

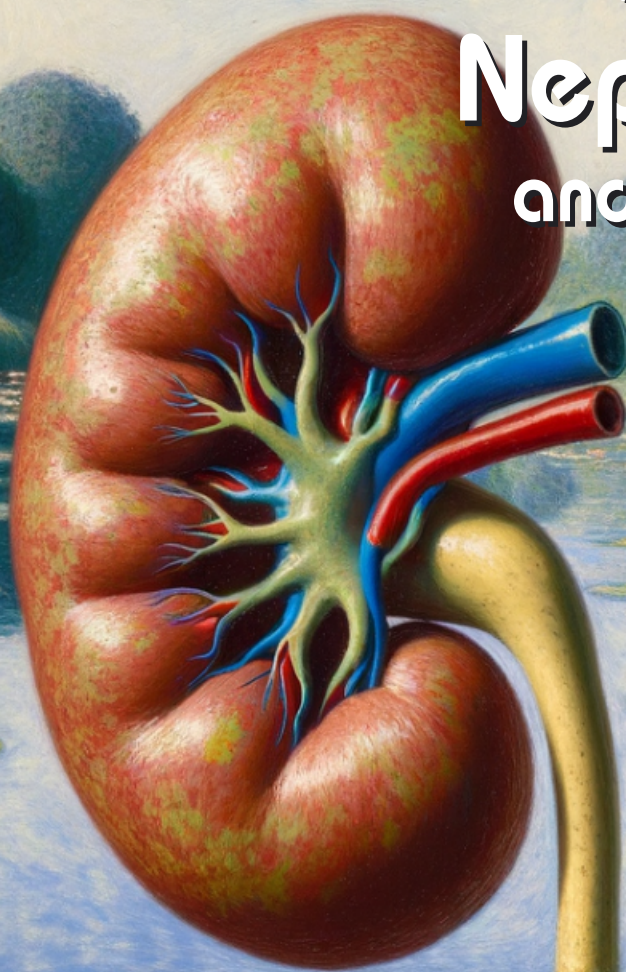


Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis



ISSN 1680-4422

T. 27 № 2 • 2025

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 27 № 2 • 2025

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

Главный редактор

Н.А. Томилина

Зам. глав. редактора

Е.В. Захарова

Е.И. Прокопенко

Редакционный совет

Г.Е. Гендлин

В.М. Ермоленко

Л.В. Козловская

Т.В. Сергеева

А.В. Смирнов

Фернандо Каррера (Португалия)

Норбер Ламер (Бельгия)

Ашгар Растегар (США)

Владимир Тезар

(Чешская республика)

Редколлегия

С.В. Апресян

Н.И. Белавина

И.Н. Бобкова

А.В. Ватазин

К.А. Вишневский

О.А. Воробьева

Е.М. Зелтынь-Абрамов

А.Ю. Земченков

А.Б. Зулькарнаев

М.Ю. Каган

Н.Л. Козловская

И.Г. Никольская

О.Д. Остроумова

С.С. Паунова

Л.С. Приходина

Е.С. Столярович

А.Н. Цыгин

А.В. Шаршаткин

В.Ю. Шило

Е.М. Шилов

А.М. Шутов

А.Г. Янковой

И.В. Островская –

выпускающий редактор

Н.И. Белавина – научный редактор

Е.В. Руденко – секретарь редакции

Перепечатка опубликованных

в журнале материалов

производится только с разрешения

редакции и с обязательной

ссылкой на журнал.

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных

модулей и статей под рубрикой

"На правах рекламы".

112 Страница РДО

114 НЕКРОЛОГ
Наталья Аркадьевна Томилина

116 Проект инициативных клинических рекомендаций
по диагностике и лечению поражения почек
при АНЦА-ассоциированных васкулитах
Н.М. Буланов, Е.В. Захарова, Н.Л. Козловская,
А.В. Ватазин, А.В. Карунная, В.А. Добронравов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

167 Факторы, ассоциированные с трансплантатэктомией
у пациентов, госпитализированных в связи
с пиелонефритом почечного трансплантата:
одноцентровое обсервационное исследование
С.С. Андреев, Р.Н. Трушкин, Т.К. Исаев, Л.Ю. Артюхина,
Н.Ф. Фролова, Н.Н. Илюхина, П.О. Нарусова,
Ш.П. Абдуллаев, А.Д. Душкин, М.А. Лысенко,
М.В. Журавлева

НЕФРОЛОГИЯ В КАРТИНКАХ

177 Гигантская экстраренальная псевдоаневризма
и стеноз почечной артерии трансплантата
Н.И. Белавина, О.В. Манченко, И.В. Дмитриев,
А.С. Кондрашкин, Р.Ш. Муслимов

182 Успешное эндоваскулярное лечение экстраренальной
псевдоаневризмы почечного трансплантата бактериальной
этиологии
А.Г. Балкаров, Д.В. Лоньшаков, И.В. Дмитриев,
М.В. Пархоменко, Р.Ш. Муслимов, Н.В. Шмарина

186 Эмфизематозный пиелонефрит трансплантата
и собственных поликистозно изменённых почек
С.С. Андреев, Р.Н. Трушкин, Т.К. Исаев, П.Е. Медведев,
Ю.А. Лагойская

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

Рецензируемый научный журнал; включен в перечень ВАК для научных изданий РФ, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований по специальностям: 3.1.14. Трансплантология и искусственные органы (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.32. Нефрология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки); в список журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science (с 2016 г.) и в международную базу Scopus (с 2018 г.). С №4 2017 года каждая статья индексируется по Международной системе идентификации цифровых объектов с присвоением DOI.

Редакция журнала является членом Ассоциации Научных редакторов и издателей (АНРИ)

Почтовый адрес:
123182, г. Москва,
ул. Пехотная, д. 3,
редакция журнала
e-mail: nephro-dial@yandex.ru
<http://www.nephro.ru>

Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати
№ 015855 от 22.04.99 г.

Тираж 50 экз.

Издательство АО "Видадь Рус"
107078, г. Москва,
Красноворотский пр-д, д. 3, стр. 1
Тел.: (499) 975-13-61
vidal@vidal.ru
www.vidal.ru

Подписано в печать 30.06.25

Отпечатано ООО "Служба Печати"
107023, г. Москва,
Журавлева пл., д. 10, стр. 1
Тел.: (495) 641-52-53
svprint@mail.ru
www.svprint.ru

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

- 191 Мембранозная нефропатия у пациентов с системным васкулитом, ассоциированным с антителами к миелопероксидазе: описание двух случаев
Н.М. Буланов, Д.В. Стариков, Е.С. Столяревич, Т.С. Кадоркина, П.И. Новиков, Е.С. Камышова

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- 201 Лекарственно-индуцированная миопатия с острым почечным повреждением (Клиническое наблюдение)
Е.В. Григорьева, Т.П. Жохова, И.А. Кондрашова

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

- 209 Обновление комплекса стандартов ISO 23500 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии». Вода для гемодиализа
В.Б. Смирнов

- 213 Тезисы XXIV Северо-западной нефрологической школы РДО

- 231 Страница ISN

- 232 Страница ERA-EDTA

- 233 Страница KDIGO

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Просим обратить внимание на то, что, начиная с четвертого номера за 2024 год «Правила для авторов» изменились! Их можно найти на нашей новой платформе:
<https://journal.nephro.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Editor-in-chef

N.A. Tomilina

Deputy editors

E.V. Zakharova
E.I. Prokopenko

Editorial council

V.M. Ermolenko
G.Ye. Gendlin
L.V. Kozlovskaya
T.V. Sergeeva
A.V. Smirnov

Fernando Carrera (Portugal)

Norbert Lameire (Belgium)
Asghar Rastegar (USA)
Vladimir Tezar (Czech Republic)

Editorial board

S.V. Apressian
N.I. Belavina
I.N. Bobkova
M.Y. Kagan
N.L. Kozlovskaya
I.G. Nikolskaya
O.D. Ostroumova
S.S. Paunova
L.S. Prikhodina
A.V. Sharshatkin
V.Yu. Shilo
E.M. Shilov
A.M. Shutov
E.S. Stoliarevich
A.N. Tsygin
A.V. Vatazin
K.A. Vishnevsky
O.A. Vorobieva
A.G. Yankovoy
E.M. Zeltyn-Abramov
A.Y. Zemchenkov
A.B. Zulkarnaev

I.V. Ostrovskaya (Executive Editor)
N.I. Belavina (Scientific Editor)
E.V. Rudenko (Editorial Assistant)

The reprint of the materials published in the Nephrology and Dialysis is possible only with the permission of the publisher with a mandatory reference to the journal.

The editorial board and publisher are not responsible for the content of the advertising modules and articles published "As advertising".

- 112 Russian Dialysis Society page
- 114 IN MEMORIAM
Natalia A. Tomilina
- 116 Clinical recommendations on diagnostics and treatment of kidney involvement in ANCA-associated vasculitis (Draft project)
N.M. Bulanov, E.V. Zakharova, N.L. Kozlovskaya, A.V. Vatazin, A.V. Karunnaya, V.A. Dobronravov
- ORIGINAL ARTICLES
- 167 Factors associated with transplantectomy in patients hospitalized with renal allograft pyelonephritis: a single-center observational study
S.S. Andreev, R.N. Trushkin, T.K. Isaev, L.Yu. Artyukhina, N.F. Frolova, N.N. Ilyukhina, P.O. Narusova, Sh.P. Abdullaev, A.D. Dushkin, M.A. Lysenko, M.V. Zhuravleva
- IMAGES IN NEPHROLOGY
- 177 Giant extrarenal pseudoaneurysm and transplant renal artery stenosis
N.I. Belavina, O.V. Manchenko, I.V. Dmitriev, A.S. Kondrashkin, R.Sh. Muslimov
- 182 Successful endovascular treatment of extrarenal renal graft pseudoaneurysm of bacterial aetiology
A.G. Balkarov, D.V. Lonshakov, I.V. Dmitriev, M.V. Parkhomenko, R.S. Muslimov, N.V. Shmarina
- 186 Emphysematous pyelonephritis of transplant and native polycystic kidneys
S.S. Andreev, R.N. Trushkin, T.K. Isaev, P.E. Medvedev, J.A. Lagoyskaya

ISSN 1680-4422

- EDUCATIONAL MATERIALS**
- 191** Membranous nephropathy in patients with anti-myeloperoxidase antibody associated systemic vasculitis: a report of two cases
N.M. Bulanov, D.V. Starikov, E.S. Stolyarevich, T.S. Kadorkina, P.I. Novikov, E.S. Kamysheva
- CASE REPORT**
- 201** Drug-induced myopathy with acute kidney injury (A case report)
E.V. Grigoryeva, T.P. Zhokhova, I.A. Kondrashova
- LETTER TO THE EDITOR**
- 209** Update of the ISO 23500 set of standards "Preparation and quality management of fluids for hemodialysis and related therapy". Water for hemodialysis
V.B. Smirnov
- 213** Abstracts "XXIV North-Western School of Nephrology of Russian Dialysis Society"
- 231** ISN page
- 232** ERA-EDTA page
- 233** KDIGO page

Nephrology and Dialysis (N&D) is a peer-reviewed journal indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform of Web of Science™ and Scopus. N&D is included to the list of the peer-reviewed journals in which the results of dissertation studies should be published as required by the High Attestation Committee of Russian Ministry of Education and Science. Since issue 4, 2017 all articles are indexed in the International System of Digital Objects Identification with DOI assignment.

N&D is a member of the Russian Association of Science Editors and Publishers.

Editorial office

Street address: 3 Pekhotnaya str.
Moscow, 123182 Russia
e-mail: nephro-dial@yandex.ru
website: <http://www.nephro.ru>

The Journal is registered
in the Russian Press Committee
No. 015855 on April 22, 1999

Circulation: 50 copies

Publishing house of JSC "Vidal Rus"
3, bld. 1, Krasnovorotsky drive,
Moscow, 107078 Russia
Phone: +7 (499) 975-13-61
vidal@vidal.ru
www.vidal.ru

Printed in "Sluzhba Pechati"
10, Zhuravleva pl., build. 1,
Moscow, 107023 Russia
Phone: +7 (495) 641-52-53
svprint@mail.ru
www.svprint.ru



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Захарова Елена Викторовна

Заместители председателя: Вишневский К.А., Паршина Е.В.

Координационный совет:

Андрусев А.М. (Москва)
Бадмаева В.Я. (Улан-Удэ)
Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)
Бевзенко А.Ю. (Хабаровск)
Бобкова И.Н. (Москва)
Буланов Н.М. (Москва)
Ватазин А.В. (Москва)
Вишневский К.А. (С.-Петербург)
Воробьева О.А. (С.-Петербург)
Герасимчук Р.П. (С.-Петербург)
Гуревич К.Я. (С.-Петербург)
Захарова Е.В. (Москва)
Зеленин К.Н. (Архангельск)
Зелтынь-Абрамов Е.М. (Москва)
Земченков А.Ю. (С.-Петербург)
Зулькарнаев А.Б. (Москва)
Ивлиев С.В. (Красноярск)

Козловская Н.Л. (Москва)
Котенко О. Н. (Москва)
Навасардян А.С. (Самара)
Орлова Г.М. (Иркутск)
Паршина Е.В. (С.-Петербург)
Приходина Л.С. (Москва)
Румянцев А.Ш. (С.-Петербург)
Ряснянский В.Ю. (С.-Петербург)
Соловьева О.В. (С.-Петербург)
Томилина Н.А. (Москва)
Цыгин А.Н. (Москва)
Шавкин А.Л. (С.-Петербург)
Шилов В.Ю. (Москва)
Шутов А.М. (Ульяновск)
Шутов Е.В. (Москва)
Эмирова Х.М. (Москва)

Исполнительный комитет:

Буланов Н.М.
Вишневский К.А.
Герасимчук Р.П.

Захарова Е.В.
Паршина Е.В.

Секретариат РДО:

Водорезова А.В.
Алпацкая Т.Н.
Зиновьева Н.А.

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
секретари РДО: 8 (903) 188-71-45, 8 (965) 137-03-52
e-mail: rosdialysis@mail.ru • www.nephro.ru



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Глубокоуважаемые коллеги!

Российское диализное общество приглашает Вас в 2025 году принять участие в мероприятиях:

Даты	Место проведения	Название	Формат
5 сентября 2025 г.	Москва	III научно-практическая конференция с международным участием: «Боткинские чтения по нефрологии. Огни столицы»	
14-15 ноября 2025 г.	Москва	XX Общероссийская конференция РДО	
16 ноября 2025 г.	Москва	XXVI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)	Онлайн-трансляция
6-7 декабря 2025 г.	Санкт-Петербург	XVII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»	



Наталья Аркадьевна Томилина

7 марта 1938 года – 17 июня 2025 года

17 июня 2025 году умерла Наталья Аркадьевна Томилина. Наталья Аркадьевна была настолько мощной, яркой и своеобразной личностью, что очень хотелось бы избежать традиционных для некролога стиля и формулировок. Многие, отзываясь на смерть Натальи Аркадьевны, говорят, что с ней ушла эпоха. А на самом деле, ее жизнь, в том числе и профессиональная – это не одна эпоха, а несколько.

Наташа Томилина родилась 7 марта 1938 года в медицинской семье, и ребенком прожила несколько лет в Германии, где ее отец после окончания II Мировой войны работал врачом. Вторым языком был немецкий, и забегая вперед, скажем, что английский язык она выучила много лет спустя, упорно занимаясь, чтобы читать медицинскую литературу и свободно общаться в Международном нефрологическом сообществе (к этому аспекту деятельности Натальи Аркадьевны мы еще обратимся). А теперь вернемся к детству. По возвращении в Москву семья поселилась на Соколе, в доме кооператива «Медик», где жили многие известные московские врачи. В период печально знаменитого «Дела врачей», чудовищной кампании, развернувшейся в январе 1953 года, среди арестованных были и соседи по дому. В воспоминаниях дочери одного из арестованных профессоров-медиков, одноклассницы Наташи Томилиной, говорится, что «Наташка» была единственной из класса, кто не побоялся приходить к ней домой после школы и под видом просьбы помочь с уроками, на самом деле дала возможность не отстать от школьной программы в те ужасные несколько месяцев.

Юная Наталья Аркадьевна Томилина поступила во 2-й Московский медицинский институт, и в 1961 году окончила его с отличием. И уже в 1963 году пришла в 52-ю Московскую городскую больницу, где в 1957 году были открыты первые в Москве и Советском Союзе койки для нефрологических больных и затем создано первое нефрологическое отделение. Началась эпоха становления нефрологии как специальности, и Н.А. Томилина стала одним из первых нефрологов с стране. Внедрение биопсии почки и развитие иммуносупрессивной терапии гломерулонефритов – во многом ее заслуга.



В 1969 году Наталья Аркадьевна включилась в работу вновь созданного отделения в НИИ Трансплантологии и Искусственных Органов и стала заниматься проблемами отторжения трансплантата, ее работа внесла значительный вклад в понимание природы отторжения и отработки методов его лечения. Началась эпоха становления трансплантационной нефрологии.

В 1993 году по инициативе Натальи Аркадьевны был создан Московский нефрологический центр, в котором открылось первое в стране отделение нефрологической реанимации, началась эпоха интенсивной терапии в нефрологии.

В 1994 году Н.А. Томилина стала главным нефрологом Департамента здравоохранения г. Москвы и сыграла ведущую роль в создании и развитии программы перитонеального диализа и расширении службы гемодиализа. Началась эпоха бурного развития диализной службы.

В 1998 году было создано Российское диализное общество, Н.А. Томилина стала его первым председателем. Началась эпоха активного международного сотрудничества и проведения конференций с участием ведущих нефрологов мира.

И еще журнал «Нефрология и диализ», и еще «Регистр пациентов на заместительной почечной терапии», успешно работавший без малого 25 лет, и еще кафедра нефрологии... И всегда пациенты, курсанты, ординаторы, аспиранты, обходы, консультации, статьи. Наталья Аркадьевна продолжала работать буквально до последних месяцев и даже дней жизни. И всю жизнь она оставалась такой же отважной, какой была с детства.

Хочется верить, что все это не ушло и не уйдет, будет продолжаться, как и наша благодарная память.

