пределах референсных значе-

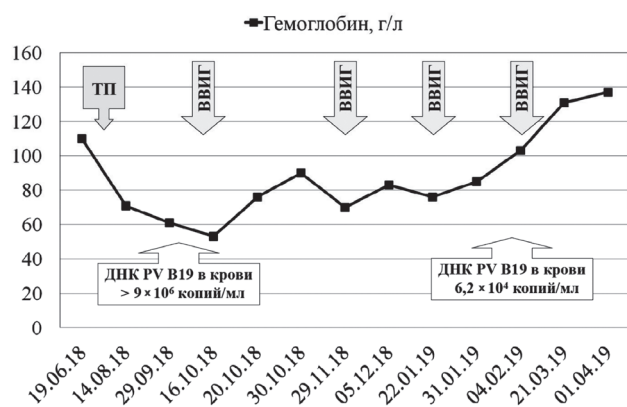


Рисунок. Динамика гемоглобина пациентки К. после трансплантации почки до начала и на фоне лечения парвовирусной инфекции.

ТП – трансплантация почки; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; PV B19 – парвовирус B19.

Figure 1. Hemoglobin dynamics of patient K. after kidney transplantation before and during treatment of parvovirus infection.

ний, функция трансплантата удовлетворительная (креатинин сыворотки 130 мкмоль/л), суточная протеинурия 0 г.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили клиническое наблюдение редкой причины анемии у пациентов после ТП – активной инфекции PV B19. Известно, что наиболее распространенной причиной снижения гемоглобина в раннем посттрансплантационном периоде (до 6 мес после ТП) является дефицит железа, а в позднем периоде – дисфункция ПАТ с недостаточной выработкой эритропоэтина, иногда в сочетании с дефицитом железа [24]. Однако могут встречаться и другие причины анемии у реципиентов ПАТ: системное воспаление (в том числе – при отторжении трансплантата), инфекционные и онкологические осложнения, использование некоторых лекарственных препаратов – иммуносупрессивных (азатиоприн, микофенолат), блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина), противомикробных (триметоприм-сульфаметоксазол), противовирусных (ганцикловир, валганцикловир, рибавирин) [25–27]. В редких случаях возможно персистирование после успешной ТП гиперпаратиреоза, приводящего к развитию рефрактерной к лечению анемии. Заподозрить ПККА у нашей больной позволили быстрый темп снижения гемоглобина после начала иммуносупрессивной терапии, тяжесть анемии, отсутствие лейкопении, обычно сопутствующей анемии, вызванной токсичностью микофенолатов и противовирусных препаратов, отсутствие лабораторных признаков дефицита железа, витамина

B₁₂ и фолатов, нормальный уровень паратгормона, резистентность к лечению эритропоэтином. Как мы уже упоминали, для анемии, индуцированной парвовирусной инфекцией, характерен дебют в ранние сроки после ТП [14]. Особенностью нашего случая является отсутствие антител IgM к PV B19 в разгар заболевания, что несколько отсрочило установление истинной причины анемии. При этом с помощью ПЦР выявлено очень большое число копий вируса в крови, свидетельствующее о его высокой активности. По-видимому, именно поэтому редукция иммуносупрессии (отмена микофенолата натрия), используемая в ряде случаев как самостоятельная опция лечения парвовирусной инфекции, у нашей больной не привела к клиническому улучшению.

Интересным и трудно решаемым вопросом является давность инфицирования PV B19 у нашей пациентки. Поскольку после ТП исследование ДНК вируса в крови было выполнено впервые, мы не можем сказать, когда возникла первичная инфекция: после трансплантации или гораздо раньше. Учитывая неясный характер поражения нативных почек с быстрым прогрессированием до ХБП 5 стадии, непонятный суставной синдром во время лечения программным гемодиализом и после ТП уже в сочетании с ПККА, мы не можем исключить участие PV B19 в патогенезе основного заболевания, хотя наши рассуждения, безусловно, не подкреплены объективными данными. Тем не менее, в литературе имеются сообщения о гломерулярных поражениях у человека, вызванных парвовирусом, в том числе – в рамках волчаночноподобного синдрома [28–30].

После первого введения ВВИГ мы не получили полного ответа, хотя в некоторых работах описывается разрешение PV B19-ассоциированной анемии после единственной инфузии иммуноглобулина [21]. Нашей пациентке даже на фоне снижения иммуносупрессии для стойкого купирования анемии потребовалось несколько месяцев лечения и введение достаточно высокой суммарной дозы ВВИГ – 147 г (2,94 г/кг). Примечательно, что нормализация гемоглобина отмечена на фоне сохранения репликации вируса в крови, хотя и менее интенсивной. Это соответствует уже описанным случаям, когда хороший клинический ответ наблюдался при неполном вирусологическом ответе, но в подобных ситуациях, конечно, имеется повышенный риск рецидива [23, 31, 32]. Несмотря на полученный положительный результат лечения, необходимо продолжение активного клинического и вирусологического контроля за

пациенткой. Важно также не допустить «провалов» поддерживающей иммуносупрессии, чреватых развитием острого и/или хронического отторжения трансплантата, поскольку отторжение не только отрицательно повлияет на выживаемость ПАТ, но и вынужденное усиление иммуносупрессии будет сопровождаться чрезвычайно высоким риском рецидива активной парвовирусной инфекции и ПККА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при выявлении у пациентов после ТП нормохромной анемии с низким числом ретикулоцитов, резистентной к эритропоэтину, особенно в период интенсивной иммуносупрессии, следует исключать активную инфекцию РV В19. Основой диагностики парвовирусной инфекции является определение ДНК вируса в крови, поскольку серологические тесты нередко дают ложноотрицательный результат. Морфологическое исследование костного мозга позволяет подтвердить развитие парциальной красноклеточной аплазии у таких пациентов и исключить другие причины анемии. В лечении анемии, ассоциированной с активной парвовирусной инфекцией, используются гемотрансфузии, редукция иммуносупрессии и ВВИГ, но пока оптимальные дозы и кратность введения иммуноглобулина окончательно не определены. Обычно лечение ВВИГ дает хороший ближайший результат, хотя в дальнейшем не исключено возникновение рецидивов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Отмахова ИА, Краснов ВВ, Гадирова БА и др. Парвовирусная инфекция у взрослых: клинические проявления и значение бессимптомных форм (клиническое наблюдение). *Практическая медицина* 2019; 17 (8): 121–124
2. Otmakhova IA, Krasnov VV, Gadirova BA et al. Parvovirus infection in adults: clinical manifestations and the importance of asymptomatic forms (clinical observation). *Practical Medicine* 2019; 17 (8): 121–124. (In Russ.)
3. Чернова ДМ, Дубко МФ. Парвовирус В19 как причина кардита в сочетании с миоцитом. *Медицинский совет* 2018; 2: 190–193. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-190-193
4. Chernova TM, Dubko MF. Parvovirus B19 as a cause of carditis in combination with myozitis. *Med Sovet* 2018; 2: 190–193. (In Russ.)
5. Бондаренко НП, Лакатос ВП, Белая ВВ, Аксенова АВ. Клинико-эпидемиологические аспекты В19-парвовирусной инфекции при беременности (клиническое исследование). *Здоровье женщины* 2015; 6 (102): 89
6. Bondarenko NP, Lakatos VP, Belaya VV, Aksonova AV. Clinical and epidemiological aspects parvovirus B19 infection during pregnancy (clinical research). *Women Health* 2015; 6 (102): 89. (In Russ.)
7. Brennan DC. Introduction: kidney transplantation and viral infection. *Semin Nephrol*. 2016;36(5): 343. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.010
8. Prokopenko EI, Shcherbakova EO, Vatazin AV et al. Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром у пациентов с трансплантированной почкой. *Клиническая нефрология* 2013; 5: 37–41
9. Prokopenko EI, Shcherbakova EO, Vatazin AV et al. Valganciclovir in cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. *Clinical Nephrology* 2013; 5: 37–41. (In Russ.)
10. Porignaux R, Vuiblet V, Barbe C et al. Frequent occurrence of parvovirus B19 DNAemia in the first year after kidney transplantation. *J Med Virol* 2013; 85(6):1115–1121. doi: 10.1002/jmv.23557
11. Baral A, Poudel B, Agrawal RK et al. Pure red cell aplasia caused by Parvo B19 virus in a kidney transplant recipient. *J Nepal Med Assoc* 2012; 52(186):75–78. PMID: 23478734
12. Malbora B, Saritas S, Ataseven E et al. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19: erythropoietin-resistant anemia in a pediatric kidney recipient. *Exp Clin Transplant* 2017; 15(3):369–371. doi: 10.6002/ect.2016.0263
13. Pabisiak K1, Stępniewska J, Ciechanowski K. Pure red cell aplasia after kidney transplantation: Parvovirus B19 culprit or coincidence? *Ann Transplant* 2019; 24:123–131. doi: 10.12659/AOT.913663
14. Luo Y, Kleiboeker S, Deng X, Qiu J. Human parvovirus B19 infection causes cell cycle arrest of human erythroid progenitors at late S phase that favors viral DNA replication. *J Virol* 2013; 87(23): 12766–12775. doi: 10.1128/JVI.02333-13
15. Servant-Delmas A, Morinet F. Update of the human parvovirus B19 biology. *Transfus Clin Biol* 2016; 23: 5–12. doi: 10.1016/j.tracbi.2015.11.006
16. Wu J, Chen X, Ye H et al. Nonstructural protein (NS1) of human parvovirus B19 stimulates host innate immunity and blunts the exogenous type I interferon signaling in vitro. *Virus Res* 2016; 222: 48–52. doi: 10.1016/j.virusres.2016.06.004
17. Baek CH, Kim H, Yang WS et al. Risk factors and long-term outcomes of parvovirus B19 infection in kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2017; 19(5). doi: 10.1111/tid.12754
18. Hai An HP, Diem HT, Cuong NT. Parvovirus B19-Associated Anemia in Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc* 2019; 51(8):2693–2696. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.03.076
19. Ki CS, Kim IS, Kim JW et al. Incidence and clinical significance of human parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2005;19(6): 751–755. doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00415.x
20. Sim JY, Chang LY, Chen JM et al. Human parvovirus B19 infection in patients with or without underlying diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2019; 52(4): 534–541. doi: 10.1016/j.jmii.2019.05.009
21. Bredl S, Plentz A, Wenzel JJ et al. False-negative serology in patients with acute parvovirus B19 infection. *J Clin Virol* 2011; 51(2):115–120. doi: 10.1016/j.jcv.2011.03.012
22. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J et al. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989; 321(8): 519–523. doi: 10.1056/NEJM198908243210807
23. Pakkyara A, Jha A, Al Salmi I et al. Persistent anemia in a kidney transplant recipient with parvovirus B19 infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28(6): 1447–1450. doi: 10.4103/1319-2442.220846
24. Kaya B, Paydas S. Recurrence of pure red cell aplasia in a kidney transplant recipient due to reactivation of parvovirus B19 infection despite two cycles of intravenous immunoglobulin therapy. *Exp Clin Transplant* 2019; 17(Suppl 1): 195–197. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.P63
25. Rosado-Canto R, Carrillo-Pérez DL, Jiménez JV et al. Treatment strategies and outcome of parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients: a case series and literature review of 128 patients. *Rev Invest Clin* 2019; 71(4):265–274. doi: 10.24875/RIC.19002921
26. Джумабаева БТ, Бирюкова ЛС, Капланская ИБ, Максимов ДП. Парциальная красноклеточная аплазия костного мозга у реципиента почечного трансплантата. *Вестник транс-*

плантологии и искусственных органов 2011;13(2): 83–86

Dzumabaeva BT, Birjukova LS, Kaplanskaya LB, Maksimov DP. The pure red blood cell aplasia in renal transplant recipient. *Russian journal of transplantology and artificial organs* 2011;13(2): 83–86. (In Russ.)

23. Бердинский ВА, Артюхина ЛЮ, Иванова ЕС, Томили-на НА. Успешное лечение апластической анемии, индуциро-ванной парвовирусной инфекцией, после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2016; 18 (S): 153

Berdinskij VA, Artjukhina LJ, Ivanova ES, Tomilina NA. Suc-cessful treatment of aplastic anemia induced parvovirus infection after kidney transplantation. *Russian journal of transplantology and artificial organs* 2016; 18 (S): 153. (In Russ.)

24. Gafter-Gvili A, Gafter U. Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients. *Acta Haematol* 2019;142(1): 37–43. doi: 10.1159/000496140

25. Chang Y, Shah T, Min DI, Yang JW. Clinical risk factors associated with the post-transplant anemia in kidney transplant patients. *Transpl Immunol* 2016; 38: 50–53. doi: 10.1016/j.trim.2016.07.006

26. Bamgbola OF. Spectrum of anemia after kidney trans-plantation: pathophysiology and therapeutic implications. *Clin Transplant*. 2016; 30(10): 1185–1194. doi: 10.1111/ctr.12813

27. Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D et al. Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrol* 2019; 20(1): 51. doi: 10.1186/s12882-019-1244-y

28. Georges E, Rihova Z, Cmejla R et al. Parvovirus B19 induced lupus-like syndrome with nephritis. *Acta Clin Belg* 2016; 71(6): 423–425. doi: 10.1080/17843286.2015.1111673

29. Hara S, Hirata M, Ito K et al. Post-infectious acute glo-merulonephritis with podocytopathy induced by parvovirus B19 infection. *Pathol Int* 2018; 68(3): 190–195. doi: 10.1111/pin.12643

30. Prasad N, Novak JE, Patel MR. Kidney diseases associated with parvovirus B19, hanta, ebola, and dengue virus infection: a brief review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019; 26(3): 207–219. doi: 10.1053/j.ackd.2019.01.006

31. Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F et al. Intravenous im-munoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013; 56(7): 968–977. doi: 10.1093/cid/cis1046

32. Rivas-Delgado A, Matutes E, Rozman M. Recurrent pure red cell aplasia in a hepatorenal transplant recipient with chronic parvovirus B19 infection. *Br J Haematol* 2016; 172(4): 495. doi: 10.1111/bjh.13813

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. 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 искус-ственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com

Доц. Кантария Русудана Отаровна, канд. 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 искусствен-ных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: rusiko_k@mail.ru

Проф. Ватазин Андрей Владимирович, 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 искус-ственных органов, зав. кафедрой. Тел.: (495)6845453; e-mail: vatazin@yandex.ru

Проф. Пасов Сергей Алексеевич, д-р мед. наук
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический инсти-тут им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствова-ния врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и ис-кусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: pasovsa@yandex.ru

Author information:

Prof. Elena I. Prokopenko MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Post-graduate Medical Faculty, Department of transplantology, neph-rology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: renal-nephron@gmail.com. orcid.org/0000-0002-7686-9816

Associate prof. Rusudana O. Kantariya 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: rusiko_k@mail.ru orcid.org/0000- 0003-4388-7759

Prof. Andrey V. Vatazin MD, PhD, DMedSci
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)6845453; e-mail: vatazin@yandex.ru orcid.org/0000-0001-8497-0693

Prof. Sergey A. Pasov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Post-graduate Medical Faculty, Department of transplantology, neph-rology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: pas-ovsa@yandex.ru orcid.org/0000-0002-4057-4661

Поступила в редакцию: 15.12.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 15.12.2019

Accepted for publication: 31.01.2020

© Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева, К.А. Демьянова, 2020
УДК 616.611-002 : 616.63-008.6

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-80-87

Н.Л. Козловская^{1,2}, Ю.В. Коротчаева^{3,2}, К.А. Демьянова^{1,2}*

АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯХ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева, Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²Центр помощи беременным с патологией почек, Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва, Россия; ³кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕФЕРАТ

По современным представлениям, для развития атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) у предрасположенных лиц необходимо воздействие дополнительных факторов, которые сегодня рассматривают как комплемент-активирующие состояния. Наиболее частыми из них являются инфекции, беременность и роды, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, трансплантация костного мозга и солидных органов, некоторые лекарственные препараты. Гораздо реже развитию аГУС предшествуют злокачественная артериальная гипертензия и гломерулярные заболевания почек. Приводится клиническое наблюдение пациентки, в течение 10 лет страдающей стероидчувствительным нефротическим синдромом (НС) рецидивирующего течения, у которой после перенесенной вирусной инфекции впервые появились повышение артериального давления, нарушение функции почек, а также развился симптомокомплекс гематологических проявлений тромботической микроангиопатии (ТМА). В представленном наблюдении аГУС развился как «вторая болезнь» у пациентки, с ранее диагностированным гломерулярным заболеванием почек, что привело к быстрому прогрессированию хронической болезни почек с развитием терминальной почечной недостаточности. В пользу этого предположения свидетельствовал характер течения заболевания – на протяжении 10 лет рецидивирующий после вирусной инфекции НС, не сопровождающийся изменениями осадка мочи, артериальной гипертензией, нарушением функции почек, легко купируемый стероидами с быстрым исчезновением протеинурии и нормализацией белковых показателей крови. Изменение клинической картины нефрита после перенесенной инфекции *herpes zoster* заставило задуматься о развитии второго почечного заболевания иной природы, отличной от хронического гломерулонефрита. Несомненное острое повреждение почек, сочетающееся с тяжелой анемией и тромбоцитопенией, явилось основанием для исключения, в первую очередь, ТМА. Исключение тромботической тромбоцитопенической пурпуры, типичного ГУС и наиболее частых причин вторичной ТМА позволило диагностировать аГУС. Обсуждается роль НС в развитии ТМА. В качестве возможных механизмов рассматриваются гемокоагуляционные нарушения и роль эндотелиального сосудистого фактора роста.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, нефротический синдром, гломерулопатии

N.L. Kozlovskaya^{1,2}, Y.V. Korotchaeva^{3,2}, K.A. Demyanova^{1,2}*

ATYPICAL HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME AND GLOMERULOPATHIES. CLINICAL OBSERVATION AND A BRIEF LITERATURE REVIEW

¹Department of Internal Medicine with a course of functional diagnostics and cardiology. V.S. Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²Center for renal care for pregnant women, Clinical City Hospital named after A.K. Eramishantsev, Moscow, Russia; ³Department of Internal, Occupational Medicine and Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

According to modern concepts, for the development of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) in predisposed individuals, additional factors are necessary, which today are considered as complement-activating states. The most common of them are infections, pregnancy and childbirth, autoimmune diseases, transplantation of bone marrow and solid organs, some medications. Less commonly, aHUS is preceded by malignant arterial hypertension and glomerular kidney disease. Clinical observation of a patient suffering from a steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome (NS) for 10 years, in which after a viral infection first increased blood pressure, developed impaired renal function and hematological manifestations of thrombotic microangiopathy (TMA), is given. In the presented observation, aHUS developed as a "second disease" in a patient with previously diagnosed glomerular kidney disease, which led to the rapid progression of chronic kidney disease with the development of terminal renal failure. This is evidenced by the nature of the course of the disease – NS recurring after acute respiratory viral infections, not accompanied by changes in urine sediment, arterial hypertension, impaired renal function and easily stopped

* Коротчаева Ю.В. 119991, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 2, стр.1.
lumis-j@bk.ru. Тел.: 8-916-181-04-67 ORCID0000-0002-0880-6346

* Y.V. Korotchaeva. 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 2, p. 2, Phone
8-916-181-04-67, e-mail: lumis-j@bk.ru ORCID 0000-0002-0880-6346

by corticosteroids with rapid disappearance of proteinuria and normalization of protein blood counts. The change in the clinical picture of nephritis after a herpes zoster infection made us think about the development of a second renal disease of a different nature, other than glomerulonephritis. Undoubted AKI, combined with severe anemia and thrombocytopenia, was the basis for the exclusion of primarily TMA. The exclusion of TTP, STEC-HUS and the most common causes of secondary TMA made it possible to diagnose atypical HUS. The role of NS in the development of TMA is discussed. Blood coagulation disorders and VEGF-dependent mechanisms are considered as possible mechanisms.

Keywords: atypical hemolytic uremic syndrome, nephrotic syndrome, glomerulopathy

Для цитирования: Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром при гломерулопатиях. клиническое наблюдение и краткий обзор литературы. *Нефрология* 2020;24(2):80-87. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-80-87

For citation: Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Yu.V., Demyanova K.A. Atypical hemolytic-uremic syndrome with glomerulopathy. Clinical observation and a brief review of the literature. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):80-87. (In Russ.) doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-2-80-87

ВВЕДЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – классическая тромботическая микроангиопатия (ТМА), представленная микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), тромбоцитопенией и острым повреждением почек (ОПП). Примерно в 60% случаев у пациентов с аГУС идентифицируют мутации в генах системы комплемента, что обосновывает термин «комплемент-опосредованная ТМА», который некоторые авторы предпочитают историческому названию «атипичный ГУС» [1]. Установлено, что генетический дефект системы комплемента не является причиной аГУС, а лишь предрасполагает к его развитию. Для инициации острой ТМА у предрасположенных лиц необходимо воздействие дополнительных факторов, которые сегодня рассматривают как комплемент-активирующие состояния (КАС). Наиболее частыми из них являются инфекции, беременность и роды, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, трансплантация костного мозга и солидных органов, некоторые лекарственные препараты. Гораздо реже развитию аГУС предшествуют злокачественная артериальная гипертензия и гломерулярные заболевания почек. Приводим собственное наблюдение аГУС у взрослой пациентки со стероидчувствительным нефротическим синдромом (НС) рецидивирующего течения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 32 года, до 2003 г. считала себя здоровой, изменений в анализах мочи не было. Осенью 2003 г. после ОРВИ впервые появилась протеинурия до 10 г/л без изменения осадка мочи, сформировался НС. Артериальное давление (АД) и функция почек оставались нормальными (креатинин сыворотки – СКр – 66 мкмоль/л). В стационаре по месту жительства диагностирован хронический гломерулонефрит (ХГН) нефротического

типа. Начато лечение преднизолоном (ПЗ) внутрь в дозе 60 мг/сут, проведена «пульс»-терапия метипредом (1500 мг) с быстрым, в течение 2 нед, достижением ремиссии НС (снижение протеинурии до 0,6 г/сут, восстановление нормального уровня сывороточных белков), после чего стероидная терапия была отменена. Последующие 10 лет у пациентки после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) отмечались ежегодные рецидивы НС, которые, аналогично первому эпизоду, быстро купировались глюкокортикостероидами (ГКС). Функция почек оставалась сохранной в течение всего периода наблюдения.

Резкое ухудшение состояния с изменением клинической картины болезни произошло в октябре 2013 г. После перенесенного герпеса zoster, одновременно с очередным рецидивом НС (суточная протеинурия – 3,3 г/сут, альбумин сыворотки 22 г/л) впервые развился остроснефритический синдром с эпизодами макрогематурии, повышением АД до 140–150/90 мм рт. ст. и СКр до 280 мкмоль/л. В стационаре по месту жительства была возобновлена монотерапия ПЗ в дозе 50 мг/сут, назначены диуретики. Несмотря на кратковременное улучшение состояния пациентки в виде исчезновения отеков, тенденции к снижению СКр (до 170 мкмоль/л) и повышению общего белка и альбумина, в конце ноября вновь отмечено резкое нарастание отеков до степени анасарки (больная прибавила в массе тела около 20 кг за 10 дней), уровня АД (180/100 мм рт. ст.) и СКр до 382 мкмоль/л. Добавление к терапии эндоксана в дозе 150 мг/сут эффекта не имело, у пациентки развилась олигурия (диурез 300 мл/сут), нарастала гипергидратация, в связи с чем была начата терапия гемодиализом, проводимая в течение 1,5 мес. В этот период состояние больной оставалось стабильно тяжелым, хотя выраженность отеков уменьшилась, а уровень СКр снизился до 270 мкмоль/л. Восстановление диуреза позволи-

ло прекратить диализную терапию. Тяжесть состояния усугубило развитие выраженной анемии со снижением гемоглобина до 49 г/л в отсутствие признаков кровотечения, тромбоцитопении (число тромбоцитов до 70 тыс./мкл), лейкопении (до 1,5 тыс./мкл). Последняя была расценена как проявление нежелательного эффекта эндоксана, в связи с чем препарат был отменен.

В феврале 2014 г. пациентка была госпитализирована в клинику нефрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в связи с тяжестью состояния и неясностью диагноза, продолжая получать лечение ПЗ, доза которого к этому моменту составляла 30 мг/сут.

При поступлении в клинику обращали на себя внимание выраженная гипергидратация (отеки степени анасарки, гидроперикард по данным ЭХО-КГ и компьютерной томографии органов грудной клетки, одышка до 26–28 в 1 мин), тяжелая артериальная гипертензия (АД 180–190/100–110 мм рт. ст.), резистентная к 4-компонентной антигипертензивной терапии, сохраняющаяся анемия с признаками микроангиопатического гемолиза (Hb 70 г/л, ЛДГ 920 ЕД/л при норме 260–480 ЕД/л, отрицательная проба Кумбса), тромбоцитопения (130 тыс./мкл), умеренно выраженный НС (суточная протеинурия 5,2 г/сут, альбумин сыворотки 28,4 г/л), повышенный до 2,2 мг/дл СКр. Общая гемолитическая активность комплемента CH50 составила 32 % (норма 20–40 %). На основании сочетания острого повреждения почек (ОПП) с МАГА и тромбоцитопенией была диагностирована ТМА, в связи с чем начата плазмотерапия. Однако первая же трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) осложнилась развитием аллергической реакции с повышением температуры тела до 38 °С. Предпринятая через день вторая попытка трансфузии СЗП также была неуспешной – у пациентки развились судорожный синдром и лихорадка, что послужило причиной прекращения терапии СЗП. Проведенное для уточнения причины ТМА обследование (определение АНФ, антител к двуспиральной ДНК, кардиолипину, β 2-гликопротеину1, волчаночного антикоагулянта) позволило отвергнуть диагнозы системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома, на основании нормальной активности ADAMTS 13 (123 %) была исключена тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). Отсутствие признаков поражения желудочно-кишечного тракта в дебюте заболевания и по мере его развития исключало диагноз типичного гемолитико-уремического синдрома (СТЕС–ГУС). Таким образом, исключение

наиболее частых причин ТМА позволило диагностировать аГУС у пациентки, в течение длительного времени страдающей ХГН нефротического типа (рецидивирующий стероидчувствительный НС), предположительно соответствующим болезням минимальных изменений (БМИ).