*От лица всех нефрологов России это малое приношение памяти большого человека позволю себе подписать я,
председатель Российского диализного общества Е.В. Захарова*

Проект инициативных клинических рекомендаций по диагностике и лечению поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах

**Н.М. Буланов¹, Е.В. Захарова²⁻⁴, Н.Л. Козловская^{5,6}, А.В. Ватазин⁷,
А.В. Карунная⁸, В.А. Добронравов⁸**

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, 119048, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

² ГБУЗ ММНКЦ «Боткинская больница» ДЗМ, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1 стр. 1, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» ДЗМ, 129327, Москва, ул. Ленская, 15, Российская Федерация

⁶ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

⁷ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/23, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, Российская Федерация

Для цитирования: Буланов Н.М., Захарова Е.В., Козловская Н.Л. и соавт. Проект инициативных клинических рекомендаций по диагностике и лечению поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Нефрология и диализ. 2025. 27(2):116-166. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-116-166

Clinical recommendations on diagnostics and treatment of kidney involvement in ANCA-associated vasculitis (Draft project)

N.M. Bulanov¹, E.V. Zakharova²⁻⁴, N.L. Kozlovskaya^{5,6}, A.V. Vatazin⁷, A.V. Karunnaya⁸, V.A. Dobronravov⁸

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya str., 119048, Moscow, Russian Federation

² Moscow Scientific Clinical Center "Botkin Hospital", 5, 2nd Botkinsky drive, 125284, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 bld, 1, Barrikadnaya str, 125993, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya str., 12700, Moscow, Russian Federation

⁵ A.K. Eramishantsev City Hospital, 15, Lenskaya str., 129327, Moscow, Russian Federation

⁶ RUDN University, 6, Miklukho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russian Federation

Адрес для переписки: Николай Михайлович Буланов
e-mail: nmbulanov@gmail.com

Corresponding author: Nikolay Bulanov
e-mail: nmbulanov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

⁷ **Moscow Regional Research and Clinical Institute,
61/23, Shchepkin str., 129110, Moscow, Russian Federation**

⁸ **Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6-8, Lev Tolstoy str., 197022, Saint Petersburg, Russian Federation**

For citation: Bulanov N.M., Zakharova E.V., Kozlovskaya N.L. et al. Clinical recommendations on diagnostics and treatment of kidney involvement in ANCA-associated vasculitis (Draft project). Nephrology and Dialysis. 2025. 27(2):116-166. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-116-166

Оглавление

Оглавление	117
Список сокращений	118
Термины и определения	119
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	120
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	120
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	120
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	121
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	121
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	122
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	122
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	123
2.1 Жалобы и анамнез	124
2.2 Физикальное обследование	125
2.3 Лабораторные диагностические исследования	125
2.4 Инструментальные диагностические исследования	127
2.5 Иные диагностические исследования	127
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	130
3.1 Индукционная терапия	130
3.2 Поддерживающее лечение, профилактика рецидива болезни	136
3.3 Лечение обострений заболевания	138
3.4 Лечение рефрактерных форм заболевания	139
3.5 Заместительная почечная терапия	140
3.6 Сопроводительная терапия	140
3.7 Лечение особых групп пациентов	142
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	142
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	143
6. Организация оказания медицинской помощи	144
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	145
Критерии оценки качества медицинской помощи	146
Список литературы	148

Приложение А1. Состав объединенной рабочей группы Ассоциации нефрологов, Научного общества нефрологов России и Российского диализного общества по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	156
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	157
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	159
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	160
Приложение В. Информация для пациента	161
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	162

Список сокращений

ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит	Пр3 – протеиназа-3
АКР – Американская коллегия ревматологов	Пр3-АНЦА – антитела к протеиназе-3 (АНЦА к протеиназе-3) (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 №804н: «Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA)»)
Анти-БМК-болезнь – болезнь, обусловленная антителами к БМК	РКИ – рандомизированное клиническое исследование
АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов	РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции
АНЦА-ГН – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит	СЗП – свежемороженая плазма
АФС-нефropатия – нефropатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом	СКФ – скорость клубочковой фильтрации (расчетная СКФ – pCKF)
БМ – базальная мембрана	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
БМК – базальная мембрана клубочка	С-РБ – С-реактивный белок
БПНС – быстро прогрессирующий нефритический синдром	ТПН – терминальная почечная недостаточность
В/в – внутривенно	ХБП – хроническая болезнь почек
ВДП – верхние дыхательные пути	цПНЦА (cANCA) – цитоплазматические АНЦА (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 №804н: «Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA)»)
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения	ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
ГПА – гранулематоз с полиангиитом	BVAS – Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score)
ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение	EUVAS – Европейская группа по изучению васкулитов (European Vasculitis Study Group)
ДИ – доверительный интервал	Ig – иммуноглобулины
ЗПТ – заместительная почечная терапия	VDI – индекс повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index)
ИФА – иммуноферментный анализ	** – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
КТ – компьютерная томография	# – препарат, применяющийся без соответствия с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (офф-лейбл)
МА – мета-анализ	
МПА – микроскопический полиангиит	
МПО – миелопероксидаза	
МПО-АНЦА – антитела к миелопероксидазе (АНЦА к миелопероксидазе) (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 №804н: «Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA)»)	
ОР – относительный риск	
пАНЦА (pANCA) – перинуклеарные АНЦА (наименование услуги согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 №804н: «Определение маркеров ANCA-ассоциированных васкулитов: PR3 (c-ANCA), МПО (p-ANCA)»)	

Термины и определения

Активность ААВ — клинические и морфологические признаки, указывающие на текущее воспаление микрососудов в почках или других органах.

АНЦА-ассоциированный васкулит (ААВ) — группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся хроническим олигоиммунным воспалением мелких сосудов различной локализации, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов.

Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) — семейство антител, реагирующих с различными компонентами первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов. Роль в патогенезе ААВ доказана для двух типов АНЦА — антител к протеиназе-3 (Пр3-АНЦА) и антител к миелопероксидазе (МПО-АНЦА).

АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) — олигоиммунный фокальный и сегментарный некротизирующий ГН, который может развиваться одновременно с другими системными проявлениями ААВ, или в изолированной форме. В основе АНЦА-ГН лежит некротизирующий васкулит капилляров клубочка, ассоциированный с наличием циркулирующих АНЦА.

АНЦА-негативный ААВ — вариант васкулита, при котором у пациентов с характерными для АНЦА-ассоциированного поражением сосудов, клиническими проявлениями и морфологической картиной не удается выявить АНЦА стандартными методами.

Бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score) — метод количественной оценки активности ААВ, основанный на анализе 66 клинических и лабораторных проявлений ААВ, разделенных на 9 групп в соответствии с вовлечением различных органов и систем.

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит (синоним быстропрогрессирующий нефритический синдром) — клинический вариант воспаления клубочков, характеризующийся быстрым снижением функции почек (нарастанием уровня креатинина сыворотки крови в 2 раза или больше за ≤ 3 мес.) на фоне персистирующей протеинурии и гематурии, как правило, в сочетании с артериальной гипертензией и/или отеками.

Гипогаμμαглобулинемия — клинически значимое снижение уровня иммуноглобулина G в сыворотке крови, которое может быть обусловлено нежелательными явлениями иммуносупрессивной терапии, цитотоксическими препаратами и ассоциировано с высоким риском развития инфекционных осложнений.

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — нозологическая форма ААВ, для которой характерно сочетание гранулематозного воспаления с поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей и некротизирующего васкулита с преимущественным вовлече-

нием мелких сосудов (капилляры, венулы), реже — сосудов среднего диаметра.

Глюкокортикоиды — синтетические аналоги стероидных гормонов коры надпочечников, используемые для проведения иммуносупрессивной терапии.

Диффузный серповидный гломерулонефрит — синоним гломерулонефрита с полулунными или экстракапиллярного гломерулонефрита, очагового некротизирующего воспаления клубочков (термин возник вследствие неточного перевода на русский Международной классификации болезней 10-го пересмотра).

Иммуносупрессивная терапия — комплексное лечение, направленное на подавление нежелательных иммунных реакций организма.

Индекс повреждения при васкулите (VDI, Vasculitis Damage Index) — метод количественной оценки далеко зашедших и необратимых изменений органов и систем вследствие перенесенного ААВ и нежелательных явлений иммуносупрессивной терапии, основанный на анализе 64 проявлений, отражающих вовлечение 11 органов и систем.

Индукция ремиссии — первая стадия иммуносупрессивной терапии, целью которой является быстрое подавление активности иммунного воспаления и клинических проявлений заболевания.

Микофенолата мофетил** — синтетический цитостатический препарат, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, механизм действия которого связан с подавлением синтеза нуклеотидов (гуанозин) и, как следствие, торможением пролиферации лимфоцитов.

Микроскопический полиангиит (МПА) — нозологическая форма ААВ, для которой характерно развитие некротизирующего олигоиммунного васкулита, преимущественно мелких сосудов без развития гранулематозного воспаления, бронхиальной астмы или эозинофилии.

Обострение (рецидив) заболевания — нарастание активности клинических проявлений ААВ после достижения ремиссии, требующее усиления иммуносупрессивной терапии.

Поддержание ремиссии — вторая фаза иммуносупрессивной терапии, направленная на предотвращение обострений заболевания.

Ремиссия ААВ — отсутствие клинических признаков активности заболевания (значение индекса BVAS v.3 = 0; при оценке индекса BVAS в динамике не учитывают проявления, которые сохраняются более 3 мес. и выраженность которых не нарастает — см. «Приложение Г» п.1).

Ремиссия АНЦА-ГН — стабильные или улучшившиеся в сравнении с исходными значения креатинина и СКФ при регрессе гематурии (сохраняющаяся протеинурия и гематурия до 5 клеток в поле зрения могут отражать развитие поствоспалительного гло-

мерулосклероза и атрофии канальцев и не противоречат диагнозу ремиссии).

Ритуксимаб** – моноклональное антитело, направленное против CD20 рецепторов В-лимфоцитов.

Тромботическая микроангиопатия – клинкоморфологический синдром, характеризующийся поражением сосудов микроциркуляторного русла, в основе которого лежит повреждение эндотелия с последующим тромбообразованием.

Циклофосфамид** – синтетический цитостатический препарат алкилирующего действия, подавляющий пролиферацию лимфоцитов.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) – нозологическая форма ААВ, для которой характерно сочетание эозинофильного и некротизирующего гранулематозного воспаления с частым поражением органов дыхания, некротизирующего васкулита, преимущественно, мелких сосудов (капилляры, венулы), бронхиальной астмы и эозинофилии.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) – это группа системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся развитием некротизирующего олигоиммунного (без отложения иммунных депозитов или с отложением небольшого их количества) воспаления стенок преимущественно мелких сосудов (капилляры, венулы, артериолы, мелкие артерии) и ассоциированных с наличием циркулирующих антител к энзимам цитоплазмы нейтрофилов – миелопероксидазе (МПО-АНЦА) или протеиназе-3 (Пр3-АНЦА) [1].

АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН) – типичное для ААВ олигоиммунное фокальное или диффузное воспаление капилляров клубочков, ассоциированное с наличием циркулирующих МПО-АНЦА или Пр3-АНЦА и развивающееся одновременно с другими системными проявлениями ААВ или изолированно.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология ААВ до настоящего времени неизвестна. Результаты двух крупных полногеномных исследований указывают на генетическую предрасположенность к болезни. Различные формы ААВ ассоциированы с однонуклеотидными полиморфными вариантами определенных генов: гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – с полиморфными вариантами генов, кодирующих аллель HLA-DPB1 главного комплекса гистосовместимости, Пр3 (PRTN3) и ее ингибитор α 1-антитрипсин (SERPINA1); васкулит, ассоциированный с Пр3-АНЦА – с вариантами генов PRTN3 и SERPINA1; микроскопический полиангиит (МПА) и васкулит, ассоциированный с МПО-АНЦА, – с носительством HLA-DQ [2,3]. Пусковыми факторами (триггерами) могут быть различные инфекции, в т.ч. вызванные золотистым стафилококком, лекарственные препараты (пеницилламин**, левамизол** и др.), а также факторы

внешней среды, в частности, контакт с кремнием [4-7].

Роль АНЦА в патогенезе ААВ и АНЦА-ГН доказана в экспериментах *in vitro*, на мышинных моделях системного васкулита, ассоциированного с наличием МПО-АНЦА, а в клинической практике подтверждается наблюдениями новорожденных с почечно-легочным синдромом, который развился в результате трансплацентарной передачи антител от матери с активным васкулитом [8-10]. Кроме того, описана взаимосвязь между повышением титра АНЦА в крови и повышенным риском развития рецидива заболевания [11].

На начальном этапе патогенеза ААВ происходит прайминг нейтрофилов (усиление способности нейтрофилов отвечать на активирующие стимулы) с участием провоспалительных цитокинов, в результате МПО и Пр-3 экспрессируются на поверхности клеток и становятся аутоантигенами [12]. После взаимодействия праймированных нейтрофилов с активированным эндотелием АНЦА связываются с нейтрофилами и активируют их [13]. Активированные нейтрофилы повреждают стенку капилляра вследствие окислительного взрыва и высвобождения протеолитических ферментов путем дегрануляции и формируют инфильтрат в интерстиции [14]. Набухание и некроз клеток эндотелия приводят к его отслойке от базальной мембраны, что, в свою очередь, вызывает тромбоз капилляров и формирование сегментарного некроза клубочка. В результате некроза стенки капилляра и его разрыва происходит образование клеточных полулуний из эпителиальных клеток капсулы Боумена и моноцитов – типичного признака АНЦА-ГН. Существенную роль в патогенезе ААВ играет формирование активированными нейтрофилами экстрацеллюлярных ловушек (NETs), содержащих в своем составе аутоантигены: Пр-3 и МПО, которые обнаруживают в ткани почки пациентов с АНЦА-ГН [15].

Вклад в повреждение эндотелия при ААВ вносит активация системы комплемента по альтернативному

пути, которая может приводить к дополнительному повреждению эндотелиоцитов терминальным комплексом C5b-9. У пациентов с активным АНЦА-ГН выявляют отложение C3d, C4d и C5b-9 компонентов комплемента в ткани почки, а также более высокое, чем у пациентов в ремиссии содержание C3a, C5b-9 и Bb в плазме и C5a в моче [16-18]. Существенную роль в патогенезе играет стимуляция хемотаксиса и прайминга нейтрофилов C5a компонентом комплемента, что подтверждает высокая эффективность применения его ингибиторов C5a компонента у пациентов с активным васкулитом [19].

Развитию ААВ способствует нарушение регуляции Т-клеточного иммунитета, в частности, дисфункция регуляторных Т-лимфоцитов, приводящая к их дифференциации в Th17, преобладание Т-хелперов 1 типа, а также снижение выработки интерлейкина-10 [20, 21].

Таким образом, ААВ является аутоиммунным заболеванием, обусловленным нарушением функционирования как врожденного, так и приобретенного иммунитета, основной мишенью которого является эндотелий микрососудов.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ААВ являются редким заболеванием. Заболеваемость в мире составляет 1,2-3,3 новых случаев на 100 000 в год, распространенность – от 4,6 до 42,1 на 100 000 населения [22, 23]. Заболеваемость и распространенность в России неизвестны.

Доля женщин и мужчин среди заболевших сопоставима, по данным опубликованных отечественных работ среди российских пациентов незначительно преобладают женщины (~1,5:1) [24, 25].

Пик заболеваемости по данным Европейской группы по изучению васкулитов (EUVAS), приходится на возраст 65-75 лет [26]. Средний возраст заболевших, по данным отечественных работ, со-

ставляет от 43 до 56 лет. В отечественном исследовании с участием 115 пациентов с морфологически верифицированным АНЦА-ГН возраст в 40% превышал 60 лет [25].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

АНЦА-ГН относится к группе N08.5* – Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани, которые далее следует дифференцировать как:

- M31.3 – Гранулематоз Вегенера
- M31.7 – Микроскопический полиангит
- M30.1 – Полиартерит с поражением легких [Черджа-Стросс]

В таблице 1 представлены возможные варианты кодирования АНЦА-ГН на основании преобладающих клинических и морфологических проявлений.

Дополнительные коды для описания нарушений функции почек:

- Для обозначения острой дисфункции почек следует применять коды МКБ N17.0/N17.1/ N17.2/N17.8/N17.9. Для случаев нарушения функции почек неизвестной давности используют код N19.
- АНЦА-ГН является хроническим повреждением почки, поэтому все случаи этого заболевания должны быть классифицированы в соответствии с рекомендациями по хронической болезни почек (ХБП) [27].
- Для обозначения стадий ХБП следует использовать коды N18.1-N18.5 (табл. 2), а расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) необходимо выполнять по формуле СКД-ЕРІ в специальных калькуляторах на основании концентрации креатинина в сыворотке крови, пола, возраста и расы пациента.

Таблица 1 | Кодирование АНЦА-ГН по МКБ-10

Клинические проявления (отметить доминирующую форму)	Код МКБ-10	Морфологические проявления (отметить доминирующую форму)	Код МКБ-10
Изолированная протеинурия	N06	Диффузный мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит	.3
Рецидивирующая и устойчивая гематурия	N02	Диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит	.4
Острый нефритический синдром	N00	Экстракапиллярный гломерулонефрит	.7
Быстропрогрессирующий нефритический синдром	N01	Другие пролиферативные изменения (Пролиферативный гломерулонефрит бездополнительных уточнений)	.8
Хронический нефритический синдром	N03		
Нефротический синдром	N04	Очаговые и сегментарные гломерулярные нарушения (Очаговый и сегментарный гиалиноз/склероз) или очаговый гломерулонефрит	.1

Таблица 2 | Классификация стадий ХБП по уровню СКФ и соответствие кодировке МКБ-10) [27]

Обозначение стадий ХБП	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Код МКБ-10*	Название
C1	>90	N18.1	Хроническая болезнь почек, стадия 1
C2	60-89	N18.2	Хроническая болезнь почек, стадия 2
C3a	45-59	N18.3	Хроническая болезнь почек, стадия 3
C3b	30-44		
C4	15-29	N18.4	Хроническая болезнь почек, стадия 4
C5	<15	N18.5	Хроническая болезнь почек, стадия 5

Примечание: * – кодом N18.9 обозначаются случаи ХБП с неуточненной стадией.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с определением согласительной конференции в Чепел-Хилл в 2012 г. к группе ААВ относят ГПА, МПА, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и ААВ с изолированным поражением почек, которые отличаются клиническими проявлениями и преобладающим серотипом АНЦА (табл. 3) [1]. С 2012 г не рекомендуется использовать эпонимы «гранулематоз Вегенера» для ГПА и «синдром Черджа-Стросс» для ЭГПА.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гломерулонефрит может развиваться при всех нозологических формах ААВ вместе с экстраренальными проявлениями или изолированно. Частота вовлечения почек составляет 20-40% при ЭГПА, 60-80% при ГПА и 95-100% при МПА (табл. 3). Спектр возможных клинических проявлений поражения почек включает:

⇒ быстро прогрессирующий гломерулонефрит (наиболее типичный вариант течения);

⇒ острый нефритический синдром (наиболее типичный вариант дебюта);
 ⇒ бессимптомную протеинурию и гематурию;
 ⇒ макрогематурию (редко);
 ⇒ нефротический синдром (редко).

Экстраренальные проявления ААВ могут быть выявлены у большинства пациентов с АНЦА-ГН. Как правило, развитию АНЦА-ГН и ААВ сопутствуют общие симптомы (слабость, снижение аппетита, снижение массы тела ≥ 2 кг, лихорадка, артралгии и миалгии).

Характерной чертой ГПА является развитие гранулематозного поражения верхних (ВДП) и нижних отделов дыхательных путей, орбиты и органа слуха. Гранулематозное воспаление ВДП клинически проявляется ринитом с язвенно-некротическими изменениями слизистой носа и деструктивным процессом в придаточных пазухах носа и носовой перегородке, что может приводить к затруднению носового дыхания, отделению геморрагических корочек или гноя из носовых ходов, носовым кровотечениям, снижению обоняния и деформации носа («седловидный нос»). Вовлечение в патологический процесс трахеи

Таблица 3 | Нозологические формы ААВ

Вариант ААВ	Определение	Тип АНЦА [28-31]	Частота поражения почек, %
Гранулематоз с полиангиитом	ААВ, для которого характерно сочетание гранулематозного воспаления с поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей и некротизирующего васкулита с преимущественным вовлечением мелких сосудов (капилляры, вены, артериолы), реже – сосудов среднего диаметра	Пр3-АНЦА 65-75%; МПО-АНЦА 20-25%; АНЦА-негативный до 10%	60-80 [24, 32]
Микроскопический полиангиит	ААВ, для которого характерно развитие некротизирующего олигоиммунного васкулита, преимущественно, мелких сосудов без развития гранулематозного воспаления, бронхиальной астмы или эозинофилии	МПО-АНЦА 60%; Пр3-АНЦА 35%; АНЦА-негативный 0-5%	95-100 [33, 34]
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	ААВ, для которого характерно сочетание эозинофильного и некротизирующего гранулематозного воспаления с частым поражением органов дыхания, некротизирующего васкулита, преимущественно, мелких сосудов (капилляры, вены), бронхиальной астмы и эозинофилии	МПО-АНЦА 40%; Пр3-АНЦА <5%; АНЦА-негативный >50%	20-40 [35, 36]

быстро приводит к формированию подскладочного стеноза. Поражение легких может сопровождаться формированием полостей распада и мягкотканых образований. Поражение органа зрения при ГПА приводит к развитию эписклерита, псевдоопухолит орбиты с формированием экзофтальма и возможной потерей зрения вследствие ишемии зрительного нерва. Поражение органа слуха может сопровождаться клинической картиной среднего отита, появлением отделяемого из наружного слухового прохода и головной болью. Возможно развитие кондуктивной и нейросенсорной тугоухости. Все эти проявления могут сочетаться с типичными симптомами васкулита мелких сосудов — с поражением легких, АНЦА-ГН, множественными мононевритами и полинейропатией, кожной пурпурой и язвами.

При МПА, в отличие от ГПА, не развивается гранулематозное воспаление с образованием полостей. Поражение легких формируется у 60-80% пациентов в виде интерстициального или интерстициально-альвеолярного воспаления, характерными симптомами которого являются кашель, одышка и кровохарканье, развитие тяжелой дыхательной недостаточности при большом объеме повреждения. При рентгенологическом исследовании выявляют инфильтративные изменения, легочный фиброз (как исход), признаки вовлечения плевры.

Отличительными особенностями ЭГПА являются эозинофилия $>1,5 \times 10^9/\text{л}$, бронхиальная астма и эозинофильная пневмония. Как правило, пациенты с ЭГПА имеют длительный анамнез бронхиальной астмы, хотя в некоторых случаях она развивается уже после дебюта васкулита. При рентгенологическом исследовании можно выявить

мигрирующие инфильтраты в легких. Почти у половины пациентов выявляют полипоз полости носа и синусит. Характерным лабораторным проявлением является лейкоцитоз с отчетливой эозинофилией. Течение ЭГПА отличается при АНЦА-позитивном и АНЦА-негативном вариантах заболевания. Проявления АНЦА-позитивного ЭГПА сходны с симптомами васкулита мелких сосудов при МПА и ГПА. АНЦА-негативный вариант ЭГПА характеризуется доминирующим поражением интерстиция (интерстициальными инфильтратами с эозинофилами и плазмócитами), мембранозной нефропатией, мембранопротрофическими изменениями клубочков и не является предметом этих рекомендаций.

При сборе анамнеза и осмотре пациентов с подозрением на ААВ/АНЦА-ГН следует обратить внимание на следующие жалобы: периферические отеки, уменьшение объема отделяемой мочи, изменение цвета мочи.

Физикальное исследование пациентов с подозрением на ААВ с поражением почек должен быть также направлен на выявление признаков системного поражения, включая: снижение массы тела; артериальную гипертензию; повышение температуры тела; изменения кожи: пальпируемую пурпуру, язвы, сетчатое ливедо; и видимых слизистых: язвы, гранулематозный («клубничковый») гингивит; периферические отеки; изменения глаз: экзофтальм, инъекция конъюнктивы и склеры; деформации лицевого скелета — «седловидный» нос, болезненность в области проекции придаточных пазух носа; изменения суставов: болезненность при пальпации, припухлость суставов; поражение легких: ослабление дыхания, влажные хрипы.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

На смену устаревшим и не обладавшим достаточной точностью критериям [37-39], в 2022 г. АКР и EULAR были разработаны новые классификационные критерии ГПА, МПА и ЭГПА, которые следует применять в клинической практике для их дифференциальной диагностики (табл. 4-6) [40-42].

АНЦА-ГН является наиболее частой причиной быстро прогрессирующего нефритического синдрома (БПНС) во взрослой популяции, негативно влияя на почечную выживаемость пациентов с ААВ и на прогноз заболевания в целом [43, 44]. Выявление клинических симптомов поражения почек у пациентов с установленным ААВ требует морфологических исследований для точной диагностики АНЦА-ГН у большинства пациентов, не имеющих абсолютных противопоказаний к выполнению биопсии почки [45].

Морфологическая картина АНЦА-ГН обычно соответствует III типу экстракапиллярного гломерулонефрита. Основными гистологическими признаками АНЦА-ГН в активной фазе болезни являются фокально-сегментарный фибриноидный некроз капилляров клубочка и артериол, экстракапиллярная пролиферация с клеточными и/или фиброзно-клеточными полулуниями при отсутствии или незначительном отложении иммуноглобулинов и комплемента в ткани почки. В рамках БПНС при АНЦА-ГН с гломерулярными изменениями могут конкурировать воспалительные изменения тубулоинтерстиция и сосудов, которые также являются объектом терапии (табл. 7).

На долю ААВ приходится более половины всех случаев БПНС у взрослых [44]. Вместе с тем, другие системные аутоиммунные заболевания могут про-

являться БПНС, что требует проведения дифференциальной диагностики, включая болезнь, обусловленную антителами к базальной мембране клубочка (БМК) (анти-БМК болезнь), криоглобулинемический васкулит, иммуноглобулин А-нефрпатия, мембранопротролиферативный гломерулонефрит, С3-гломерулоспатии, волчаночный нефрит, первичные и вторичные формы тромботической микроангиопатии (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, атипичный гемолитико-уремический

синдром, типичный гемолитико-уремический синдром, нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом, поражение почек при моноклональных гаммопатиях и системных инфекциях [46, 47].

2.1 Жалобы и анамнез

Особого внимания заслуживают жалобы пациентов, указывающие на одновременное вовлечение различных органов и систем (см. раздел 1.6 и таблицы 4-6).

Таблица 4 | Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом (AKP/EULAR, 2022) [40]

При применении этих критериев следует принять во внимание:	
- Классификационные критерии можно применять для классификации заболевания гранулематоз с полиангиитом, если у пациента был диагностирован васкулит мелких или средних сосудов и - исключены иные заболевания, которые могут имитировать васкулит	
Клинические критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	+3
Поражение хрящевой ткани: воспаление хрящей уха или носа, осиплость голоса или стридор, эндобронхиальное поражение, формирование седловидной деформации спинки носа	+2
Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость	+1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Положительный результат анализа на цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 (Пр3-АНЦА)	+5
Узелки, объемные образования или полости в легких при визуализации	+2
Гранулемы, внесосудистое гранулематозное воспаление или гигантские клетки при морфологическом исследовании биоптата	+2
Воспаление, консолидация или выпот в придаточных пазухах носа или признаки мастоидита при визуализации	+1
Олигоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки	+1
Положительный результат анализа на перинуклеарные антитела к цитоплазме нейтрофилов (пАНЦА) или антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА)	-1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9$ /л	-4
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 5 позволяет классифицировать заболевание как гранулематоз с полиангиитом.	

Таблица 5 | Классификационные критерии микроскопического полиангиита (AKP/EULAR, 2022) [41]

При применении этих критериев следует принять во внимание:	
- Классификационные критерии можно применять для классификации заболевания микроскопический полиангиит, если у пациента был диагностирован васкулит мелких или средних сосудов и - исключены иные заболевания, которые могут имитировать васкулит	
Клинические критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	-3
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Положительный результат анализа на перинуклеарные антитела к цитоплазме нейтрофилов (пАНЦА) или антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА)	+6
Легочный фиброз или интерстициальное заболевание легких по данным визуализации органов грудной клетки	+3
Олигоиммунный гломерулонефрит по данным исследования биоптата почки	+3
Положительный результат анализа на цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 (Пр3-АНЦА)	-1
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9$ /л	-4
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 5 позволяет классифицировать заболевание как микроскопический полиангиит.	

Таблица 6 | Классификационные критерии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (AKP/EULAR, 2022) [42]

При применении этих критериев следует принять во внимание:	
- Классификационные критерии можно применять для классификации заболевания эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, если у пациента был диагностирован васкулит мелких или средних сосудов и - исключены иные заболевания, которые могут имитировать васкулит	
Клинические критерии	Балл
Обструктивное заболевание дыхательных путей	+3
Полипы в полости носа	+3
Множественный мононеврит	+1
Лабораторные, инструментальные и морфологические критерии	
Число эозинофилов в периферической крови $\geq 1 \times 10^9$ /л	+5
Экстравазкулярное воспаление с преобладанием эозинофилов по данным биопсии	+2
Положительный результат анализа на цитоплазматические антитела к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА) или антитела к протеиназе-3 (Пр3-АНЦА)	-3
Гематурия	-1
Сложите баллы по всем критериям, которые есть у пациента. Суммарный балл ≥ 6 позволяет классифицировать заболевание как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.	

Таблица 7 | Основные морфологические проявления АНЦА-ГН

Гломерулярные изменения	
Активные (воспалительные)	Хронические изменения (фибропластические)
Мезангиальная пролиферация	Глобальный склероз
Эндокапиллярная гиперклеточность	Сегментарный склероз
Некроз капиллярных петель	Фиброзные полулуния
Формирование клеточных полулуний	Синехии между эпителием капсулы и капиллярными петлями
Разрывы капсулы Боумена	
Тубулоинтерстициальные изменения	
Активные	Хронические изменения
Тубулит	Атрофия канальцев
Разрушение БМ канальцев	Интерстициальный фиброз
Клеточная инфильтрация интерстиция (с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов в острой фазе)	
Гранулемы	
Перитубулярный капиллярит	
Сосудистые изменения	
Активные	Хронические изменения
Некротизирующие	Эластофиброз артерий
Эндартериит	Артериологиалиноз
Клеточная инфильтрация	Периваскулярный склероз
Тромбоз	
Гранулематозные повреждения	

2.2 Физикальное обследование

Основной целью осмотра пациентов является выявление симптомов, указывающих на одновременное вовлечение различных органов и систем (см. раздел 1.6 и таблицы 4-6).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- У всех пациентов с подозрением на АНЦА-ГН или известным АНЦА-ГН мы рекомендуем проведение лабораторной диагностики в базо-

вом объеме, предусмотренном рекомендациями по хронической болезни почек (ХБП), для выявления поражения почек, оценки выраженности и мониторингирования дисфункции почек [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: после острой фазы АНЦА-ГН переходит в стадию хронического повреждения почки, поэтому все случаи этого заболевания после 3 месяцев течения или сразу (по морфологии) должны быть классифицированы в соответствии с рекомендациями по хронической болезни почек (ХБП), а пациенты должны получать соответствующее обследование и лечение. Целью лабораторного обследования является выявление признаков поражения почек – изменения мочевого осадка, протеинурия; оценка состояния функции почек – исследование уровня креатинина в крови, определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), исследование уровня калия в крови, а также проявлений воспалительной реакции – исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ), исследование уровня С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови. В клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек (ХБП)» 2024 года детально отражены подходы к диагностике дисфункции почек, которые полностью применимы для пациентов с АНЦА-ГН [27].

- Всем пациентам с подозрением на АНЦА-ГН мы рекомендуем проводить исследование уровня С3 фракции комплемента и исследование уровня С4 фракции комплемента для оценки активности и прогноза заболевания [48-50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: гипокплементемия (преимущественно за счет С3 компонента, но иногда и за счет С4) наблюдается у части пациентов с ААВ и по данным отдельных нерандомизированных сравнительных исследований свидетельствует о неблагоприятном прогнозе АНЦА-ГН [48-50].

- Для диагностики заболевания всем пациентам с подозрением на АНЦА-ГН мы рекомендуем определение содержания АНЦА: количественного определения и типирования Пр3-АНЦА и МПО-АНЦА методом иммуноферментного анализа (ИФА) [51-53].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: АНЦА удается выявить у большинства пациентов с ГПА, МПА и изолированным АНЦА-ГН, а также почти у половины пациентов с ЭГПА. Кроме того, тип циркулирующих АНЦА отчасти определяет особенности течения заболевания и риск рецидивов (выше у пациентов с Пр3-АНЦА).

В метаанализе (МА) показано, что ИФА является более предпочтительным скрининговым методом для выявления Пр3-АНЦА и МПО-АНЦА, чем реакция непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) [51]. Согласно

международному консенсусу по определению АНЦА наибольшей диагностической ценностью обладает типирование АНЦА к Пр3 и МПО методом ИФА с количественным определением, которое повышает вероятность правильной интерпретации результата [52, 53]. Исследование следует проводить по стандартизированной методике в лицензированной лаборатории, а в описании результатов должны быть представлены единицы измерения и референсные значения [54].

Определение АНЦА методом ИФА обладает высоким показателем отношения правдоподобия положительного результата (выявление Пр3-АНЦА и МПО-АНЦА в 20-70 раз повышает вероятность ААВ, у пациента с клиническими проявлениями васкулита мелких сосудов). Отрицательный результат анализа в 1,7-7 раз увеличивает вероятность отсутствия ААВ.

Использование РНИФ для определения АНЦА уступает ИФА, ввиду большей вариабельности результатов и меньших показателей чувствительности и специфичности [55]. Этот тест можно использовать для предварительной диагностики, но с обязательным подтверждением методом ИФА.

Следует понимать, что АНЦА не являются патогномоничным для ААВ иммунологическим феноменом, и в ряде случаев могут быть выявлены у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями, включая инфекционный эндокардит и туберкулез, воспалительными заболеваниями кишечника, при онкологических заболеваниях и на фоне приема некоторых лекарственных препаратов. Положительный результат анализа на АНЦА в отсутствие клинических проявлений васкулита мелких сосудов не позволяет диагностировать ААВ, однако требует тщательной ревизии клинических данных. Отрицательный результат анализа у пациентов с характерными клиническими проявлениями и/или морфологическими изменениями не является основанием для исключения диагноза ААВ (см. табл. 4-6).

- У пациентов с АНЦА-ГН в период индукции ремиссии мы рекомендуем регулярно мониторировать необходимые лабораторные показатели для оценки изменений выраженности проявлений заболевания на фоне терапии и нежелательных явлений последней [43, 46, 56-62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: целесообразно контролировать следующие показатели, не ограничиваясь ими: общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование уровня креатинина в крови, расчетные значения СКФ по формуле СКД-ЕРІ, общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня С-РБ в сыворотке крови; определение активности аспаратаминоминотрансферазы и активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня глюкозы в крови. Исследование общего (клинического) анализа крови развернутого и маркеров цитолиза позволяет исключить нежелательные явления терапии цитостатиками [58, 59]. Острая глубокая или хроническая

прогрессирующая лейкопения могут быть основанием для коррекции или временного прекращения терапии цитостатиками. Также коррекция доз препаратов может потребоваться пациентам с выраженным снижением функции почек. Лечение глюкокортикоидами у части пациентов приводит к развитию стероидного сахарного диабета, для исключения которого показан регулярный контроль гликемии [43]. Целью регулярного контроля общего (клинического) анализа мочи является, в том числе выявление поражения слизистой мочевого пузыря у пациентов, получающих или получавших лечение циклофосфамидом** [60-62].

Частоту выполнения и объем необходимых исследований (который не исчерпывается перечисленными показателями) следует определять индивидуально с учетом тяжести болезни, текущей клинической симптоматики, применяемой терапии [43, 46, 56-62]. Клиническая оценка динамики состояния пациента должна быть регулярной для оценки ответа на терапию, ее осложнений, регистрации ремиссии или рецидива болезни. Помимо субъективного рутинного исследования, в практике можно использовать специальные инструменты (шкалы), разработанные для объективной оценки активности заболевания (Бирмингемский индекс активности васкулита, BVAS v.3) и накопления необратимых повреждений (Индекс повреждения при васкулите, VDI), при наличии у врача соответствующей подготовки («Приложение Г», п.1 (BVAS v.3) и п.2 (VDI)) [63, 64].

- Пациентам с АНЦА-ГН мы рекомендуем количественное определение содержания антител к цитоплазме нейтрофилов в крови – к Пр3 и МПО (Пр3-АНЦА, МПО-АНЦА) методом ИФА не реже 1 раза в 4 месяца для оценки иммунологической активности и прогнозирования обострений заболевания [65-67].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: в МА было установлено, что сохранение повышенного уровня АНЦА у лиц, находящихся в клинической ремиссии, или его повышение в динамике после достижения иммунологической ремиссии имеет значение для прогнозирования рецидивов заболевания [65-67]. Персистирование повышенного уровня АНЦА в ремиссии или его нарастание было ассоциировано с повышением риска развития клинического обострения ААВ [68, 69].

- Мы рекомендуем проводить оценку концентрации иммуноглобулина (Ig) G (исследование уровня IgG в крови) пациентам с АНЦА-ГН, получающим лечение ритуксимабом**, для своевременного выявления снижения этого показателя и коррекции терапии [70, 71].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: снижение уровня IgG в крови ассоциировано с применением циклофосфамида** и ритукси-

маба** и зависит от кумулятивной дозы препаратов [70]. Гипогаммаглобулинемия развивается у 34% пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, получающими ритуксимаб**, а риск ее формирования наиболее высок при достижении кумулятивной дозы ≥ 6 г [71]. Исследование уровня IgG в крови следует контролировать перед каждым введением препарата и через 3-4 мес. после, более часто у пациентов с инфекционными осложнениями. При выявлении уровня IgG < 5 г/л следует решить вопрос о необходимости коррекции терапии для предупреждения инфекционных осложнений (изменения иммуносупрессии и/или лечения #иммуноглобулином человеческого нормальным**).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Мы рекомендуем всем пациентам с АНЦА-ГН проводить диагностику поражения легких с применением компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости для выявления поражения легких и оценки прогноза в рамках ААВ [72, 73].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: нередко сочетаясь с АНЦА-ГН, поражение легких является одним из наиболее прогностически неблагоприятных проявлений ААВ, часто протекает бессимптомно или со скудной клинической симптоматикой. Точность КТ в диагностике микрососудистого поражения легких существенно выше, чем при рутинной рентгенографии. Кроме того, в МА исследований, в которых интерстициальное поражение легких, выявленное при КТ (но не рентгенографии легких), было негативно ассоциировано с риском смертельного исхода [73].

2.5 Иные диагностические исследования

- Мы рекомендуем всем пациентам с подозрением на АНЦА-ГН безотлагательно выполнять биопсию почки под контролем ультразвукового исследования с проведением патологоанатомического исследования биопсийного материала, в том числе, с применением иммуноморфологических методов, для подтверждения диагноза и оценки прогноза [74-76].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: морфологическое исследование – важный инструмент диагностики ААВ и АНЦА-ГН, позволяющий оценить выраженность и характер активных (воспалительных) и фибропластических изменений. Исследование ткани почки обладает большей диагностической значимостью для определения воспаления микрососудов (91,5%), чем биоптатов слизистой ВДП (53%) и легких, полученных при трансбронхиальной биопсии (12%) [77-79]. Выполнение пункционной биопсии почки под контролем ультразвукового исследования является стандартным диагностическим методом и ассоциировано с низким риском развития осложнений, включая кровотечение [80].

Морфологический анализ важен не только с диагностической, но и с прогностической точки зрения. Морфологическая (гистопатологическая) классификация АНЦА-ГН разработана для оценки [81]. В ее основу положено соотношение между потенциально обратимыми острыми (фибриноидный некроз, клеточные полулуния) и необратимыми хроническими (фиброзные полулуния) гистологическими изменениями в момент манифестации болезни (табл. 8). Данная классификация позволяет оценить вероятность 1- и 5-летнюю почечную выживаемость пациентов с ААВ (установлена связь между расчетной СКФ и классами классификации через 1 год и 5 лет течения гломерулонефрита) и определить интенсивность иммуносупрессивной терапии. В МА 16 исследований с участием 1945 пациентов, который провели Hwang et al., было подтверждено, что почечный прогноз при склеротическом классе АНЦА-ГН достоверно хуже, чем при фокальном классе, нефрите с полулуниями и смешанном классе; почечная выживаемость в группах пациентов с нефритом с полулуниями и смешанным классом была сопоставима [74].