Из-за невозможности проведения плазмотерапии состояние пациентки в динамике прогрессивно ухудшалось: усугубилась анемия (Hb 70–59 г/л), выросла выраженность тромбоцитопении (130–85 тыс./мкл), появился кожный геморрагический синдром, продолжал повышаться креатинин (2,2–3,3 мг/дл), сохранялась резистентная к многокомпонентной антигипертензивной терапии артериальная гипертензия, хотя уровень альбумина крови нормализовался (альбумин 28–30–35 г/л). Сочетание тяжелой артериальной гипертензии с нарастающей анемией и тромбоцитопенией не позволило выполнить биопсию почки, безусловно показанную для верификации диагноза.

В клинике пациентке проводилась симптоматическая терапия: трансфузии эритроцитной массы, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин 80 мг/сут), диуретики; продолжена терапия ПЗ с постепенным снижением дозы. Было рекомендовано назначение по месту жительства комбинированного препарата «Экулизумаб» как средства патогенетической терапии аГУС, что давало основание рассчитывать не только на купирование гематологических проявлений заболевания, но и на возможность восстановления функции почек, учитывая относительно небольшой срок от дебюта ТМА. Однако в нефрологическом стационаре по месту жительства, куда пациентка была госпитализирована после выписки из клиники, экулизумаб назначен не был. Это привело к дальнейшему прогрессированию заболевания с развитием анурии и быстрым нарастанием азотемии (СКр 350–540 мкмоль/л), что потребовало начала лечения программным гемодиализом. В отсутствие комбинированной терапии ОПП не разрешилось, хотя гематологические проявления болезни регрессировали в течение 2 мес от начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). Количество тромбоцитов постепенно нормализовалось, анемия была купирована после назначения эпоэтинов и венофера, АД стабилизировано на уровне 120–130/80 мм рт. ст., в связи с чем объем антигипертензивной терапии удалось минимизировать. Через 6 мес ЗПТ пациентка оставалась диализзависимой, что позволило констатировать развитие терминальной почечной недостаточности в исходе острого эпизода ТМА.

В связи с планируемой трансплантацией почки в 2017 г. в лаборатории ГЕНОТЕК пациентке было выполнено генетическое исследование системы комплемента, не выявившее патогенных мутаций, ассоциированных с аГУС. Однако в гене фактора комплемента Н (CFH) и гене ADAMTS13 были обнаружены генетические варианты с неустановленным клиническим значением: CFH с.2016A>G, CFH с.2808G>T, ADAMTS13 с.19C>T, ADAMTS13 с.1342C>G, ADAMTS13 с.1852C>G. К настоящему времени пациентка в течение 6 лет получает лечение программным гемодиализом. Лабораторные показатели стабильны: гемоглобин 120 г/л, число тромбоцитов 222 тыс./мкл. Пациентка внесена в лист ожидания трансплантации почки, которую планируется выполнить с использованием экулизумаба для профилактики рецидива аГУС, риск развития которого оценен как средний, учитывая носительство нескольких генетических вариантов системы комплемента и ADAMTS13, хотя и с неустановленным клиническим значением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное наблюдение иллюстрирует развитие аГУС как «второй болезни» у пациентки, с высокой вероятностью страдавшей болезнью минимальных изменений. В пользу этого предположения свидетельствует характер течения заболевания – на протяжении 10 лет рецидивирующий после ОРВИ нефротический синдром, не сопровождающийся изменениями осадка мочи, артериальной гипертензией, нарушением функции почек и легко купируемый ГКС с быстрым, в течение 2–3 нед, исчезновением протеинурии и нормализацией белковых показателей крови. Именно изменение клинической картины нефрита, произошедшее после перенесенной инфекции *herpes zoster*, заставило задуматься о развитии второго почечного заболевания иной природы, отличной от ХГН. Несомненное ОПП, сочетающееся с тяжелой анемией и тромбоцитопенией, явилось основанием для исключения в первую очередь ТМА. Исключение ТТП, STEC–ГУС и наиболее частых причин вторичной ТМА позволило диагностировать аГУС.

Кроме этой больной, мы наблюдали еще четырех пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с ранее диагностированными гломерулярными болезнями. Клиническая картина в трех случаях была представлена НС, и только у одной пациентки с АНЦА-вакулитом отмечалась протеинурия субнефротического уровня. Биопсия почки была

выполнена двум больным, у одного из них выявлена картина IgA-нефропатии, у второго с тяжелым стероидорезистентным НС – фокально-сегментарного гломерулосклероза.

Первые описания аГУС у пациентов с ХГН появились в 80-х годах прошлого века [2]. Собственный, хотя и небольшой опыт и анализ опубликованных с тех пор единичных наблюдений и реже малых серий позволяет утверждать, что любой гломерулонефрит у детей и взрослых независимо от его морфологического варианта может осложниться развитием аГУС. Острая комплемент-опосредованная ТМА была описана при IgA-нефропатии [3, 4], болезни минимальных изменений (БМИ), фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС), мембранозной нефропатии (МН) [2, 5, 6], остром постстрептококковом ГН [7–9]. Имеются также описания аГУС, развившегося у больных АНЦА-вакулитом с поражением почек, в том числе и наше собственное наблюдение [6, 10, 11]. Особую группу наблюдений представляют собой случаи острой ТМА у пациентов с волчаночным нефритом (ВН). Эти случаи представлены не только ТМА, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, но также ТТП и аГУС. Интересно, что независимо от причины ТМА (антитела к фосфолипидам, дефицит ADAMTS13, гиперактивация комплемента) последняя развивается преимущественно при ВН IV класса [12–14]. Как оказалось, развитие аГУС возможно даже у пациентов с наследственной патологией почек: недавно было опубликовано уникальное наблюдение сочетания аГУС с синдромом Альпорта и АНЦА-негативным экстракапиллярным ГН с полулуниями [15]. Однако чаще всего описывают сочетание аГУС и мембранопролиферативного ГН (МПГН) [2, 6, 16, 17]. Следует отметить, что подобное сочетание возможно не только при С3-гломерулопатии, что вполне ожидаемо, учитывая роль избыточной активации альтернативного пути комплемента в развитии обоих видов патологии, но и при иммунокомплексном МПГН. Так, L. Manenty и соавт., наблюдавшие 248 больных с морфологически верифицированным диагнозом ХГН в течение в среднем 31 мес, описали развитие аГУС у 6 из них, причем в 3 случаях из 6 – именно МПГН: у двух пациентов иммунокомплексный, у одного – С3-нефропатия. У всех троих пациентов отмечены низкий уровень С3 в сыворотке и мезангиальные депозиты С3 в биоптате почки. Интересно, что при генетическом исследовании патогенная мутация гена CFH была выявлена только у одного пациента, при-

чем с иммунокомплексным МПГН, тогда как у двоих других больных идентифицированы рискапептиды CFH-H3 (CFHtggt), описанные ранее как ассоциированные с аГУС [6]. Принимая во внимание возможность развития аГУС при столь разных видах гломерулярной патологии почек, представляется важным поиск какого-то общего фактора и/или механизма, который обеспечивал бы реализацию процесса микроциркуляторного тромбообразования в почечном сосудистом русле независимо от патогенеза сосуществующей с ним гломерулопатии.

Анализ опубликованных к настоящему времени наблюдений аГУС, сочетающегося с тем или иным морфологическим вариантом гломерулопатии как у взрослых, так и у детей, показал, что в подавляющем большинстве случаев заболевание развивалось у пациентов, имевших к моменту дебюта острой ТМА нефротический синдром. Наше мнение совпадает с точкой зрения L. Manenty и соавт., которые, проанализировав опубликованные к 2013 г. наблюдения, обнаружили, что аГУС был диагностирован у 17 пациентов с НС, 10 из которых – с ранее установленными диагнозами ФСГС и БМИ и 7 – с диагнозом МН. В той же публикации авторы сообщили о 17 больных МПГН, из которых у 9 атипичному ГУС предшествовал НС, причем у семерых из них ранее был диагностирован иммунокомплексный МПГН [6]. Таким образом, мы полагаем, что НС можно рассматривать как еще один триггер, хотя и редкий, атипичного ГУС у предрасположенных лиц.

В приведенном наблюдении НС также предшествовал развитию аГУС. Характер течения нефропатии у нашей пациентки аналогичен описанному R.L. Siegler и соавт. 20 лет назад у молодого человека 22 лет, долгие годы страдавшего частыми рецидивами стероидчувствительного НС. После пятилетней ремиссии у него возник очередной рецидив заболевания, который не ответил на своевременно назначенные высокие дозы преднизолона. Состояние пациента осложнилось развитием тяжелой анемии, тромбоцитопении с кожным геморрагическим синдромом, нарушением функции почек с повышением СКр до 5,9 мг/дл и артериальной гипертонией. Уровни С3- и С4-компонентов комплемента в сыворотке были нормальными. В результате проводимой симптоматической терапии состояние пациента удалось стабилизировать, и после нормализации количества тромбоцитов ему выполнили биопсию почки. Светооптическая картина соответствовала острой ТМА с тромбозом капиллярных петель клубочков,

при электронно-микроскопическом исследовании выявлены распластывание ножек подоцитов и отек эндотелиальных клеток, что позволило диагностировать ГУС у пациента с болезнью минимальных изменений [2]. В то время аГУС был мало известен клиницистам и чаще всего обозначался термином «вторичный ГУС», которым и пользовались авторы в своем описании. Они попытались объяснить связь первичной гломерулярной болезни и вторичного ГУС наличием гиперкоагуляционных изменений, свойственных НС, и предположили, что ТМА может быть следствием дисбаланса между повышенным уровнем прокоагулянтных белков (факторы V, VII, фон Виллебранда) и сниженным уровнем естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C) и плазминогена, а также активацией тромбоцитов, аналогично тому, как это имеет место при венозных тромбозах, нередко осложняющих НС [2]. Такое объяснение представляется нам вполне оправданным и обосновывает возможность применения антикоагулянтной терапии у пациентов с сочетанием НС и аГУС. Именно поэтому мы и назначили нашей пациентке низкомолекулярный гепарин, однако симптоматическая терапия вряд ли могла оказаться эффективной в отсутствие терапии патогенетической.

Сегодня признана возможность развития ТМА у пациентов с массивной протеинурией, которая приводит к потере белков-антикоагулянтов, регулирующих активность системы гемостаза, и, напротив, избыточному синтезу печенью прокоагулянтных факторов свертывания. Результатом этого становится формирование протромботического состояния, реализуемого тромбообразованием в сосудах разного калибра, включая микроциркуляторное русло [18]. Кроме того, имеются клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о важной роли дисфункции эндотелия в развитии тромбозов при протеинурических гломерулопатиях [18–23]. Установлено, что протеинурия нефротического уровня ассоциирована с избыточным освобождением из эндотелиальных клеток тромбомодулина, фактора фон Виллебранда и экспрессией на их мембранах молекул адгезии PЕСАМ-1 [20, 22]. Имеются также доказательства того, что поврежденный эндотелий, независимо от механизма повреждения, становится источником образования эндотелиальных микрочастиц (ЕМР), содержащих мощный прокоагулянтный белок – тканевой фактор (ТФ), являющийся индуктором активации плазменного каскада коагуляции [18, 21, 22]. Таким образом, при НС во внутрисосуд-

ном микроциркуляторном русле создаются условия для локальной активации системы гемостаза, включая как эндотелиально-тромбоцитарное, так и плазменное звено, с последующим микротромбообразованием [19]. Образовавшиеся тромбы, в свою очередь, поддерживают дисфункцию эндотелия, формируя, таким образом, порочный круг, приводящий к персистенции ТМА.

Гемокоагуляционные нарушения, характерные для НС, бесспорно, вносят серьезный вклад в развитие аГУС при протеинурических гломерулопатиях, однако, по-видимому, этот механизм не может считаться основным, поскольку он в значительной степени вторичен по отношению к патологии эндотелия. А главную роль, с нашей точки зрения, играет опосредованная дефицитом внутриклубочкового сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) дисфункция эндотелия гломерулярных капилляров. Последняя развивается как следствие подоцитопатии, свойственной всем протеинурическим гломерулопатиям, и в первую очередь, – БМИ, ФСГС и МН, что и подтверждается опубликованными наблюдениями аГУС, развившегося преимущественно у пациентов с данными морфологическими вариантами нефрита [2, 5, 6]. Известно, что VEGF секретируют отростки подоцитов, а рецепторы к нему экспрессируют клетки эндотелия клубочков. Это обуславливает важнейшее локально-почечное значение VEGF как фактора, способствующего поддержанию нормальной структуры и функции эндотелиальных клеток за счет регуляции клубочковой проницаемости, образования и сохранения фенестрации эндотелия капилляров клубочков. Таким образом, повреждение подоцитов, характерное для протеинурических гломерулопатий, по-видимому, вызывает нарушение продукции VEGF и его диффузии к клеткам эндотелия клубочков, что может привести к их повреждению или усугубить уже имеющееся, индуцируя развитие острой ТМА [19]. Нефротический синдром является не единственным состоянием, приводящим к ренальной ТМА через VEGF-зависимый механизм. Впервые существование подобного пути формирования ТМА было доказано при применении так называемой анти-VEGF-терапии для лечения пациентов с злокачественными опухолями. Блокада VEGF моноклональными антителами (бевацизумаб) вызывала развитие артериальной гипертензии и нарушения функции почек с морфологической картиной острой ТМА, которые регрессировали после отмены препарата. Аналогичный эффект был получен в эксперименте при введении мышам анти-VEGF-

антител, однако последующее введение препарата VEGF устраняло его [24]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что локальный дефицит VEGF в почках способствует развитию ТМА. Несколько лет назад были получены новые данные, дополняющие наши представления о роли VEGF в развитии ТМА. В эксперименте на мышинных моделях было показано, что VEGF подоцитарной природы индуцирует локальный синтез фактора комплемента Н (CFH) в клетках гломерулярного эндотелия. Блокада VEGF приводит к снижению экспрессии CFH в клубочках, что ослабляет защиту от атаки комплемента и может индуцировать развитие комплемент-опосредованной ТМА, о чем свидетельствуют депозиты C3d и C4d в клубочках [25, 26]. Таким образом, ослабление паракринного действия подоцитарного VEGF в отношении эндотелия клубочков, спровоцированное подоцитопатией, вызывает не только повреждение эндотелиальных клеток, но и нарушает их антикомплементарную защиту в результате снижения активности локальных механизмов регуляции альтернативного пути комплемента, что может способствовать развитию аГУС в особенности у лиц с генетическим дефектом системы комплемента. С дефицитом клубочкового VEGF может быть связано также развитие аГУС у пациентов с IgA-нефропатией, поскольку, как было установлено, гликозилированный иммуноглобулин А способен нарушать синтез VEGF [19, 27].

В представленном нами наблюдении у пациентки отсутствовали мутации, ассоциированные с развитием аГУС, однако были выявлены 2 генетических варианта CFH с неясным клиническим значением. Можно предполагать, что их сочетание с описанными выше механизмами и привело к развитию аГУС в момент рецидива НС после тяжелой вирусной инфекции herpes zoster, которая и сама по себе могла быть триггером комплемент-опосредованной ТМА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атипичный ГУС может развиваться как «вторая болезнь» как у ребенка, так и у взрослого пациента с ранее диагностированным гломерулярным заболеванием почек. Наиболее частыми первичными заболеваниями следует считать болезнь минимальных изменений и ФСГС, а также мембранопролиферативный ГН. Однако следует помнить, что аГУС может осложнить любой морфологический вариант нефрита как первичного, так и при системных заболеваниях – системной красной волчанке и АНЦА-васкулитах. Клиническая

картина нефрита, предшествующего развитию комплемент-опосредованной ТМА, чаще всего бывает представлена нефротическим синдромом, который на несколько лет опережает развитие аГУС и может иметь рецидивирующий характер. Диагноз аГУС необходимо предполагать на основании трансформации клинической картины заболевания – присоединения к нефротическому синдрому признаков остронефритического синдрома, артериальной гипертензии и/или нарушения функции почек, а также приобретения НС свойства стероидрезистентности. Сочетание перечисленных симптомов с быстрым развитием анемии в отсутствие очевидной ее причины и появлением тромбоцитопении прямо указывает на присоединение ТМА. В этом случае пациента необходимо обследовать в соответствии с рекомендациями, принятыми для ТМА, и незамедлительно начинать терапию свежезамороженной плазмой, предпочтительнее в режиме плазмообмена. Биопсия почки для окончательной верификации диагноза может быть выполнена после нормализации количества тромбоцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Смирнов АВ, Карунная АВ, Добронравов ВА. Нефрологические аспекты комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии. *Терапевтический архив* 2017;89(6):34–40. doi: 10.17116/terarkh201789634-40
- Smirnov AV, Karunnaya AV, Dobronravov VA. Nephrological aspects of complement-mediated thrombotic microangiopathy. *Ter arh* 2017;89(6):34–40. (In Russ.)
- Siegler RL, Brewer ED, Pysher TJ. Hemolytic uremic syndrome associated with glomerular disease. *Am Journ Kidney Diseases* 1989; XIII(2):144–147. doi: 10.2169/internalmedicine.38.495
- Morita S, Sakai T, Okamoto N et al. Hemolytic uremic syndrome associated with Immunoglobulin A nephropathy: a case report and review of cases of hemolytic uremic syndrome with glomerular disease. *Intern Med* 1999;38(6):495–499. doi: 10.2169/internalmedicine.38.495
- Sürmeli-Döven S, Delibaş A, Gürses İ et al. Hemolytic uremic syndrome and IgA nephropathy in a child: Coincidence or not? *The Turkish Journal of Pediatrics* 2018;60:81–85. doi: 10.24953/turkjp.2018.01.012.
- Benz K, Amann K, Dittrich K. Thrombotic microangiopathy as a complication in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2125–2128. doi: 10.1007/s00467-007-0563-6
- Manenti L, Gnappi E, Vaglio A et al. Atypical hemolytic uremic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2246–2259. doi: 10.1093/ndt/gft220.
- Izumi T, Hyodo T, Kikuchi Y et al. An adult with Acute post-streptococcal glomerulonephritis complicated by hemolytic uremic syndrome and nephrotic syndrome. *Am Journ Kidney Diseases* 2005;46(4):E59–E63. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.06.010
- Kakajiwala A, Bhatti T, Kaplan BS et al. Post-streptococcal glomerulonephritis associated with atypical hemolytic uremic syndrome: to treat or not to treat with eculizumab? *Clinical Kidney Journal* 2016;9(1):90–96. doi: 10.1093/ckj/sfv119.
- Parekh M, Konnur A, Gang S. Poststreptococcal Glomerulonephritis with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: An Unusual Presentation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2018;29(3):728–731. doi: 10.4103/1319-2442.235201.
- Буланов НМ, Козловская НЛ, Моисеев СВ и др. Сочетание АНЦА-васкулита и атипичного гемолитико-уремического синдрома у пациентки с мутацией гена DGKE (Клинический разбор). *Нефрология и диализ* 2018;20(2):212–224. doi: 10.28996/2618-9801-2018-2-212-224
- Bulanov NM, Kozlovskaya NL, Moiseev SV. ANCA-associated vasculitis and atypical hemolytic uremic syndrome in a patient with DGKE mutation (Clinical discussion). *Nefrologiya i dializ* 2018;20(2):212–224. (In Russ.)
- Sathe KP, Mehta KP. Coexistence of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome with Membranoproliferative Glomerulonephritis and Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Vasculitis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(4):800–804. doi: 10.4103/1319-2442.185267
- Song D, Wu L, Wang F et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in Lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy* 2013;15:R12–R23. doi: 10.1186/ar4142.
- Blum D, Blake G. Lupus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-like microangiopathy. *World J Nephrol* 2015;4(5):528–531. doi: 10.5527/wjn.v4.i5.528.
- Ono M, Ohashi N, Namikawa A et al. A Rare Case of Lupus Nephritis Presenting as Thrombotic Microangiopathy with Diffuse Pseudotubulization Possibly Caused by Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Intern Med* 2018;57:1617–1623. doi: 10.2169/internalmedicine.0228-17
- Tao J, Lieberman J, Lafayette RA, Kambham N. A rare case of Alport syndrome, atypical hemolytic uremic syndrome and Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *BMC Nephrology* 2018;19:355–361. doi: 10.1186/s12882-018-1170-4.
- Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2015;66:359–375. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.040.
- Ankawi GA, Clark WF. Atypical haemolytic uremic syndrome (aHUS) and membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), different diseases or a spectrum of complement mediated glomerular diseases? *BMJ Case Rep* 2017. doi:10.1136/bcr-2017-220974
- Chen G, Liu H, Liu F. A glimpse of the glomerular milieu: from endothelial cells to thrombotic disease in nephrotic syndrome. *Microvascular research* 2013;89:1–6. doi: 10.1016/j.mvr.2013.06.011
- Noris M, Mele C, Remuzzi G. Podocyte dysfunction in atypical haemolytic uremic syndrome. *Nature Reviews Nephrology* 2015. doi:10.1038/nrneph.2014.250
- Tkaczyk M, Czupryniak A, Owczarek D et al. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2008;28:197–202. doi: 10.1159/000110088
- Gao C, Xie R, Yu C et al. Procoagulant activity of erythrocytes and platelets through phosphatidylserine exposure and microparticles release in patients with nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 2012;107:681–689. doi: 10.1160/TH11-09-0673
- Burger D, Schok S, Thompson CS et al. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clin Sci (London)* 2013;124:423–441. doi: 10.1042/CS20120309
- Khan F, Yamakami K, Machmood J et al. Alteration of cell adhesion molecules in human glomerular endothelial cells in response to nephritis-associated plasminogen receptor. *Nephron Exp Nephrol* 2007;105:e53–e64. doi:10.1159/000097840
- Eremina V, Jefferson J, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129–1136. doi: 10.1056/NEJMoa0707330
- Keir LS, Firth R, Aponic L et al. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *J Clin Invest* 2017;127(1):199–214. doi: 10.1172/JCI86418
- Allison SJ. VEGF-complement interactions. *Nature Reviews Nephrology* 2016. doi:10.1038/nrneph.2016.184

27. Amore A, Conti G, Cirina P et al. Aberrantly glycosylated IgA molecules downregulate the synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in human mesangial cells. *Am J Kidney Disease* 2000;36:1242–1252. doi: 10.1053/ajkd.2000.19840

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Козловская Наталья Львовна, д-р мед. наук
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева. 129327, Москва, Россия, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента Здравоохранения Москвы», центр помощи беременным с патологией почек, руководитель. Тел.: 8-985-998-63-92, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4275-0315

Доц. Коротчаева Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины. 129327, Москва, Россия, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента Здравоохранения Москвы», центр помощи беременным с патологией почек, руководитель. Тел.: 8-916-181-04-67, e-mail: lumis-j@bk.ru, ORCID 0000-0002-0880-6346

Асс. Демьянова Ксения Андреевна, канд. мед. наук
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева. 129327, Москва, Россия, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города

Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента Здравоохранения Москвы», центр помощи беременным с патологией почек, врач-нефролог. Тел.: 8-906-753-11-61, e-mail: ksedem@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8927-5841

About the authors:

Prof. Natalia L.Kozlovskaya MD, PhD, DMedSci.
117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St.,61, Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology n.a.V.S.Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia. 29327, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev" of the Healthcare Department of the Moscow city, nephrology center for pregnant women with kidney disease. Phone 8-985-998-63-92, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4275-0315

Associate prof. Yulia V. Korotchaeva MD, PhD
119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Medicine and Occupational Medicine. 29327, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev" of the Healthcare Department of the Moscow city, nephrology center for pregnant women with kidney disease. Phone 8-916-181-04-67, e-mail: lumis-j@bk.ru, ORCID 0000-0002-0880-6346

Assistant professor Kseniya A.Demyanova, MD, PhD
Affiliations: 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St.,6. Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology n.a.V.S.Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia. 129327, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev" of the Healthcare Department of the Moscow city, nephrology center for pregnant women with kidney disease. Phone 8-906-753-11-61, e-mail: ksedem@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8927-5841

Поступила в редакцию: 20.12.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 20.12.2019

Accepted for publication: 31.01.2020

© Т.В. Кирсанова, Н.Ф. Кравченко, А.И. Балакирева, 2020
УДК 618.252-06 : 616.5-002.525.2

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-88-95

Т.В. Кирсанова^{1}, Н.Ф. Кравченко¹, А.И. Балакирева²*

РАЗВИТИЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ВОЛЧАНКИ У ОДНОГО ИЗ ДВУХ ДЕТЕЙ ПРИ ДИХОРИАЛЬНОЙ ДИАМНИОТИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИНЫ С НЕРАСПОЗНАННОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

¹ Отделение гравитационной хирургии крови, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия; ² кафедра внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Возможность реализовать репродуктивную функцию как больным с системной красной волчанкой, так и больным с иной причиной хронической болезни почек, по праву рассматривается как одно из важнейших достижений современной медицины. В статье представлено описание течения беременности пациентки с системной красной волчанкой и вторичным антифосфолипидным синдромом. На первый план в клинической картине выходило поражение почек с развитием почечной тромботической микроангиопатии, что расценивалось как нефрит и затрудняло диагностику системной красной волчанки. Достигнут положительный исход беременности с развитием неонатальной волчанки у одного ребенка из двойни. Обсуждаются варианты профилактики и лечения тромботических осложнений и способы минимизации гестационных осложнений с назначением низкомолекулярных гепаринов и препаратов ацетилсалициловой кислоты. Также описаны варианты терапии для улучшения исходов подобных беременностей и снижения выраженности симптомов неонатальной волчанки с использованием гидроксихлорохина. В статье обобщаются современные подходы к ведению таких пациенток, особое внимание уделяется междисциплинарному подходу.

Ключевые слова: системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), неонатальная волчанка (НВ), гломерулонефрит, беременность, нефропатия

T.V. Kirsanova^{1}, N.F. Kravchenko¹, A.I. Balakireva²*

CASE OF NEONATAL LUPUS IN ONE OF TWO CHILDREN OF DICHORIAL DIAMNIOTIC PREGNANCY IN A WOMAN WITH UNRECOGNIZED SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS NEPHRITIS

¹ Unit of Gravity Blood Surgery, Academician V.I. National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Kulakova, Moscow, Russia; ² Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University named after M.V. Lomonosov Moscow, Russia

ABSTRACT

The ability to realize the reproductive function for both patients with systemic lupus erythematosus and patients with a different cause of chronic kidney disease is rightfully considered as one of the most important achievements of modern medicine. The work describes the pregnancy case of the patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome. Renal damage with the development of renal thrombotic microangiopathy came to the fore in the clinical picture, which was regarded as nephritis and complicated the diagnosis of systemic lupus erythematosus. A positive pregnancy outcome was achieved with the development of neonatal lupus erythematosus in one twin child. The options for the prevention and treatment of thrombotic complications as well as methods for minimizing gestational complications (including preeclampsia, which the patient had in history) are discussed, inter alia, with the purposed of low-molecular-weight heparins and acetylsalicylic acid preparations. Treatment options are also described to improve the outcome of such pregnancies and to decrease the symptoms of neonatal lupus erythematosus using hydroxychloroquine. The article summarizes current management approaches for these patients with special attention to the interdisciplinary approach.

Keywords: systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome, neonatal lupus erythematosus, glomerulonephritis, pregnancy, nephropathy

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Кравченко Н.Ф., Балакирева А.И. Развитие неонатальной волчанки у одного из двух детей при дихориальной диамниотической беременности у женщины с нераспознанной системной красной волчанкой с поражением почек. *Нефрология* 2020;24(2): 88-95. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-88-95

For citation: Kirsanova T.V., Kravchenko N.F., Balakireva A.I. Case of neonatal lupus in one of two children of dichorial diamniotic pregnancy in a woman with unrecognized systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):88-95. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-88-95

*Кирсанова Т.В. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Тел.: (826)2484560; E-mail: a_tatya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1470-4311

* Kirsanova T.V. 117997, 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation Phone: (826)2484560; E-mail: a_tatya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1470-4311

Проблема диагностики системной красной волчанки (СКВ) с поражением почек все еще остается реальной клинической проблемой, несмотря на улучшение общего уровня диагностических возможностей и разработку новых критериев диагностики. До сих пор часть случаев даже яркой клинической манифестации СКВ с волчаночным нефритом (ВН) теряются под диагнозом хронический гломерулонефрит (ХГН).

Верификация диагноза важна как для определения подходов к терапии, так и для прогнозирования дальнейшего течения болезни СКВ и ВН [1]. Возможность реализовать репродуктивную функцию как больным с СКВ с поражением почек, так и больным с иной причиной хронической болезни почек (ХБП), по праву рассматривается как одно из важнейших достижений медицины. При верификации диагноза СКВ и планировании беременности расширяется круг медицинских задач, стоящих перед ревматологами, нефрологами и акушерами: оценка степени влияния болезни матери на развитие плода, а также риска передачи заболевания ребенку. Неонатальная волчанка (НВ) – симптомокомплекс поражения кожи и/или сердца, диагностируемый у новорожденных и развивающийся вследствие трансплацентарного прохождения Ro/SSA- и/или La/SSB-антител. Антитела к Ro- и La-антигенам регистрируются при СКВ и некоторых других ревматических заболеваниях (болезни Шегрена, ревматоидном артрите), но не при «изолированном» гломерулонефрите.

Приводим описание течения беременности пациентки с СКВ и вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС). Притом, что на первый план в развитии ее болезни выходили признаки нефрита и обсуждалась вероятность СКВ, диагноз длительное время так и не был установлен. В беременность она вступила с полной клинико-лабораторной ремиссией заболевания, до беременности однократно исследованы Ro/SSA- и/или La/SSB-антитела, которые были отрицательными, однако один ребенок из двойни имел признаки НВ с атриовентрикулярной (АВ) блокадой II степени.

Пациентка К.Р., 1980 г.р.

Предоставлены выписные эпикризы 1996, 1998, 2000 г. Запрошенные микропрепараты утеряны.

В 1995 г. при обследовании по поводу слабости и прочих явлений астении выявлена протеинурия (ПУ) 1,65 г/сут в сочетании с минимальной эритроцитурией. Для уточнения диагноза выполнена нефробиопсия, по заключению которой установ-

лен мембранопротеративный гломерулонефрит (микропрепарат в эпикризе не описан, однако известно, что иммуногистохимическое исследование не проводилось, данных об электронной микроскопии нет). ПУ во время госпитализации достигала нефротического уровня (6–8 г/сут), мочевого осадок был скудный, функция почек была сохранной. После проведения биопсии появились множественные изъязвления на внутренней поверхности губ и слизистой оболочки полости рта, предположена герпетическая инфекция, проведена терапия ацикловиром с быстрым эффектом. В это же время была выявлена тромбоцитопения предположительно в рамках вирусной инфекции, однако число тромбоцитов, лейкоцитов и уровень гемоглобина в выписках не указаны. После разрешения вирусной инфекции назначена активная иммуносупрессивная терапия преднизолоном и циклофосфаном (ЦФА), в том числе и в сверхвысоких дозах, которая проводилась в течение года непоследовательно, нефротический синдром сохранялся в течение 2 лет. За время наблюдения присоединилась артериальная гипертензия (АГ) II–III степени, подобрана антигипертензивная терапия (эналаприл и дигидропиридиновые кальциевые блокаторы). Иммунологические тесты не выполнялись. В это же время у пациентки отмечались боли в суставах нижних конечностей с периодическим «припуханием», утренней скованностью и ограничением объема движения одного из них, данные симптомы регрессировали самостоятельно.

В 1998 г. в связи с недостаточным эффектом от проводимой терапии проведена повторная нефробиопсия: «получено 10 клубочков, 3 клубочка с признаками рубцевания, 3 клубочка в состоянии сморщивания с множественными синехиями и организованными тромбами, очагово-сегментарным склерозом, с утолщением и фиброзом наружной капсулы. Клубочки без гиперклеточности, с утолщенными базальными мембранами, с шипиками, субэпителиальными депозитами. Юкстагломерулярный аппарат гиперплазирован. В строме очаги фиброза с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, сосудистые стенки склерозированы с фиброзной гиперплазией интимы, деформированы, в некоторых сосудах – организованные тромбы, артериолосклероз. Эпителий извитых канальцев с зернистой, гиалиново-капельной и вакуольной дистрофией. В просвете собирательных трубочек белковые цилиндры». Заключение: мембранозная нефропатия, признаки хронической тромботической микроангиопатии, умеренный тубулоинтер-

стициальный фиброз. Консультирована ревматологом, исследованы LE-клетки, антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК, которые не превышали допустимые значения. Несмотря на результаты морфологического исследования и клинические проявления, в выписном эпикризе по-прежнему фигурирует диагноз хронического гломерулонефрита (ХГН) нефротического типа. Продолжена активная иммуносупрессивная терапия в виде сочетанных пульсов стероидов и ЦФА. Через 6 мес нефротический синдром купирован, ПУ не превышала 2,0 г.

В 2006 году I беременность. На сроке 25–26 нед развилась ранняя тяжелая преэклампсия (ПЭ): артериальное давление (АД) достигало 200/100 мм рт. ст., ПУ до родоразрешения 3,3 г/сут. В 27–28 нед проведено оперативное родоразрешение, ребенок имел массу тела 1000 г, оценка по шкале Апгар – 3/4, умер на первые сутки (причина смерти не указана). Со слов больной, гемоглобин (Hb), тромбоциты, АЛТ, АСТ до и сразу после родоразрешения оставались в пределах нормы, в выписках указаны нормальные значения через 10 дней после родоразрешения, ПУ при этом – 4,95 г/сут.

После родоразрешения около месяца сохранялась рефрактерная к терапии тремя препаратами АГ, ПУ через месяц уменьшилась до 0,8–1 г/л. В последующем принимала моноприл, амлодипин. При дополнительном обследовании была выявлена гетерозиготная мутация гена протромбина GA, антифосфолипидные антитела (АФА) не исследованы. Уровень сывороточного креатинина (СКр) после выписки из стационара 110 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 50 мл/мин.

В январе 2015 г. при планировании следующей беременности впервые исследованы АФА: выявлено повышение антител к B2-гликопротеину 1 (анти-B2-ГП1) IgG до 12,4 ЕД/мл (норма менее 5 ЕД/мл), эпизод удлинения АЧТВ до 42, положительный волчаночный антикоагулянт (ВА) 1,5.

В 2015 г. – 2-я беременность, с ранних сроков получала допегит, нифедипин. В 9 нед – беременность замерла, выполнено генетическое исследование – выявлен кариотип 69 XXX (несовместимая с жизнью генетическая аномалия). Несмотря на установленную причину несостоявшейся беременности, после прерывания вновь исследованы АФА: АКЛ IgM/IgG=25,0/14,2 ЕД/мл (норма менее 7 ЕД/мл), анти-B2-ГП1 IgM/IgG=4,1/16,4 ЕД/мл (норма менее 5 ЕД/мл), ВА (качественный) – положительный.

В сентябре 2016 г. обратилась в научный центр акушерства и гинекологии (НЦАГиП) в связи с

планированием беременности. С этого времени проводилась коррекция АГ: 5 мг конкора, 2,5 мг амлодипина, по дневникам самоконтроля и суточному монитору достигнуты целевые значения. При осмотре обращали на себя внимание очаговая алоpecia с истончением волос, выраженная хрупкость волос при перегибе – с видимыми обломанными участками (пациентка наблюдалась у трихолога), минимальные явления лекарственного гиперкортицизма (единичные стрии, перераспределение жировой клетчатки, ИМТ 24 кг/м²). Повторно исследованы АФА: выявлено двукратное повышение АКЛ IgG (40,7 GPL) при нормальном уровне IgM, а также двукратное повышение анти-B2-ГП1 IgG до 13,2 (при IgM 5, норма менее 5), ВА 1,32 (положительный). Однократно сданы Ro/SSA- и/или La/SSB-антитела – значения в пределах нормы (2,6 и 4,2 МЕ/мл при норме 0–15 МЕ/мл), антитела к двуспиральной ДНК 14,3 (норма менее 20), АНФ 1/320 h+sp. Выявлено незначительное снижение С3-компонента комплемента до 0,78 (норма 0,9–1,8), С4–0,11 (норма 0,1–0,4).

Учитывая наличие гломерулонефрита, персистенцию АФА, значимый титр АНФ, указание на «тяжелую» тромбоцитопению в анамнезе, диагноз пересмотрен на СКВ. Кроме того, в пользу диагноза СКВ свидетельствовал неуточненный суставной синдром (артралгии/артриты с поражением более 2 суставов, утренней скованностью) и очаги нерубцовой алоpecии, признаками которой являлось диффузное истончение волос с повышенной их хрупкостью. Вполне возможно, высыпания слизистых в дебюте болезни трактовались как герпетические некорректно, под их видом протекали изъязвления полости рта, относящиеся к критериям диагностики СКВ, однако подтвердить или опровергнуть этот факт не представлялось возможным, но он также был учтен при пересмотре диагноза. Принимая во внимание анамнез, результаты исследования нефробиоптата и наличие у пациентки достоверного АФС, генез нефропатии оценен как сочетанный: комбинация волчаночного нефрита и АФС-ассоциированной нефропатии (тромбы в капиллярах клубочков, артериолосклероз и организованные тромбы в сосудах). Определенный вклад в течение почечной тромботической микроангиопатии, по-видимому, вносила гетерозиготная мутация гена протромбина.

Таким образом, сформулирован диагноз: СКВ хронического течения с поражением почек (волчаночный нефрит V класса, нефротический синдром, ХБП 2–3а стадии), анамнестически – системы крови (тромбоцитопения), суставов (артрал-

гии, артриты), волосистой части головы (алопеция), с иммунологической активностью, леченная преднизолоном и ЦФА, в том числе в сверхвысоких дозах. SLEDAI2K 4. Комбинированная тромбофилия: гетерозиготная мутация протромбина, вторичный антифосфолипидный синдром (серопозитивность по трем видам антифосфолипидных антител, синдром потери плода) с поражением почек (АФС-ассоциированная нефропатия). Артериальная гипертензия III степени высокого риска.

Индекс активности SLEDAI2K составил 4 балла (низкий), рекомендовано назначение 4 мг метипреда. В связи с наличием достоверного АФС и планированием беременности решено добавить гидроксихлорохин (ГХ) (плаквенил) 400 мг/сут.

Даны рекомендации вести беременность с использованием терапевтических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (анти-Ха 0,5–1,0) с добавлением ацетилсалициловой кислоты (АСК) со II триместра, также рекомендовано до наступления беременности сохранить антигипертензивную терапию конкором/амлодипином.

В декабре 2016 г. наступила 3-я беременность. С момента подтверждения беременности назначен эноксапарин 0,6 мл дважды в сутки, допегит 750 мг, амлодипин 5 мг, однако на сроке 6–7 нед открылось маточное кровотечение, произошел самопроизвольный аборт. Обследована: АКЛ незначительно превышали норму (27 GPL), анти-B2-ГП1 – 1,5 нормы, ВА положительный. Через 3 мес повторно консультирована: С3-, С4-компоненты в пределах нормы, СКр 107 мкмоль/л, СКФ (в пробе Реберга) 72 мл/мин, АНФ 1:320, антитела к двуспиральной ДНК 8, 93. Учитывая низкий индекс активности, было решено отменить терапию преднизолоном.

В мае наступила 4-я беременность, самопроизвольная дихориальная диамниотическая двойня. С начала этой беременности производился подбор дозы НМГ по уровню анти-Ха-активности, инъекции эноксапарина 0,8 мл (1,5 мг/кг в сутки) позволили достигнуть целевого уровня анти-Ха-активности (в течение всей беременности уровень анти-Ха находился в диапазоне 0,6–0,9). При проведении первого скрининга выявлено снижение плацентарного фактора роста (PLGF) до 0,56 МоМ, рассчитан высокий риск преэклампсии, руководствуясь исследованием ASPRE мы добавили не 100 мг, а 150 мг АСК. Во время данной беременности пациентка не сдавала Ro/SSA- и La/SSB-антитела. Продолжено динамическое наблюдение на фоне комбинированной терапии НМГ и АСК. Ежедневно мониторировался об-

щий анализ мочи, ПУ не превышала 0,5 г/л, мочевого осадок оставался неактивным, ежемесячно мониторировалась проба Реберга, СПУ, АЛТ, АСТ, ЛДГ и показатели общего анализа крови, уровень СКр варьировал от 88 до 106 мкмоль/л. В 26–27 нед исследованы маркеры ПЭ: результат был отрицательным. В 29–30 нед впервые диагностированы признаки задержки роста и развития одного плода, гипотрофия достигала I степени при нормальных показателях доплерометрии. В течение последующих 2 нед усугубилась степень задержки одного плода, большая госпитализирована, продолжена терапия НМГ. Все клинико-лабораторные показатели оставались в прежних пределах, ПУ 0,7 г/сут. Выполнено суточное мониторирование АД – без отклонений. Далее прогрессировало нарушение фетоплацентарного кровотока одного из близнецов, фетометрические показатели были снижены на 4,5 неделе. В 33 нед выявлено выраженное нарушение состояния одного из плодов, в связи с чем родоразрешена путем кесарева сечения. Родились живой недоношенный мальчик, массой 1840 г, ростом 44 см, оценка по шкале Апгар 5–7 баллов, и живая недоношенная девочка 1905 г, 43 см, оценка по шкале Апгар 5–7 баллов. На 1–2-е сутки состояние детей было стабильным, однако у девочки была выявлена транзиторная атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени с удлинением интервала PQ до 140 мс (норма до 130 мс), зарегистрирован эпизод АВ-блокады II степени тип Мобитц II (2:1), неполная блокада правой ножки пучка Гиса. У мальчика также была выявлена тенденция к удлинению АВ-проводимости с неспецифическим нарушением процессов реполяризации в миокарде желудочков (II, III, aVF отв), неполной блокадой правой ножки пучка Гиса. Девочку консультировал кардиолог, назначен преднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут в 2 введения (внутривенно), после чего эпизодов АВ-блокады при рутинном проведении ЭКГ не регистрировалось. Уже после инициации терапии преднизолоном выявлены повышенные титры Ro/SSA- и La/SSB- 18,1 и 15,6 МЕ/мл (норме 0–15) у девочки. Титр антител у мальчика составил 12,6 и 5,1 МЕ/мл, при этом у матери 5,2 и 4,6 МЕ/мл соответственно. Дети выписаны через месяц с рекомендацией продолжить наблюдение у кардиолога. Мать в течение 6 нед получала профилактическую терапию НМГ, продолжена терапия ГХ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный нами случай уникален. С одной стороны, нам удалось добиться положительного

акушерского исхода, завершив беременность на сроке 33 нед рождением живых детей, несмотря на наличие практически всех неблагоприятных прогностических факторов: комбинированной тромбофилии, позитивности по всем трем классам АФА, СКВ с поражением почек, обусловленным сочетанием ВН и АФС-ассоциированной нефропатии, а также тяжелой ранней ПЭ в анамнезе. С другой стороны – наш случай указывает на важность верификации диагноза СКВ у женщин детородного возраста и подтверждает возможность развития НВ даже при ремиссии СКВ. Было показано, что бессимптомное течение регистрируется у каждой второй матери ребенка с НВ, кроме того, НВ может предшествовать развитию ревматического заболевания, являясь, таким образом, его дебютом [2, 3]. НВ является пассивно приобретенным аутоиммунным заболеванием, развивающимся при трансплацентарном переходе материнских Ro/SSA- и La/SSB-антител. Установлено, что более 85 % матерей детей с НВ имеют анти-SSA/Ro-антитела, тогда как само заболевание развивается только у 1–5 % детей [4]. В описанном нами случае проявлением НВ стало изолированное поражение проводящей системы сердца (АВ-блокада), причем оно было выявлено только у одного ребенка из двойни. Причину избирательной тропности Ro/SSA- и La/SSB-антител к сердцу объясняют совпадением развития сердца с пиком трансплацентарного пассажа антител. Известно, что антитела связываются с Ro/La-антигенами тканей плода, запуская воспалительную реакцию, что подтверждено выявлением отложения депозитов IgG и комплемента в пораженных участках [5].

Однако остается открытым вопрос, почему заболевание развивается не у всех детей даже от одной матери, а также, почему возможна различная экспрессия признаков болезни. По-видимому, для развития НВ необходим не только плацентарный перенос анти-SSA и/или анти-SSB, для реализации болезни нужны дополнительные факторы [6]. В нашем наблюдении признаки АВ-блокады были выявлены только у одного из близнецов. Такая гетерогенность проявлений неоднократно описана в мировой литературе [7, 8].

Даже у монозиготных близнецов могут быть не только различные фенотипы НВ, но и отсутствие болезни у одного ребенка, несмотря на идентичный генетический материал и одинаковую концентрацию антител [9]. Также имеются описания изолированного фиброэластоза эндокарда в отсутствие нарушений проводимости, что

сложно диагностировать в раннем неонатальном периоде, в связи с чем всем детям требуется динамическое наблюдение и тщательное проведение ЭХО-кардиографии в будущем.

Ограничены и подходы к профилактике этого состояния. Учитывая относительную редкость реализации НВ даже при позитивности по Ro- и La-антителам, профилактическое применение глюкокортикостероидов при беременности не рекомендовано. Тогда как в случае антенатально установленной АВ-блокады, как показало исследование PRIDE, терапия дексаметазоном, неинaktivизирующимся в плаценте и способным достигать плод *per se* в активной форме, может уменьшать выраженность болезни и степень блокады, приводить к полному выздоровлению при I или II степени АВ-блокады [11, 12]. В исследовании Izmirly и соавт. (2012 г.) было показано, что назначение ГХ беременным с СКВ, позитивным по Ro/SSA-антителам, снижает риск возникновения фетальных кардиальных нарушений или уменьшает их выраженность при последующих беременностях [13]. Возможно, назначение ГХ в нашем случае как раз способствовало менее тяжелому поражению сердца у одного ребенка, притом, что инициация терапии преднизолоном привела к купированию транзиторных эпизодов АВ-блокады, регистрируемых при ЭКГ.

У представленной пациентки диагноз СКВ не вызывает сомнений, появление симптомов НВ у ребенка его подтверждает, особенно с учетом разработки в 2019 г. новых критериев диагностики СКВ [14]. Назначение минимальных доз преднизолона при пересмотре диагноза можно объяснить наличием признаков минимальной степени активности, с которыми быстро удалось справиться. Подходы к терапии «чистого» V класса ВН с персистирующей нефротической протеинурией за 20 лет претерпели целый ряд изменений, столь длительная терапия ЦФА, проводимая пациентке более 6 мес, считается неоправданно агрессивной, особенно сейчас, когда появились препараты микофеноловой кислоты и ингибиторы кальцинейрина, которые также можно принимать в сочетании с преднизолоном внутрь.

Потенциальная роль АФА в развитии морфологически подтвержденной почечной ТМА у больных с ВН была предложена еще в 1980-х годах, в отечественной клинической практике возможность сочетания ВН с АФС-нефропатией продемонстрирована Н.Л. Козловской, при этом подтвержден значимый вклад АФС в выраженность почечного повреждения у больных с ВН [15, 16].

Описанная нами пациентка имела достоверный АФС с преимущественным поражением почек и развитием почечной ТМА, а также с синдромом потери плода. Учитывая предшествующие тромботические события, хотя и в микроциркуляторном русле (морфологически верифицированная почечная ТМА), в сочетании с верифицированным АФС, мы использовали НМГ в лечебных дозировках согласно рекомендациям американского колледжа торакальных врачей (АССР), а также действовали, руководствуясь данными современных исследований и рекомендаций [17–20]. Стратегия назначения терапевтических доз НМГ (например, эноксапарин, 1,5 мг/кг массы тела ежедневно или 1 мг/кг два раза в день) во время беременности при крайне высоком риске тромботических осложнений вошла в новое руководство по лечению и диагностике АФС [21]. Сложность в данном случае состояла в том, что все клинические исследования по изучению эффективного плана ведения беременности у пациентов с АФС не включали женщин с предшествующими признаками только почечной ТМА. Мы оценивали не только вероятность тромботических событий, но и возможность минимизировать гестационные осложнения. Предикторы течения беременности у пациентов с АФС изучены в исследовании The Nimes Obstetricians and Hematologists Antiphospholipid Syndrome (NOH-APS).

Позитивность сразу по нескольким АФА (АКЛ, анти-B2-ГП1 и ВА), как в нашем клиническом случае, связана с наиболее высоким риском и тромботических, и акушерских осложнений во время беременности. Только комбинация НМГ и АСК способствовала снижению частоты тромботических событий и гестационных осложнений в период беременности [22]. Такая тройная позитивность отмечена в новом руководстве как самый прогностически неблагоприятный фактор, требующий более внимательного динамического наблюдения [21]. В том числе и поэтому женщинам с АФС, позитивным по всем основным классам АФА и с предшествующими тромботическими событиями, уже с момента подтверждения беременности рекомендуется переход на полные дозы НМГ. В другом исследовании, посвященном факторам риска неблагоприятных исходов беременности, PROMISSE: Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Antibody Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus, доказана роль только ВА, при этом наличие АКЛ и анти-B2-ГП1 при отрицательном ВА существенно не меняло итоги беременностей [23].

Добавление ГХ в нашем случае также имело целый ряд предпосылок. Так, ретроспективное исследование S. Sciascia и соавт. выявило, что добавление ГХ к рутинной терапии АФС увеличивает процент живорожденных и достоверно снижает частоту ПЭ/HELLP-синдрома [24–26]. Базируясь на значимом улучшении акушерских исходов у пациенток с СКВ, Европейское общество по ревматологии в 2017 г. полагает, что ГХ может быть рекомендован и при первичном АФС, однако необходимы дальнейшие исследования [27]. В 2017 г. опубликован протокол многоцентрового исследования HYPATIA: Hydroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies, идет набор пациентов [28]. Учитывая тот факт, что гидроксихлорохин практически не проникает в грудное молоко, мы рекомендовали продолжить его прием при грудном вскармливании [29].

При назначении более высоких доз аспирина мы ориентировались на революционное исследование ASPRE. В данном исследовании было показано, что профилактический приём женщинами из высокой группы риска развития ПЭ 150 мг аспирина, начиная строго до 16-й недели беременности, снизило возникновение ПЭ до 34-й недели беременности на 82 % и до 37-й недели на 62 % [30, 31]. При этом мета-анализ предшествующих исследований показал, что приём аспирина в дозах 75–100 мг во время беременностей с высоким риском ПЭ привёл к снижению ее манифестации только на 10 % [32, 33].