Существенное влияние на почечную выживаемость оказывают параметры, которые не учитываются в классификации Berden et al.: доля неизмененных клубочков в биоптате, а также выраженность тубулоинтерстициального фиброза. В 2018 г. Brix et al. предложили новый индекс интегральной оценки прогноза, в котором учитывается доля сохранных клубочков, выраженность атрофии канальцев и СКФ на момент обследования – ANCA renal risk score (табл. 9) [82]. Сумма баллов, равная 0, соответствует низкому риску, 2-7 баллов – среднему,

Таблица 8 | Гистопатологическая классификация АНЦА-ГН (Berden et al.) [81]

Класс	Основные критерии
Фокальный	≥50% нормальных клубочков
С полулуниями	≥50% клубочков с клеточными полулуниями
Смешанный	<50% нормальных клубочков, <50% с полулуниями, <50% с глобальным склерозом
Склеротический	≥50% глобально склерозированных клубочков

Таблица 9 | ANCA renal risk score [82]

Доля неизмененных клубочков	Баллы
N0 (>25%)	0
N1 (10%-25%)	4
N2 (<10%)	6
Атрофия канальцев и фиброз интерстиция	
T0 (≤25%)	0
T1 (>25%)	2
СКФ на момент установления диагноза	
G0 (>15 мл/мин/1,73 м ²)	0
G1 (≤15 мл/мин/1,73 м ²)	3

Таблица 10 | ANCA Kidney Risk Score

Доля неизмененных клубочков	Баллы
N0 (>25%)	0
N1 (10%-25%)	4
N2 (<10%)	7
Атрофия канальцев и фиброз интерстиция	
T0 (<25%)	0
T1 (≥25%)	3
Концентрация креатинина в сыворотке на момент установления диагноза	
K0 <250 мкмоль/л	0
K1 250-450 мкмоль/л	4
K2 >450 мкмоль/л	11

Примечания: сумма баллов, равная 0-4 баллам, соответствует низкому риску, 5-11 баллам – среднему, 12-18 баллов – высокому, 21 балл – очень высокому.

8-11 – высокому. Показатели почечной выживаемости через 36 мес. наблюдения были равны 100% в группе низкого риска, 83-84% в группе среднего риска и 22-32% в группе высокого риска. Достоверные различия показателей почечной выживаемости между группами риска были подтверждены и в последующих работах, в т.ч. в МА [75, 76, 83].

В 2024 г. был опубликован пересмотр ANCA renal risk score: СКФ была заменена на концентрацию креатинина в сыворотке крови, модифицировано пороговое значение фиброза интерстиция и атрофии канальцев, изменены баллы, начисляемые за различные категории, а также добавлена четвертая группа – очень высокого риска (табл. 10) [84]. В оригинальной работе обновленная шкала оценки, получившая название ANCA Kidney Risk Score (AKRiS), продемонстрировала лучшую способность к дискриминации исходов по сравнению с ARRS. В отечественных ретроспективных исследованиях AKRiS была сопоставима с ARRS и превосходила гистопатологическую классификацию АНЦА-ГН в оценке исходов поражения почек [85, 86].

- При отсутствии достаточных ресурсов и опыта ведения пациентов с подозрением на ААВ/АНЦА-ГН или с известным диагнозом ААВ/АНЦА-ГН мы рекомендуем направлять их в профильные центры, имеющие опыт ведения пациентов с ААВ для своевременной диагностики и лечения заболевания, улучшения исходов [87, 88].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: ААВ – редкое заболевание, которое характеризуется полиморфной клинической картиной. При этом тяжесть состояния пациента и прогноз для жизни и здоровья, а, как следствие, и тактика ведения, могут определяться не только вовлечением почек, но и других органов: легких, трахеи, органов зрения и слуха, нервной системы, желудочно-кишечного тракта и др. В связи

с этим особое значение приобретает мультидисциплинарный подход, при котором тактика ведения пациента определяется совместно врачами различных клинических специальностей. Принимая во внимание хронический характер заболевания, возможность развития обострений и нежелательных явлений иммуносупрессивной терапии, спустя много лет после достижения ремиссии, а также ограниченный опыт большинства врачей в отношении этой группы заболеваний, представляется оправданным ведение пациентов в специализированных центрах [87].

- У всех пациентов с АНЦА-ГН мы рекомендуем применять шкалу EUVAS и индекс BVAS для оценки тяжести системного васкулита [43, 89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: проведение иммуносупрессивной терапии позволяет сохранить жизнь пациента и предотвратить необратимое повреждение органов-мишеней при ААВ, однако сопряжено с высоким риском развития серьезных нежелательных явлений. С целью реализации персонализированного подхода к выбору схемы лечения пациентов с АНЦА-ГН и достижения оптимального соотношения риска и пользы от проводимой терапии представляется целесообразным определение тяжести течения ААВ с использованием существующих инструментов и определений. С этой целью EUVAS в 2009 была предложена категоризация ААВ по степени тяжести (табл. 11) [43].

В индексе BVAS к признакам, свидетельствующим о тяжелом (органо- или жизнеугрожающем) течении ААВ в дебюте или при обострении заболевания, помимо уровня креатинина ≥ 500 мкмоль/л, относят нарастание уровня креатинина на $>30\%$ от исходного или снижение СКФ на $>25\%$ от исходного, гангрену, поражение сетчатки (васкулит, тромбоз, экссудат, кровоизлияния), нейросенсорную тугоухость, кровохарканье (альвеолярное кровотечение), дыхательную недостаточность (требующую проведения искусственной вентиляции легких), абдоминальные боли ишемического характера, стенокардию, кардиомиопатию, острое нарушение мозгового кровообращения, поражение спинного мозга, паралич черепно-мозговых нервов и множественный мононеврит. Кроме того, высокое суммарное значение BVAS ассоциировано с неблагоприятными исходами заболевания [89].

Существенным для выбора терапии (см. «Раздел 3» и «Приложение Б») является выделение тяжелого АНЦА-ГН, который протекает с развитием БПНС, повышением уровня креатинина в сыворотке >354 мкмоль/л и/или потребностью в заместительной почечной терапии. Остальные случаи АНЦА-ГН, характеризующиеся менее выраженными проявлениями дисфункции почек, гетерогенны по своим клинико-морфологическим проявлениям и темпам прогрессирования, что также следует учитывать при выборе подхода к лечению (см. «Раздел 3» и «Приложение Б»). При оценке дисфункции почек необходимо убедиться, что она ассоциирована с активностью воспаления, а не с ее необратимыми фибропластическими последствиями.

- Мы рекомендуем проводить пациентам с АНЦА-ГН регулярную диагностику, направленную на раннее выявление инфекционных осложнений для их своевременного лечения и улучшения прогноза [90-97].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: тезис, главным образом, касается случаев на иммуносупрессивной терапии. Инфицированные пациенты должны быть в срочном порядке подвергнуты необходимому лечению, поскольку предупреждение, купирование и должный контроль инфекций является необходимым условием проведения иммуносупрессивной терапии. Особое внимание следует уделять своевременному выявлению и лечению инфекций верхних и, особенно, нижних отделов респираторного тракта, которые занимают ведущие позиции в структуре смертности, доминируя среди инфекционных осложнений у пациентов с ААВ в отечественной популяции [92, 93]. Критическое значение для выявления инфекций легких имеют своевременно выполненные КТ и бронхоскопия с бактериологическими/вирусологическими исследованиями лаважжа.

- При наличии симптомов поражения мочевых путей мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, ранее получавшим циклофосфамид**, проводить обследование для выявления ассоциированного поражения слизистой мочевых путей (в т.ч. цистита и рака мочевого пузыря) [60, 61, 98, 99].

Таблица 11 | Характеристика ААВ в зависимости от тяжести болезни (EUVAS, 2009) [43]

Категория васкулита	Определение	Креатинин сыворотки
Локализованный	Поражение ВДП или нижних отделов респираторного тракта без системных проявлений или общих симптомов	<120 мкмоль/л
Ранний системный	Любые проявления без угрожающего жизни поражения органов	<120 мкмоль/л
Генерализованный	Тяжелое поражение почек или других жизненно важных органов	120-500 мкмоль/л
Тяжелый	«Почечная недостаточность» или тяжелое поражение других органов	>500 мкмоль/л
Рефрактерный	Прогрессирующая болезнь, не отвечающая на стандартную терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом**	Любое значение

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: применение циклофосфамида** ассоциировано с повышенным риском развития геморрагического цистита и рака мочевого пузыря [60, 61, 98, 99]. При этом переходноклеточный рак может развиваться, спустя как месяцы, так и годы после применения циклофосфамида**. Риск у курящих пациентов существенно выше, чем у некурящих, в том числе и при применении сравнительно низких доз циклофосфамида**. В связи с этим выявление непочечной гематурии, подтвержденной при микроскопическом исследовании, причины которой неясны, является основанием для консультации врача-уролога с целью решения вопроса о дообследовании, в т.ч. выполнении цистоскопии.

- Мы рекомендуем у всех пациентов с АНЦА-ГН проводить диагностику сердечно-сосудистых и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и оценку их факторов риска для своевременного их лечения и улучшения прогноза [27, 100-102].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: ААВ, как и другие хронические воспалительные заболевания, ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых и ВТЭО, частота которых при длительном наблюдении может достигать 14% и 8%, соответственно [101, 103-105].

В МА, включавшем данные более чем 14 000 пациентов, было установлено, что среди пациентов с ААВ риск развития всех сердечно-сосудистых событий выше

на 65%, ишемической болезни сердца – на 60%, а цереброваскулярных событий – на 20% [100]. В другом МА, обобщавшем данные 45024 пациентов, риск ОНМК у пациентов с ААВ был выше на 43%, инфаркта миокарда – на 49%, ишемической болезни сердца – на 40%, а смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 79% [102]. Существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых тромбоэмболических осложнений вносят быстрое прогрессирование атеросклероза и высокая распространенность дислипидемии у пациентов с ААВ. Кроме того, дополнительными факторами риска являются курение, старший возраст, диастолическая артериальная гипертензия, носительство Пр3-АНЦА, поражение почек и легких в рамках основного заболевания [103, 106-109]. Представляется оправданной комплексная оценка всех традиционных факторов сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП, включая курение, сахарный диабет (распространенность при ААВ до 10%) и др., с последующей их коррекцией в соответствии с действующими рекомендациями по ХБП [27].

Развитие ВТЭО ассоциировано с высокой активностью ААВ и чаще всего происходит в течение первых 6 мес. болезни. Традиционные факторы риска ВТЭО, за исключением иммобилизации, по всей видимости, играют меньшую роль, чем в общей популяции. Следует отметить, что по данным крупного когортного исследования снижение СКФ <15 мл/мин/1,73 м² было одним из наиболее значимых факторов, ассоциированных с развитием ВТЭО у пациентов с ААВ [105]. Подходы к скринингу и профилактике ВТЭО при ААВ до настоящего времени не разработаны и должны быть персонализированы.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Прогноз генерализованных форм ААВ в отсутствие лечения неблагоприятен – медиана продолжительности жизни без лечения составляет менее 6 мес. [110]. Иммуносупрессивная терапия в полном объеме показана всем пациентам с АНЦА-ГН.

В основе этиопатогенетической терапии лежит использование различных комбинаций иммуносупрессивных препаратов для подавления патологического иммунного ответа. Выделяют две фазы лечения ААВ: индукцию ремиссии и поддержание ремиссии. Целью индукционной терапии является быстрое подавление активности иммунного воспаления и клинических проявлений заболевания, т.е. достижение ремиссии. Поддерживающее лечение направлено на предотвращение обострений у пациентов, достигших ремиссии. Ее обычно проводят в течение длительного времени, стараясь там, где это возможно, отдавать предпочтение менее агрессивным схемам лечения с применением менее

токсичных препаратов в более низких дозах. При развитии рецидива (обострения) заболевания вновь проводят курс индукционной терапии.

Алгоритмы лечения пациентов с ААВ в зависимости от тяжести течения представлены в разделе «Приложение Б», п.1.

3.1 Индукционная терапия

- Мы рекомендуем всем пациентам с АНЦА-ГН проведение терапии циклофосфамидом** в виде внутривенных инфузий в сочетании с глюкокортикоидами в течение 3-6 месяцев для индукции ремиссии [111].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Мы рекомендуем всем пациентам с АНЦА-ГН при невозможности или при непереносимости внутривенного введения циклофосфамида**

проведение терапии пероральным циклофосфамидом** в сочетании с глюкокортикоидами в течение 3-6 мес. для индукции ремиссии [111].
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Длительность индукционной терапии циклофосфамидом** в сочетании с глюкокортикоидами определяется ранним ответом на лечение (при хорошем ответе прекращена с переходом на поддерживающую, при недостаточном – продолжена). Предпочтительным представляется проведение пульс-терапии циклофосфамидом** в дозе 15 мг/кг внутривенно (в/в) кап. с интервалом 2 нед. между первыми тремя инфузиями, затем – с интервалом 3 нед. Общая продолжительность лечения циклофосфамидом** может составлять от 3 до 6 мес. и определяется ранним ответом на терапию. Уменьшение экскреции циклофосфамидом** у пациентов со сниженной функцией почек, а также повышенный риск развития нежелательных явлений, в первую очередь, инфекционных осложнений у пациентов старшего возраста, требует коррекции дозы препарата для этих групп пациентов (табл. 12) [112]. Первую инфузию циклофосфамидом** целесообразно проводить с введением уменьшенной дозы (на 30-50% ниже расчетной) для оценки переносимости. Пероральный циклофосфамидом** менее предпочтителен из-за кумулятивной токсичности, а его следует применять при невозможности внутривенного введения или соблюдения указанных интервалов между инфузиями, а также при необходимости усиления терапии при рефрактерном течении ААВ.

Опыт применения циклофосфамидом** у пациентов с АНЦА-ГН, получающих лечение диализом, ограничен. Представляется оправданным уменьшение дозы препарата до 7,5 мг/кг на инфузию, который следует вводить в междиализные дни. У пациентов с сохранной функцией почек суточная доза per os не должна превышать 200 мг.

До 1990-х гг. пациенты получали высокие кумулятивные дозы циклофосфамидом**, что существенно повышало риск развития геморрагического цистита, онкологических заболеваний (в первую очередь, рака мочевого пузыря) и миелодисплазии, а также нарушений репродуктивной функции [99, 113, 114]. МА трех рандомизированных исследований с участием 143 пациентов показал, что применение циклофосфамидом** внутривенно в режиме пульс-терапии сопряжено с большей вероятностью достижения ремиссии и достоверно меньшим числом нежелательных явлений, чем пероральный прием препарата [111]. Сходные результаты были получены в рандомизи-

рованном исследовании CYCLOPS, в котором применение циклофосфамидом** в режиме пульс-терапии, несмотря на более низкую кумулятивную дозу препарата (8,2 г против 15,9 г), не уступало продолжительному пероральному приему циклофосфамидом** по времени достижения ремиссии, показателям общей и почечной выживаемости (несмотря на несколько большую долю рецидивов заболевания в группе, получавшей пульс-терапию) и, в то же время, сопровождалось существенно меньшим риском развития нежелательных явлений терапии [112]. Не следует превышать максимальную кумулятивную дозу циклофосфамидом** (за всю жизнь пациента) 25 г [115].

- У пациентов с АНЦА-ГН, уровнем креатинина сыворотки ≤ 354 мкмоль/л и не нуждающихся в заместительной почечной терапии, а также при непереносимости циклофосфамидом** мы рекомендуем в качестве альтернативы циклофосфамиду** использовать ритуксимаб** в сочетании с глюкокортикоидами для индукции ремиссии [116, 117].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: сопоставимая эффективность ритуксимаба** и циклофосфамидом** для индукции ремиссии ААВ была подтверждена в двух МА РКИ [116, 117]. Применение ритуксимаба** при ААВ впервые было изучено в двух рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) – RAVE и RITUXVAS [118, 119]. В обоих исследованиях все пациенты получали ритуксимаб** в сочетании с глюкокортикоидами в высоких дозах. Результаты работ продемонстрировали сопоставимую эффективность и безопасность ритуксимаба** в дозе 375 мг/м² №4 с интервалом 7 дней и циклофосфамидом** в стандартной дозе (в режиме пульс-терапии в RITUXVAS, при пероральном приеме в RAVE) для индукции ремиссии ААВ. Следует отметить, что в протоколе RAVE доля пациентов с тяжелым поражением почек была незначительной. В протоколе RITUXVAS участвовали пациенты с тяжелым АНЦА-ГН, при этом ритуксимаб** не уступал циклофосфамиду** в отношении восстановления показателей СКФ. Сопоставимая с применением циклофосфамидом** эффективность ритуксимаба** у пациентов с тяжелым АНЦА-ГН (СКФ < 20 мл/мин/1,73 м², в т.ч. получающих ЗПТ) была также продемонстрирована в отдельных сериях наблюдений и ретроспективных исследованиях [120].

Таким образом, ритуксимаб** представляет эффективной альтернативой циклофосфамиду**, однако

Таблица 12 | Коррекция дозы циклофосфамидом** для внутривенного введения и перорального приема [112]

Возраст, лет	Внутривенное введение		Пероральный прием	
	рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²
< 60	15 мг/кг	12,5 мг/кг	2,0 мг/кг/сут	1,5 мг/кг/сут
60-70	12,5 мг/кг	10 мг/кг	1,5 мг/кг/сут	1,0 мг/кг/сут
> 70	10 мг/кг	7,5 мг/кг	1,0 мг/кг/сут	0,5 мг/кг/сут

опыт его применения у пациентов с тяжелым поражением почек в настоящее время ограничен. В связи с этим у пациентов с наиболее тяжелыми формами АНЦА-ГН более предпочтительным следует считать назначение циклофосфамида**. Ритуксимаб** следует рассматривать в качестве препарата первого ряда у пациентов молодого возраста с целью сохранения репродуктивной функции, а также у пациентов с непереносимостью или тяжелыми нежелательными явлениями терапии циклофосфамида**.

Следует отметить, что частота развития инфекционных осложнений при применении ритуксимаба** и циклофосфамида** была сопоставима в RII RAVE (7% и 7%, соответственно) и RITUXVAS (36% и 27%, соответственно) [118, 119]. Опубликованный в 2020 г. МА показал, что в целом частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших лечение ритуксимабом** составляет 15,4% (6,5 случаев на 100 пациенто-лет наблюдения) [97].

Ритуксимаб** следует назначать в виде внутривенных инфузий в дозе 375 мг/м² №4 с интервалом 7 дней или в дозе 1000 мг №2 с интервалом 14 дней.

Альтернативой назначению ритуксимаба** в фиксированных дозах может быть индивидуальный режим с контролем числа CD19+ В-лимфоцитов в периферической крови, оправданный при высоком риске развития гипогаммаглобулинемии и других нежелательных явлений терапии. Правила приготовления, хранения, введения ритуксимаба** соответствуют инструкции по применению лекарственного препарата («Приложение А3»).

- У всех пациентов с АНЦА-ГН мы рекомендуем рассмотреть снижение кумулятивной нагрузки глюкокортикоидами в составе комбинированной индукционной терапии за счет более быстрых темпов перехода на поддерживающие дозы (табл. 13) [121-123].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: в большинстве опубликованных RII для лечения ААВ был использован преднизолон** или его аналоги в начальной дозе 1 мг/кг/сут, иногда с ограничением максимальной дозы до 60-80 мг/сут с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг/сут) к концу 3-4 мес. лечения [112, 118, 119, 124].

Пациентам с тяжелым АНЦА-ГН или АНЦА-ГН в сочетании с поражением легких при инициации лечения возможно применение глюкокортикоидов в режиме пульс-терапии (метилпреднизолон** 0,25-1,0 г в/в капельно 1-3 инфузии) для индукции ремиссии и более быстрого достижения ремиссии [115, 119, 125] до начала лечения пероральными формами глюкокортикоидов. При достижении положительной динамики состояния пациента оснований проводить повторные инфузии глюкокортикоидов в ходе дальнейшего лечения нет.

Темпы снижения дозы глюкокортикоидов отличались в различных исследованиях. Снижение дозы глю-

Таблица 13 | Темпы снижения дозы глюкокортикоидов (в пересчете на преднизолон**) в протоколе PEXIVAS [121]

Неделя лечения	Масса тела пациента		
	<50 кг	50-75 кг	>75 кг
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5
>52	В соответствии со сложившейся локальной практикой		

кокортикоидов начинали после 1-4 недель лечения [112, 118, 119, 124, 126]. Рабочей группой EULAR/ERA-EDTA по разработке рекомендаций по лечению ААВ было установлено, что снижение дозы глюкокортикоидов до 10 мг/сут по преднизолону** в среднем проводили за 19 нед., а до 7,5 мг/сут – за 21 нед. [125].