Таким образом, данный случай демонстрирует не только возможность развития НВ в период ремиссии СКВ, он показывает возможность благоприятного исхода многоплодной беременности у женщины с СКВ и ВН, позитивностью по всем трем группам основных АФА, что исходно увеличивало риск возникновения акушерских осложнений, несмотря на адекватность лечения. Необходимость диагностики АФС до беременности, в том числе у женщин с ВН, подтверждается опасностью реализации гестационных осложнений у этой группы пациентов, тогда как исследование анти-SSA и/или анти-SSB даже при полной клинико-лабораторной ремиссии должно входить в спектр обследования пациенток с любыми ревматологическими заболеваниями. Только использование НМГ в сочетании с АСК может считаться золотым стандартом ведения пациенток с АФС, при этом для профилактики ПЭ должна использоваться доза 150 мг. Добавление ГХ возможно улучшает исходы таких беременностей и уменьшает выраженность симптомов НВ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Тареева ИЕ. Варианты течения волчаночного нефрита. *Клин нефр* 2011;2:5–8
- Tareeva IE. Variants of the lupous nephritis cours. *Klin nephrol* 2011;2:5–8. (In Russ.)
2. Abdwani R, Shaqsi L, Al-Zakwani I. Neonatal and Obstetrical Outcomes of Pregnancies in Systemic Lupus Erythematosus. *Oman Med J* 2018;33(1):15–21. doi: 10.5001/omj.2018.04
3. Teixeira AR, Rodrigues M, Guimarães H et al. *Acta Reumatol Port* 2017;42(4):318–323
4. Buyon JP, Hiebert R, Copel J et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1658–1666. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00161-2
5. Lee LA, Coulter S, Erner S, Chu H. Cardiac immunoglobulin deposition in congenital heart block associated with maternal anti-Ro autoantibodies. *Am J Med* 1987;83(4):793–796. doi: 10.1016/0002-9343(87)90918-1
6. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5(3): 139–148. doi: 10.1038/ncprheum1018
7. Killen SA, Buyon JP, Friedman DM. Discordant spectrum of cardiac manifestations of neonatal lupus in twins. *Lupus* 2012; 21(5):559–562. doi: 10.1177/0961203311430512
8. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(5):301–312. doi: 10.1038/nrrheum.2015.29
9. Stevens AM, Hermes HM, Lambert NC et al. Maternal and sibling microchimerism in twins and triplets discordant for neonatal lupus syndrome-congenital heart block. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(2):187–191. doi: 10.1093/rheumatology/keh453
10. Guettrot-Imbert G, Cohen L, Fermont L et al. A new presentation of neonatal lupus: 5 cases of isolated mild endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. *J Rheumatol* 2011; 38(2):378–386. doi: 10.3899/jrheum.100317
11. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/foetal dyad at risk. *J Intern Med* 2009;265(6):653–662. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02100.x
12. Friedman DM, Kim MY, Copel JA et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008;117(4):485–493. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.707661
13. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126(1):76–82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268
14. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(9):1400–1412. doi: 10.1002/art.40930
15. Козловская НЛ, Шилов ЕМ, Метелева НА и др. Клинико-морфологические особенности нефропатии при первичном и вторичном антифосфолипидном синдроме. *Тер арх* 2007;79(6):16–25
- Kozlovskaya NL, Shilov EM, Melelera NA et al. Clinicomorphological features of nephropathy in primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Ter arh* 2007;79(6):16–25. (In Russ.)
16. Козловская НЛ, Захарова ЕВ, Зверев ДВ и др. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС-ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке. *Нефрология и диализ* 2007; 9(4):439–446
- Kozlovskaya NL, Zakharova EV, Zverev DV et al. Combination of glomerulonephritis and antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Nephrology and Dialysis* 2007;9(4):439–446. (In Russ.)
17. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2):e691S–e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300
18. Chighizola C, Ubiali T, Meron P. Treatment of Thrombotic Antiphospholipid Syndrome: The Rationale of Current Management – An Insight into Future Approaches. *J Immunol Res* 2015; 2015:951424. doi: 10.1155/2015/951424
19. Chighizola CB, Gerosa M, Trespidi L et al. Update on the current recommendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(11):1505–2517. doi: 10.1586/1744666X.2014.968129
20. Suryanarayan D, Garcia D. Anti-Phospholipid Antibodies and Pregnancy. *Ask the Hematologist Compendium* 2014;11(4)
21. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378(21):2010–2021. doi: 10.1056/NEJMc1705454
22. Gris JC, Bouvier S, Molinari N et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. *Blood* 2012;119(11):2624–2632. doi: 10.1182/blood-2011-09-381913
23. Kim MY, Buyon JP, Guerra MM et al. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):108.e1–108.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.066
24. Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-Garcia E, et al. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):273.e1–273.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.078
25. Sciascia S, Branch DW, Levy RA et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost* 2016;115(2):285–290. doi: 10.1160/TH15-06-0491
26. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev* 2015;14(6):498–502. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.012
27. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):476–485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
28. Schreiber K, Breen K, Cohen H et al. Hydroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies (HYPATIA) Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antiphospholipid Syndrome or Antibodies. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(6):562–571. doi: 10.1055/s-0037-1603359
29. Noviani M, Wasserman S, Clowse ME. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25(9):973–979. doi: 10.1177/0961203316629555
30. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(4):492–495. doi: 10.1002/uog.18816
31. Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377(24):2400. doi: 10.1056/NEJMc1713798
32. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started

in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(2 Pt 1):402–414. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a

33. Xu TT, Zhou F, Deng CY et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17(7):567–573. doi: 10.1111/jch.12541

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Старший научный сотрудник Кирсанова Татьяна Валерьевна
канд. мед. наук

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава Здравоохранения РФ, отделение гравитационной хирургии крови. Тел.: (826)2484560; E-mail: a_tatya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6125-590X

Старший научный сотрудник Кравченко Наталья Федоровна
канд. мед. наук

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава Здравоохранения РФ, 1-е акушерское отделение патологии беременности, старший научный сотрудник. E-mail: natakravchenko11@gmail.com ORCID: 0000-0001-7190-9199

Аспирант Балакирева Алина Игоревна

117192, Россия, Москва, ул. Ломоносовский пр., д. 27-1. МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней. Тел.: (985)9759016; E-mail: koluvaova@gmail.com ORCID: 0000-0003-0362-580X

About the authors:

Senior Researcher Tatiana V. Kirsanova MD, PhD

117997, 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov». Phone: (826)2484560; E-mail: a_tatya@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6125-590X

Senior Researcher Natalia F. Kravchenko, MD, PhD

117997, 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I.Kulakov».

Postgraduate student Alina I. Balakireva, MD

117192, 31-5 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, Russian Federation MSU, Faculty of Fundamental Medicine. Phone: (985)9759016; E-mail: koluvaova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0362-580X

Поступила в редакцию: 20.12.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 20.12.2019

Accepted for publication: 31.01.2020

Глубокоуважаемые читатели!

Представляем Вам вторую часть проекта рекомендаций по острому повреждению почек.

Текст рекомендаций и библиографический список будут выложены на сайте журнала в свободном доступе.

© А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев, 2020
УДК 616.61-001-036.11

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-96-128

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК. ЧАСТЬ II

(Проект, 2019 г.)

ID: KP23

МКБ-10: N17

Возрастная категория: взрослые

Дата утверждения: 2019 (пересмотр каждые 3 года)

Дата окончания действия (актуальности): 2021

Статус: действует

Руководители проекта

А.В. Смирнов¹

А.Ш. Румянцев^{2*}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Профессиональные ассоциации:

- Ассоциация нефрологов России
- Научное общество нефрологов России
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов России
- Национальное общество специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции

Ключевые слова: быстро прогрессирующий нефритический синдром, гемодиализ, гемодиафильтрация, гемолитико-уремический синдром, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, гепаторенальный синдром, гломеруло-нефрит, заместительная почечная терапия, ишемическое реперфузионное повреждение, кардиоренальный синдром, контраст-индуцированное острое повреждение почек, острая болезнь почек, острая почечная недостаточность, острое повреждение почек, острый гем-пигментный синдром, острый интерстициальный нефрит, острый кортикальный некроз, острый нефритический синдром, острый тубулярный некроз, продленная заместительная почечная терапия, реакция трансплантат против хозяина, сахарный диабет, сердечная недостаточность, синдром интраабдоминальной гипертензии, синдром лизиса опухолевых клеток, синдром холестериновой атероземболии, скорость клубочковой фильтрации, терминальная почечная недостаточность, тромботическая микроангиопатия, хроническая болезнь почек

ACUTE KIDNEY DISEASE. PART II

(Project, 2019)

ID: KP23

ICD-10: N17

Age Category: Adults

Approval Date: 2019 (review every 3 years)

Expiration Date (Relevance): 2021

Status: Effective

Project managers

A.V. Smirnov¹

A.Sh. Rumyantsev^{2*}

¹Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia; ²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

*Румянцев А.Ш. 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

*Rumyantsev A. Sh. 199106, Russia, Saint-Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint-Petersburg State University. Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Professional associations:

- Association of Nephrologists of Russia
- Scientific Society of Nephrologists of Russia
- Association of Anaesthesiologists-Reanimatologists of Russia
- National Society for Haemapheresis and Blood Purification

Keywords: rapidly progressing nephritic syndrome, hemodialysis, hemodiafiltration, hemolytic uremic syndrome, hemorrhagic fever with renal syndrome, hepatorenal syndrome, glomerulonephritis, renal replacement therapy, ischemic reperfusion injury, cardiorenal syndrome, contrast-induced acute kidney injury, acute kidney disease, acute renal failure, acute kidney injury, acute heme-pigment syndrome, acute interstitial nephritis, acute cortical necrosis, acute nephritic syndrome, acute tubular necrosis, prolonged renal replacement therapy, graft versus host reaction, diabetes mellitus, heart failure, intra-abdominal hypertension syndrome, tumor cell lysis syndrome, cholesterol atheroembolism syndrome, glomerular filtration rate, end stage renal disease, thrombotic microangiopathy, chronic kidney disease

Для цитирования: Смирнов А.В., Румянцев А.Ш.* от имени рабочей группы. Острое повреждение почек. Часть II. *Нефрология* 2020;24(2): 96-128. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-96-128

For citation: Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh. on behalf of the working group. Acute kidney disease. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2): 96-128. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-96-128

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AB	– атриовентрикулярная (блокада, проводимость)	КИ-ОПП	– контраст-индуцированное острое повреждение почек
АД	– артериальное давление	КИУП	– контраст-интенсифицированная ультрасонография почек
АДГ	– антидиуретический гормон	ККОС	– клубочково-канальцевая обратная связь
АИК	– аппарат искусственного кровообращения	КОС	– кислотно-основное состояние
АКШ	– аортокоронарное шунтирование	КРС	– кардиоренальный синдром
АНЦА	– антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (аутоантитела к цитоплазме нейтрофилов)	КТ	– компьютерная томография
АТ II	– ангиотензин II	КФ	– клубочковая фильтрация
АФС	– антифосфолипидный синдром	ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
АЦЦ	– N-ацетилцистеин	ЛПС	– липополисахариды
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время	ММ	– молекулярная масса
БКК	– блокаторы кальциевых каналов	МОД	– минутный объем дыхания
БПНС	– быстро прогрессирующий нефритический синдром	МПГН	– мембранопротеративный гломерулонефрит
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина II	МРТ	– магнитно-резонансная томография
БЭН	– белково-энергетическая недостаточность	МТ	– масса тела
ВПВ	– верхняя полая вена	ННА	– ненаркотические анальгетики
ГБМ	– гломерулярная базальная мембрана	НПВ	– нижняя полая вена
ГД	– гемодиализ	НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ГДФ	– гемодиализация	ОБП	– острая болезнь почек
ГЛПС	– геморрагическая лихорадка с почечным синдромом	ОГПС	– острый гем-пигментный синдром
ГН	– гломерулонефрит	ОИН	– острый интерстициальный нефрит
ГРС	– гепаторенальный синдром	ОМ	– объем мочи
ГУС	– гемолитико-уремический синдром	ОНС	– острый нефритический синдром
ГЭК	– гидроксизилкрахмалы	ОПН	– острая почечная недостаточность
ДИ	– доверительный интервал	ОПП	– острое повреждение почек
ЗПТ	– заместительная почечная терапия	ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких	ОРТПХ	– острая реакция трансплантат против хозяина
ИТН	– ишемический тубулярный некроз	ОСН	– острая сердечная недостаточность
ИФА	– иммуноферментный анализ	ОТИН	– острый тубулоинтерстициальный нефрит
ИХА	– иммунохроматографический анализ	ОТН	– острый тубулярный некроз

ОЦК	– объем циркулирующей крови	РМА	– реакция микроагглютинации
ОЦП	– объем циркулирующей плазмы	РСК	– реакция связывания комплемента
ПД	– перитонеальный диализ	РТ	– рост
ПОЛ	– перекисное окисление липидов	РТПО	– реакция трансплантат против опухоли
ПЦР	– полимеразная цепная реакция	РТПХ	– реакция трансплантат против хозяина
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система	СВ	– сердечный выброс
РДСВ	– респираторный дистресс-синдром взрослых	СД	– сахарный диабет
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование	СЗП	– свежзамороженная плазма
РКС	– рентгеноконтрастные средства	СИАГ	– синдром интраабдоминальной гипертензии
		ФР	– факторы риска

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Консервативное лечение

• Основными направлениями лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ОПП следует считать: 1) максимально быстрое устранение или минимизацию действия основных этиологических факторов (преренальных, постренальных, ренальных); 2) контроль и коррекцию жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек (гипергидратации, нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния, уремической интоксикации).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: максимально быстрое устранение или минимизация действия основных провоцирующих ОПП факторов (преренальных, постренальных, ренальных) прежде всего требует правильной диагностики основного этиопатогенетического варианта ОПП. Выявление ведущего патогенетического механизма развития ОПП

зачастую ориентирует врача на необходимость дополнительных консультаций у смежных специалистов. Так, при подозрении на постренальное ОПП необходима экстренная консультация уролога. При кардиоренальном синдроме I типа тактику ведения пациента целесообразно согласовать с кардиологом. Привлечение врачей смежных специальностей во многих случаях обеспечивает своевременное устранение или минимизацию факторов, провоцирующих ОПП (синдром интраабдоминальной гипертензии, гепаторенальный синдром I типа и др.).

Стадии ОПП 1 и 2, как правило, позволяют проводить консервативную терапию. Признаки ОПП 3 стадии и экстраренальных системных осложнений требуют решения вопроса о начале ЗПТ (табл. 27).

• Рекомендуется при ОПП проводить адекватную нутриционную поддержку, предпочтительно энтеральную, и прибегать к парентеральному питанию лишь по мере необходимости.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

• Терапия ОПП должна включать нутриционную поддержку с обеспечением суточного потребления белка в пределах 0,8–1,2 г/кг массы тела в сутки, энергии не ниже 20–30 ккал/кг массы тела в сутки, натрия не более 3,0 г (130 ммоль) в сутки, калия не более 3 г/сут (75 ммоль). В диете должны быть ограничены продукты с высоким содержанием калия (табл. 28). Также нежелательно использовать лекарственные препараты, способствующие повышению уровня калия в сыворотке крови (табл. 29).

• При наличии гиповолемии и вне зависимости от наличия или отсутствия критериев ОПП необходимо принять срочные меры к восстановлению объема циркулирующей крови, не дожидаясь завершения диагностики ОПП.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–2).

Таблица 27 / Table 27

Ренальные осложнения острого повреждения почек [2]

Renal complications of acute kidney injury [2]

Осложнения периода олиго-/анурии	Обусловленные нарушениями водно-электролитного баланса: • гиперволемия • отек головного мозга • интерстициальный отек внутренних органов (печень, почки, сердце, ЖКТ) • синдром интраабдоминальной гипертензии • дизэлектролитемия
Осложнения периода олиго-/анурии	Обусловленные нарушениями кислотно-основного состояния: • метаболический ацидоз Обусловленные метаболическими нарушениями: • белково-энергетическая недостаточность Обусловленные азотемией: • синдром уремии
Осложнения периода полиурии	• Гиповолемия • Дегидратация • Дизэлектролитемия

• Рекомендуется проводить контролируемую инфузионную терапию в случае гиповолемии, но избегать перегрузки объемом.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–1).

• При наличии признаков ОПП не рекомендуются инфузионные растворы на основе крахмала из-за осложнений, связанных с их использованием.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств–1).

• Следует с осторожностью использовать растворы на основе желатина и декстрана для коррекции выраженной гиповолемии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–2).

• У пациентов, получающих внутривенные контрастные препараты, рекомендуется корректировать гиповолемию изотоническими кристаллоидами, раствором бикарбоната натрия.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–1).

• Рекомендуется регулярное мониторирование уровня хлоридов и кислотно-основного состояния в ситуациях, когда инфузионная терапия проводится растворами, содержащими хлориды.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

• Целесообразно использовать сбалансированные растворы кристаллоидов для инфузионной терапии в больших объемах.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: относительная или явная гиповолемия является значительным фактором риска развития ОПП [43]. Вовремя начатая инфузионная терапия позволяет восстановить циркуляторный объем, почечную перфузию или снизить нефротоксичность используемых препаратов. Инфузионная терапия должна проводиться под контролем и мониторингом [44], так как сама по себе неконтролируемая инфузионная терапия включает в себя риски развития ОПП вследствие развития отека паренхимы почек [45, 46].

Целенаправленная терапия включает в себя мониторинг центрального венозного давления (ЦВД), но целевые значения инфузионной терапии для предотвращения ОПП у пациентов с сепсисом не определены [47]. Возмещение жидкости может проводиться различными типами инфузионных растворов (кристаллоидами, коллоидами или их комбинациями). Изотонические кристаллоиды являются основными растворами,

Таблица 28 / Table 28

**Продукты с высоким содержанием калия
High potassium foods**

Продукт	Калий, мг/100 г продукта
Чай	2480
Курага	1880
Кофе в зернах, какао-порошок	1600
Отруби пшеничные	1160
Виноград	1060
Изюм	1020
Кедровые орехи, миндаль	780
Петрушка, арахис	760
Семена подсолнечника, горох	710
Картофель «в мундире»	630
Авокадо, грецкие орехи, грибы белые	460
Бананы	400
Крупа гречневая ядрица	380
Капуста брюссельская, кольраби	370–375
Крупа овсяная, персики	362
Йогурт, чеснок, лук зеленый	260
Морковь красная, апельсин, грейпфрут	200

Таблица 29 / Table 29

**Лекарственные препараты, повышающие
уровень калия в сыворотке крови
Drugs that increase serum potassium**

Адреналин (начальный эффект), аминокaproновая кислота, аргинин, бета-блокаторы, гепарин, иАПФ/БРА, изониазид, калийсберегающие диуретики, литий, маннитол	НПВС, пенициллин (в виде калиевой соли), противоопухолевые препараты (циклофосфамид, винкристин), сукцинилхолин, сульфаметоксазол, тетрациклин, триметоприм, феноформин (лактат-ацидоз), цефалоридин
---	--

используемыми с целью восполнения недостатка внеклеточной жидкости, однако их применение может приводить к возникновению гиперхлоремии, которая провоцирует выраженную вазоконстрикцию почечных сосудов [48, 49]. Коллоиды в сравнении с кристаллоидами теоретически способствуют более быстрому подъему уровня волеми, однако этот эффект зависит от проницаемости сосудистой стенки, которая может быть нарушена, например, при сепсисе, особенно при наличии вазоплегии [50, 51]. Использование больших объемов коллоидов включает в себе риски гиперонкотического повреждения гломерулярной фильтрации и осмотического повреждения тубулярного эпителия [52].

В ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) выявлено значительное повышение рисков развития ОПП и заместитель-

ной почечной терапии (ЗПТ) при использовании растворов на основе крахмала [53], особенно у пациентов с сепсисом [54, 55]. Несмотря на недостаток убедительных клинических данных о негативном влиянии растворов на основе желатина на функцию почек [56], возможность причастности препаратов желатина к передаче прионов, высвобождению гистаминов и развитию коагулопатий ограничивает их широкое применение [57]. Мета-анализ, включавший три исследования, в которых сравнивались растворы желатина, кристаллоидов и альбумин, показал повышение риска развития ОПП на 35% в группе с использованием растворов желатина [54]. Растворы на основе декстрана могут вызывать анафилактические реакции, коагулопатии, осмотический нефроз и сами по себе приводить к ОПП при использовании в дозах более 1,5 г/кг/сут [58]. Человеческий альбумин, единственный коллоидный раствор натурального происхождения, является предпочтительным при коррекции гипонкотической гиповолемии. Он увеличивает чувствительность к диуретикам у пациентов с гипоальбуминемией (например при нефротическом синдроме) [59], безопасен [60] и не влияет негативно на функцию почек [61, 62], однако его использование требует достаточно высоких финансовых затрат.

Кристаллоиды являются основными инфузионными растворами для возмещения дефицита циркулирующего объема крови. Ряд исследований продемонстрировали повышенный риск ОПП, применения ЗПТ и смертности, ассоциированной с использованием больших объемов физиологического раствора (0,9% NaCl) в сравнении с так называемыми сбалансированными растворами, в которых хлориды частично заменены другим анионом [63–65], однако эти результаты не получили подтверждения в других рандомизированных клинических исследованиях [66, 67].

Исследования эффективности бикарбоната натрия в плане профилактики ОПП у пациентов кардиохирургического профиля показали противоречивые результаты [67–73].

- Целесообразно придерживаться индивидуального подхода при определении целевых значений артериального давления (АД) пациента, если имеются сведения о его привычных цифрах АД.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

- У пациентов с хронической артериальной гипертензией уровень среднего АД (САД) следует поддерживать на более высоком уровне (в пределах 80–85 мм рт. ст.).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–1).

- У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу на фоне гипертонического криза рекомендуется снижать систолическое артериальное давление до 140–180 мм рт. ст.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–1).

- У пациентов с септическим шоком с целью поддержания САД в пределах 65–70 мм рт. ст. рекомендуется применять вазопрессоры.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–1).

- В случае необходимости вазопрессорной поддержки при гипотензии следует отдавать предпочтение норадреналину (наряду с коррекцией гиповолемии).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–1).

- У пациентов после кардиохирургических вмешательств при лечении вазоплегического шока целесообразно использовать вазопрессин.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: сохранение или улучшение функции почек может быть достигнуто как с помощью инфузионной терапии, так и путем применения инотропных средств, использования ренальных вазодилататоров или системных вазопрессоров.

Необходимость поддержания определенного САД. Оптимальный уровень поддержания показателей САД у пациентов с септическим шоком был исследован в ходе открытого мультицентрового РКИ [74]. Исследование не выявило различий в смертности, частоте развития ОПП 2 стадии (38,7% vs. 41,5%, $p=0,42$) или потребности в ЗПТ (33,5% vs. 35,8%, $p=0,5$) между группами пациентов со значениями САД 80–85 мм рт. ст. и 65–70 мм рт. ст., однако отмечена более высокая частота пароксизмов фибрилляции предсердий в группе с более высокими целевыми значениями САД. При этом у пациентов с хронической артериальной гипертензией в анамнезе поддержание более высокого значения САД вело к снижению частоты развития ОПП 2 стадии (38,9% vs. 52%, $p=0,02$) и потребности в ЗПТ (31,7% vs. 42,8%, $p=0,046$).

В крупном РКИ была исследована безопасность снижения систолического давления у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения по геморрагическому типу на фоне

гипертонического криза [75]. Пациенты были рандомизированы на группы со снижением систолического артериального давления в целевых диапазонах 110–139 мм рт. ст. и 140–179 мм рт. ст. Исследование не показало различий в частоте смертности и инвалидизации между группами, однако частота ОПП была выше в группе с более низким уровнем САД (9% vs. 4%, $p=0,02$).

Обоснование выбора вазопрессоров. Норадреналин является наиболее часто используемым вазопрессорным препаратом при дистрибутивном шоке. В РКИ, сравнивающем дофамин и норадреналин в качестве стартового вазопрессорного препарата у пациентов с септическим шоком, не выявлено существенных различий в смертности между группами [74], но в группе норадреналина отмечена более низкая потребность в ЗПТ в течение первых 28 дней. Также норадреналин реже вызывал тахикардию в первые часы применения и ассоциировался с большей выживаемостью среди пациентов с кардиогенным шоком.

Вазопрессин или его аналог терлипрессин могут быть использованы в терапии шока, рефрактерного к норадреналину [76]. Экзогенный вазопрессин может увеличивать гломерулярную фильтрацию за счет сосудосуживающего действия преимущественно на эфферентную артериолу клубочка [77].

- Не рекомендуется использовать дофамин в низких дозах с целью профилактики ОПП.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств–1).

- Не рекомендуется использовать левосимендан для кардионефропротекции у пациентов с сепсисом и у пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам с низкой предоперационной функцией левого желудочка или нуждающихся в гемодинамической поддержке в послеоперационном периоде.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–1).

Комментарии: на ранних стадиях ишемического ОПП происходит снижение почечного кровотока вследствие стимуляции симпатической нервной системы и высвобождения вазоконстрикторов [78, 79]. Напротив, при сепсис-ассоциированном ОПП общий почечный кровоток сохранен [62, 80, 81], но при этом происходит снижение перфузии на уровне микроциркуляции, главным образом в наружном мозговом слое почек [82]. При использовании (ино)вазодилаторов для предотвращения дисфункции почек следует обратить внимание на следующие обстоятель-

ства. Во-первых, вазодилаторы могут вызывать гипотензию за счет снижения сосудистого тонуса на фоне компенсаторного вазоспазма, тем самым выявляя скрытую гиповолемию. Гипотензия сама по себе может ухудшить почечную перфузию. Таким образом, коррекция волемии является ключевой задачей. Во-вторых, вследствие эндотелиальной дисфункции (NO)-зависимые вазодилаторы теряют свою эффективность [79]. В-третьих, решающим является время начала введения вазодилаторов: отложенное введение является менее эффективным из-за окклюзии микроциркуляторного русла [83].

Низкие, так называемые «почечные», дозы дофамина (2,5–5 мкг/кг/мин) в недавнем прошлом использовали с целью предотвращения селективной ренальной вазоконстрикции при различных состояниях. Но при тяжелом клиническом состоянии пациента даже низкие дозы дофамина могут ухудшить почечную перфузию [84]. Результаты нескольких мета-анализов позволили сделать вывод, что «почечные» дозы дофамина не показали своей эффективности ни в качестве нефропротекции, ни для улучшения течения ОПП у пациентов в критическом состоянии [85, 86].

- Рекомендуется при необходимости кратковременной седации использовать пропофол и дексметомидин.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–2)

Комментарии: седация необходима для многих пациентов в критическом состоянии, но она может оказывать негативное влияние на сердечную функцию и/или сосудистый тонус и тем самым провоцировать ренальное осложнение. Однако в исследованиях, проведенных на животных, пропофол снижал уровень биомаркеров оксидативного стресса почек [87, 88], а использование дексметомидина приводило к снижению секреции вазопрессина, увеличению почечного кровотока и, соответственно, клубочковой фильтрации [89], оказывая нефропротективный эффект [90–93].

Пропофол является одним из наиболее часто используемых для седации анестетиков в реанимационно-анестезиологической практике [94]. Описаны побочные эффекты пропофола, включающие в себя миопатию, рабдомиолиз, гиперкалиемию и ОПП [95, 96]. На основании данных клинических исследований рекомендовано применение пропофола в течение не более 48 ч с максимальной дозой 4 мг/кг/ч [97]. С другой стороны – недавно проведенное когортное исследование пациентов в критическом состоянии

показало, что в группе, в которой для седации использовали пропофол, риск развития ОПП и потребность в ЗПТ оказались ниже по сравнению с группой, получающей мидазолам [98]. Более того, небольшое РКИ, включавшее 112 пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим операциям на клапанах сердца, показало снижение частоты ОПП, уровня цистатина С у пациентов, получавших пропофол, в сравнении с севофлураном [99].

Агонисты β -2 адренергических рецепторов обладают множеством фармакодинамических эффектов [100]. В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ дексмететомидин продемонстрировал значительный диуретический эффект, увеличивая на 75 % темп диуреза у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде, при этом не оказывая самостоятельного повреждающего действия на почки [101]. В плацебо-контролируемом исследовании (90 пациентов, подвергавшихся аортокоронарному шунтированию) при использовании дексмететомидина для седации пациентов в послеоперационном периоде отмечено дозозависимое снижение уровня NGAL [102]. В другом РКИ (200 пациентов) показано, что использование дексмететомидина в дозе 0,4 мкг/кг/ч в течение 24 ч от начала анестезии снижало частоту ОПП, смертность и продолжительность нахождения пациентов в палате интенсивной терапии [103].

В целом данные исследований небензодиазепиновых седативных препаратов, в особенности дексмететомидина, являются многообещающими, однако пока недостаточными для формулировки четких рекомендаций.

- Рекомендуется мониторинг уровня калия в крови и неотложное начало соответствующей терапии в случае выявления гиперкалиемии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: гиперкалиемия наиболее характерна для олиго/анурического ОПП, при котором уровень калия в сыворотке крови нарастает в среднем на 0,5 ммоль/л в сутки.

С позиций патофизиологии гиперкалиемию подразделяют по степени выраженности на 3 категории: легкую (5,5–6,0 ммоль/л), умеренную (6,1–6,9 ммоль/л) и тяжелую (>7,0 ммоль/л). Однако в реальной практике удобнее использовать клинический подход: угрожающая жизни гиперкалиемия (>6,5 ммоль/л и/или наличие характерных ЭКГ-признаков), не угрожающая жизни гиперкалиемия (<6,5 ммоль/л и/или отсутствие характерных ЭКГ-признаков).

Изменения на ЭКГ по мере увеличения выраженности гиперкалиемии обычно прогрессируют в такой последовательности:

– появление высоких, узких и заостренных по-

Таблица 30 / Table 30

Медикаментозное лечение гиперкалиемии [104] Medication for hyperkalemia [104]

Цель лечения	Препарат	Стандартная доза	Примечание
Стабилизация мембраны кардиомиоцитов	Глюконат кальция или хлорид кальция	Глюконат кальция 10 % – 30,0 или хлорид кальция 10 % – 10,0 в/в болюс, при необходимости повторное введение	С осторожностью при одновременном применении дигоксина ^а
Межклеточный перенос иона калия	Инсулин (короткого действия)	10 ЕД в/в или 0,1 ЕД/кг массы тела, до 10 ЕД	Обычно назначают вместе с 25–50 г в/в глюкозы; при наличии гипергликемии более 14 ммоль/л возможно введение инсулина без глюкозы
	β 2-адреномиметик	Сальбутамол или альбутерол 5–20 мг через небулайзер	Контроль ЧСС (тахикардии)
Удаление из организма	Петлевые диуретики	Фуросемид 40–60 мг в/в	При гипо/эуволемии необходимо сочетать с инфузией физиологического раствора, высоко эффективно в случае чувствительности пациента к диуретикам
	Катионообменные смолы	Полистиренасульфат натрия или полистиролсульфонат кальция 15 г перорально/ ректально, 1–4 р/сут	Применять с осторожностью при кишечной непроходимости/обструкции или у дегидратированных пациентов; ассоциировано с риском развития некроза толстой кишки; при использовании необходимо убедиться, что смола покидает ЖКТ

^а Методом выбора при ОПП с гиперкалиемией в результате дигиталисной интоксикации может быть применение антител к дигоксину.

В настоящее время в РФ зарегистрирован только один лекарственный препарат для борьбы с гиперкалиемией, не угрожающий жизни – «Калимейт» (кальция полистиролсульфонат). Он рекомендован к приему в дозе 10 г (2 саше) 3 раза в сутки.

ложительных зубцов Т (калий 6–7 ммоль/л), укорочение интервала QT;

- расширение или отсутствие зубца Р, расширение комплекса QRS (калий 7–8 ммоль/л);

- слияние комплекса QRS с зубцом Т – синусоидальный QRS (калий 8–9 ммоль/л);

- атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия/фибрилляция (калий >9 ммоль/л).

Гиперкалиемия является жизнеугрожающим состоянием и требует незамедлительной коррекции. При уровне калия сыворотки менее 6,5 ммоль/л и отсутствии изменений на ЭКГ показано применение медикаментозной терапии (табл. 30).

При жизнеугрожающей гиперкалиемии показано экстренное применение заместительной почечной терапии (см. далее).

- Рекомендуется у пациентов в критическом состоянии поддерживать целевой уровень глюкозы в крови ниже 180 мг/дл (10 ммоль/л) для предотвращения гипергликемического повреждения почек.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–2).

- Не рекомендуется использовать эритропоэтин или глюкокортикостероиды для профилактики ОПП.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: гипергликемия у пациентов в критическом состоянии ассоциирована с осложнениями [105, 106], связанными с оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, нарушением гемостаза, митохондриальной и иммунной дисфункциями. Противовоспалительный эффект стероидов может снижать воспалительный компонент в патогенезе ОПП. Эритропоэтин, помимо стимуляции гемопоэза, обладает тканепротективными свойствами за счет уменьшения апоптоза и воспаления и стимулирования неоваскуляризации и регенерации тканей.

Крупное проспективное РКИ (1548 пациентов хирургического профиля), сравнивающее стратегию строгого контроля глюкозы инсулином в пределах 80–110 мг/дл (4,41–6,06 ммоль/л) и стандартную коррекцию (инсулин вводился при уровне глюкозы в крови более 200 мг/дл или 11,2 ммоль/л с поддержанием в пределах 150–160 мг/дл или 8,26–8,82 ммоль/л), показало преимущество стратегии строгого контроля глюкозы, увеличивая выживаемость и снижая количество пациентов с подъемом уровня креатинина более чем 0,14 ммоль/л на 27% со снижением потребности в ЗПТ на 41% [88]. Последующее исследо-

вание, проведенное в том же лечебном учреждении среди пациентов в критическом состоянии, не подтвердило эффекта строгой коррекции гликемии на увеличение выживаемости и снижение потребности в ЗПТ, но показало снижение частоты ОПП на 34% [107]. Сопоставленные исследования показали явный нефропротективный эффект более строгой коррекции гликемии [108].

Недавнее (2015 г.) крупное РКИ (4494 больных) не выявило значительного эффекта интраоперационного применения дексаметазона с целью нефропротекции у пациентов общехирургического и кардиохирургического профилей. При последующем анализе было показано некоторое снижение потребности в ЗПТ в группе пациентов с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² [109]. Другое плацебо-контролируемое РКИ (7507 пациентов) не выявило эффекта применения метилпреднизолона на снижение встречаемости ОПП 3 стадии после кардиохирургических операций [110].

Проспективные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования ренопротективных свойств эритропоэтина проводились преимущественно среди кардиохирургических пациентов [111–115]. В мета-анализе 2016 г. (5 исследований, 423 пациента) не выявлено снижения встречаемости ОПП на фоне применения эритропоэтина – RR 0,64 (0,35–1,16), однако обнаружено значительное снижение частоты ОПП среди пациентов с низким риском развития острой дисфункции почек: RR 0,37 (0,24–0,61; p=0,0001) [116]. Похожие результаты были получены в другом мета-анализе, в котором также отмечен нефропротективный эффект эритропоэтина при введении перед общей анестезией [117]. В другом РКИ (75 кардиохирургических пациентов с ХБП) использование эритропоэтина не повлияло на послеоперационный уровень креатинина, NGAL и цистатина С [118]. Еще один большой мета-анализ (2759 пациентов реанимационного профиля) [119] не выявил нефропротективного действия эритропоэтина: встречаемость ОПП – RR 0,72 (0,79–1,19), потребность в ЗПТ – RR 0,72 (0,31–1,70), смертность – RR 0,96 (0,78–1,18). Два РКИ среди пациентов в торакальной хирургии [120] и среди пациентов с сахарным диабетом, получавших контрастные препараты [121], подтвердили отсутствие позитивного влияния эритропоэтина на частоту встречаемости ОПП и потребности в ЗПТ среди пациентов в критическом состоянии.

Таким образом, на сегодняшний день не имеется убедительных данных в пользу профилак-

тического действия препаратов эритропоэтина и глюкокортикостероидов в отношении ОПП.

- Не рекомендуется использовать N-ацетилцистеин для предотвращения контраст-индуцированного ОПП у пациентов в критическом состоянии из-за противоречивых данных и возможных неблагоприятных эффектов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–2).

- Не рекомендуется применение препаратов селена для предотвращения развития ОПП у пациентов в критическом состоянии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–1).

Комментарии: голодание усиливает распад белков и нарушает их синтез, в том числе в почках. В экспериментах на животных после эпизода острой дисфункции почек повышенное потребление белка приводило к снижению повреждения почечных канальцев [122], а энтеральное питание вело к более быстрому восстановлению почечной функции по сравнению с парентеральным. С другой стороны – аминокислоты, вводимые до или во время ишемии, могут потенцировать повреждение почек. Такой же эффект отмечен при введении высоких доз глутамина во время фазы повреждения ОПП [123]. Более того, короткие периоды снижения питательного рациона показали повышение устойчивости к ишемии–реперфузии у грызунов [124]. Этот «аминокислотный парадокс» может объясняться повышением метаболической активности систем транспортеров, могущей усиливать ишемическое повреждение. Возможно также, что усиление аутофагии, индуцированное снижением питания, способствует восстановлению клеток.

Белки и аминокислоты увеличивают скорость клубочковой фильтрации путем задействования «функционального резерва почек». РКИ, исследовавшее эффекты внутривенного введения аминокислот в дозе 100 г в сутки среди 424 пациентов в критическом состоянии, не выявило значительного эффекта на продолжительность течения ОПП, несмотря на увеличение СКФ у данной группы пациентов [125]. Более того, среди исследуемых пациентов повышалась потребность в ЗПТ, что согласуется с результатами исследования EPaNIC, в котором раннее назначение парентерального питания повышало длительность проведения ЗПТ, наиболее вероятно за счет повышения уровня мочевины [126]. Соответственно снижение калорийности питательного рациона (определяемого как менее 60% от рассчитанного, так называемое допустимое снижение питания) ассоциировалось

с более низким риском потребности в ЗПТ (RR 0,711, 95% CI 0,545–0,928) [127].

Множество РКИ оценивали нефропротективный эффект N-ацетилцистеина у пациентов неренального профиля, получавших радио-контрастные препараты [128–131]. Ранние исследования противоречивы, но последние мета-анализы, оценивающие эффективность внутривенного введения N-ацетилцистеина, не показали снижения частоты ОПП и потребности в ЗПТ [132]. Последнее крупное исследование АСТ, включавшее 2308 пациентов, подвергавшихся коронарной или периферической сосудистой ангиографии, не продемонстрировало положительного эффекта от введения N-ацетилцистеина [133].

РКИ, исследовавшие роль N-ацетилцистеина в предотвращении почечной дисфункции в условиях повышенного риска, например кардиохирургии, показали противоречивые результаты [134–140]. Более того, внутривенное введение N-ацетилцистеина может приводить к развитию осложнений в виде аллергических реакций [141] и снижения сердечного выброса, а также выживаемости у пациентов с септическим шоком [142, 143].

По данным двух больших РКИ, включавших 249 и 1089 пациентов с сепсисом, добавление к терапии препаратов селена не снижало потребность в ЗПТ [144, 145].

- Рекомендуется использование статинов (аторвастатина или розувастатина) для предотвращения контраст-индуцированного ОПП у пациентов с высоким риском, подвергающихся коронарной контрастной ангиографии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–2).

- Не рекомендуется использование в предоперационном периоде статинов для профилактики послеоперационного ОПП в кардиохирургии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств–1).

Комментарии: антиоксидантный, противовоспалительный и антитромботический эффекты статинов могут вносить определенный вклад в нефропротекцию [146].

В трех РКИ показано, что статины могут обладать положительным свойством у пациентов с высоким риском развития ОПП, подвергающихся ангиографии с использованием контрастных препаратов [147–149]. В мультицентровом исследовании, проведенном в Китае, 2998 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или ХБП легкой и средней степени, подвергавшихся коронарной или периферической ангиографии, были ран-

доминированы на группы с 5-дневным курсом приема розувастатина и без такового [150]. Встречаемость контраст-индуцированного ОПП была значительно ниже в группе, принимавшей розувастатин (2,3 и 3,9% соответственно, $p=0,01$). В одноцентровом исследовании [151] 504 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС), ранее не принимавших статины, которым планировались эндоваскулярные рентгеноконтрастные вмешательства, были разделены на 2 группы, одна из которых принимала высокие дозы розувастатина с момента госпитализации и продолжала принимать обычные дозы статинов после выписки из стационара, в то время как вторая группа получала стандартную терапию. У 6,7% пациентов, получавших высокие дозы статинов, развилось контраст-индуцированное ОПП (КИ-ОПП), в то время как в контрольной группе КИ-ОПП было зарегистрировано у 15,1% пациентов. 30-дневная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных явлений была также существенно ниже в группе, получавшей розувастатин (3,6 и 7,9% соответственно, $p=0,036$). Еще в одном РКИ, включившем 410 пациентов с ХБП, снижение частоты КИ-ОПП отмечено в группе пациентов, получивших однократно аторвастатин за 24 ч до введения контрастного препарата, по сравнению с контрольной группой (4,5 и 17,8%, $p=0,005$) [152]. Эти данные были подтверждены несколькими мета-анализами, объединявшими исследования, проведенные у пациентов, подвергшихся коронарной ангиографии [153–155].

Два плацебо-контролируемых РКИ, исследовавших эффект применения высоких доз статинов в периоперационном периоде (80 и 40 мг после соответственно) при плановых кардиохирургических вмешательствах [156] и вмешательствах на сердечных клапанах [157], не показали положительного эффекта на функцию почек. Крупное плацебо-контролируемое РКИ, включавшее 1922 пациента, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству, также выявило повышенную частоту ОПП в группе, получавшей розувастатин в дозе 20 мг/сут в периоперационном периоде [158].

- Рекомендуется у пациентов, имеющих факторы риска ОПП, и уже при развившемся ОПП оптимизировать фармакотерапию за счет исключения/минимизации потенциально нефротоксичных препаратов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: лекарственные механизмы развития ОПП разнообразны и могут быть связаны с

преимущественным вовлечением разных компарментов органа: сосудов, клубочков, канальцев, интерстиция (см. табл. 9 в I части). Важнейшим механизмом лекарственного ОПП является развитие токсического тубулярного некроза, который возникает в результате прямого повреждения тубулярного эпителия при воздействии экзотоксинов и ксенобиотиков. Другие аспекты побочных эффектов фармакопрепаратов, касающиеся нарушений внутрипочечной гемодинамики, иммуноопосредованного воспаления интерстиция и клубочков, развития ТМА, тубулярной обструкции, рабдомиолиза, тоже могут стать причиной ОПП лекарственной этиологии.

- Рекомендуется при высоком риске развития или уже при развившемся ОПП временно отменить средства, блокирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II), и перейти на лечение с использованием других групп антигипертензивных препаратов.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–2).

- Рекомендуется с целью контроля гиперволемии использовать петлевые диуретики. Предпочтительно парентеральное (внутривенное) введение фуросемида; при резистентности к первоначальной терапии фуросемидом можно рассмотреть тактику эскалации дозы препарата, однако его применение в дозах более 400 мг/сут не оправдано. При неэффективности максимальных доз диуретиков и прогрессировании симптомов гиперволемии необходимо решать вопрос в отношении ЗПТ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: применение петлевых диуретиков в ряде случаев может вызывать неблагоприятные эффекты. Так, их использование при постренальном ОПП до восстановления оттока мочи будет способствовать развитию гидронефроза и усугубит течение ОПП. Учитывая механизм действия фуросемида, его введение в условиях гиповолемии будет способствовать гипоперфузии почек за счет снижения ударного объема левого желудочка, а также значительно увеличит риск тромбоэмболических осложнений. Независимо от патогенетического механизма развития ОПП низкий диуретический эффект фуросемида может быть вызван сочетанием различных механизмов, включающих в себя гипоальбуминемию, низкую канальцевую секрецию и слабое действие на Na-K-2Cl-котранспортер в петле Генле. При ОПП фуросемид не снижает необходимости в ЗПТ (отно-

сительный риск 1,02, 95 % CI 0,9–1,16, $p=0,73$), а также внутригоспитальную смертность (относительный риск 1,12, 95 % CI 0,93–1,34, $p=0,23$) при его назначении с профилактической или лечебной целью пациентам с риском или уже возникшей ОПП [159]. Поэтому в соответствии с рекомендациями KDIGO фуросемид следует использовать только при наличии гиперволемии [1]. Рекомендуется внутривенное введение фуросемида в начальной дозе 5 мг/ч с постепенным увеличением максимально до 20 мг/ч.

Применение маннитола в раннем периоде ОПП ограничено исключительно случаями рабдомиолиза [1].

- Рекомендуется для лечения и профилактики прerenального и контраст-индуцированного ОПП, ОПП при рабдомиолизе и ОПП в периоперационном периоде проводить коррекцию гиповолемии с использованием 0,9 % раствора натрия хлорида.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–2).

- Рекомендуется при необходимости выполнения рентгеноконтрастных исследований у пациентов с наличием факторов риска или ассоциированных с ОПП состояний проводить профилактику ОПП путем использования низко- и изоосмолярных контрастов, минимизации объема вводимого рентгеноконтрастного агента, инфузий изотонических растворов натрия хлорида для достижения нормоволемии перед процедурой.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: инфузионная терапия – основной способ профилактики контраст-индуцированного ОПП (КИ-ОПП). Инфузия кристаллоидов при визуализирующих процедурах – мера, направленная на увеличение объема распределения контрастного препарата, что препятствует прямому тубулотоксическому эффекту последнего, а также способствует улучшению внутривисцеральной гемодинамики за счет снижения продукции вазопрессина и ингибиции активности ренин-ангиотензиновой системы [160]. Введение 0,9 % раствора NaCl способствует также увеличению скорости тока мочи в канальцах, что уменьшает время экспозиции в них контрастного вещества [161]. При рабдомиолизе увеличение скорости образования и тока мочи препятствует формированию пигментных цилиндров, способствуя устранению внутриканальцевой обструкции. Рекомендации основаны на данных нескольких РКИ, проведенных на пациентах, не нахо-

дившихся в критическом состоянии [162–166]. У пациентов реанимационного профиля КИ-ОПП является диагнозом исключения, так как у них имеются множество других факторов, влияющих на колебания уровня креатинина. Поэтому роль КИ-ОПП пока остается неясной, особенно сейчас, когда применение гипо- и изоосмолярных контрастных препаратов в малых объемах стало обычной практикой. Анализ данных Nationwide Inpatient Sample, включивших 5 931 523 госпитализированных пациентов, выявил высокую ассоциацию КИ-ОПП с возрастом, полом и сопутствующей патологией (OR 0,93 0,88–0,97) [167]. Несмотря на то, что моноцентровое когортное исследование (747 пациентов в критическом состоянии) установило частоту КИ-ОПП в 16 % случаев [168], другие схожие когортные исследования не выявили взаимосвязи между ОПП и введением рентгеноконтрастных внутривенных препаратов при компьютерной томографии у пациентов реанимационного профиля [196–171] и пациентов отделений неотложной медицинской помощи [163]. Эти выводы подтверждаются систематическими обзорами и байесовскими мета-анализами [172]. В большинстве последних когортных исследований не выявлено ассоциации между внутривенными контрастными препаратами и частотой ОПП или ЗПТ, кроме подгруппы с уже имеющейся до исследования хронической болезнью почек (СКФ=45 мл/мин/1,73 м²).

Следует также иметь в виду, что следующие методы профилактики утратили свое значение [1]:

- только пероральная гидратация (необходимо прибегать к в/в инфузиям кристаллоидов, как указано выше);

- применение метилксантинов (теофиллина), фенолдопама, аскорбиновой кислоты;

- диуретики;

- эфферентные методы (гемодиализ, гемофильтрация) в перипроцедурном периоде (это не означает, что не следует проводить диализ пациентам с наличием показаний при ОПП, связанным с введением рентгеноконтрастных средств).

- Рекомендуется при подозрении на постренальное ОПП осуществлять срочную консультацию уролога с решением вопроса о способе устранения мочевого обструкции; вмешательство, направленное на восстановление пассажа мочи, должно быть выполнено как можно раньше, но не позднее 12 ч от момента установления диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: особенностью реакции почки на острую обструкцию мочевыводящих путей является быстрое развитие воспаления и фибропластических процессов. В течение нескольких часов после экспериментальной окклюзии мочеточника в пораженной почке происходят изменения гидростатических сил и развитие окислительного стресса. Увеличение давления мочи в канальцах многократно увеличивает экспрессию трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, развиваются апоптоз и воспалительные реакции, опосредованные NF каппа-В. Быстро развивается накопление внеклеточного матрикса, причем последнее обусловлено увеличением синтеза коллагена и фибронектина (преимущественно активированными фибробластами или миофибробластами) в сочетании с пониженной деградацией матрикса. В течение нескольких последующих дней просвет канальцев расширяется с развитием тубулярной атрофии, прогрессирующего интерстициального фиброза, гибели нефронов с необратимыми нарушениями функции почки [173]. В эксперименте показано, что даже 72-часовая мочевого обструкция обязательно приводит к резидуальному функциональному дефекту почки за счет частичной потери нефронов [174].

Основная задача лечения постренального ОПП – как можно быстрее устранить нарушение оттока мочи для того, чтобы избежать необратимой потери паренхимы почек. Поэтому выжидательную тактику при мочевого обструкции нельзя считать приемлемой. Своевременное устранение обструкции является органопротективной стратегией, а кроме того, позволяет предотвратить развитие системных осложнений дисфункции почек.

- Рекомендуется лечение ренального ОПП у пациентов в критическом состоянии, возникшего в результате поражения клубочков, микрососудов почки и воспаления интерстиция, проводить совместно с нефрологами на основе принципов доказательной медицины и в соответствии с существующими принципами и клиническими рекомендациями.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–2).

- При подозрении или выявлении ОПП, связанного с действием токсического экзогенного продукта или ксенобиотика, необходима консультация специалиста в области токсикологии для определения способа детоксикации, включая экстракорпоральные методы.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–2).

3.2. Заместительная почечная терапия

- Рекомендуется при отсутствии эффекта от консервативной терапии и прогрессировании дисфункции почек начинать ЗПТ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств–1).

Комментарии: современные экстракорпоральные методы заместительной терапии при ОПП можно разделить на интермиттирующие и продленные [175].

Особенностью интермиттирующих методов ЗПТ является высокая скорость перфузии крови и диализирующего раствора и сравнительно небольшая длительность процедур (до 6 ч). Разновидностью интермиттирующего метода является длительный низкопоточный гемодиализ (sustained low-efficiency dialysis – SLED).

Особенностью продленных методов ЗПТ является низкая скорость перфузии крови и диализирующего раствора (удаления фильтрата) и большая длительность процедур (20–24 ч). Наиболее распространенными разновидностями продленных методов являются постоянный вено-венозный и артериовенозный гемодиализ (continuous veno-venous/arterio-venous hemodialysis – CVVHD/CAVHD), постоянная вено-венозная или артериовенозная гемодиалфильтрация (continuous veno-venous/arterio-venous hemodiafiltration – CVVHDF/CAVHDF).

Перитонеальный диализ является интракорпоральным методом ЗПТ.

- Рекомендуется у пациентов с ОПП начинать ЗПТ urgently при наличии следующих абсолютных показаний:

- рефрактерной к медикаментозной терапии гипергидратации;
- гиперкалиемии ($>6,5$ ммоль/л);
- клинических проявлениях уремической интоксикации;
- тяжелом метаболическом ацидозе ($\text{pH} < 7,1$).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

- Экстренное проведение ЗПТ вне абсолютных показаний (см. предыдущую рекомендацию) оправдано только с целью быстрого удаления из циркуляции диализируемого токсического экзогенного продукта или ксенобиотика, которые могли стать причиной ОПП.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

- Для лечения и профилактики развития угрожающих жизни осложнений ОПП может быть использован любой из существующих методов ЗПТ.

Таблица 31 / Table 31

**Абсолютные и относительные показания для начала заместительной
почечной терапии при остром повреждении почек**
**Absolute and relative indications for starting renal replacement therapy
for acute kidney injury**

Показатель	Характеристика	Абсолютное/ относительное
Метаболические нарушения	Мочевина >27 ммоль/л	Относительное
	Мочевина >35,7 ммоль/л	Абсолютное
	Гиперкалиемия >6 ммоль/л	Относительное
	Гиперкалиемия >6 ммоль/л и электрокардиографические изменения	Абсолютное
	Дизнариемиия	Относительное
Ацидоз	Гипермагниемия >4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов	Абсолютное
	pH >7,15	Относительное
	pH <7,15	Абсолютное
Олигурия/анурия	Лактацидоз на фоне приема метформина	Абсолютное
	KDIGO 2 стадия	Относительное
	KDIGO 3 стадия	Относительное
Гиперволемиия	Чувствительная к диуретикам	Относительное
	Нечувствительная к диуретикам	Абсолютное

**Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств – 1).**

• У пациентов с признаками прогрессирующего ОПП при динамическом наблюдении целесообразно начинать ЗПТ до появления угрожающих жизни осложнений (гиперкалиемии, выраженного ацидоза, перегрузки жидкостью или уремии) с целью их вторичной профилактики.

**Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств – 2).**

Комментарии: при проведении ЗПТ необходимо учитывать риски, связанные с наличием временного сосудистого доступа, инфекцией и антикоагулянтной терапией. Как правило, необходимость применения ЗПТ возникает при ОПП 3 стадии. Показания для начала ЗПТ (с некоторой

долей условности и вследствие ограниченности данных исследований) можно разделить на абсолютные и относительные (табл. 31) [176, 177]. Начало ЗПТ по относительным показаниям целесообразно обсудить с нефрологом.

Очевидно, что основными клиническими ситуациями, требующими решения вопроса о проведении ЗПТ, являются следующие:

- выявление ОПП в стадии уже развившихся жизнеугрожающих осложнений, которые являются абсолютными показаниями к срочному началу ЗПТ;
- прогрессирующее снижение функции почек, которое указывает на высокую вероятность скорого развития жизнеугрожающих осложнений;
- пациент с уже выявленным ОПП, находящийся под динамическим наблюдением.

В последнем случае оптимальное время начала ЗПТ не определено, однако очевидно, что в таких случаях ЗПТ нужно начинать заранее, до развития критических осложнений ОПП (абсолютных показаний), представляющих угрозу жизни.

В литературе имеются ограниченные сведения о том, что начало ЗПТ при уровне мочевины 21–27 ммоль/л связано со снижением смертности в сравнении с уровнями мочевины >37 ммоль/л [178].

Интермиттирующий гемодиализ также может быть использован при острых отравлениях барбитуратами, соединениями тяжелых металлов и мышьяка, дихлорэтаном, метиловым спиртом, этиленгликолем, хинином и рядом других токсических веществ (табл. 32).