В RII PEXIVAS сопоставлены эффективность и безопасность двух схем лечения глюкокортикоидами – традиционной и с быстрым снижением дозы, при котором начальная доза преднизолона** составляла 1 мг/кг/сут и затем снижалась вдвое со второй недели лечения, а доза 7,5 мг/сут была достигнута к 11-15 нед. лечения (табл. 13) [121]. При сопоставимой эффективности лечения, число нежелательных явлений, в первую очередь инфекционных осложнений, было достоверно ниже в группе быстрого снижения дозы глюкокортикоидов. В исследование было включено существенное количество пациентов с выраженной дисфункцией почек на момент начала лечения (концентрация креатинина в дебюте заболевания >500 мкмоль/л у 29% пациентов).

У пациентов с тяжелым АНЦА-ГН может быть оправдано проведение 1-3 инфузий метилпреднизолона** в дозе 0,5-1,0 г в/в кап. до начала лечения пероральными формами глюкокортикоидов. В ретроспективном когортном исследовании 2019 г. были сопоставлены результаты лечения 114 пациентов с ААВ (медиана концентрации креатинина сыворотки до начала лечения 619 (530-790) мкмоль/л), получавших стандартную индукционную терапию, с применением метилпреднизолона** в режиме пульс-терапии или без него [127]. Показатели выживаемости, доля пациентов с восстановлением функции почек и частота рецидивов были сопоставимы в обеих группах. Пульс-терапия была ассоциирована с большим риском развития инфекционных осложнений за первые

3 мес. лечения и сахарного диабета, а ее, вероятно, следует применять в более тяжелых случаях.

Принимая во внимание существенное число тяжелых нежелательных явлений терапии глюкокортикоидами, а также результаты опубликованных исследований, представляется оправданной рациональная минимизация продолжительности лечения глюкокортикоидами. В целом, продолжительность лечения и темпы снижения дозы следует определять индивидуально у каждого пациента, однако максимальная начальная доза не должна превышать 1 мг/кг/сут по преднизолону** (но не более 80 мг/сут), продолжительность лечения в максимальной дозе должна быть по возможности минимизирована.

- У пациентов с АНЦА-ГН, рСКФ ≥ 15 мл/мин/1,73 м², не нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии и инвазивной вентиляции легких, мы рекомендуем использовать авакопан в сочетании с циклофосфамидом** или ритуксимабом** в качестве альтернативы назначению глюкокортикоидов в высоких дозах для предупреждения побочных эффектов последних и достижения ремиссии [128, 129].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: авакопан — малая молекула, которая блокирует рецепторы C5a компонента комплемента, тем самым подавляя хемотаксис и активацию нейтрофилов. Клиническое исследование III фазы ADVOCATE показало, что назначение авакопана внутрь в дозе 30 мг 2 р/сут в сочетании с ритуксимабом** или циклофосфамидом** не уступает по эффективности стандартной комбинированной терапии с использованием глюкокортикоидов в отношении частоты достижения ремиссии на сроке 26 нед. и превосходит ее по частоте достижения ремиссии на сроке 52 нед. [128]. В группе лечения авакопаном по сравнению со стандартной терапией также было отмечено увеличение рСКФ по сравнению с исходным значением на сроке 52 нед.; разница между группами составила 3,2 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ, 0,3-6,1), а среди пациентов с исходным значением рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² — 5,6 мл/мин/1,73 м² (95% ДИ, 1,7-9,5). Post hoc анализ данных исследования ADVOCATE показал, что наиболее выраженный эффект авакопана в отношении восстановления рСКФ наблюдали у пациентов с исходным значением рСКФ ≤ 20 мл/мин/1,73 м²: к 52 нед. рСКФ в среднем увеличилась на 16,1 мл/мин/1,73 м², в то время как в группе стандартной терапии с использованием глюкокортикоидов 7,7 мл/мин/1,73 м² [130]. Кроме того, лечение авакопаном приводило к более быстрому снижению альбуминурии [131].

Следует отметить, что в группе лечения авакопаном 75% пациентов принимали глюкокортикоиды в период скрининга (их доза должна была быть снижена до 20 мг/сут в пересчете на преднизолон** к началу исследования и до полной отмены к 4 неделе). Кумулятивная доза (per os и внутривенно) за все время исследования со-

ставляла в среднем 1349 мг в пересчете на преднизолон** в группе лечения авакопаном и 3655 мг в группе лечения преднизолоном [128]. Нежелательные явления терапии глюкокортикоидами, выраженность которых оценивали количественно по величине индекса токсичности глюкокортикоидов (Glucocorticoid Toxicity Index [132]), были значимо менее выраженными в группе лечения авакопаном. Таким образом, при проведении индукционной терапии может быть применена комбинация авакопана с низкодозными глюкокортикоидами в течение короткого периода времени.

Следует отметить, что в исследовании ADVOCATE не включали пациентов с рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², а также с диффузным альвеолярным кровотечением, которое требовало инвазивной вентиляции легких. Вместе с тем, данные реальной клинической практики указывают на эффективность авакопана и возможность его применения у этих категорий пациентов [133, 134].

Эффективность и безопасность авакопана на сроке 12 недель лечения была изучена в двух небольших РКИ. В исследовании CLASSIC с участием 42 пациентов были также отмечены более быстрые темпы восстановления рСКФ и большая частота достижения почечного ответа в группе лечения авакопаном в дозе 30 мг 2 р/сут (в сочетании со стандартной терапией) по сравнению с авакопаном в дозе 10 мг 2 р/сут (в сочетании со стандартной терапией) и стандартной терапией (глюкокортикоиды в сочетании с циклофосфамидом** или ритуксимабом**) [135]. В исследовании CLEAR комбинация авакопана (с глюкокортикоидами в низкой дозе или без них) и ритуксимабом** или циклофосфамидом** не уступала стандартной терапии по частоте достижения ответа к 12 нед. лечения [136]. Динамика восстановления рСКФ, а также снижения соотношения альбумин:креатинин были сопоставимы во всех трех группах.

Таким образом, назначение авакопана наиболее предпочтительно у пациентов с высокими рисками развития и/или прогрессирования тяжелых нежелательных явлений терапии системными глюкокортикоидами (оппортунистические инфекции, сахарный диабет, остеопороз, катаракта, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, стероидная атрофия кожи, стероидная миопатия, нейропсихиатрические проявления, ожирение и др.) (см. «Приложение Б» — алгоритмы действий врача).

Длительность лечения авакопаном (52 недели в РКИ ADVOCATE) может быть сокращена, если ремиссия болезни на фоне его применения в составе комбинированной терапии будет достигнута раньше с переходом на поддерживающую терапию. Роль препарата в поддержании ремиссии остается предметом будущих исследований.

- У отдельных пациентов с АНЦА-ГН и высоким риском нежелательных явлений терапии глюкокортикоидами в высоких или средних дозах мы рекомендуем рассмотреть применение комбинации ритуксимаба** с циклофосфамидом** и глюкокортикоидами (в сниженных кумулятив-

ных дозах) для минимизации токсичности последних и индукции ремиссии болезни [137, 138].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: эффективность и безопасность одновременного применения ритуксимаба** и циклофосфамида** для индукции ремиссии ААВ не изучали в РКИ. Однако в исследовании RITUXVAS, в котором участвовали пациенты с тяжелым поражением почек, пациенты в группе лечения ритуксимабом** также получали две инфузии циклофосфамида** в дозе 15 мг/кг в недели 0 и 2.

Комбинированную терапию ритуксимабом**, циклофосфамидом** и глюкокортикоидами изучали в неконтролируемых исследованиях, основной целью которых стала оценка возможного стероид-сберегающего эффекта комбинированной терапии. В исследовании Cortazar et al были включены 129 пациентов с ААВ, у 58,1% из которых был диагностирован быстропрогрессирующий гломерулонефрит [137]. Все пациенты получали ритуксимаб** в индукционной дозе 2 г с последующим введением поддерживающей дозы 1,0 г каждые 4 мес., циклофосфамид** *per os* в начальной дозе 2,5 мг/кг/сут на протяжении 7 дней, затем — в дозе 1,5 мг/кг/сут в течение 7 нед. с коррекцией дозы по СКФ, и глюкокортикоиды (преднизолон** в начальной дозе 60 мг/сут, с последующим быстрым снижением дозы до 15 мг/сут к 5-й неделе лечения, затем дозу снижали на 2,5 мг/нед до полной отмены). Часть пациентов также получала глюкокортикоиды в режиме пульс-терапии и плазмообмен. Ремиссия заболевания была достигнута у 84% пациентов к 5 мес. лечения, а в течение последующего года рецидив заболевания развился лишь у одного пациента. Эпизоды тяжелых инфекционных осложнений были зарегистрированы у 13 пациентов, среди них — у семи пациентов на фоне нейтропении, что стало причиной трех летальных исходов.

В исследовании Repper et al участвовали 49 пациентов с ААВ, у 48 из которых было зарегистрировано поражение почек (у 44 подтверждено морфологически) [138]. Все пациенты получали ритуксимаб** в суммарной дозе 2 г, циклофосфамид** в виде шести в/в инфузий в дозе 500-750 мг, 1-2 в/в введения метилпреднизолон**, преднизолон** *per os* в дозе 0,5 мг/кг (не более 30 мг/сут) в течение 5 дней с последующей отменой в группе 1 и в дозе 60 мг/сут в течение 7 дней с последующим снижением до 45 мг/сут в течение еще 7 дней и последующей отменой в группе 2. Результаты лечения сравнивали с историческим контролем, представленным сопоставимыми группами пациентов, участвовавших в протоколах EUVAS (CYCAZAREM, CYCLOPS, MEPEX) и RITUXVAS. Доля пациентов, находившихся в состоянии ремиссии заболевания через 12 мес. после начала лечения (98%), а также доля летальных исходов за первые 12 мес. (6,1%) были сопоставимы с группами EUVAS и RITUXVAS. В то же время, частота тяжелых инфекций (10,2%) была сопоставима с группой EUVAS и достоверно ниже, чем в группе RITUXVAS. Кроме того, среди пациентов, получавших комбинированную

терапию, не было зафиксировано ни одного случая стероидного сахарного диабета, частота развития которого в предшествующих исследованиях достигала 8,2%.

Таким образом, данные серий наблюдений свидетельствуют о высоком стероид-сберегающем потенциале и приемлемом профиле безопасности комбинированной терапии ритуксимабом** и циклофосфамидам**, в том числе у пациентов с АНЦА-ГН, однако недостаточно высокое качество опубликованных исследований не позволяет рассматривать применение подобных схем в качестве рутинного подхода к лечению ААВ. Возможность назначения комбинированной цитостатической терапии следует рассматривать у пациентов с тяжелым течением заболевания и высоким риском нежелательных явлений терапии глюкокортикоидами, требующих сокращения их кумулятивной дозы.

- Для индукции ремиссии у отдельных пациентов с нетяжелым АНЦА-ГН (креатинин ≤ 354 мкмоль/л, не нуждающихся в проведении ЗПТ) в отсутствие тяжелых/жизнеугрожающих проявлений ААВ и/или при противопоказаниях к назначению или нежелательности применения циклофосфамида** мы рекомендуем рассмотреть применение #микофенолата мофетила** в дозе 2-3 г/сут в течение 6 мес. в сочетании с глюкокортикоидами [139-141].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: результаты трех МА свидетельствуют о том, что эффективность #микофенолата мофетила** и циклофосфамида** для индукции ремиссии при ААВ не жизнеугрожающего течения сопоставимы [139-141], а частота ремиссий у лиц с АНЦА-ГН достигала (92%, 76-100%) [141].

В 2008 и 2009 гг. были представлены результаты двух небольших исследований, в которых сравнивали эффективность #микофенолата мофетила** и циклофосфамида** у пациентов с ААВ с поражением почек без жизнеугрожающих проявлений заболевания. В обоих исследованиях применение #микофенолата мофетила** позволило добиться восстановления функции почек у части пациентов (эффект сопоставим с применением циклофосфамида** у контрольной группы), а также снижения общей активности заболевания [142, 143].

В 2019 г. были опубликованы результаты двух РКИ, в которых проводилось изучение эффективности #микофенолата мофетила** в сравнении с циклофосфамидом** для индукции ремиссии при ААВ. В исследовании Tiin et al. участвовали пациенты с обострениями ААВ без жизнеугрожающих проявлений заболевания, среди которых поражение почек было у 75%, а медиана концентрации креатинина в сыворотке крови составила 1,2 (1-1,7) мг/дл [144]. Частота достижения ремиссии после 6 мес. лечения составила 61% в группе пациентов, получавших лечение #микофенолата мофетилом** в дозе 1 г 2 р/сут, и была ниже, чем в группе лечения циклофосфамидом** в дозе 2 мг/кг/сут перорально (81%). Показатели безре-

цидивной выживаемости за 2 и 4 года наблюдения были сопоставимы в обеих группах. В исследовании МУСИС была сопоставлена эффективность лечения #микофенолата мофетиллом** в дозе 2 г/сут (с возможностью увеличения дозы до 3 г/сут при неконтролируемом течении заболевания) и циклофосфамидом** в дозе 15 мг/кг в/в кап. каждые 2-3 нед. у пациентов без жизнеугрожающих проявлений заболевания (поражение почек у 81%, медиана рСКФ 47 (27-70) мл/мин/1,73 м²) [145]. Через 6 мес. лечения доля пациентов, достигших ремиссии заболевания, была сопоставима в обеих группах, однако частота развития рецидивов заболевания была выше в группе лечения #микофенолата мофетиллом**.

Таким образом, #микофенолата мофетилл** может быть использован в качестве альтернативы циклофосфамиду** и ритуксимабу** у пациентов с АНЦА-ГН нетяжелого течения. Принимая во внимание данные о большей частоте рецидивов у пациентов, получавших #микофенолата мофетилл**, представляется целесообразным использовать препарат преимущественно у пациентов с МПО-АНЦА, поскольку Гр3-АНЦА является фактором риска обострения заболевания.

- Мы рекомендуем пациентам с тяжелым АНЦА-ГН и/или с сочетанием АНЦА-ГН с анти-БМК болезнью проводить плазмообмены для подавления активности заболевания и снижения риска развития терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии в краткосрочной перспективе [146, 147].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: объем эксфузии, метод восполнения и число процедур плазмообмена при ААВ не стандартизованы. В зависимости от тяжести состояния пациента объем эксфузии может составлять около 60 мл/кг (1-1,5 расчетного объема), а восстановление и поддержание объема циркулирующей крови при возникновении его дефицита в ходе плазмообмена может производиться адекватным объемом альбумина**, раствор для инфузий, и/или свежезамороженной плазмы (СЗП). Применение СЗП показано у пациентов с диффузным альвеолярным кровотечением (ДАК). Целесообразно проведение 6-9 сеансов с интервалом 1 день, а у пациентов с ДАК – ежедневно.

Эффективность плазмообмена при ААВ с поражением почек, в т.ч. с диализ-зависимой почечной недостаточностью в дебюте заболевания, была изначально продемонстрирована в небольших РКИ [148, 149]. В исследовании МЕРЕХ с участием 137 пациентов с АНЦА-ГН и повышением уровня креатинина >500 мкмоль/л присоединение плазмафереза к традиционной терапии циклофосфамидом** и глюкокортикоидами показало высокую эффективность в отношении восстановления функции почек на сроках 3 мес. и 1 год [124]. Однако общая выживаемость была сопоставима с группой стандартного лечения.

В наиболее крупном РКИ, посвященном изучению эффективности плазмообмена при ААВ, участвовали 704 пациента с тяжелым ААВ [121]. Критериями включения были рСКФ <50 мл/мин/1,73 м² или ДАК, при этом на момент включения медиана концентрации креатинина в сыворотке крови превышала 300 мкмоль/л, а приблизительно 20% пациентов нуждались в лечении диализом. Все пациенты получали лечение циклофосфамидом** или ритуксимабом** и были случайным образом распределены на четыре группы в соотношении 1:1:1:1 (см. табл. 13): лечение плазмообменом в сочетании с глюкокортикоидами по традиционной схеме, лечение плазмообменом и глюкокортикоидами в уменьшенной дозе, лечение глюкокортикоидами в традиционной дозе без плазмообмена, лечение глюкокортикоидами в уменьшенной дозе без плазмообмена. Частота развития комбинированной конечной точки (ТПН или летальный исход) оказалась сопоставимой у пациентов, получавших (28,4%) и не получавших лечение плазмообменом (31,0%).

В МА, опубликованном в 2011 г., были обобщены результаты 9 РКИ, оценивавших влияние плазмообмена на исходы ААВ. Было установлено, что применение плазмообмена в сочетании со стандартной терапией снижает относительный риск развития ТПН на 36% (относительный риск (ОР) 0,64 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,47-0,88), однако не оказывает значимого влияния на риск летального исхода. В МА, который был опубликован в 2021 г. и включал результаты 5 исследований, в т.ч. PEXIVAS, также было подтверждено достоверное снижение относительного риска развития ТПН в краткосрочной перспективе (первые 3 мес. после начала лечения) у пациентов, получавших плазмообмен в дополнение к стандартной терапии [146]. В МА 2022 г. было продемонстрировано, что проведение плазмообмена снижает риск развития ТПН на сроке 12 мес. (относительный риск 0,62 (95% ДИ 0,39-0,98), однако может быть ассоциирован с повышенным риском инфекционных осложнений – ОР 1,27 (95% ДИ 1,08-1,49) [147]. При этом размер эффекта зависел от тяжести поражения почек: снижение абсолютного риска ТПН к 12 месяцам составило 4,6% (95% ДИ: 1,2%-6,8%) у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке в диапазоне от 3,4 мг/дл (300 мкмоль/л) до 5,7 мг/дл (500 мкмоль/л) и 16% у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке более 5,7 мг/дл (500 мкмоль/л).

Во всех крупных исследованиях объем эксфузии составлял 60 мл/кг или 4 л, а возмещение производили альбумином**, раствор для инфузий, 3-5% с добавлением СЗП по индивидуальным показаниям, таким как коагулопатия, кровотечение, инвазивное вмешательство и др. (табл. 14). Используемые схемы экстракорпоральной гемокоррекции не стандартизованы, а применение плазмафереза с объемом эксфузии менее 60 мл/кг или плазмообмена при АНЦА-ГН не изучено [146].

Плазмообмен является стандартом лечения анти-БМК болезни, сочетание которой с АНЦА-ГН приводит к крайне агрессивному течению почечного процесса [150]. Хотя лечение пациентов с перекрестным синдромом

Таблица 14 | Схемы применения плазмообмена при ААВ в крупных исследованиях

Исследование	Объем эксфузии	Возмещение	Число процедур
MEPEX, 2007 [124]	60 мл/кг	Альбумин**, раствор для инфузий, 5% ± СЗП	7 за 14 дней
PEXIVAS, 2018 [121]	60 мл/кг	Альбумин**, раствор для инфузий, 3-5% или СЗП	7 за 14 дней
Pusey, 1991 [149]	4 л	Альбумин**, раствор для инфузий, 5% ± СЗП 2 дозы	5-9 за 14 дней
Szpiert, 2010 [148]	4 л	Альбумин**, раствор для инфузий, 3%	6-12 через день

мом (ААВ с антителами к БМК и линейным отложением Ig G на базальной мембране клубочка по данным морфологического исследования) не изучено в РКИ, раннее начало процедур плазмообмена может улучшить исходы заболевания.

- Пациентам с АНЦА-ГН мы не рекомендуем назначать #азатиоприн** для индукционной терапии и достижения ремиссии [151].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: доказательства в пользу применения #азатиоприна** для индукции ремиссии АНЦА-ГН отсутствуют. В одном РКИ было установлено, что добавление #азатиоприна** к глюкокортикоидам не влияет на сроки наступления ремиссии, частоту рецидивов и не обладает стероид-сберегающим эффектом у пациентов с ЭГПА и МПА без жизнеугрожающих проявлений заболевания, среди них поражение почек в дебюте было выявлено у 15% [151].