Таблица 32 / Table 32

**Вещества, удаляемые во время
гемодиализа при острых отравлениях**
**Substances removed during hemodialysis
in acute poisoning**

Азатиоприн, аллопуринол, амикацин, аминофиллин, ампициллин, анальгетики, атенолол, парацетамол (ацетаминофен), ацетон, бацитрацин, бромиды, ванкомицин, гентамицин, дигоксин, изопропранолол, ингибиторы АПФ, ингибиторы МАО, йодиды, калий, камфора, канамицин, карбенициллин, колхицин, литий, маннитол, метанол, метилдопа, метилпреднизолон, мышьяк, неомицин, паральдегид, паракват, пенициллины, пропранолол, салицилаты, свинец, спирты, стрептомицин, стрихнин, сульфониламиды, теофиллин, тетрациклин, тобрамицин, хлоралгидрат, хинин, хлориды, хлороквин, фенobarбитал, флуорид, фолиевая кислота, фосфаты, фторурацил, цефамандол, циклосерин, эрготамин, этиленгликоль

• Решение о начале ЗПТ рекомендуется принимать не только на основании показателей мочевины и SCr, но в большей мере на основании оценки динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом с учетом тяжести органной дисфункции, основного и сопутствующих заболеваний [179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: принимая решение о начале ЗПТ, необходимо оценить пользу и возможные риски:

- тяжесть ОПП и динамику состояния почечной функции, выявить олигоанурию, наличие осложнений, в первую очередь, симптомы перегрузки жидкостью, нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния, оценить вероятность восстановления почечной функции, особенно у пациентов без олигоанурии. Оценить наличие и стадию ХБП, наличие постренальной ОПП, требующей в первую очередь выполнение урологических вмешательств;

- динамику заболевания, приведшего к ОПП, тяжесть органной (внепочечной) дисфункции, наличие дыхательной недостаточности, ИВЛ, динамику респираторного индекса, выраженность нарушений сердечно-сосудистой системы и коагуляционного статуса, возможность элиминации токсических веществ, коррекции гиперкатаболизма, системного воспаления и тяжелых нарушений терморегуляции. Необходимо четко представлять цели терапии и, исходя из них, формировать программу лечения, выбирая метод и режимы ЗПТ;

- оценить риски и осложнения при проведении ЗПТ, связанные с сосудистым доступом, нарушениями гемодинамики во время процедуры (гипотония, нарушения ритма сердца), катетер-ассоциированной инфекцией, потерей с процедурой аминокислот, микроэлементов, витаминов, лекарственных препаратов, длительной иммобилизацией, особенно при продолжительных методиках;

- оценить возможность проведения методов ЗПТ: наличие специальной аппаратуры, обученного персонала и расходных материалов.

Одними из основных нерешенных вопросов остаются сроки и показатели, на которые необходимо ориентироваться при начале ЗПТ у пациентов с ОПП. Теоретически более раннее начало ЗПТ должно препятствовать прогрессированию органных нарушений, связанных с почечной дисфункцией. В мета-анализе [180] отмечалось лучшее восстановление почечной функции, сни-

жение длительности пребывания в ОРИТ, снижение 28-дневной летальности. В 2015 и 2016 годах опубликованы результаты трех больших РКИ, посвященные срокам начала ЗПТ. В Канадском исследовании в группе «раннего начала» [181] ЗПТ начинали проводить в течение 12 ч от момента включения (двукратное увеличение SCr, снижение диуреза менее 6 мл/кг за 12 ч, уровень NGAL выше 400 нг/мл.). Госпитальная летальность составила 33 % в группе «раннего начала» и 37 % – «позднего», $p=0,74$. Улучшение выживаемости при «раннем начале ЗПТ» выявлено в РКИ, проведенном в Германии [182], 90-дневная летальность была 39,3 и 54,7 % соответственно. В третьем исследовании [183] группа «раннего начала» должна была включать пациентов с 3 стадией ОПП, а «позднего» – с уровнем мочевины выше 40 ммоль/л, выраженной гипергидратацией, олигоурией более 72 ч. Тем не менее, в обеих группах отмечались сходные средние показатели SCr – 287,3 и 282,8 мкмоль/л, олигоурия или анурия была у 65 и 62 % пациентов соответственно. Летальность в обеих группах также достоверно не отличалась и составила 48,5 и 49 %. Мета-анализ [184] (9 РКИ) показал отсутствие достоверных отличий в летальности при сравнении сроков начала ЗПТ, но при оценке SCr перед началом ЗПТ в группе «раннего начала» средние значения различных РКИ составляли от 150 до 654 мкмоль/л и от 159 до 920 мкмоль/л в группе «позднего начала», что показывает отсутствие четких общепризнанных критериев сроков начала ЗПТ, связанного с тяжестью почечной дисфункции, и низкое методологическое качество исследования.

Значения показателей почечной функции и органной дисфункции, используемые в повседневной клинической практике для принятия решения о начале ЗПТ, представлены в работе E. Clark и соавт. [185]. Среди 119 пациентов, требовавших проведение ЗПТ, у 54 % был септический шок, уровень SCr составил 322 мкмоль/л, оценка тяжести органной дисфункции по шкале SOFA – 13,4 балла, pH 7,25, K^+ 4,6 ммоль/л, у 64 % была диагностирована 3 стадия ОПП. Медиана времени от момента поступления в ОРИТ и начала ЗПТ составляла 1 сут.

От момента принятия решения о начале ЗПТ требуется некоторое время для катеризации одной из центральных вен пациента двухпросветным диализным катетером, выполнения рентгенологического контроля органов грудной клетки после его установки, подготовки диализной и следящей аппаратуры к работе. По мнению экспертов ADQI,

при правильной организации работы это время не должно быть больше 3 ч [186]. В случаях выполнения процедур ЗПТ по жизненным показаниям (гиперкалиемия с нарушением ритма, отек легких) время должно быть уменьшено.

Противопоказания для заместительной почечной терапии:

- продолжающееся кровотечение;
- агонирующее состояние пациента.
- Рекомендуется использовать методы ЗПТ, исходя из конкретной клинической ситуации с возможностью смены метода по мере изменения состояния пациента и динамики почечного повреждения [179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: три мета-анализа не выявили достоверных отличий по показателям выживаемости, длительности госпитализации при сравнении ПЗПТ и ИГД [187–189]. Мета-анализ D.M. Nash и соавт. [190] при анализе ПЗПТ, ИГД и гибридных методик не выявил достоверных различий в летальности и восстановлении почечной функции. Необходимо отметить, что в Кокрейновском мета-анализе [189] преимуществом ПЗПТ являются большая гемодинамическая стабильность, снижение потребности в вазопрессорной поддержке. При применении ПЗПТ отмечаются плавная коррекция нарушений внутрисосудистого объема, состава крови и тканевых жидкостей, меньшее влияние на величину внутричерепного давления, большая мобильность аппаратов (нет необходимости в системе водоподготовки) (табл. 33).

Недостатками ПЗПТ являются высокая стоимость проведения процедуры, более низкий клиренс уремических токсинов, применение более значимых доз системных антикоагулянтов в сравнении с ИГД, длительная иммобилизация пациентов. ИГД предпочтительнее для элиминации низкомолекулярных веществ в случае коррекции критической гиперкалиемии, острых экзогенных отравлениях [186]. Тем не менее фармакоэкономические исследования показывают суммарное снижение медицинских и немедицинских затрат в долгосрочном периоде при использовании продолжительных методик. Опубликованный в 2015 году мета-анализ [191], сравнивающий применение ежедневного SLED и ПЗПТ, обнаружил отсутствие достоверных различий в летальности при анализе результатов 7 РКИ и показателе выживаемости в 10 наблюдательных исследованиях. Не было достоверного различия между этими

двумя режимами ЗПТ в восстановлении почечной функции, удалении жидкости, длительности нахождения в реанимации.

Мета-анализ, оценивающий отдаленные результаты лечения ОПП при сравнении ПЗПТ и ИГД [192], на основании 23 исследований (7 РКИ) выявлено, что у пациентов, получавших ИГД в качестве ЗПТ, чаще развивается ХБП, требующая проведения программного гемодиализа. В опубликованной в 2016 году работе американских авторов [193] отмечено лучшее восстановление почечной функции на 90-й день при применении ПЗПТ (66,6% ИГД и 75,4% ПЗПТ, $p=0,02$) и отсутствие достоверных отличий между методами на 365-й день (54,1 и 59,6% соответственно $p=0,17$). Мета-анализ 2017 года Schoenfelder и соавт. при анализе 49 исследований выявили более высокое восстановление функции почек на 11% у пациентов, изначально получавших ПЗПТ по сравнению с ИГД [194].

При выборе режима продолжительных гемофильтрации или гемодиализа, либо гемодиализа продолжительного необходимо отметить следующее. Опубликованный в 2012 г. мета-анализ [195] не выявил улучшения выживаемости пациентов, потребности в ЗПТ при сравнении продолжительного гемодиализа и гемофильтрации. Не было обнаружено достоверных отличий между группами через 72 ч от начала ПЗПТ при сравнении тяжести органной дисфункции, вазопрессорной поддержки. Гемофильтрация и гемодиализация сопровождались более коротким «временем жизни» гемофильтра по сравнению с продолжительным гемодиализом (в среднем на 7,3 и 5,4 ч, соответственно), даже при использовании режима преддилюции. Не было достоверных различий между группами по клиренсу низкомолекулярных веществ, в то же время при гемофильтрации достоверно выше клиренс среднемолекулярных веществ, таких как ванкомицин (1,8 кДа) – на 18%, β 2-микроглобулин (11,8 кДа) – на 94%, IL-1ra (16–18 кДа) – на 77%.

Таким образом, если ОПП не связано с системным воспалением, методом выбора режима ПЗПТ может быть продолжительный гемодиализ, в то же время пациентам с ОПП на фоне сепсиса, септического шока, тяжелого острого панкреатита, ожогов, тяжелой сочетанной травмы, вероятно, показано применение продолжительной гемодиализации или гемофильтрации.

У пациентов с 1–2 стадией ОПП при наличии острых заболеваний и состояний (рабдомиолиз, гемолиз, парапротеинемические гемобластозы и

Таблица 33 / Table 33

**Преимущества и недостатки методов заместительной почечной терапии [11, с изменениями]
Advantages and disadvantages of renal replacement therapy methods [11, with the changes]**

Методы ЗПТ	Преимущества	Недостатки	Проблемы
Интермиттирующий гемодиализ	Краткий период лечения (возможность проведения диагностических и лечебных процедур)	Усугубление нестабильности гемодинамики, особенно при значительной ультрафильтрации	Нельзя использовать при внутрисерепной гипертензии, нестабильной гемодинамике
	Меньше доза антикоагулянтов (снижен риск кровотечения)	Необходимость периодического контроля за водно-электролитным балансом и КЩС	
	Быстрое и высокоэффективное удаление низкомолекулярных водорастворимых веществ (коррекция гиперкалиемии)	Технические навыки (обученный персонал) и инфраструктура. Наличие системы водоподготовки, проведенные магистрали для подведения очищенной воды к аппаратам	Быстрое изменение состава плазмы крови (концентрации мочевины, электролитов, pH) может привести к развитию дисэквилибриум синдрома и нарушениям ритма сердца
	Гибкость применения (возможность индивидуального подбора состава диализата/субституата), возможность приготовления растворов on-line	Поддержание АИП и системы водоподготовки в рабочем состоянии (промывка и дезинфекция)	
	Экономичность	Потенциально больший риск развития ХБП, требующей ГД	
	Лучше элиминируют низкомолекулярные (диализируемые) токсины		
	Меньшая иммобилизация пациента		
Продленная заместительная почечная терапия	Лучшая гемодинамическая переносимость, более высокие шансы восстановления функции почек	Постоянная системная (гепарин) антикоагуляция (повышенный риск кровотечения и тромбирования фильтра) или региональная цитратная антикоагуляция (тринатрия цитрат)	Необходима продолжительная иммобилизация пациента
	Большая мобильность аппаратов, нет необходимости в системе водоподготовки	Время простоя может снизить эффективность	
	Постоянный контроль водно- электролитного баланса и КЩС (за 24-часовой сеанс)	Иммобилизация пациента	
	Возможность адекватной нутритивной поддержке	Высокая стоимость лечения	
	Лучшая коррекция уремии при выраженном гиперкатаболизме	Менее эффективен в отличие от ИГД при гиперкалиемии	
		Риск гипотермии	
	Простота использования	Технические навыки (обученный персонал) и инфраструктура. Наличие системы водоподготовки, проведенные магистрали для подведения очищенной воды к аппаратам (при выполнении на АИП)	
Гибридные методики	Хорошая гибкость применения (по 8–14 ч или более)	Гипофосфатемия	
	Хорошие возможности для активизации пациентов	Гипотермия	
	Стабильная гемодинамика		
	Относительно низкая потребность в антикоагуляции		
	Экономичность (при выполнении на АИП)		

др.), при которых в крови циркулируют продукты эндогенного происхождения, которые могут способствовать дальнейшему прогрессированию ОПП (миоглобин, свободный гемоглобин, паропроотеины, аутоантитела и др.), применяются методы экстракорпоральной гемокоррекции, направленные на элиминацию данных веществ (плазмаобмен, каскадная или селективная плазмофильтрация и др.). В ряде случаев при сепсисе, септическом шоке, тяжелом остром панкреатите, остром респираторном дистресс-синдроме, кардиохирургических вмешательствах, тяжелой сочетанной травме, гепаторенальном синдроме применение ЗПТ возможно на I стадии ОПП по «внепочечным показаниям» для коррекции водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, системного воспаления, гиперкатаболизма, тяжелых нарушений терморегуляции [116].

Преддилюция или постдилюция

Процесс конвекции с удалением молекул свыше 500 Да во время выполнения процедур гемофильтрации (гемодиализа) осуществляется за счет применения сбалансированного раствора электролитов, которое можно осуществлять до (преддилюция) или после массообменного устройства (постдилюция). При преддилюции снижается эффективность удаления низкомолекулярных веществ за счет уменьшения градиента концентрации в результате разведения крови перед массообменным устройством, но несколько увеличивается удаление среднемолекулярных веществ [196]. Более низкая гемоконцентрация внутри массообменного устройства снижает риск тромбообразования и удлиняет время его жизни. Применение постдилюции обеспечивает лучший клиренс креатинина/мочевины при ГФ (ГДФ), так как в этом случае клиренс равен скорости удаления эффлюента [197]. Современные аппараты для «ПЗПТ и экстракорпоральной гемокоррекции» в режиме ГФ (ГДФ) могут выполнять пре- и постдилюцию одновременно. Выбор процентного соотношения пре- и постдилюции подбирается индивидуально, учитывая риск развития кровотечения, когда предпочтительней использовать метод преддилюции.

- Рекомендуется использовать бикарбонат в качестве буфера в диализате и применять бикарбонатные замещающие растворы для ПЗПТ у пациентов с ОПП, циркуляторным шоком, а также у пациентов с ОПП и печеночной недостаточностью и/или лактат-ацидозом [198].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: при ПЗПТ необходимо обязательное использование сбалансированных электролитных растворов для того, чтобы полностью или частично компенсировать объем удаленного фильтрата. В настоящее время для ПЗПТ обычно используют двухкомпонентные бикарбонатные растворы для замещения удаляемого фильтрата и в качестве диализата. В 2015 году опубликованы Кокрейновский обзор и мета-анализ [198], сравнивающие применение лактатного и бикарбонатного буфера при использовании гемофильтрации или гемодиализа у пациентов с ОПП. При сравнении групп не было выявлено различий в летальности, уровне бикарбоната, pH, креатинина, электролитов в плазме крови. При использовании бикарбонатного буфера отмечался выше уровень среднего артериального давления, реже – эпизоды гипотонии.

При проведении регионарной цитратной антикоагуляции у ряда аппаратов для ПЗПТ используется безкальциевый замещающий раствор.

- При проведении интермиттирующего гемодиализа следует стремиться к достижению Kt/V за одну процедуру $\geq 1,2$ или $>3,9$ за неделю; если по тем или иным причинам достижение такой дозы диализа невозможно, то следует увеличить частоту или время выполнения процедур.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

- Продленные процедуры следует рассматривать как предпочтительные в сравнении с интермиттирующими методами в случаях нестабильной гемодинамики, острого церебрального повреждения, декомпенсированных нарушений обмена веществ, выраженного гиперкатаболизма, ОПП при фульминантной печеночной недостаточности и прогрессирующей полиорганной недостаточности.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: наиболее распространенными и зарекомендовавшими себя в клинической практике методами являются интермиттирующий гемодиализ и продленные процедуры ЗПТ. Существующие данные не позволяют считать, что какая-либо из этих процедур имеет преимущество в терминах снижения летальности и скорости восстановления функции почек. Также нет убедительных данных о том, что интенсификация гемодиализа (увеличение КТ/V одиночной процедуры или частоты процедур) или интенсификация продолжительной процедуры (>20 – 25 мл/кг/ч) приводят к улучшению клинических ис-

ходов ОПП, включая выживаемость (за исключением сепсиса). Сравнение результатов применения продленных и интермиттирующих методов у пациентов с ОПП производилось неоднократно [199]. В 2007 г. опубликованы результаты мета-анализа 15 РКИ, включивших в общей сложности 1550 больных, в соответствии с которыми не выявлено достоверных различий между продленной и интермиттирующей методикой в отношении внутрибольничной летальности и сроков восстановления функции почек [193]. Данный вывод подтвержден еще несколькими мета-анализами [200–202]. Мета-анализ 23 исследований (из них 7 РКИ) первоначально позволил сделать вывод о том, что у пациентов, получавших лечение интермиттирующими методиками, зависимость от диализа сохраняется дольше, однако после того как анализ был ограничен только РКИ, различие оказалось статистически недостоверным [196].

- Режимы и техника выполнения отдельной процедуры или серии процедур ЗПТ должны быть индивидуализированы и направлены на обеспечение необходимого контроля и ликвидации ведущих осложнений ОПП.

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 2).**

- Диализаторы должны быть с биосовместимой синтетической мембраной, адекватной площади, и с удовлетворительными клиренсовыми характеристиками; повторное использование диализаторов не допускается.

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 2).**

- Для проведения интермиттирующих процедур ЗПТ диализирующий раствор следует готовить из набора сухих солей или жидкого концентрата фабричного изготовления и контролировать на содержание пирогенов.

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 2).**

- Оптимальным способом является использование бикарбонатного картриджа для приготовления раствора «В» в режиме он-лайн в сочетании с жидким концентратом «А» фабричного изготовления.

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 2).**

Комментарии: в большинстве случаев при острой дисфункции почек требуется экстренно удалить избыток жидкости и некоторых ионов. Для этой цели достаточно проведения стандартного интермиттирующего ежедневного гемодиализа. Целесообразность применения интермит-

тирующего гемодиализа определяется так же и экономическими факторами [203–205].

Первую процедуру интермиттирующего гемодиализа рекомендуется проводить не более 1,0–1,5 ч, если состояние больного не требует иного. В дальнейшем длительность ежедневных сеансов гемодиализа постепенно (под контролем состояния пациента и концентрации азотистых метаболитов и электролитов) увеличивают до 3,0–4,0 ч, а величину КТ/V доводят до $\geq 1,2$.

Скорость потока диализата рекомендуется не ниже 500 мл/мин, температура диализирующего раствора 36–37° С. Снижение температуры диализирующего раствора допустимо с целью предотвращения развития интрадиализной гипотензии. Скорость кровотока при доступе через центральный венозный катетер в среднем должна составлять 250–300 мл/мин и подбирается индивидуально в соответствии с состоянием гемодинамики больного. При концентрации мочевины в сыворотке крови более 40 ммоль/л рекомендуется во избежание дисэквилибриум-синдрома длительность процедуры и скорость кровотока уменьшить таким образом, чтобы получить URR (urea reduction ratio – степень снижения концентрации мочевины) около 40 %.

Недостаточная эффективность диализа может быть связана с рециркуляцией крови в катетере (чаще при бедренном доступе). Сопутствующая инфузионная терапия снижает уровень мочевины за счет разведения крови и также может уменьшать эффективность диализа. При недостаточной эффективности диализа вследствие любых причин рекомендуется проводить два коротких сеанса интермиттирующего диализа в течение суток либо переходить на постоянные (продолжительные) или продленные (гибридные) процедуры.

Техническое обеспечение гемодиализной процедуры требует строгого соблюдения имеющихся нормативов, включая ГОСТ РФ на воду для гемодиализа. Следует помнить, что качество солей, используемых для приготовления концентрированных диализирующих растворов, выше существующих в РФ требований фармакопей, в связи с чем необходимо применять наборы сухих солей или жидкие диализные концентраты фабричного изготовления.

Замещающие растворы при гемодиализации должны быть апиrogenны. Могут использоваться как готовые растворы в фабричной упаковке, так и растворы, приготовленные в режиме он-лайн. В последнем случае особо высокие требования предъявляются к качеству воды, солей и

диализному оборудованию в соответствии с технической документацией производителя.

Продленные процедуры позволяют несколько более эффективно удалять вещества, молекулярной массой более 10 кДа, они более физиологичны в отношении коррекции нарушений гомеостаза и волемического статуса, наиболее безопасны при нестабильной гемодинамике, однако требуют больших доз антикоагулянтов, постоянного контроля со стороны медперсонала, имеют более высокую стоимость процедуры [206].

При продленных процедурах рекомендуемая скорость перфузии субституата составляет 20–25 мл/кг/ч; при этом следует учитывать, что на практике реальная скорость оказывается, как правило, меньше назначенной на 20–25 %.

Есть данные на небольших группах сравнения о том, что при одинаковой эффективности артериовенозной и веновенозной гемодиализации последняя при одинаковой эффективности имела меньшее число осложнений сосудистого доступа [207].

Перитонеальный диализ (ПД) не уступает другим методам ЗПТ по показателям риска смертности, инфекционных осложнений, восстановления функции почек и коррекции ацидоза, однако эффективность ПД в отношении удаления жидкости и величины недельного Kt/V ниже [208]. Применение ПД не показано в случае метаболического ацидоза с высоким анионным интервалом. Этот вид ацидоза развивается вследствие повышения в кровотоке количества органических (метаболических) кислот: молочной кислоты (гипоксия, шок, сепсис, отравление окисью углерода, печеночная недостаточность), мочевой кислоты, кетоновых тел (ацетоуксусной, β -оксимасляной кислот, ацетона при диабетическом и алкогольном кетоацидозе, кетоацидозе при голодании), некоторых препаратов и токсинов (адреналин, салицилаты, метанол, толуол, этиленгликоль, параальдегид, передозировка нитропруссидом натрия), анионов органических кислот (фосфорной, лимонной, уксусной) при уремии. В этих случаях показано применение гемодиализа.

ПД, особенно в режиме автоматизированного ПД, является альтернативой продленным методикам ЗПТ у пациентов с нестабильной гемодинамикой [209].

- При ОПП, обусловленном цилиндрической нефропатией при множественной миеломе, рекомендуется проводить ЗПТ с применением высокопроницаемых мембран (highcut-off membrane) или методом SUPRA-HFR (haemodiafiltration with

ultrafiltrate regeneration by adsorption on resin), что позволяет удалить свободные легкие цепи из организма и снизить токсическое действие парапротеина на ткани и органы, способствуя повышению эффективности химиотерапевтического лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: проведены два крупных рандомизированных исследования, посвященных оценке эффективности применения высокопроницаемых мембран в отношении удаления свободных легких цепей и почечного прогноза при цилиндрической нефропатии, продемонстрировавших противоречивые результаты. В мультицентровом исследовании EuLITE [210] в качестве первичной конечной точки оценивали достижение независимости от диализа по истечении трех месяцев ЗПТ (high cut-off гемодиализ против высокопоточного гемодиализа) в комбинации с химиотерапией. Значимых отличий для этой первичной конечной точки получено не было, как и во втором исследовании MYRE [211]. Однако исследование MYRE показало преимущество high cut-off методики при анализе вторичных конечных точек: независимость от ЗПТ спустя 6 и 12 мес. Кроме того, была продемонстрирована эффективность гемодиализа с применением высокопроницаемых мембран в достижении гематологического ответа спустя 6 и 12 мес. В отношении эффективности методики SUPRA-HFR крупных рандомизированных исследований на настоящий момент нет. Высокая эффективность этого метода в лечении ОПП, ассоциированного с множественной миеломой, в сочетании с химиотерапией показана в серии обсервационных исследований [212–214].

- При отсутствии возможности применения высокопроницаемых (high cut-off) мембран и метода SUPRA-HFR больным с ОПП, обусловленном цилиндрической нефропатией при множественной миеломе, показано проведение плазмаобмена.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

- Плазмаобмен показан в тех случаях, когда развитие ОПП связано с циркуляцией в кровотоке высокомолекулярных веществ или белковосвязанных токсинов.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: восстановление функции почек у больных с ОПП, обусловленном цилиндрической нефропатией при множественной миеломе, напрямую зависит от эффективности снижения

содержания легких цепей в крови [215]. Плазмаобмен является общепризнанным методом удаления высокомолекулярных веществ из циркуляции. Несмотря на противоречивость результатов применения плазмаобмена у больных с ОПП, обусловленном множественной миеломой, недавнее исследование показало, что сочетание терапии бортезомибом и плазмаобменом приводит к быстрейшему восстановлению функции почек и улучшает выживаемость у этой группы больных при условии проведения трех и более сеансов плазмафереза [216].

Проведение плазмаобмена целесообразно также у пациентов с 1–2 стадией ОПП при развитии таких состояний, при которых в крови циркулируют продукты эндогенного происхождения, которые могут способствовать дальнейшему прогрессированию ОПП и которые не удаляются эффективно методами ЗПТ (миоглобин, гемоглобин, протеолитические ферменты, эндотоксин, парапротеины, аутоантитела, белок-связанные токсины и др.). К таким состояниям относят сепсис, рабдомиолиз, гемолитико-уремический синдром, печеночную недостаточность, HELLP-синдром, острый панкреатит, парапротеинемические гемобластозы, васкулиты и др.).

- У больных с ОПП, требующей проведения ЗПТ, необходим дифференцированный индивидуализированный подход к проведению антикоагулянтной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

- У больных с ОПП, требующей проведения ЗПТ, при решении вопроса о характере антикоагулянтной терапии не рекомендуется использовать шкалы оценки риска кровотечений HAS-BLED, CRUSADE, ATRIA.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

- У пациентов с низким или средним риском кровотечения, нарушениями коагуляции, не получающих системные антикоагулянты при проведении интермиттирующей ЗПТ, рекомендуется использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 1).

Комментарии: низкомолекулярный и нефракционированный гепарин одинаково безопасны в отношении риска кровотечения и эффективны в отношении тромбоза экстракорпорального контура [217]. Однако необходимо помнить о том, что элиминация низкомолекулярных гепаринов осу-

ществляется преимущественно почками. В связи с этим при ОПП возможна кумуляция препарата, что увеличивает риск кровотечения. Поэтому дозы препаратов при интермиттирующем гемодиализе следует подбирать индивидуально в зависимости от наличия/отсутствия нарушений коагуляции и/или риска кровотечений. Применение низкомолекулярного гепарина оправдано из-за низкого риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, а также отдаленных побочных эффектов (дислипидемия, остеопороз, гиперальдостеронизм) [218].

При использовании нефракционированного гепарина дозу титруют до достижения целевого активированного частичного тромбопластинового времени 60 с.

У пациентов с тромбоцитопенией, увеличением протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени, обусловленными основным заболеванием (например печеночной недостаточностью) или дилуционной коагулопатией, дополнительная антикоагулянтная терапия при ЗПТ не имеет преимуществ [219, 220].

- У пациентов с низким или средним риском кровотечения при проведении интермиттирующей ЗПТ рекомендуется использовать цитратсодержащий диализирующий раствор.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: применение цитратсодержащего диализирующего раствора позволяет уменьшить риск тромбирования экстракорпорального контура при использовании минимальных доз гепарина и одновременно увеличить эффективность ГД за счет уменьшения тромбообразования в диализаторе, не оказывая при этом влияния на состояние системной коагуляции и не требуя мониторинга кальциемии [221–223]. Показана также большая стабильность гемодинамики при использовании цитратсодержащего диализирующего раствора по сравнению с ацетатсодержащим [224]. Эффективность и безопасность цитратсодержащего диализирующего раствора установлены в том числе и в педиатрической практике у детей с ОПП [225].

- У пациентов с высоким риском кровотечения, не получающих системную антикоагулянтную терапию, рекомендуется использовать регионарную цитратную антикоагуляцию (при отсутствии противопоказаний для введения цитрата) или регионарную антикоагуляцию нефракционированным гепарином с нейтрализацией протамином.

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 2).**

Комментарии: антикоагулянтное действие цитрата натрия заключается в образовании комплекса с ионизированным кальцием и, таким образом, прерывания коагуляционного каскада. Часть цитрата потребляется в экстракорпоральном контуре. Цитрат, попадающий в системную циркуляцию, быстро метаболизируется в печени, мышцах и почках с высвобождением кальция и образованием бикарбоната. Метаболизм цитрата замедляется при нарушении окислительно-восстановительных процессов в организме (шок, острая кровопотеря, гипотермия и др.). Экстракорпоральные потери кальция необходимо компенсировать дополнительно инфузиями растворов кальция.

При проведении процедуры ЗПТ дозу цитрата титруют до достижения уровня ионизированного кальция после диализатора менее 1,2 мг/дл (0,3 ммоль/л). Нормальный уровень ионизированного кальция (0,9–1,2 ммоль/л) в крови пациента поддерживается введением препаратов кальция микроструйно дозатором через отдельный центральный венозный доступ [221].

- ЗПТ следует продолжать до тех пор, пока не произойдет восстановление функций органа до уровня, обеспечивающего достаточное водовыделение, азотистый и электролитный баланс, поддержание кислотно-основного состояния, что устанавливается индивидуально.

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 2).**

Комментарии: в качестве ориентировочных критериев для принятия решения о прекращении процедур ЗПТ можно использовать следующие показатели:

- диурез более 0,5 мл/кг/ч при суточной потребности в петлевых диуретиках не более 200 мг/сут и центральное венозное давление не выше 15 мм вод. ст.;

- концентрация калия в сыворотке крови не выше 5,6 ммоль/л;

- отсутствие тяжелого метаболического ацидоза (SB более 15 ммоль/л без инфузий бикарбоната натрия);

- концентрация мочевины в сыворотке крови перед началом очередного сеанса гемодиализа менее 20 ммоль/л.

- Целесообразно начинать проведение ЗПТ пациентам с ОПП через стандартный нетуннелированный центральный венозный двухпросветный катетер, нежели использовать в качестве первого

доступа туннельный манжеточный («перманентный») катетер.

**Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств – 2).**

Комментарии: в двух крупных рандомизированных исследованиях средняя продолжительность ЗПТ при ОПП составила около 12–13 дней [226, 227], что показывает отсутствие необходимости в установке долговременного туннельного манжеточного катетера. Таким образом, обоснованной является установка «перманентного» катетера в качестве первого доступа лишь тем больным, которым показана длительная ЗПТ, или восстановление функции почек маловероятно. Нет обоснованных рекомендаций по оптимальным срокам замены нетуннельных безманжеточных катетеров на более постоянный доступ. При выборе оптимального срока необходимо учитывать повышенный риск инфекционных осложнений, ассоциированных с использованием стандартных катетеров, а также практические вопросы, связанные с более трудоемкой установкой туннельного катетера. С точки зрения обеспечения адекватного потока крови (3–5 мл/кг/мин) кратковременным нетуннелированным двухпросветным катетером для диализа, преимуществами обладают катетеры с так называемой Cycle-C или почкообразной формой (KidneyShape) просвета: отсутствие острых углов снижает турбулентные потоки крови, которые способствуют тромбообразованию; более широкий по сравнению с венозным артериальный просвет позволяет компенсировать уменьшение его диаметра вследствие разницы давления потоков крови [228]. Преимущественной формой конечной части кратковременного катетера для проведения ЗПТ является так называемая форма типа «дробовик» («shotgun») – она обеспечивает наименьшую рециркуляцию крови [229]. Наружный диаметр может варьировать от 11 до 16 F; при этом чем больше диаметр катетера, тем меньше риск нарушений кровотока по катетеру. Для проведения продленных методик ЗПТ диаметр катетера 11–12 F достаточен вследствие низких потоков крови (100–150 мл/мин), в то время как для проведения интермиттирующей ЗПТ с более высокой объемной скоростью кровотока необходима установка катетера большего диаметра. Постоянные процедуры ЗПТ с использованием экстракорпорального удаления углекислоты, проводимые с использованием высоких потоков крови 400–500 мл/мин, требуют установки катетеров с диаметром 14–16 F [232]. Для обеспечения адекватного кровотока и снижения риска рециркуля-

ции конечная часть катетера должна находиться в крупной вене. Это означает, что оптимальная длина катетера при установке в правую внутреннюю яремную вену составляет 15 см, в левую внутреннюю яремную вену – 20 см, в бедренную вену – 25 см, в подключичную вену справа – 15–20 см, слева – 20 см [230].

• При выборе точки для имплантации диализного катетера следует выбирать вены в следующем порядке:

- в первую очередь правая яремная вена;
- во вторую очередь бедренная вена;
- в третью очередь левая яремная вена;
- в последнюю – подключичная вена с доминантной стороны.

Уровень убедительности рекомендаций– В (уровень достоверности доказательств– 2).

Комментарии: в клинических практических рекомендациях KDOQI не рекомендуется использовать подключичную вену в качестве доступа для проведения ЗПТ [231, 232] из-за высокого риска развития стеноза центральных вен, что может поставить под угрозу формирование постоянного сосудистого доступа в будущем. Воздействие катетера на сосудистую стенку рассматривают как основную причину, приводящую к катетер-ассоциированному тромбозу и стенозу. Катетеры, имплантированные через правую внутреннюю яремную вену, проходят непосредственно в правую брахиоцефальную вену и верхнюю полую вену и, следовательно, меньше контактируют с сосудистой стенкой. Катетер, установленный в подключичной или левой яремной вене, с учетом анатомических особенностей сосудов изгибается один или несколько раз, что и объясняет большую частоту тромбозов и стенозов при катетеризации подключичной вены по сравнению с яремными [233, 234], а также катетеризации левой яремной вены по сравнению с правой [235, 236]. Таким образом, при выборе места имплантации диализного катетера у больных с ОПП катетеризацию подключичной вены следует рассматривать в последнюю очередь, особенно если восстановление функции почек маловероятно. В тех случаях, когда подключичная вена остается единственным доступом, предпочтение следует отдавать доминирующей руке, чтобы сохранить «нерабочую» руку для возможного формирования в последующем постоянного сосудистого доступа – артериовенозной фистулы.

Другая проблема, которую необходимо учитывать при выборе локализации сосудистого доступа, – нарушение функционирования катетера. По

данным проспективных исследований, наименьший срок функционирования был у бедренных катетеров [237, 238]. Нарушения функционирования более характерны для катетеризации левой, нежели чем для правой яремной вены [239]. Степень рециркуляции выше при катетеризации бедренных вен по сравнению с яремными или подключичными, особенно при использовании коротких бедренных катетеров [240]. Катетеризация бедренной вены существенно ограничивает подвижность больного, особенно при длительной ЗПТ, и ассоциирована с наиболее высоким риском инфекционных осложнений [241, 242].

Следует также учитывать возможность трансплантации почки: имплантация катетера в бедренную вену может способствовать развитию стеноза подвздошной вены, с которой анастомозируют почечную вену донорской почки [243].

Таким образом, правая яремная вена является оптимальным вариантом для установки диализного катетера. Катетеризация бедренных вен предпочтительнее левой яремной вены из-за более низкой частоты дисфункции, а подключичный доступ следует использовать только в крайнем случае. Однако с учетом индивидуальных особенностей пациента порядок данной последовательности может быть изменен.

Процесс установки катетера должен производиться в строгом соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами асептики и антисептики.

• Рекомендуется устанавливать центральный венозный катетер при помощи ультразвукового наведения.

Уровень убедительности рекомендаций– А (уровень достоверности доказательств–1).

Комментарии: до недавнего времени доступ к центральным венам осуществлялся по анатомическим ориентирам, что сопровождалось значительной частотой осложнений, в том числе и летальных. Наиболее частыми осложнениями катетеризации центральных вен являются: пункция артерии (0,5–6%), гематома (0,1–4,4%), гемоторакс (0,4–0,6%), пневмоторакс (0,1–3,1%); около 10–20% попыток заканчиваются неудачей [246]. Сравнительно большой диаметр диализных катетеров определяет более высокий риск при их установке. В двух мета-анализах показано, что по сравнению с ориентированием «вслепую» ультразвуковое наведение в режиме 2D повышает вероятность успешной установки катетера и снижает частоту осложнений, число попыток катетеризации и время, требующееся для этой процедуры.

Эти преимущества наиболее значительны при катетеризации яремной вены; в отношении катетеризации подключичных и бедренных вен они менее заметны [245, 246]. Мета-анализ нескольких крупных рандомизированных исследований подтвердил преимущества УЗИ-контроля [247].

- Рекомендуется после имплантации диализного катетера во внутренние яремные или подключичные вены проводить диагностическую рентгенографию органов грудной клетки с целью определения локализации катетера и предотвращения возможных осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций– В (уровень достоверности доказательств– 1).

Комментарии: безманжеточные диализные катетеры являются полужесткими. Расположение конечной части катетера в полости сердца повышает риск перфорации предсердия и тампонады перикарда. В то же время, необходимо избегать слишком высокого расположения катетера (особенно имплантированного через подключичные вены или левую яремную вену) в брахиоцефальной вене из-за тесного контакта между конечной частью катетера и сосудистой стенкой, что может привести к нарушению функции катетера и тромбозу [248, 249]. Правильное расположение окончания полужесткого диализного катетера – соустье верхней поллой вены и правого предсердия (кавальное-предсердное соустье), что обеспечивает наименьшую турбулентность и максимальную скорость кровотока в катетере [246]. Туннельные катетеры мягче и поэтому могут быть введены в правое предсердие, обеспечивая таким образом максимальную скорость кровотока [248, 249].

После имплантации необходимо выполнить рентгенографию органов грудной клетки, чтобы убедиться в правильном расположении катетера и исключить возможные осложнения. Альтернативным методом контроля правильного расположения катетера является эхокардиография.

- У пациентов с ОПП, требующей проведения ЗПТ, не рекомендуется использовать нанесение антибактериальных препаратов на кожу в месте установки кратковременного нетуннелированного катетера.

Уровень убедительности рекомендаций– С (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: внедрение комплекса санитарно-гигиенических мероприятий, в частности, усиления внимания к гигиене рук, применения максимальных барьерных мер до процедуры, обработки кожи хлоргексидином, выбора оптимального места установки катетера, позволя-

ет снизить частоту катетер-ассоциированной инфекции [230]. Не следует использовать диализные катетеры в качестве альтернативного сосудистого доступа, за исключением чрезвычайных обстоятельств [230]. Согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний США, Национальной Службы Здравоохранения и Американского Общества Инфекционистов, следует избегать нанесения мазей, содержащих антибиотиков, при уходе за ЦВК из-за повышенного риска развития грибковых инфекций и возникновения резистентности к антибиотикам [250].

- Не рекомендуется использовать антибактериальные замки для предотвращения катетер-ассоциированной инфекции в нетуннелированных диализных катетерах.

Уровень убедительности рекомендаций– С (уровень достоверности доказательств–2).

Комментарии: в рекомендациях Центров по контролю и профилактике заболеваний США, Национальной Службы Здравоохранения и Американского Общества Инфекционистов настоятельно не рекомендуется использовать в качестве рутинного метода антибактериальные замки из-за возможного развития грибковых инфекций, резистентности к антибиотикам и системной токсичности, за исключением больных с ограниченными возможностями венозного доступа и наличием в анамнезе катетер-ассоциированной инфекции сосудистого русла, а также больных с повышенным риском тяжелых осложнений катетер-ассоциированной инфекции [251–253].

Во избежание развития катетер-ассоциированных инфекционных осложнений рекомендовано удалять катетеры для проведения ЗПТ как можно раньше.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

- Реабилитационный период после перенесенного ОПП занимает промежуток времени от 7 до 90 сут и соответствует понятию острой болезни почек.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

- Рекомендуется устанавливать стадию в соответствии с существующими рекомендациями (см. табл. 5. Классификация острой болезни почек в I части).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

- У пациентов с ОПП, которые получали ЗПТ, реабилитационный период рекомендуется датировать спустя 14 сут после отмены ЗПТ в случае стабильной остаточной функции почек.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

Комментарии: данные рекомендации разработаны на основании консенсуса рабочей группы специалистов реаниматологов и нефрологов ADQI (Acute Disease Quality Initiative) [8]. Отсутствие полного восстановления функции почек после ОПП является важным фактором формирования и прогрессирования ХБП. В первую очередь это относится к пациентам, у которых имелись показания для проведения ЗПТ. В популяционных исследованиях продемонстрировано, что ОПП 3 стадии наблюдается с частотой от 4,2 до 13,4 случаев на 100 000 населения [254, 255]. ОПП является независимым фактором риска развития ХБП [256, 257]. Остается неясным, в какой мере связь между ОПП и неблагоприятными исходами обусловлена развитием острой дисфункции почек как таковой, развитием ХБП *de novo* или прогрессированием не диагностированной ранее ХБП. Тем не менее, учитывая временные критерии определения ХБП, через 3 мес после эпизода ОПП следует говорить уже не об острой, а о хронической болезни почек. Соответственно, следует различать два понятия: «реабилитация при ОПП» и «реабилитация при ОБП». Выше отмечалось, что основной практический критерий дифференциальной диагностики между этими состояниями – временной. Соответственно, основная задача реабилитации при ОПП – профилактика развития ОБП, а основная задача при ОБП – профилактика развития ХБП. Механизмы формирования нефросклероза универсальны, в связи с чем реабилитационные мероприятия при ОПП и ОБП для практического врача практически одинаковы. Кроме того, период ОБП наиболее опасен в плане рецидива ОПП. Поэтому для удобства пользователя в данном разделе Рекомендаций мы будем использовать один термин – «Реабилитационные мероприятия при ОПП».

- Пациентам, перенесшим эпизод ОПП (в особенности при наличии факторов риска или существующей ХБП), после выписки из стационара необходима консультация нефролога с целью подбора лекарственной терапии. Рекомендуются следующие изменения стиля жизни: отказ от курения, употребления любого алкоголя, нормализация массы тела, ограничение потребления поваренной соли.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

Комментарии: в перечень факторов риска развития ОПП входят некоторые особенности стиля жизни, климатические условия, эпидобстановка

и т.п. Следовательно, риск развития повторного ОПП у пациента в амбулаторных условиях без коррекции этих факторов останется, как минимум, таким же, как и до госпитализации. Тщательный анализ пищевых (включая питьевые) привычек, спектра лекарственного обеспечения коморбидных состояний, таких факторов, как курение, употребление алкогольных напитков и энергетиков, позволит выделить возможные модифицируемые факторы риска ОПП и ХБП. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что курение является дозозависимым фактором риска снижения СКФ как у мужчин, так и у женщин [258, 259]. Наиболее ярко этот неблагоприятный эффект проявляется среди курящих с повышенным АД [260].

Избыточная масса тела (ИМТ > 25 кг/м²) даже у практически здоровых лиц моложе 40 лет ассоциируется с нарастанием риска развития ХБП [21]. Показано, что гемодинамические изменения в почках (нарастание СКФ и фильтрационной фракции) отмечаются у молодых здоровых людей с ИМТ ≥ 25 кг/м² при высоком потреблении соли [262]. Поэтому пациентам с ХБП и(или) лицам с факторами риска ХБП, имеющим избыточную массу тела, должны быть даны рекомендации по коррекции массы тела (поддержание индекса массы тела в пределах 20–25 кг/м²). Высокий уровень поступления хлорида натрия с пищей ассоциирован с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нарушением внутрипочечной гемодинамики. Заслуживающих серьезного внимания исследований о влиянии потребления хлорида натрия на скорость восстановления функций почек после ОПП пока не проводилось. Исходя из собственного опыта, мы рекомендуем ограничить прием натрия хлорида 2,4 г/сут, что соответствует 5,0 г поваренной соли.

Не менее значимым в профилактике ХБП является ограничение потребления алкоголя. Исследования, посвященные этой теме, противоречивы. Известно, что хроническая алкогольная интоксикация способствует, с одной стороны, непосредственному повреждению всех структур нефрона, а с другой – вызывает различные дисметаболические нарушения, ускоряющие процессы фиброгенеза [263]. Вместе с тем, ряд авторов утверждают, что умеренное потребление красного вина может улучшать функцию почек. Активация оксидативного стресса является одним из важных этапов фиброгенеза [264, 265]. Потребление красного вина, содержащего антиоксидант ресвератрол, в дозе не более 140 г в неделю в пересчете на чи-

стый этанол может способствовать нейтрализации активных форм кислорода и, таким образом, оказывать протективное действие [266].

Единого взгляда на использование алкоголя при заболеваниях почек в настоящее время нет, но мы придерживаемся той точки зрения, что в период реабилитации любое, даже потенциально токсическое, влияние на структурные элементы нефрона может оказаться прогностически неблагоприятным. В связи с этим мы не считаем возможным рекомендовать употребление алкоголя любого вида больным после ОПП.

• При выборе лекарственного препарата и его дозировании нужно учитывать стадию ОПП/ОБП (см. табл. 4, 5 в I части).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

Комментарий: при выборе режима лечения необходимо учитывать следующие факторы (табл. 34):

- путь экскреции (почечный или внепочечный): предпочтение отдается препаратам с внепочечным путем экскреции;
- потенциальная нефротоксичность;
- влияние стадии ОПП/ОБП на почечный и внепочечный метаболизм лекарственного препарата;
- наличие подходящих альтернатив.

В идеале следует избегать применения потенциально нефротоксичных препаратов или комбинаций. При отсутствии альтернативы необходимо приложить усилия для смягчения возможных не-

фротоксических эффектов: расширить питьевой режим, избегать полипрагмазии.

• Рекомендуется постепенное увеличение интенсивности и продолжительности тренирующих физических нагрузок до уровня, соответствующего рекомендациям для практически здорового человека.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

Комментарий: вопросы физической реабилитации после ОПП пока недостаточно отражены в научной литературе. Исходя из собственного опыта работы с больными данного профиля, после выписки из стационара мы рекомендуем следующую этапность увеличения физических нагрузок [267]:

1 мес ОБП: тренировочная ходьба на расстояние от 500 до 1000 м с темпом до 70 шагов в 1 мин. Максимальная частота сердечных сокращений 100–120 в 1 мин. Продолжительность пика до 3–5 мин 2–3 раза в день. В домашних условиях лечебная гимнастика с выполнением аэробных упражнений длительностью до 20 мин.

2 мес ОБП: тренировочная ходьба на расстояние от 1000 до 1500 м с темпом 80–100 шагов в 1 мин. Максимальная частота сердечных сокращений 100–120 в 1 мин. Продолжительность пика до 3–5 мин 2–3 раза в день. В домашних условиях лечебная гимнастика с выполнением аэробных упражнений длительностью до 25 мин.

3 мес ОБП: тренировочная ходьба на расстоя-

Таблица 34 / Table 34

Подходы к лекарственной терапии при ОПП/ОБП Approaches to drug therapy for AKI/AKD

Показатель	Примечания
Корректировка базального риска	Сопутствующие заболевания (ХБП, СН, хронические заболевания печени); взаимодействие между препаратами базисного лечения
Показания и альтернативы	Срочность и необходимость парентерального применения или применения больших доз; выбор наименее нефротоксичного препарата при сохранении терапевтического эффекта; риск причинения вреда в случае отказа от применения препарата
Механизм действия препарата	Доступность данных о фармакодинамике и фармакокинетике; их нарушениях при ОПП/ОБП
Реальная экскреторная функция почек	Оценка экскреторной функции почек с использованием доступных биомаркеров (включая креатинин сыворотки, протеинурию, методы визуализации, функциональные и структурные маркеры в сыворотке крови и моче)
Функциональный почечный резерв	Доступность тестов для определения клубочкового и тубулярного резерва
Дисфункция внепочечной локализации	Изменение внепочечного клиренса; изменение объема распределения за счет экстракорпоральных контуров (экстракорпоральная мембранная оксигенация, желудочковое устройство вспомогательного кровообращения)
Функциональная генетическая восприимчивость.	Наличие информации о генетической предрасположенности к нефротоксичности
Внепочечные факторы	Влияние измененных фармакокинетики и фармакодинамики на метаболизм препаратов вне почек; оценка соотношения риск–польза препаратов, влияющих не только на почки, но и на другие органы
Терапевтический мониторинг	Возможность определения концентрации препаратов в сыворотке крови

ние от 1500 до 2000 м с темпом 100–110 шагов в 1 мин. Максимальная частота сердечных сокращений 120–140 в 1 мин. Продолжительность пика до 5–6 мин 5–6 раз в день. В домашних условиях лечебная гимнастика с выполнением аэробных упражнений длительностью 30–40 мин.

• Любую лекарственную терапию при ОБП необходимо проводить с учетом возможной нефротоксичности используемых препаратов. В составе реабилитационных мероприятий лекарственная терапия рекомендуется пациентам с артериальной гипертензией и ХБП.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

Комментарий: единого мнения относительно лекарственной терапии (кроме лечения основного заболевания) после ОПП не существует. Исходя из собственного опыта мы рекомендуем считать целевыми уровнями АД у пациентов, перенесших ОПП, систолическое АД менее 140 и диастолическое менее 90 мм рт. ст. Для пациентов с уже имеющейся ХБП рекомендуется учитывать уровень альбуминурии. У больных с оптимальной степенью альбуминурии (менее 10 мг/г) – систолическое АД менее 140 и диастолическое менее 90 мм рт. ст.; при более высокой степени альбуминурии или наличии протеинурии – систолическое АД менее 130 и диастолическое менее 80 мм рт. ст. Антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения систолического АД менее 120 мм рт. ст. следует избегать.

Для достижения целевых уровней АД и у паци-

ентов с ХБП в качестве препаратов первой линии или основного компонента комбинированного лечения следует назначать ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы AT1-рецепторов ангиотензина II (БРА), если их применение не противопоказано.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

• Профилактика ОПП заключается в выявлении и воздействии на модифицируемые факторы риска (табл. 8).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

• Диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими ОПП при ОБП рекомендуется осуществлять врачом-нефрологом ежемесячно в течение первых трех месяцев и далее 1 раз в год (рис. 2–4).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

Комментарий: единого мнения относительно тактики диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими ОПП, т. е. для пациентов с ОБП, в настоящее время нет. Исходя из собственного опыта, мы рекомендуем следующую схему, выделяя периоды интенсивного и планового наблюдения.

Первые три месяца после эпизода ОПП (интенсивное наблюдение) наиболее важны в плане возможной трансформации в ХБП. В дальнейшем эти же мероприятия целесообразно проводить 1 раз в год (плановое наблюдение).

	Факторы риска пациента	Хар-ка эпизода ОПП	Степень восстановления ф-ции
Группы высокого риска Интенсивное наблюдение	ХБП рСКФ, протеинурия	ОПП-ЗПТ	ЗПТ
	Сахарный диабет	3 ст. ОПП KDIGO	
	СС болезни	О.тубул.некроз	
Группы среднего риска	Эпизоды ОПП в прошлом	ОПП >7 дней	Scr >25 % от базального уровня
	Коморбидность	Ст. 2 ОПП KDIGO	Scr <25 % от базального уровня
	Возраст	ОПП 3–6 дней	
Группы низкого риска	Низкая коморбидность	Ст. 1 ОПП KDIGO	
		ОПП длит. 1–2 дня	Scr на базальном уровне
	Первый эпизод ОПП	Преренальное ОПП	

Рисунок 2. Группы риска пациентов, перенесших ОПП.
Figure 2. Risk groups of patients after AKI.