- Пациентам с АНЦА-ГН, остающихся диализ-зависимыми, в отсутствие внепочечных проявлений заболевания, мы рекомендуем прекратить индукционную терапию через 3 мес. для предотвращения развития ее осложнений [152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

3.2 Поддерживающее лечение, профилактика рецидива болезни

В результате внедрения в практику описанных выше подходов к индукционной терапии произошла трансформация ААВ из острого жизнеугрожающего состояния в хроническое заболевание рецидивирующего течения. По данным различных авторов обострения заболевания развиваются у 30-50% пациентов за 5 лет наблюдения, нередко в течение 12-18 мес. после завершения иммуносупрессивной терапии. Факторами риска рецидива являются [153]:

- ⇒ Молодой возраст
- ⇒ Нозологическая форма васкулита – гранулематоз с полиангиитом
- ⇒ Серологический профиль заболевания – Пр3-АНЦА
- ⇒ Сохраняющийся повышенный уровень АНЦА после индукции клинической ремиссии
- ⇒ Нарастание титра АНЦА в динамике

- ⇒ Поражение верхних дыхательных путей
- ⇒ Относительно сохранная функция почек
- ⇒ Обострения ААВ в анамнезе
- ⇒ Особенности иммуносупрессивной терапии (Ранняя отмена иммуносупрессивной терапии, низкая кумулятивная доза циклофосфамида**, отмена глюкокортикоидов, применение #микофенолата мофетила** для поддерживающего лечения, восстановление популяции В-лимфоцитов после индукции ремиссии ритуксимабом**)
- ⇒ Прочие факторы: хроническое носительство золотистого стафилококка в ВДП, носительство аллеля HLA-DP1*04 (у пациентов с Пр3-АНЦА). Даже единственное обострение АНЦА-ГН является независимым фактором риска неблагоприятного почечного исхода [57]. Профилактика обострений ААВ и АНЦА-ГН играет ключевую роль в сохранении продолжительности и качества жизни пациентов, а длительная поддерживающая терапия, направленная на предотвращение рецидивов заболевания, необходима для большинства пациента.

- Пациентам с АНЦА-ГН после достижения ремиссии мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию с целью профилактики обострения ААВ [153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: См. введение в раздел 3.2.

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии в результате любой индукционной терапии, мы рекомендуем после ее завершения проводить поддерживающую терапию ритуксимабом** с целью профилактики обострений [126, 154-156].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: исследования показали, что ритуксимаб** может успешно применяться не только для индукции ремиссии, но и ее поддержания. В протоколе MAINRITSAN было проведено сравнение эффективности поддерживающей терапии #азатиоприном** в стандартной дозе и ритуксимабом** (5 инфузий по 500 мг), продолжительностью 18 мес. [126]. В группе лечения #азатиоприном** тяжелые обострения заболевания были зарегистрированы у 29% пациентов (среди них почти у половины с вовлечением почек), в группе лечения ритуксимабом** – у 5% (среди них ни одного рецидива

АНЦА-ГН), эти различия были достоверны. Преимущество ритуксимаба** сохранялось и через 60 мес. наблюдения. В исследовании MAINRITSAN2 было проведено сравнение двух схем поддерживающей терапии ритуксимабом**: в фиксированной дозе 500 мг в дни 0 и 14, а также через 6, 12 и 18 мес. лечения и в режиме «по требованию», при котором ритуксимаб** вводили при восстановлении популяции В-лимфоцитов (число CD19+ клеток >0 кл/мкл) и/или повышении или удвоении титра АНЦА [155]. Частота обострений заболевания и общее число нежелательных явлений за 28 мес. лечения были сопоставимы в обеих группах, несмотря на то что медиана числа введений препарата в группе лечения «по требованию» было меньше, чем в группе стандартного лечения (3 и 5 соответственно).

Объединенный анализ исследований MAINRITSAN 1, 2, 3 подтвердил превосходство 18-месячной схемы поддерживающего лечения ритуксимабом** с фиксированными интервалами между инфузиями над азатиоприном и режимом введения «по требованию» (основанном на контроле числа CD19+ В-лимфоцитов в периферической крови) [156].

В большинстве исследований по изучению эффективности ритуксимаба** для поддержания ремиссии ААВ участвовали пациенты, получавшие для индукции ремиссии циклофосфамид**. Сопоставление эффективности поддерживающей терапии #азатиоприном** и ритуксимабом** после индукции ремиссии ритуксимабом** у пациентов с рецидивирующим течением ААВ было проведено в исследовании RITAZAREM [157]. Установлено, что в течение 20 мес. после рандомизации частота обострений ААВ была достоверно ниже в группе лечения ритуксимабом** (13%) по сравнению с группой лечения #азатиоприном** (38%) при сопоставимой частоте нежелательных явлений. Однако схема применения ритуксимаба** в протоколе RITAZAREM отличалась от традиционной — поддерживающие высокие дозы ритуксимаба** (1000 мг №5) вводили с фиксированным интервалом 4 мес.

Таким образом, опубликованные данные свидетельствуют о более высокой эффективности ритуксимаба** для поддержания ремиссии ААВ по сравнению с #азатиоприном**. По данным РКИ доза ритуксимаба** для поддерживающего лечения может составлять 500 мг в/в в дни 0 и 14 после достижения ремиссии, а затем по 500 мг в/в каждые 6 мес. [126], а также 1000 мг в/в после достижения ремиссии, а затем 1000 мг каждые 4 мес. [157].

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии, при непереносимости или противопоказаниях к применению ритуксимаба** или его недоступности мы рекомендуем использовать #азатиоприн** в дозе 2 мг/кг/сут в сочетании с глюкокортикоидами в низкой дозе (не более 10 мг по преднизолону** в сутки) для поддержания ремиссии [59, 158, 159].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: применяемый для индукции ремиссии циклофосфамид** не следует использовать для поддерживающей терапии, поскольку его длительное применение сопряжено с многочисленными нежелательными явлениями [61, 62].

#Азатиоприн** менее эффективен для профилактики обострений, чем ритуксимаб** [126, 155, 157], может представлять разумную альтернативу в отдельных случаях.

Исследование CYCAZAREM показало, что применение #азатиоприна** в дозе 2 мг/кг/сут на протяжении 18 мес. сопоставимо по эффективности с циклофосфамидом** в отношении профилактики обострений, обладая лучшим профилем безопасности [59]. По данным исследования WEGENT поддерживающая терапия #азатиоприном** не уступала по эффективности #метотрексату**, в том числе у пациентов с поражением почек в анамнезе [158]. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе лечения #азатиоприном** составила 71,8%. По данным РКИ IMPROVE #азатиоприн** превосходил #микофенолата мофетил** по эффективности поддержания ремиссии у пациентов с ГПА и МПА [159].

Стандартная поддерживающая доза #азатиоприна**, применявшаяся в большинстве исследований, составляет 2 мг/кг/сут. В индивидуальных случаях у пациентов с тяжелой дисфункцией почек доза препарата может быть уменьшена до 1 мг/кг.

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии, после завершения адекватной индукционной терапии при непереносимости или противопоказаниях к #азатиоприну** проводить поддерживающую терапию #микофенолатом мофетилом** в дозе 2,0 г/сут с целью профилактики обострений [160].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: МА 2021 г показал, что назначение #микофенолата мофетила** ассоциировано с более высоким риском обострения ААВ по сравнению с #азатиоприном** у пациентов, получавших для индукции ремиссии циклофосфамид** [160]. Согласно результатам РКИ IMPROVE применение #микофенолата мофетила** для поддержания ремиссии ААВ сопряжено с большей частотой развития обострений, чем лечение #азатиоприном** [159]. В связи с этим #микофенолата мофетил** не должен рассматриваться в качестве препарата первого ряда для поддерживающей терапии, однако может быть использован (в дозе 2 г/сут) в ситуациях, когда назначение #азатиоприна** или ритуксимаба** противопоказано или сопряжено с осложнениями, в том числе у пациентов со сниженной СКФ. Перед принятием этого решения следует оценить факторы риска обострения ААВ (см. введение к разделу 3.2).

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, остающимся диализ-зависимыми, с клинико-иммунологической ремиссией ААВ после индукционной

терапии, рассмотреть отказ от проведения поддерживающего лечения ввиду низкой вероятности развития внепочечных обострений и для предупреждения инфекционных осложнений [152, 161].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: риск развития рецидива ААВ существенно ниже, а риск развития инфекционных осложнений – существенно выше у пациентов с ТПН, получающих лечение диализом [161]. В исследовании Lionaki et al. было показано, что частота развития обострений ААВ существенно снижается после развития ТПН и начала лечения диализом, однако эти различия достоверны для пациентов с Пр3-АНЦА, но не МПО-АНЦА [152]. В то же время, проведение поддерживающей терапии у пациентов, получающих лечение диализом, по сравнению с группой, не получавшей поддерживающую терапию, было ассоциировано с вдвое большей частотой развития инфекционных осложнений, в т.ч. фатальных.

В связи с этим назначение поддерживающей иммуносупрессивной терапии у пациентов без дополнительных факторов риска обострения (см. введение к разделу 3.2) представляется неоправданным. Для своевременного выявления обострений заболевания и их терапии по требованию необходим регулярный мониторинг клинической и иммунологической активности болезни [162].

- Пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии ААВ, мы рекомендуем продолжать поддерживающую терапию не менее 18 мес. при использовании ритуксимаба** и не менее 24 мес. при использовании #азатиоприна** с целью профилактики обострений [126, 155-157, 163, 164].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: в одном из исследований было установлено, что продолжение поддерживающей терапии ритуксимабом** (инфузии каждые 6 мес.) после 18 мес. лечения ассоциировано с достоверно более высокими показателями безрецидивной выживаемости (96%) за 28 мес. наблюдения по сравнению с пациентами, у которых поддерживающее лечение было прекращено через 18 мес. (74%) [165]. Однако последующее обобщение данных RКИ MAINRITSAN 1, 2, 3 не подтвердило значимого снижения риска обострений ААВ при пролонгировании поддерживающего лечения ритуксимабом** до 36 мес. [156].

Пока нет убедительных данных для того, чтобы определить продолжительность поддерживающей терапии.

В ретроспективном исследовании с участием пациентов с ГПА было показано, что применение #азатиоприна** или #метотрексата** на протяжении более чем 36 мес. снижает отношение рисков рецидива на 66%, а лечение в течение 18-36 мес. – на 29% [163]. В RКИ REMAIN было показано, что поддерживающее лечение #азатиоприном** и глюкокортикоидами на протяжении 48 мес. ассоциировано со значимо меньшим числом обо-

стрений заболевания и лучшей почечной выживаемостью, чем поддерживающее лечение на протяжении 24 мес. или меньше [164]. При этом, тяжелые обострения развились у 35% пациентов, завершивших терапию через 24 мес. У пациентов с факторами риска обострения заболевания, например, при стойком повышении Пр3-АНЦА или рецидивами заболевания в анамнезе, следует рассмотреть вопрос о продолжении поддерживающего лечения до 36-48 мес.

В целом, клинический опыт ведения пациентов с ААВ указывает, что вероятно такую терапию следует проводить длительно для предупреждения неблагоприятных исходов, вместе с тем, стараясь минимизировать ее известные побочные эффекты. Эффективной тактикой, в этом плане, является тщательное мониторирование активности болезни и осложнений терапии.

Решение об отмене терапии должно учитывать риск рецидива болезни. Врач должен составить план мониторинга активности ААВ и АНЦА-ГН, а пациент должен быть осведомлен о необходимости немедленного обращения в случае возникновения симптомов.

- Для предупреждения раннего рецидива пациентам с АНЦА-ГН, достигшим ремиссии ААВ, мы рекомендуем продолжать поддерживающую терапию низкодозными глюкокортикоидами в течение, как минимум, 12 мес. [166].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: МА 8 RКИ и 5 обсервационных исследований показал, что частота обострений заболевания была ниже у пациентов, получавших глюкокортикоиды в низкой дозе в течение ≥ 12 мес. (14% (95% ДИ 10-19%), по сравнению с группой пациентов, получавших лечение глюкокортикоидами до их полной отмены менее 12 мес. – 48% (95% ДИ 39-58%)) [166]. Однако в МА были обобщены данные крайне разнородных исследований. В то же время, в исследовании Французской группы по изучению васкулитов было показано, что сокращение общей продолжительности терапии глюкокортикоидами до 9 мес. не сопровождается повышением риска рецидива [167]. Кроме того, длительное лечение глюкокортикоидами даже в низких дозах повышает вероятность развития нежелательных явлений терапии. В связи с этим у пациентов, находящихся в полной ремиссии в течение 12 мес., следует в индивидуальном порядке рассмотреть вопрос о постепенном снижении дозы глюкокортикоидов до полной отмены.

3.3 Лечение обострений заболевания

- Для лечения обострения болезни мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН проводить индукционную терапию в соответствии с теми же принципами, что и лечение впервые диагностированного заболевания, отдавая предпочтение глюкокортикоидам или авакопану в сочетании с ритуксимабом**, а при наличии противопоказаний к его применению или его недоступности –

глюкокортикоидам или авакопану в сочетании с циклофосфамидом** (см. раздел 3.1) [119, 128, 131, 157].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: у пациентов, ранее уже получавших циклофосфамид** для индукции ремиссии, назначение ритуксимаба** представляется более предпочтительным для купирования обострений.

В большинстве исследований по изучению препаратов для индукции ремиссии ААВ участвовали как пациенты с впервые выявленным заболеванием, так и с обострениями. Одним из немногих РКИ, в дизайне которых учтен этот фактор, был протокол RAVE. Его результаты показали, что ритуксимаб** более эффективен для индукции ремиссии у пациентов с рецидивом заболевания, чем циклофосфамид** [119]. Кроме того, повторное применение циклофосфамида** для индукции ремиссии ведет к накоплению высокой кумулятивной дозы препарата, что ассоциировано с высоким риском нежелательных явлений.

Наибольшее число пациентов с ААВ, получавших индукционную терапию ритуксимабом** по поводу рецидива заболевания, было включено в исследование RITAZAREM [157]. Поражение почек было выявлено у 67,6% этих пациентов, а медиана концентрации креатинина сыворотки крови составила 97 (42; 542) мкмоль/л. Ремиссия заболевания была достигнута через 4 мес. лечения ритуксимабом** (4 инфузии в дозе 375 мг/м² с интервалом 7 дней) и глюкокортикоидами (0,5 или 1 мг/кг/сут) у 90% пациентов, в то время как частота тяжелых нежелательных явлений составила 14,3% и была ниже, чем в исследованиях RAVE (22%) и RITUXVAS (42%).

Субанализ исследования ADVOCATE подтверждает эффективность применения комбинации авакопана, низкодозных глюкокортикоидов и ритуксимаба, делая ее применение наиболее выгодным для лечения рецидива у пациентов, получивших высокие кумулятивные дозы циклофосфамида** или глюкокортикоидов и/или имевших серьезные осложнения терапии [131].

При наличии противопоказаний к назначению ритуксимаба** пациентам с обострениями заболевания может быть назначен циклофосфамид**, однако следует учитывать кумулятивную дозу препарата, поскольку суммарные дозы более 36 грамм ассоциированы с риском развития злокачественных новообразований [168]. У пациентов, ранее успешно получавших для индукции ремиссии АНЦА-ГН комбинацию ритуксимаба** с циклофосфамидом** и глюкокортикоидами в сниженных дозах, эта схема может быть использована повторно при рецидиве заболевания.

Пациентам с нетяжелым АНЦА-ГН для индукции ремиссии при обострениях заболевания могут быть назначены глюкокортикоиды и #микофенолата мофетил**. В РКИ, в котором участвовали пациенты с не угрожающими жизни обострениями ААВ, ремиссия заболевания через 6 мес. лечения была достигнута у 66% пациентов, получавших глюкокортикоиды и #микофенолата мофе-

тил**, и 81% пациентов, получавших глюкокортикоиды и циклофосфамид** внутрь ($p=0,11$) [144].

3.4 Лечение рефрактерных форм заболевания

Целесообразно применять следующее определение рефрактерному течению ААВ [169]:

- ⇒ Сохранение или нарастание активности ААВ после 4 нед. индукционной терапии или
- ⇒ Недостаточный ответ на лечение: снижение величины индекса BVAS <50% после 6 нед. лечения или
- ⇒ Хроническое персистирующее течение заболевания: сохранение, как минимум одного тяжелого или трех нетяжелых клинических проявлений, оцениваемых по индексу BVAS, после 12 нед. лечения.

Перед тем, как принять решение о модификации терапии у пациентов с рефрактерным течением заболевания, во избежание врачебных ошибок следует ответить на следующие вопросы:

- ⇒ Был ли диагноз АНЦА-ГН/ААВ достоверно верифицирован?
- ⇒ Получает ли пациент рекомендуемые для индукции ремиссии препараты в адекватных дозах?
- ⇒ Являются ли наблюдаемые клинические проявления (например, протеннурия или снижение рСКФ) признаком активности заболевания (воспаления) или отражением необратимого повреждения органов и тканей (фиброза)?
- ⇒ Не связаны ли наблюдаемые симптомы органных поражений с другими процессами, например, инфекционными осложнениями или злокачественными новообразованиями?

- Для достижения ремиссии у пациентов с рефрактерным течением АНЦА-ГН мы рекомендуем изменить проводимое лечение на альтернативное (циклофосфамид** на ритуксимаб** или ритуксимаб** на циклофосфамид**, или заменить внутривенное введение циклофосфамида** на пероральный прием) в сочетании с увеличением дозы глюкокортикоидов [170-172].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: эффективность ритуксимаба** для индукции ремиссии у пациентов с рефрактерным течением ААВ была изучена в небольших сериях наблюдений. При этом у пациентов с рефрактерным АНЦА-ГН вероятность улучшения в результате лечения ритуксимабом** наибольшая [170, 171]. По данным анализа наблюдений пациентов, участвовавших в исследовании RAVE, ритуксимаб** может быть более эффективен, чем циклофосфамид**, для лечения рефрактерного ААВ у пациентов с Пр3-АНЦА [119]. По данным исследования WEGENT возможной стратегией лечения рефрактерного ААВ у пациентов, получающих циклофосфамид** в режиме пульс-терапии, является переход на пероральный прием препарата в дозе

2 мг/кг/сут [172]. Однако этот подход сопряжен с высоким риском развития нежелательных явлений, ввиду накопления высоких кумулятивных доз препарата, а поэтому может рассматриваться только при невозможности применения ритуксимаба**. У пациентов в возрасте 60-70 лет дозу циклофосфамида** *per os* следует снизить до 1,5 мг/кг/сут, в возрасте >70 лет — до 1 мг/кг/сут.

Решение о увеличении дозы глюкокортикоидов при рефрактерном течении заболевания следует принимать индивидуально на основании оценки тяжести течения АНЦА-ГН и внепочечных проявлений заболевания, а также типичных осложнений терапии. Пациентам с тяжелым АНЦА-ГН может быть выполнено в/в введение глюкокортикоидов в режиме пульс-терапии с последующим переходом на прием препарата внутрь. В отсутствие тяжелых органо- или жизнеугрожающих проявлений заболевания может быть увеличена доза глюкокортикоидов для перорального приема без предшествующего внутривенного введения.

Несмотря на отсутствие качественной доказательной базы мы считаем возможным рассмотреть переход на комбинацию ритуксимаба**, циклофосфамида** или глюкокортикоидов для индукции ремиссии при рефрактерном течении АНЦА-ГН у пациентов, получавших в качестве индукционной терапии комбинацию циклофосфамида с глюкокортикоидами или авакпаном или ритуксимаба** с глюкокортикоидами и авакпаном.

- Мы рекомендуем пациентам с рефрактерным течением АНЦА-ГН добавить к лечению #иммуноглобулин человеческого нормальный** в суммарной дозе 1,5-2 г/кг, разделенной на 2-5 дней, с целью снижения активности заболевания [173].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: применение #иммуноглобулина человеческого нормального** в дополнение к стандартной индукционной терапии наиболее оправдано у пациентов с персистирующей низкой активностью заболевания [174-176]. МА 9 исследований показал, что введение #иммуноглобулина человеческого нормального** у пациентов с ААВ было ассоциировано с быстрым снижением показателей, отражающих активность заболевания: значение индекса BVAS, концентрации С-РБ и АНЦА [173]. Описанные протоколы введения препарата отличались: в большинстве исследований #иммуноглобулин человеческого нормальный** вводили в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней или 1 г/кг/сут в течение 2 дней, несколько реже — в дозе 0,5 г/кг/сут в течение 4 или 3 дней (на курс 1,5-2 г/кг массы тела) [173].

3.5 Заместительная почечная терапия

Пациентам с ААВ, достигшим ТПН, можно проводить трансплантацию (пересадку) почки. Выживаемость пациентов и трансплантатов при ААВ не отличаются от показателей в группе пациентов с другими заболеваниями [177, 178]. Частота обострений в посттрансплантационном периоде снижается

до 15-20%, что может быть связано с проведением иммуносупрессивной терапии. Надежные предикторы развития рецидива болезни в аллографте почки не установлены.

- Для повышения эффективности пересадки почки мы рекомендуем пациентам с ААВ отложить ее проведение до тех пор, пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит 12 мес. [179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: оптимальные сроки выполнения пересадки почки после достижения ремиссии не установлены. Однако в одном из исследований наиболее сильным предиктором летального исхода по результатам как однофакторного, так и многофакторного анализа, было выполнение пересадки менее чем через 1 год после достижения ремиссии заболевания [179].

- Для повышения эффективности пересадки почки мы рекомендуем пациентам с ААВ в состоянии полной ремиссии >12 мес., но остающимся АНЦА-позитивными, не откладывать пересадку почки, за исключением ситуаций, когда уровень АНЦА в сыворотке нарастает в динамике [178-180].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: данные о влиянии серопозитивности по АНЦА на момент пересадки почки на частоту обострений заболевания противоречивы. В двух исследованиях было показано, что наличие АНЦА в циркуляции не является значимым фактором риска развития рецидива ААВ [178, 179]. Однако тяжелая васкулопатия трансплантата чаще развивалась у АНЦА-позитивных реципиентов. В опубликованном обзоре серий наблюдений авторами был сделан вывод о значимо более высокой частоте развития обострений у пациентов с повышением уровня АНЦА на момент пересадки [180]. Таким образом, сделать однозначный вывод о том, является ли наличие АНЦА в циркуляции противопоказанием к выполнению операции, не представляется возможным. Решение следует принимать индивидуально в каждом конкретном случае после оценки всех факторов риска рецидива, в частности типа циркулирующих АНЦА и изменения концентрации в динамике.

3.6 Сопроводительная терапия

В настоящее время нежелательные явления иммуносупрессивной терапии постепенно выходят на первый план в структуре причин летального исхода и утраты трудоспособности пациентов с ААВ. В связи с этим профилактика инфекционных осложнений, остеопороза и онкологических осложнений имеет первостепенное значение.

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, получающим терапию циклофосфамидом** или

ритуксимабом** в сочетании с глюкокортикоидами, в отсутствие абсолютных противопоказаний проводить профилактическое лечение ко-тримоксазолом [сульфаметоксазол+триметоприм]** с целью предотвращения развития инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii* [181, 182].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: развитие тяжелых инфекционных осложнений наблюдаются у 39% пациентов с ГПА, при этом до трети из них вызваны *P. jirovecii* [183]. В большинстве случаев инфекции, вызванные этим возбудителем, развиваются в период индукции ремиссии у пациентов, не получающих профилактического лечения [184]. Помимо терапии циклофосфамидом** и ритуксимабом** дополнительными факторами риска развития инфекции являются возраст старше 55 лет, число лимфоцитов $<0,3 \times 10^9/\text{л}$, длительное лечение глюкокортикоидами в дозе, превышающей 15-20 мг/сут по преднизолону [183, 185]. Систематический обзор РКИ показал, что применение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм]** у иммунокомпрометированных пациентов без ВИЧ-инфекции снижает риск развития инфекций, вызванных *P. jirovecii* на 85% (ОР 0,15; 95% ДИ 0,004-0,62) [181]. В крупном когортном исследовании было установлено, что профилактическое назначение ко-тримоксазола [сульфаметоксазол+триметоприм]** снижает риск развития тяжелых инфекций у пациентов с ААВ, получающих ритуксимаб**, на 70% (ОР 0,30; 95% ДИ 0,13-0,69) [185].

Профилактическое лечение [сульфаметоксазолом + триметопримом]** проводят перорально в дозе 400/80 мг ежедневно или по альтернирующей схеме (через день), или 800/160 мг по альтернирующей схеме (через день). Профилактику проводят в течение всего курса индукционной терапии, с возможным продлением на 1-3 мес. после ее завершения [182]. У пациентов с рСКФ 15-30 мл/мин/1,73 м² доза препарата не должна превышать 400/80 мг по альтернирующей схеме (через день). Режим дозирования у пациентов с ХБП С5 не изучен. У пациентов, получающих #метотрексат**, препарат следует применять с осторожностью, ввиду повышенного риска токсических эффектов, включая почечные.

Низкую дозу [сульфаметоксазола + триметоприма]** для профилактики пневмоцистной пневмонии применяют на протяжении курса лечения циклофосфамидом или в течение 6 месяцев после индукции ритуксимаба. Более длительное использование может быть рассмотрено у тех, кто получает повторные инфузии ритуксимаба, имеет существенное поражение легких или требующих продолжения/возобновления индукционной иммуносупрессивной или глюкокортикоидной терапии.

- Пациентам с АНЦА-ГН мы рекомендуем проводить вакцинацию, за исключением живых вакцин, в соответствии с национальными рекоменда-

циями по вакцинопрофилактике и национальным календарем, в том числе вакцинацию против пневмококка, с целью снижения риска развития инфекционных осложнений [186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: хотя вакцинация наиболее эффективна при ее выполнении за 3 нед. до начала лечения, это не является основанием для задержки начала иммуносупрессивной терапии. Вакцинацию против гриппа следует повторять ежегодно у пациентов в ремиссии.

В целом, при необходимости у пациентов с ААВ могут применяться любые инактивированные вакцины, а живые – в ситуациях, в которых отказ от их применения создает непосредственную угрозу жизни пациента. Следует отметить, что в настоящее время показания к вакцинации пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию расширяются, что отражено в ряде профильных рекомендаций [186]. Родственники, проживающие с пациентами, могут быть вакцинированы любыми вакцинами по показаниям, за исключением оральной вакцины против полиомиелита.

В реальной клинической практике провести вакцинацию до начала индукционной терапии в большинстве случаев не удастся. Однако эффективность вакцинации во время иммуносупрессивной терапии неясна. В частности, в пилотном исследовании PNEUMOVAS было показано, что вакцинация пациентов, получавших индукционную терапию, против пневмококка с использованием 13- и 23-валентных вакцин была малоэффективна [187].

- Всем пациентам с АНЦА-ГН проводить мы рекомендуем проводить вакцинацию против гриппа с целью снижения риска развития инфекционных осложнений [188, 189].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: иммуногенность вакцины противогриппозной инактивированной** доказана у пациентов с ААВ, а ее проведение не влияет на риск обострения заболевания [188, 189].

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, получающим лечение циклофосфамидом**, назначать препарат месна**, раствор для внутривенного введения, в дни введения циклофосфамида** с целью профилактики токсического повреждения слизистой мочевых путей [190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: месна** связывает токсичные метаболиты циклофосфамида** (в частности, акролеин), что в сочетании с потреблением достаточного количества жидкости снижает риск повреждения слизистой мочевых путей [190]. Доза рассчитывается в соответствии с инструкцией в зависимости от вводимой дозы и пути введения циклофосфамида**.

3.7 Лечение особых групп пациентов

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, имеющим признаки ХБП, проводить диагностику и лечение последней в соответствии с клиническими рекомендациями для улучшения исходов [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с АНЦА-ГН морфологические или функциональные критерии ХБП могут быть выявлены в большинстве случаев. ТПН развивается не менее чем у 20% пациентов с АНЦА-ГН. Однако среди пациентов, у которых ХБП не достигает терминальной стадии, у многих сохраняется стойкое снижение СКФ. По данным опубликованных серий наблюдений частота развития стадий ХБП 3б-5 у пациентов, достигших ремиссии АНЦА-ГН, составляла до 49% [36].

Хорошо известно, что развитие ХБП оказывает независимое негативное влияние на почечную и общую выживаемость, поэтому у всех пациентов с АНЦА-ГН после достижения ремиссии и стабилизации функции почек следует проводить диагностику, стратификацию риска ХБП и мероприятия по нефропротекции и коррекции обменных нарушений в соответствии с рекомендациями [27].

- Мы рекомендуем женщинам с АНЦА-ГН отложить планирование беременности на период после достижения стойкой ремиссии заболевания и прекращения лечения потенциально тератогенными препаратами с целью снижения риска неблагоприятных исходов беременности [191, 192].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: данные о течении беременности при ААВ ограничены, однако по данным отдельных исследований частота развития осложнений ниже в случае наступления беременности в период ремиссии заболевания [191, 192]. По всей видимости, обострения заболевания во время беременности развиваются нечасто, однако существенную проблему могут создавать сформировавшиеся необратимые повреждения органов и тканей (например, ХБП).

Кроме того, большинство препаратов, применяемых для индукции ремиссии (циклофосфамид**, #микофенолата мофетил**) тератогенны или недостаточно изучены при беременности (ритуксимаб**), что обосновывает применение высокоэффективных методов контрацепции на время лечения. В связи с этим, представляется целесообразным отложить зачатие на срок ≥ 6 мес. после достижения ремиссии, при этом оптимальной поддерживающей терапией представляется сочетание #азатиоприна** и низких доз глюкокортикоидов, ввиду их безопасности. Планирование и ведение беременности должно осуществляться совместно с врачом-акушером-гинекологом, врачом-нефрологом и врачом-ревматологом, имеющими соответствующий опыт.

Гонадотоксичность циклофосфамида** может проявляться в кумулятивной дозе 8 г/м^2 , что следует учитывать при планировании лечения у пациентов репродуктивного возраста (как женщин, так и мужчин) [193].

- У беременных женщин с активным АНЦА-ГН мы рекомендуем осуществлять выбор иммуносупрессивной терапии в условиях экспертного центра с целью снижения риска неблагоприятных исходов беременности и достижения ремиссии [194].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: качественная доказательная база в отношении оптимальных подходов к индукционной и поддерживающей терапии АНЦА-ГН и ААВ в целом у беременных пациенток отсутствует. Решение о возможном пролонгировании беременности требует междисциплинарного подхода с привлечением нефрологов, акушеров-гинекологов, ревматологов и других специалистов, наиболее предпочтительно, в условиях центра экспертного уровня. Следует оценить тяжесть проявлений заболевания, потенциальные риски лекарственной терапии для матери и плода. При выборе схемы терапии следует принять во внимание тератогенность циклофосфамида** и #микофенолата мофетила**, и относительную безопасность глюкокортикоидов, в т.ч. при внутривенном введении, #азатиоприна**, #иммуноглобулина человеческого нормального**, сеансов плазмаобмена [194]. Данные о безопасности применения ритуксимаба** и авакопана во время беременности в настоящее время ограничены.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Стандартизованные подходы к медицинской реабилитации пациентов с АНЦА-ГН не разработаны. ААВ – полиорганное заболевание, которое может приводить к необратимому повреждению не только почек, но и легких, дыхательных путей,

сердца, центральной и периферической нервной системы, органа зрения, органа слуха [195, 196]. Внешность пациентов может претерпеть необратимые изменения из-за перенесенных ампутаций пальцев и конечностей (гангрена), деформации

лицевого скелета («седловидный нос») или выраженных рубцовых изменений кожи [197]. Часто пациенты страдают от хронической усталости, мышечной слабости, нейропатической боли, которые длительно сохраняются после достижения ремиссии заболевания [198, 199]. Нежелательные явления иммуносупрессивной терапии (сахарный диабет, остеопороз и низкоэнергетические переломы, онкологические заболевания, гонадотоксичность, угнетение костномозгового кроветворения) в ряде случаев могут привести к необратимым последствиям. Развитие и прогрессирование ХБП является важным фактором, влияющим на качество жизни и общую выживаемость пациентов, в связи с чем все пациенты со стойким снижением СКФ и/или протеинурией нуждаются в регулярном наблюдении врача-нефролога и реализации комплекса мер по предотвращению прогрессирования почечной дисфункции и коррекции сопутствующих обменных нарушений в соответствии с рекомендациями [27].

Развитие ААВ может существенно снизить способность пациента к труду (до четверти пациентов трудоспособного возраста не трудоустроены из-за последствий болезни), помешать продолжению обучения и разрушить социальные связи [200]. Следствием этого может стать депрессия, которую также можно рассматривать в числе отдаленных осложнений ААВ [201].

Многие пациенты нуждаются в медицинской и социальной реабилитации: медикаментозной и хирургической коррекции сформировавшихся осложнений, психологической помощи [202]. Наиболее оправданным представляется персонализированный мультидисциплинарный подход к решению этих проблем.

Исходы ААВ более благоприятны у пациентов, которые информированы об особенностях течения, лечения и прогноза заболевания. Обсуждение с пациентом возможных подходов к лечению с учетом индивидуальных особенностей (включая вопросы

планирования семьи) может существенно повысить приверженность к лечению. Знание пациентом возможных симптомов болезни повышает шансы на раннее обращение пациента за медицинской помощью при развитии обострений. Кроме того, общение врача с пациентом позволяет оградить последнего от необъективных и потенциально опасных сведений, которые могут быть почерпнуты из неконтролируемых открытых источников (интернет, средства массовой информации).

- Мы рекомендуем пациентам с АНЦА-ГН, у которых поражение почек привело к развитию ХБП, планировать и проводить мероприятия по медицинской реабилитации в соответствии с рекомендациями по ХБП для улучшения исходов [27].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Мы рекомендуем врачам-нефрологам после начала лечения пациентов с АНЦА-ГН отслеживать накопление необратимых повреждений органов и тканей, а также осложнений, ассоциированных с основным заболеванием и его лечением, а также осуществлять их коррекцию для улучшения исходов болезни и качества жизни [27, 202].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: См. введение в раздел.

- Мы рекомендуем врачам-нефрологам и врачам других специальностей, начиная с первого контакта с пациентом, давать пациентам с АНЦА-ГН разъяснения о природе и особенностях течения заболевания, целях лечения, возможных подходах к терапии, исходах заболевания для повышения вовлеченности пациента в процесс лечения и приверженности к лечению [27, 203].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: См. введение в раздел.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методы первичной профилактики АНЦА-ГН и ААВ не разработаны. Однако у пациентов с уже установленным диагнозом и получающим патогенетическую терапию следует реализовать ряд мер, направленных на предотвращение нежелательных явлений терапии, а также сердечно-сосудистых осложнений, которые изложены в разделе 3.7.

- У пациентов с АНЦА-ГН мы рекомендуем проводить профилактические мероприятия, направленные на предупреждение осложнений дисфункции почек и острого повреждения почек, а также диспансерное наблюдение в объеме, предусмотренном рекомендациями по ХБП, для улучшения исходов болезни [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Основные показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию

(форма – экстренная, неотложная; условия – стационар):

- 1) Первичная диагностика ААВ/АНЦА-ГН;
- 2) У лиц с известным ААВ/АНЦА-ГН – развитие тяжелых органо- и жизнеугрожающих проявлений заболевания (БПНС, ОПП, ДАК поражения желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, органа зрения);
- 3) У лиц с известным ААВ/АНЦА-ГН развитие любого осложнения дисфункции почек, требующего экстренной терапии или начала диализа, включая: нарушение функций центральной нервной системы; серозиты; водно-электролитные нарушения и ацидоз; неконтролируемая гипергидратация (анасарка, отек легких), артериальная гипертензия или гипотензия; белково-энергетическая недостаточность;
- 4) Лечение серьезных осложнений иммуносупрессивной терапии.

Основные показания к выписке пациента из стационара после экстренной госпитализации

- 1) Проведена первичная диагностика ААВ/АНЦА-ГН;
- 2) Проведены диагностика и лечение тяжелых органо- и жизнеугрожающих проявлений заболевания (БПНС, ОПП, ДАК, поражения желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, органа зрения) с регрессом БПНС, альвеолярного кровотечения, дыхательной недостаточности, поражения сетчатки, неврологической симптоматики и других тяжелых проявлений активности заболевания;
- 3) Проведены диагностика и лечение осложнений дисфункции почек, потребовавших экстренного вмешательства;
- 4) Проведены диагностика и лечение серьезных осложнений иммуносупрессивной терапии.

Основные показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию

- 1) Инициация индукционной терапии при рецидиве;
- 2) Продолжение индукционной терапии, включая повторные введения ритуксимаба** или циклофосфамида**;
- 3) Необходимость изменений индукционной терапии и/или диагностики и коррекции нежелательных явлений терапии;
- 4) Необходимость проведения диагностики активности болезни, включая выполнение биопсии почки с последующим проведением патолого-анатомического исследования биопсийного материала, в том числе, с применением иммуноморфологических методов, или других диагностических исследований, требующих госпитализации, в том числе, в региональный или федеральный центр;
- 5) Необходимость проведения диагностики осложнений терапии, включая инфекционные;
- 6) Подготовка к проведению оперативного лечения по разным показаниям;
- 7) Формирование доступа для диализа или предтрансплантационное обследование;
- 8) На фоне беременности.

Основные показания к выписке пациента из стационара после плановой госпитализации:

- 1) Иницирована индукционная терапия при рецидиве в достаточном объеме с оценкой ответа на лечение;
- 2) Выполнен очередной этап индукционной терапии; выполнено очередное введение ритуксимаба** или циклофосфамида**;
- 3) Произведены необходимая коррекция индукционной терапии, диагностика нежелательных явлений терапии и их лечение;
- 4) Произведена диагностика активности болезни, включая выполнение биопсии почки с последующим проведением патолого-анатомического исследования биопсийного материала, в том числе, с применением иммуноморфологических методов, или с использованием других диагностических исследований;
- 5) Проведена подготовка к оперативному лечению;
- 6) Сформирован доступ для диализа, проведено предтрансплантационное обследование;
- 7) Проведена диагностика и лечение активного заболевания, осложнений заболевания и нежелательных явлений терапии на фоне беременности, произведена коррекция терапии с целью снижения риска неблагоприятных исходов беременности.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Средняя продолжительность жизни после установления диагноза у пациентов с ААВ без лечения в наблюдениях середины прошлого века составляла 5 мес. [110]. Хотя применение описанных выше подходов к терапии позволило существенно улучшить прогноз пациентов с ААВ, в течение 10 лет ТПН развивается у 20-30% пациентов.

Основными предикторами почечной выживаемости являются:

- ⇒ Клинические: возраст пациентов, уровень креатинина и СКФ в дебюте заболевания, развитие рецидивов заболевания с вовлечением почек, гипокомплементемия, резистентность к терапии;
- ⇒ Морфологические: класс нефрита, доля сохраненных клубочков в биоптате, выраженность тубулярной атрофии и склероза канальцев (см. раздел 2.5).