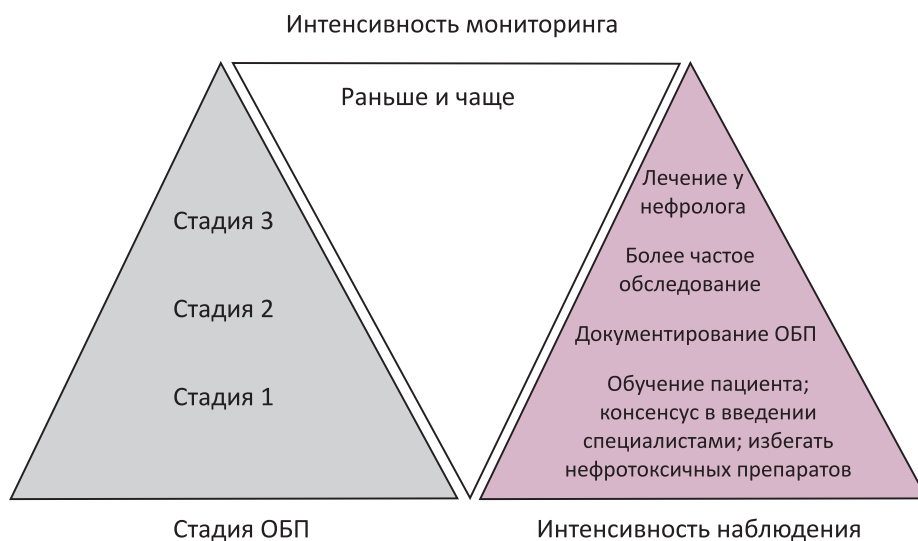


Рисунок 3. Интенсивность наблюдение пациентов, перенесших ОПП.
Figure 3. Intensity observation of patients after AKI.

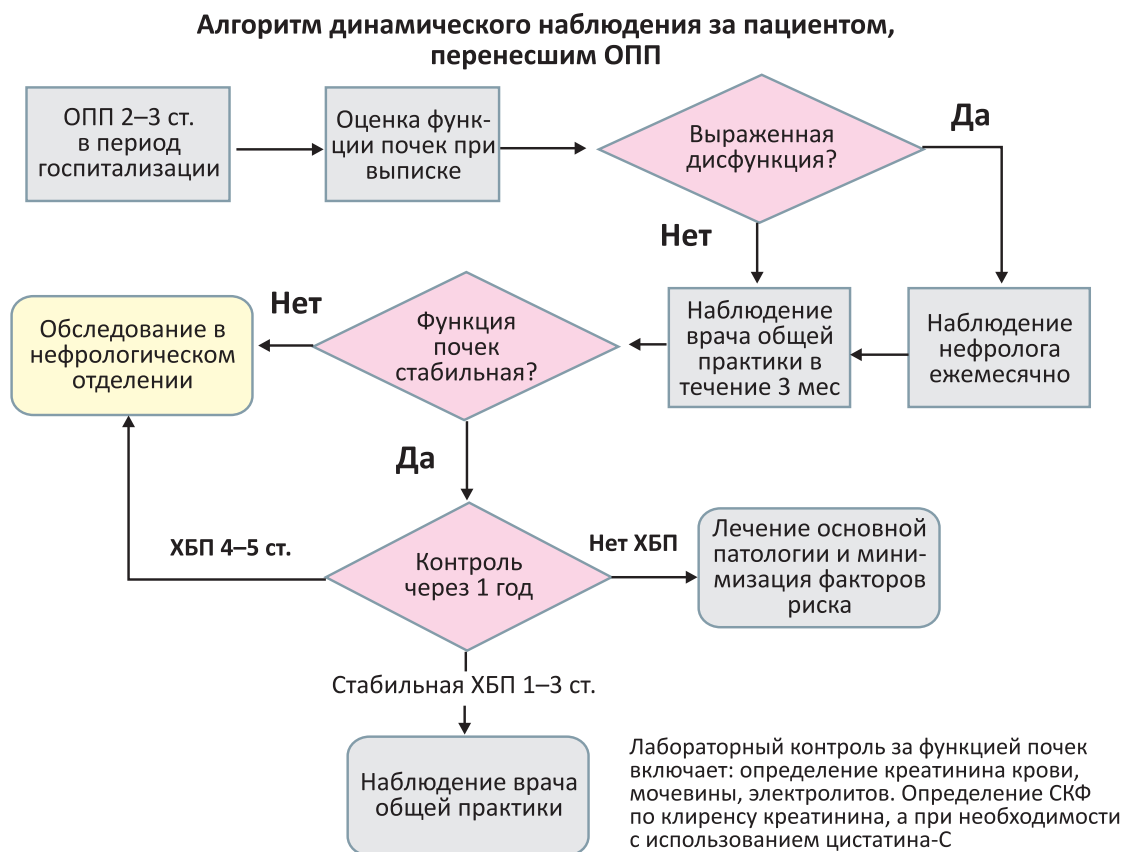


Рисунок 4. Алгоритм наблюдения за пациентом, перенесшим ОПП.
Figure 4. Algorithm for monitoring a patient after AKI.

Показатели для контроля:

- волевический статус;
- АД;
- ЭКГ;
- физикальные признаки гиповолемии;
- общий анализ мочи + альбуминурия;
- биохимический анализ крови: креатинин, мочевина, калий, натрий, глюкоза;
- расчет СКФ по формуле CKD-EPI.

Контроль волевического статуса подразумевает измерение общего потребления жидкости за сутки и суточного диуреза накануне посещения нефролога. АД необходимо измерять 2 раза в сутки (утром и вечером) до приема любых лекарственных препаратов: в период интенсивного наблюдения ежедневно; в период планового наблюдения – 3 раза в неделю, а также при любом ухудшении самочувствия. Общий анализ мочи следует выполнять в период интенсивного наблюдения 1 раз в месяц; в период планового наблюдения – 1 раз в год + через 2 нед после любого заболевания, сопровождающегося повышением температуры тела. ЭКГ в покое при отсутствии установленной патологии сердечно-сосудистой системы целесообразно выполнить 1 раз – в конце трехмесячного срока интенсивного наблюдения; в период планового наблюдения – 1 раз в год.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

• Профилактика ОПП. Все больные с впервые выявленным ОПП подлежат экстренной госпитализации в стационар, располагающий возможностью экстракорпоральных методов гемокоррекции.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

• Рекомендуются среди уже госпитализированных по любому поводу пациентов (независимо от формы госпитализации – плановая или экстренная) выделять особые группы риска пациентов по развитию ОПП

Комментарий:

- Лица пожилого и старческого возраста;
- С наличием артериальной гипотензии;
- С эпизодом ОПП в анамнезе
- С наличием ХБП С3 стадии и выше
- С застойной сердечной недостаточностью
- С декомпенсированным циррозом печени
- С декомпенсированным сахарным диабетом;
- С миеломной болезнью;
- С подозрением на сепсис;
- С миелопролиферативными заболеваниями;

- После рентгеноконтрастного исследования с одномоментным введением любого контраста в объеме 100 мл и более.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

• Рекомендуются при определении показаний для перевода в отделение интенсивной терапии учитывать стадию ОПП, тяжесть общего состояния (олигурия, азотемия, полостные отеки); наличие осложненной экстраренальной патологии (шок, острое нарушение мозгового кровообращения, острая сердечная и/или печеночная недостаточность, сепсис и т. д.).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–3).

• Рекомендуются при определении показаний к выписке пациента из медицинской организации учитывать критерии разрешения ОПП.

Комментарий: важнейшим признаком начинающегося разрешения ОПП можно считать отсутствие необходимости в проведении ЗПТ. Об окончательном купировании синдрома и возможности выписки пациента можно судить по следующим признакам:

- Ликвидация острого состояния, послужившего пусковой причиной ОПП;
- Стабилизация артериального давления;
- Восстановление обычного для больного суточного диуреза;
- Ликвидация полостных и уменьшение периферических отеков;
- Ликвидация азотемии;
- Нормализация электролитного и кислотно-щелочного баланса;
- Трансформация в острую болезнь почек.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

• Рекомендуются учитывать дополнительные факторы, которые могут влиять на исход ОПП.

Комментарий: на течение и исход ОПП могут влиять факторы, которые не относятся непосредственно к его этиологии. Их можно подразделить на две группы: факторы, связанные с больным, и медицинские факторы (табл. 35).

Особенности личности пациента могут влиять на отсутствие изменений образа жизни, необходимых в связи с наличием хронического заболевания, потому что рассматривают их как неудобные или ненужные. Пациенты пожилого и старческого возраста могут принимать потенциально нефротоксичные препараты (например нестероидные противовоспалительные средства) или препараты, снижающие АД (иАПФ, БРА), а

Таблица 35 / Table 35

Дополнительные факторы, влияющие на исход ОПП
Additional factors affecting the outcome of AKI

Факторы, связанные с больным	Медицинские факторы
Вредные привычки Отрицание симптомов или их значимости Забывчивость Недопонимание врачебных предписаний по основному заболеванию Сложности физического характера (например, связанные с плохим зрением при внешней схожести лекарственных средств) Самолечение	Отсутствие выработки у больного мотивации к лечению основного заболевания Позднее появление патогномичных для ОПП симптомов Коморбидность Наличие ХБП Суммация побочных эффектов принимаемых лекарственных препаратов

Таблица 36 / Table 36

Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при остром повреждении почек (коды по МКБ-10: N17.0– N17.2; N17.8–N17.9)
Quality criteria for specialized medical care for adults with acute kidney damage (ICD codes-10: N17.0–N17.2; N17.8–N17.9)

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнен осмотр врачом-анестезиологом-реаниматологом не позднее 1 ч от момента поступления в стационар	Да/Нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый не позднее 1 ч от момента поступления в стационар	Да/Нет
3	Выполнен анализ мочи общий не позднее 1 ч от момента поступления в стационар (при наличии диуреза)	Да/Нет
4	Выполнен анализ крови биохимический [исследование уровня креатинина, мочевины, калия, натрия в крови, исследование концентрации водородных ионов (рН) крови, исследование уровня лактата в крови] не позднее 1 ч от момента поступления в стационар	Да/Нет
5	Выполнен биохимический анализ мочи с определением концентрационного индекса креатинина (отношения креатинина мочи к креатинину плазмы крови), относительной плотности мочи	Да/Нет
6	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки не позднее 1 ч от момента поступления в стационар	Да/Нет
7	Выполнено УЗИ почек и мочевого пузыря с оценкой чашечно-лоханочной системы не позднее 1 ч от момента поступления в стационар	Да/Нет
8	Выполнена биоимпедансометрия (при технической возможности)	Да/Нет
9	Выполнена консультация врача-уролога не позднее 1 ч от момента установления диагноза (при постренальной форме острого почечного повреждения)	Да/Нет
10	Выполнено определение объема мочи в течение 12 ч от момента поступления в стационар	Да/Нет
11	Выполнена оценка темпа диуреза за 6 ч	Да/Нет
12	Достигнуто восстановление пассажа мочи не позднее 12 ч от момента поступления в стационар (при постренальной форме острого почечного повреждения)	Да/Нет
13	Выполнено контрольное исследование уровня креатинина в крови не позднее 24 ч от первого исследования	Да/Нет
14	Начата ЗПП при наличии абсолютных показаний не позднее 1 ч от момента постановки диагноза ОПП 3 стадии	Да/Нет

также диуретики в избыточной дозировке в связи с тем, что не помнят, принимали они лекарство сегодня или нет. Следует также учитывать вероятность самолечения. Классическим примером является прием травяных сборов, содержащих стефанию четырехтычинковую и кирказон фаньцзи [268, 269].

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи при остром повреждении почек указаны в табл. 36.

ПРИЛОЖЕНИЯ

**Приложение А. Состав рабочей группы
От Ассоциации нефрологов России и Научного общества нефрологов России**

Руководитель рабочей группы Смирнов А.В., д-р мед. наук, профессор, директор Научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Вице-президент Ассоциации нефрологов России и Научного общества нефрологов России.

Члены рабочей группы

Ватазин А.В., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической

гемокоррекции ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Президент Ассоциации нефрологов России.

Голубев Р.В., канд. мед. наук, ст. научн. сотр., зав. лабораторией почечной недостаточности Научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дзагоева Ф.У., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней 5 Северо-Осетинской государственной медицинской академии МЗ РФ.

Добронравов В.А., д-р мед. наук, профессор, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Каюков И.Г., д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Котенко О.Н., канд. мед. наук, зам. главного врача больницы 52 г. Москвы, главный внештатный специалист по нефрологии МЗ Москвы.

Кучер А.Г., д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ремезов О.В., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией 5 Северо-Осетинской государственной медицинской академии МЗ РФ.

Румянцев А.Ш., д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Храброва М.С., канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шилов Е.М., д-р мед. наук, профессор ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист по нефрологии МЗ РФ, Почетный председатель Ассоциации нефрологов России, Вице-президент Научного общества нефрологов России.

От Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России и Национального Общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции

Руководитель рабочей группы Полушин Ю.С., ака-

демик РАН, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, проректор по научной работе, руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава РФ».

Члены рабочей группы от Ассоциации анестезиологов-реаниматологов России

Рей С.И., канд. мед. наук, ст. научн. сотр. отделения лечения острых эндотоксикозов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Соколов Д.В., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава РФ».

Ярустовский М.Б., чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ИКХ им. В.И. Бураковского, руководитель отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава РФ.

Члены рабочей группы от Национального Общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции

Захаров М.В., канд. мед. наук, заместитель начальника кафедры нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Главный специалист МО РФ по экстракорпоральной детоксикации.

Соколов А.А., д-р мед. наук, профессор кафедры нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Project Leaders:

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

Affiliations: 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Research Institute of Nephrology, Head; Department of Propaedeutics of Internal Disease with the clinic, Head. Phone: +7 (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Prof. Rumyantsev Alexandr Sh., MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University. Tel.: +7 (812) 326-03-26. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

From the Association of Nephrologists of Russia and the Scientific Society of Nephrologists of Russia

Working group members

Prof. Vatazin A.V., MD, PhD, DMedSci

Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Head of the department of transplantology, nephrology and surgical hemocorrection; President of the Association of Nephrologists of Russia

Senior researcher Golubev R.V., MD, PhD

Pavlov University, Research Institute of Nephrology, laboratory of renal failure, Head.

Prof. Dzagoeva F.U., MD, PhD, DMedSci
North Ossetian State Medical Academy, department of internal diseases №3 professor, Head

Prof. Dobronravov V.A., MD, PhD, DMedSci
Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Vice Director of Research

Prof. Kayukov I.G., MD, PhD, DMedSci
Pavlov University, Research Institute of Nephrology, laboratory of clinical physiology of the kidneys, Head

Prof. Kucher A.G., MD, PhD, DMedSci
Pavlov University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases.

Prof. Remezov O.V., MD, PhD, DMedSci
North Ossetian State Medical Academy, Department of Radiation Diagnostics with Radiation Therapy and Oncology, Head

Associate Prof. Khrabrova M.S., MD, PhD,
Pavlov University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases.

From the Association of Anaesthesiologists-Reanimatologists of Russia and National Society for Haemapheresis and Blood Purification

Head of the working group

Prof. Polushin Yu.S., MD, PhD, DMedSci, academician of the Russian Academy of Sciences,
Pavlov University, Vice-rector for scientific work; Scientific and clinical center of anesthesiology and intensive care, Head; Department of anesthesiology and intensive care, Head

Members of the working group from the Association of Anaesthesiologists-Reanimatologists of Russia

Senior Researcher Ray S.I. MD, PhD
N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Department of Treatment of Acute Endotoxiosis.

Assistant professor Sokolov D.V., MD
Pavlov University, Department of Anesthesiology and Intensive Care,

Prof. Yarustovsky M.B., MD, PhD, DMedSci, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, V.I.Buracovsky Institute of Cardiosurgery, Vice-Director; Department of Gravity Surgery of Blood and Endoscopy, Head Members of the working group from the National Society for Haemapheresis and Blood Purification

Associate Prof. Zakharov M.V., MD, PhD
S.M. Kirov Military Medical Academy, Department of nephrology and efferent therapy; Chief specialist of the Ministry of Defense of the Russian Federation for extracorporeal detoxication.

Prof. Sokolov A.A., MD, PhD, DMedSci,
S.M. Kirov Military Medical Academy, Department of nephrology and efferent therapy.

Приложение Б. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Анестезиологи-реаниматологи 14.01.20
2. Нефрологи 14.00.48
3. Терапевты 31.08.49
4. Врачи общей практики 31.08.54
5. Хирурги 14.01.17
6. Сердечно-сосудистая хирургия 14.01.26

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 3 года.

Приложение В. Информация для пациента

Пациенту необходимо знать о том, что появление следующих жалоб может быть проявлением ОПП:

- отеки стоп, голеней, лица;
- боли и дискомфорт в поясничной области;
- повышение артериального давления, нередко сопровождающееся головными болями, головокружением;
- изменение вида мочи (красная, бурая, мутная, пенная, содержащая «хлопья» и осадок);
- уменьшение суточного количества мочи (менее 500 мл);
- постоянное чувство жажды;
- одышка.

Таблица 37 / Table 37

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Scale of assessment of evidence confidence levels (ECL) for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, medical, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 38 / Table 38

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Scale for assessing levels of credibility of recommendations (CRM) for prevention methods, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, medical, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными]
B	Условная рекомендация [не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными]
C	Слабая рекомендация [отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)]

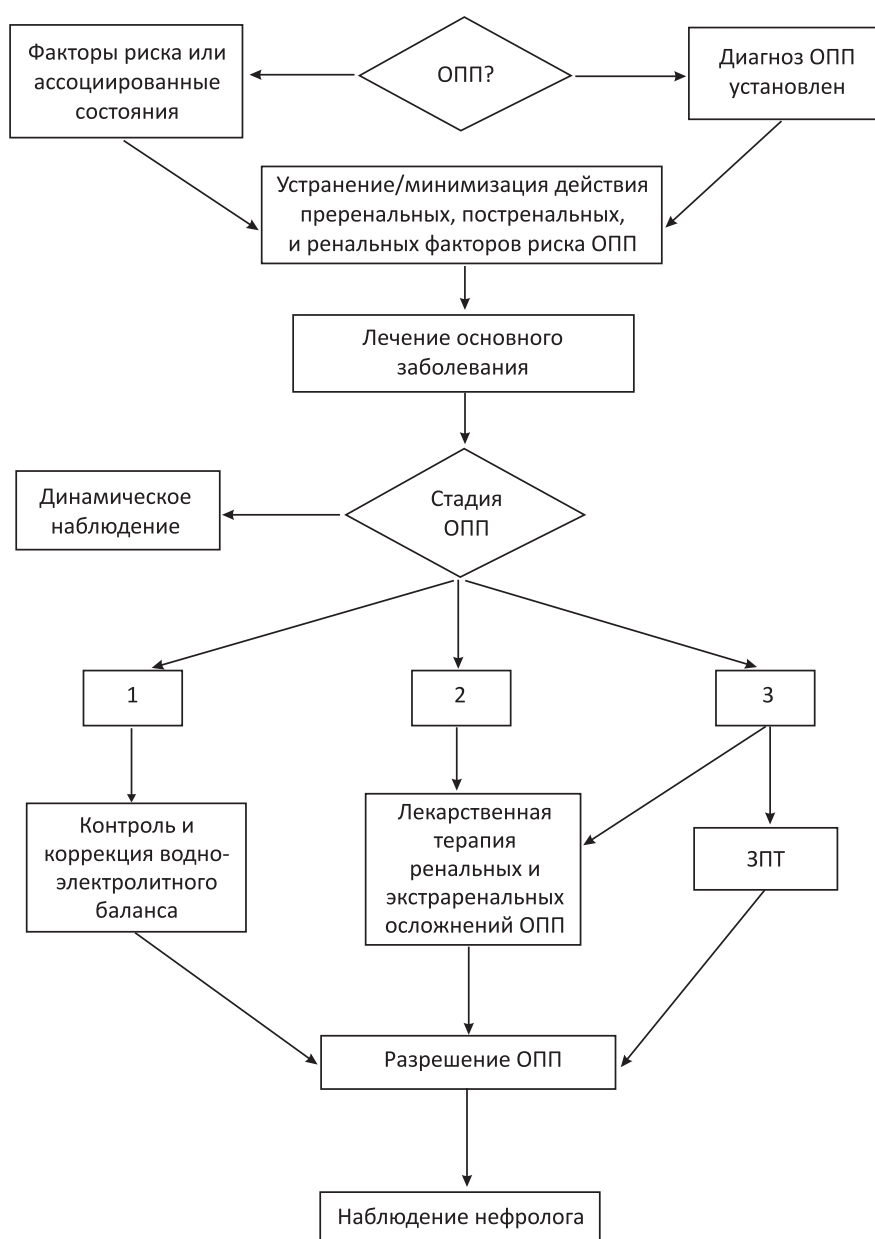


Рисунок 5. Алгоритм действий врача.
Figure 5. Algorithm of the doctor's actions.



Рисунок 6. Алгоритм действий больного.
Figure 6. The algorithm of action of the patient.

Все эти симптомы неспецифичны, однако, необходимо исключить их взаимосвязь с ОПП. Основой диагностики ОПП являются лабораторные и инструментальные исследования. Как правило, требуется набор простых, доступных процедур, которые могут быть выполнены в амбулаторных условиях:

- измерение артериального давления;
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ венозной крови (показатели функции почек и маркеры нарушений обмена веществ: креатинин, калий, мочевая кислота, глюкоза, холестерин);
- ультразвуковое исследование почек.

Задача терапевта или врача общей практики определить достаточно ли этих исследований для оценки механизма развития ОПП (преренальное, ренальное, постренальное) и решения вопроса о госпитализации. В том случае, когда заподозрено ОПП, необходима консультация нефролога для определения оптимальной тактики лечения и профилактики осложнений. Пациенту необходимо осуществлять контроль АД утром и вечером, фиксировать количество выпитой и выделенной за сутки жидкости, каждое утро определять массу тела (процедуру необходимо выполнять после опорожнения кишечника и мочевого пузыря). Полученные результаты следует заносить в дневник, который необходимо представлять при осмотре врачом. Пациентам следует помнить о том, что величина систолического АД не должна быть выше 140 и

ниже 90 мм рт. ст. Рекомендуется обращать особое внимание на следующие разделы инструкции к любому принимаемому лекарственному средству:

- передозировка;
- лекарственные взаимодействия;
- побочные действия;
- особые указания при нарушении функции почек;
- условия и сроки хранения.

Важную роль в лечении и профилактике осложнений играет питание. Пациентам с установленным диагнозом ОПП следует ограничить мясную пищу и продукты, имеющие соленый вкус. Содержание в диете поваренной соли не должно превышать 5 г/сут. В первую очередь это относится к тем, у кого имеются отеки и/или одышка. Необходимо полностью исключить консервы. При суточном диурезе менее 1 л исключить лекарственные препараты, содержащие калий и калийсберегающие диуретики. Ограничить прием фруктов с высоким содержанием калия (см. табл. 28).

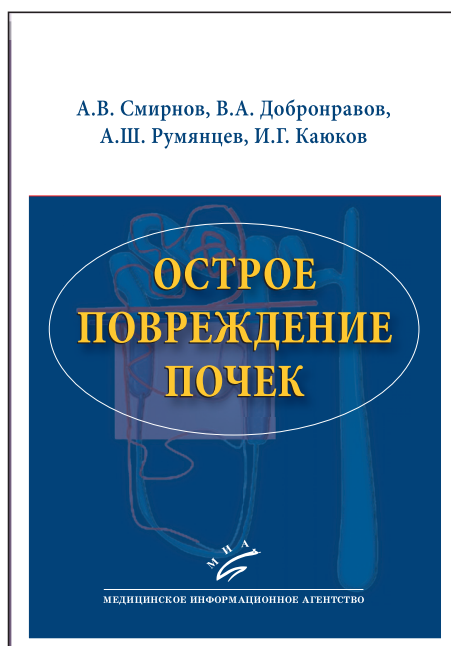
Более точные рекомендации могут быть даны только по результатам обследования, которые следует обсудить с лечащим врачом (табл. 37, 38; рис. 5, 6).

Поступила в редакцию: 11.11.2019

Принята в печать: 31.01.2020

Article received: 11.11.2019

Accepted for publication: 31.01.2020



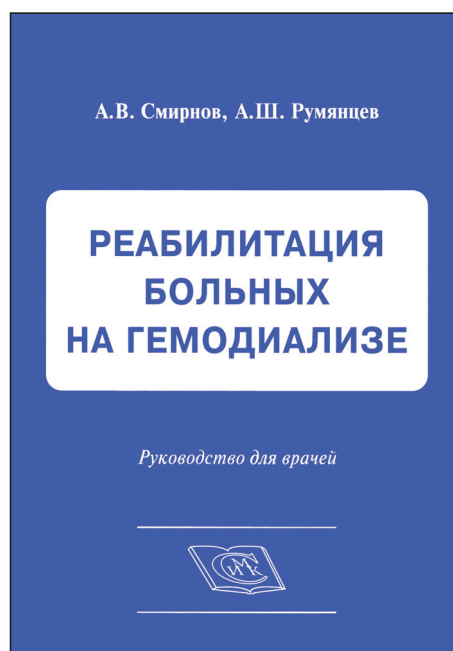
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз)	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит)	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)	305
5.1. Профилактика ОПП	305
5.2. Лечение преренального ОПП	320
5.3. Лечение ренального ОПП	329
5.4. Лечение постренального ОПП	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
Литература	352
Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей	357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3. Этиология ОПП у детей	359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей	361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей	364
6.1.6. Терапия ОПП у детей	365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей	368
Литература	370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев)	371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3. Профилактика сепсиса	378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе	379
Литература	383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев)	383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни	387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни	388
Литература	392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1. Терминология и определения	393
6.4.2. Этиопатогенез	394
6.4.3. Эпидемиология	395
6.4.4. Клиника и диагностика	396
6.4.5. Профилактика и лечение	397
6.4.6. Заключение	411
Литература	412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков)	415
Литература	428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова)	430
Литература	444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
Литература	467
Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Прием статей» размещены шаблоны, 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 Редакционной коллегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). 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/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями 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 подписями всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

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, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Проф. Кротов Михаил Петрович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov
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.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата.

Сведения об авторах статьи на русском и английском языках: 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 всех авторов). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо!* (например «Результаты и обсуждение») Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публи-

кации, 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.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. 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.

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 их 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 ± 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.**

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, как правило, 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.

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). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия(и) и инициалы автора(ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не 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.»). После инициалов последнего автора или после «и др.» / «et al.» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

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 через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую и последнюю через дефис без пробелов). 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 с новой строки, без нового номера. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать в конце ссылок.

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). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

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. doi: 10.17116/terarkh20178964-20

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. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название

издательства, город, год издания (все через запятую и пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). 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 конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17

Voloshin AI, Subbotin JuK. *Disease and health: two sides of the adjustments*. Medicina, M., 1998; 5–17 (In Russ.)

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89

Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. *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

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, выпла-

той 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