Рецидивы ААВ развиваются часто. В систематическом обзоре показано, что кумулятивная вероятность рецидива у пациентов с ААВ, получавших индукцию циклофосфамидом, через 1, 3 и 5 лет составила ~12%, 33% и 47%, соответственно. Их вероятность выше у пациентов с антителами к Пр-3 (почти вдвое по сравнению с носителями антител к МПО), а также при наличии поражения респираторной системы в рамках основного заболевания и в меньшей степени зависит от нозологической формы [204]. В группе пациентов с изолированным поражением почек (у которых преобладают МПО-АНЦА) частота обострений сравнительно невысока

и составляет 25% при среднем сроке наблюдения 62 мес. В то же время тип АНЦА не является независимым предиктором эффективности лечения, почечного или общего исхода [205].

Выживаемость пациентов с ААВ за последние 40 лет значительно улучшилась и при адекватном лечении может быть сопоставима с показателями общей популяции [24, 206]. При этом в структуре причин летального исхода на первый план выходят инфекционные осложнения и сердечно-сосудистые заболевания, а доля проявлений активного заболевания неуклонно снижается.

Хотя ТПН редко является непосредственной причиной летального исхода, она является значимым фактором риска его развития [207]. В частности, развитие гломерулонефрита в дебюте ГПА существенно ухудшает прогноз заболевания в целом (ОР 4,45; 95% ДИ 1,48-13,65), в сочетании со сниженной функцией почек риск летального исхода несколько возрастает (ОР 5,1; 95% ДИ 1,59-10,16) и достигает максимума у пациентов, нуждающихся в проведении ЗПТ (ОР 8,2; 95% ДИ 2,03-33,11). У пациентов с МПА значимое снижение функции почек в дебюте заболевания является маркером неблагоприятного исхода (ОР 3,69; 95% ДИ 1,006-13,4) [208, 209]. Следует помнить, что значимыми факторами, влияющими на выживаемость пациентов с ААВ, являются внепочечные проявления, в частности альвеолярное кровотечение [210, 211].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено количественное определение содержания и типирование антител к цитоплазме нейтрофилов – АНЦА к протеиназе-3 и миелопероксидазе методом ИФА	A	1
2.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости	A	1
3.	При отсутствии противопоказаний выполнена пункционная биопсия почки под контролем ультразвукового исследования, проведено патолого-анатомическое исследование биопсийного материала, в том числе с применением иммуногистохимических методов	A	2
4.	При отсутствии противопоказаний для индукции ремиссии назначен циклофосфамид** или ритуксимаб** в сочетании с глюкокортикоидами	A	1
5.	При нетяжелом АНЦА-ГН у пациентов с непереносимостью циклофосфамида** назначен #микофенолата мофетил** в сочетании с глюкокортикоидами при отсутствии противопоказаний	A	1
6.	После достижения ремиссии назначена поддерживающая терапия ритуксимабом** при отсутствии противопоказаний	A	1
7.	После достижения ремиссии при непереносимости ритуксимаба** назначена поддерживающая терапия азатиоприном** при отсутствии противопоказаний	A	2
8.	Пациентам, получающим циклофосфамид** или ритуксимаб** назначен ко-тримоксазол [сульфаметоксазол+триметоприм]** для профилактики инфекции, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i>	A	1

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

БНМ – общая концепция, написание и редактирование текста рукописи. ЗЕВ – общая концепция. КНЛ – общая концепция, редактирование текста рукописи. ВАВ – общая концепция. КАВ – координация работы. ДВА – общая концепция, написание и редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

BNM – concept and design, manuscript writing and editing. ZEV – concept and design. KNL – concept and design, manuscript editing. VAV – concept and design. KAV – coordination. DVA – concept and design, manuscript writing and editing.

Информация об авторах:

Буланов Николай Михайлович – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, e-mail: nmbulanov@gmail.com

Захарова Елена Викторовна – к.м.н., заведующая нефрологическим отделением ММНКЦ Боткинская больница Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФПДО, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Козловская Наталья Львовна – д.м.н., проф., руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, «Российский университет дружбы народов», Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Ватазин Андре Владимирович – д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения трансплантации почки, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по ЦФО. <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>, e-mail: vatazin@yandex.ru

Карунная Анна Викторовна (секретарь рабочей группы) – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа клиники научно-исследовательского института нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>, e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru

Добронравов Владимир Александрович (председатель рабочей группы) – д.м.н., профессор, директор научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедр пропедевтики внутренних болезней с клиникой и нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Author's information:

Bulanov Nikolay Mikhailovich, <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, e-mail: nmbulanov@gmail.com

Zakharova Elena Viktorovna, <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Kozlovskaya Natalia Lvovna, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Vatazin Andrey Vladimirovich, <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>, e-mail: vatazin@yandex.ru

Karunnaya Anna Viktorovna, <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>, e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru

Dobronravov Vladimir Alexandrovich, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Дата получения статьи: 21.06.2025

Дата принятия к печати: 22.06.2025

Submitted: 21.06.2025

Accepted: 22.06.2025

Список литературы

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715
2. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(3):214-223. doi:10.1056/NEJMoa1108735
3. Xie G, Rosenthal D, Sherva R et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2457-2468. doi:10.1002/art.38036
4. Tadema H, Abdulbad WH, Lepse N et al. Bacterial DNA motifs trigger ANCA production in ANCA-associated vasculitis in remission. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(4):689-696. doi:10.1093/rheumatology/keq375
5. Bienaimé F, Clerbaux G, Plaisier E et al. d-Penicillamine-Induced ANCA-Associated Crescentic Glomerulonephritis in Wilson Disease. *American Journal of Kidney Diseases.* 2007;50(5):821-825. doi:10.1053/j.ajkd.2007.05.026
6. Nolan AL, Jen KY. Pathologic manifestations of levamisole-adulterated cocaine exposure. *Diagn Pathol.* 2015;10(1). doi:10.1186/s13000-015-0279-z
7. Gómez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(12):1129-1135. doi:10.1016/j.autrev.2013.06.016
8. Xiao H, Heeringa P, Hu P et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002;110(7):955-963. doi:10.1172/JCI15918
9. Little MA, Al-Ani B, Ren S et al. Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system. *PLoS One.* 2012;7(1):e28626. doi:10.1371/journal.pone.0028626
10. Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE et al. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCAs. *American Journal of Kidney Diseases.* 2005;45(4):758-761. doi:10.1053/j.ajkd.2005.01.001
11. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J et al. ANCA as a predictor of relapse: Useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015;26(3):537-542. doi:10.1681/ASN.2013111233
12. Muller Kobold AC, van der Geld YM, Limburg PC et al. Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(6):1366-1375. doi: 10.1093/ndt/14.6.1366
13. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(11):4115-4119.
14. Radford DJ, Lun NT, Hewins P et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2851-2861. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2851::aid-art473>3.0.co;2-2
15. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönhermarck U et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009;15(6):623-625. doi:10.1038/nm.1959
16. Hilhorst M, Paassen P Van, Rie H Van et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;32(8):1302-1313. doi:10.1093/ndt/gfv288
17. Gou SJ, Yuan J, Chen M et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2013;83(1):129-137. doi:10.1038/ki.2012.313
18. Gou SJ, Yuan J, Wang C et al. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013;8(11):1884-1891. doi:10.2215/CJN.02790313
19. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;28(9):2756-2767. doi:10.1681/ASN.2016111179
20. Hruskova Z, Ribova Z, Mareckova H et al. Intracellular cytokine production in ANCA-associated vasculitis: low levels of interleukin-10 in remission are associated with a higher relapse rate in the long-term follow-up. *Arch Med Res.* 2009;40(4):276-284. doi:10.1016/j.arcmed.2009.04.001
21. Lamprecht P, Wieczorek S, Epplen JT et al. Granuloma formation in ANCA-associated vasculitides. *APMIS Suppl.* 2009;(127):32-36. doi:10.1111/j.1600-0463.2009.02474.x
22. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl1):i14-22. doi:10.1093/ndt/gfv022
23. Berti A, Cornec-Le Gall E, Cornec D et al. Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2019;34(9):1508-1517. doi:10.1093/ndt/gfy250
24. Новиков ПИ, Моисеев СВ, Кузнецова ЕИ и соавт. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(1):32-37. [Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI et al. Changing patterns of clinical severity and risk of mortality in granulomatosis with polyangiitis over four decades. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;23(1):32-37.] (In Russian)
25. Томилина НА, Бирюкова АС, Фролова и соавт. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-вакулитом. Нефрология и диализ. 2017;19(4):466-477. [Tomilina NA, Biryukova LS, Frolova NF et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of different histomorphological variants of rapidly progressing glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. *Nephrology and Dialysis.* 2017;19(4):466-477.] doi:10.28996/1680-4422-2017-4-466-477 (In Russian)

26. *Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA et al.* Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology*. 2009;48(12):1560-1565. doi:10.1093/rheumatology/kep304
27. *cr.minzdrav.gov.ru [Internet]*. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек, 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3. Дата обращения 14 июня 2025. [*cr.minzdrav.gov.ru [Internet]*. Clinical guidelines. Chronic kidney disease, 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3.] Accessed June 14, 2025 (In Russian)
28. *Kallenberg CGM.* Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 1):i59-i63. doi:10.1136/ard.2010.138024
29. *Novikov P, Smitienko I, Bulanov N et al.* Testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) in patients with systemic vasculitides and other diseases. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(8):e23. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210890
30. *Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ.* Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol*. 1989;135(5):921-930.
31. *Bosch X, Mirapec E, Font J et al.* Anti-myeloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kidney Dis*. 1992;20(3):231-239. doi:10.1016/s0272-6386(12)80695-0
32. *Holle JU, Laudien M, Gross WL.* Clinical Manifestations and Treatment of Wegener's Granulomatosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2010;36(3):507-526. doi:10.1016/j.rdc.2010.05.008
33. *Villiger PM, Guillevin L.* Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmun Rev*. 2010;9(12):812-819. doi:10.1016/j.autrev.2010.07.009
34. *Шеголева ЕМ, Буланов НМ, Новиков ПИ, Моисеев СВ.* Клинические особенности поражения почек при микроскопическом полиангиите. *Терапевтический архив*. 2018; 90(6):55-58. [*Shchegoleva EM, Bulanov NM, Novikov PI, Moiseev SV.* Clinical features of kidney involvement in microscopic polyangiitis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(6):55-58.] doi: 10.26442/terarkh201890655-58 (In Russian)
35. *Guillevin L, Cohen P, Gayraud M et al.* Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999;78(1):26-37.
36. *Буланов НМ, Моисеев СВ, Новиков ПИ и соавт.* Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированного васкулита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(5):23-29. [*Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI et al.* Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;25(5):23-29.] doi: 10.1097/00005792-199901000-00003 (In Russian)
37. *Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1101-1107. doi:10.1002/ART.1780330807
38. *Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1094-1100. doi:10.1002/art.1780330806
39. *Seeliger B, Sznajd J, Robson JC et al.* Are the 1990 American College of Rheumatology vasculitis classification criteria still valid? *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017;56(7):1154-1161. doi:10.1093/rheumatology/kex075
40. *Robson JC, Grayson PC, Ponte C et al.* 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):315-320. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221795
41. *Suppiab R, Robson JC, Grayson PC et al.* 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):321-326. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221796
42. *Grayson PC, Ponte C, Suppiab R et al.* 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):309-314. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221794
43. *Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310-317. doi:10.1136/ard.2008.088096
44. *Jennette JC.* Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2003;63(3):1164-1177. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x
45. *Falk RJ, Moore DT, Hogan SL, Jennette JC.* A renal biopsy in essential for the management of ANCA-positive patients with glomerulonephritis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1996;13(3):230-231.
46. *rusnephrology.org [Internet]*. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек. Доступно по ссылке: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf. Дата обращения 14 июня 2025. [*rusnephrology.org [Internet]*. Clinical guidelines. Acute kidney injury. Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf.] Accessed June 14, 2025 (In Russian)
47. *Yu A, Chertow G, Luyckx V et al.* Brenner and Rector's The Kidney, 11th Ed. Publisher Elsevier. 2019. ISBN: 9780323532655
48. *Deshayes S, Aouba A, Khoy K et al.* Hypocomplementemia is associated with worse renal survival in anca-positive granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *PLoS One*. 2018;13(4). doi:10.1371/journal.pone.0195680
49. *Augusto JF, Langs V, Demiselle J et al.* Low serum complement C3 levels at diagnosis of renal ANCA-associated vasculitis is associated with poor prognosis. *PLoS One*. 2016;11(7). doi:10.1371/journal.pone.0158871
50. *Crnogorac M, Horvatic I, Kacinari P et al.* Serum C3 complement levels in ANCA associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome. *J Nephrol*. 2018;31(2):257-262. doi:10.1007/s40620-017-0445-3
51. *Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA et al.* The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20(1):102716. doi:10.1016/j.autrev.2020.102716
52. *Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y et al.* Revised

2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-692. doi:10.1038/nrrheum.2017.140

53. *Damoiseau J, Csernok E, Rasmussen N et al.* Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):647-653. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209507

54. *Sanige J, Dimech W, Fritzler M et al.* Addendum to the International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies: Quality Control Guidelines, Comments, and Recommendations for Testing in Other Autoimmune Diseases. *Am J Clin Pathol.* 2003;120(3):312-318. doi:10.1309/waep-adw0-k4lp-uhfn

55. *Csernok E, Damoiseaux J, Rasmussen N et al.* Evaluation of automated multi-parametric indirect immunofluorescence assays to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA). *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):736-741. doi:10.1016/j.autrev.2016.03.010

56. *Shah S, Hruskova Z, Segelmark M et al.* Treatment of severe renal disease in ANCA positive and negative small vessel vasculitis with rituximab. *Am J Nephrol.* 2015;41(4-5):296-301. doi:10.1159/000431336

57. *Wester Trejo MAC, Floßmann O, Westman KW et al.* Renal relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: unpredictable, but predictive of renal outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(1):103-109. doi:10.1093/rheumatology/ky260

58. *Chakravarty K, McDonald H, Pullar T et al.* BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology.* 2008;47(6):924-925. doi:10.1093/rheumatology/ken216a

59. *Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44. doi:10.1056/NEJMoa020286

60. *Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al.* Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1996;124(5):477-484. doi:10.7326/0003-4819-124-5-199603010-00003

61. *Knight A, Asklung J, Granath F et al.* Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: Risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1307-1311. doi:10.1136/ard.2003.019125

62. *Stilwell TJ, Benson RC, Dereme R A et al.* Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(4):465-470. doi:10.1002/art.1780310402

63. *Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O et al.* A cross-sectional study of the Birmingham vasculitis activity score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology.* 2011;50(5):899-905. doi:10.1093/rheumatology/keq400

64. *Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al.* Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40(2):371-380. doi:10.1002/

art.1780400222

65. *Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD et al.* Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis-a meta-analysis. *Rheumatology.* 2012;51(1):100-109. doi:10.1093/rheumatology/ker280

66. *Al-Soudi A, Vegting Y, Klarenbeek PL, Hilhorst ML.* Do Relapses Follow ANCA Rises? A Systematic Review and Meta-Analysis on the Value of Serial ANCA Level Evaluation. *Front Med (Lausanne).* 2022;9. doi:10.3389/FMED.2022.844112,

67. *Mehta P, Balakrishnan A, Phatak S et al.* Diagnostic accuracy of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in predicting relapses of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2023;43(3):437-448. doi:10.1007/S00296-022-05192-3,

68. *Finkelstein JD, Merkel PA, Schroeder D et al.* Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 2007;147(9):611-619.

69. *Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ et al.* Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):2025-2033. doi:10.1002/1529-0131(200009)43:9<2025::AID-ANR13>3.0.CO;2-O

70. *Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U et al.* Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One.* 2012;7(5):e37626. doi:10.1371/journal.pone.0037626

71. *Marco H, Smith RM, Jones RB et al.* The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15(1):178. doi:10.1186/1471-2474-15-178

72. *Feragalli B, Mantini C, Sperandeo M et al.* The lung in systemic vasculitis: Radiological patterns and differential diagnosis. *British Journal of Radiology.* 2016;89(1061):20150992. doi:10.1259/bjr.20150992

73. *Zhou P, Ma J, Wang G.* Impact of interstitial lung disease on mortality in ANCA-associated vasculitis: A systematic literature review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2021;15(8):1103-1111. doi:10.1177/1479973121994562

74. *Huang S, Shen Q, Yang R et al.* An evaluation of the 2010 histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a Bayesian network meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(10):1853-1861. doi:10.1007/s11255-018-1941-7

75. *van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Göçeroglu A et al.* Developments in the histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2020;15(8):1103-1111. doi:10.2215/CJN.14561119

76. *Xia M, Yu R, Zheng Z et al.* Meta-Analytical Accuracy of ANCA Renal Risk Score for Prediction of Renal Outcome in Patients With ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne).* 2022;8: 736754. doi:10.3389/FMED.2021.736754,

77. *Aasarød K, Bostad L, Hammerström J et al.* Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001;16(5):953-960. doi:10.1093/ndt/16.5.953

78. *Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff et al.* Efficacy of

transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *European Respiratory Journal*. 1997;10(12):2738-2743. doi:10.1183/09031936.97.10122738

79. *Devaney KO, Travis WD, Hoffman G et al.* Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *American Journal of Surgical Pathology*. 1990;14(6):555-564. doi:10.1097/00000478-199006000-00006

80. *Prasad N, Kumar S, Manjunath R et al.* Real-time ultrasound-guided percutaneous renal biopsy with needle guide by nephrologists decreases post-biopsy complications. *Clin Kidney J*. 2015;8(2):151-156. doi:10.1093/ckj/sfv012

81. *Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al.* Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628-1636. doi:10.1681/ASN.2010050477

82. *Brix SR, Noriega M, Tennstedt P et al.* Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018;94(6):1177-1188. doi:10.1016/j.kint.2018.07.020

83. *Gervik O, Bilgin E, Solmaz D.* Histopathological subgrouping versus renal risk score for the prediction of end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. 2020;79(5):675-676. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216742

84. *Bate S, McGovern D, Costigliolo F et al.* The Improved Kidney Risk Score in ANCA-Associated Vasculitis for Clinical Practice and Trials. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2024;35(3):335-346. doi:10.1681/ASN.0000000000000274

85. Буланов НМ, Тао ЕА, Столяревич ЕС и соавт. Сравнение инструментов оценки прогноза почечной выживаемости у пациентов с АНЦА-ассоциированным гломеруло-нефритом: ретроспективное когортное исследование. 2024;33(4):44-50. [Bulanov NM, Tao EA, Stoliarevich ES et al. Comparison of the different prediction tools for kidney survival in ANCA-associated glomerulonephritis: a retrospective cohort study. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;33(4):44-50] doi:10.32756/0869-5490-2024-4-44-50 (In Russian)

86. Добронравов ВА, Карунная АВ, Казимирчик АВ, Смирнов АВ. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы. *Нефрология*. 2019;23(6):29-44. [Dobronravov VA, Karunnaya AV, Kazimirchik AV, Smirnov AV. ANCA-associated vasculitis with dominant renal involvement: clinical and morphological presentation and outcomes. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(6):29-44.] doi:10.36485/1561-6274-2019-236-29-44 (In Russian)

87. *Moosig F, Bremer JP, Hellmich B et al.* A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): Monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1011-1017. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201531

88. *Rovin BH, Adler SG, Barratt J et al.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):S1-S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021

89. *Mukhtyar C, Lee R, Brown D et al.* Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-1832. doi:10.1136/ard.2008.101279

90. *Charlier C, Henegar C, Launay O et al.* Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):658-663. doi:10.1136/ARD.2008.088302

91. *Iudici M, Pagnoux C, Courvoisier DS et al.* Granulomatosis with polyangiitis: Study of 795 patients from the French Vasculitis Study Group registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):339-346. doi:10.1016/J.SEMARTHRT.2021.02.002

92. Литвинова МА, Буланов НМ, Новиков ПИ и соавт. Коморбидные инфекции у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами: проспективное когортное исследование. *Современная ревматология*. 2025;19(2):50-57. [Litvinova MA, Bulanov NM, Novikov PI et al. Comorbid infections in patients with ANCA-associated systemic vasculitis: a prospective cohort study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):50-57.] doi:10.14412/1996-7012-2025-2-50-57 (In Russian)

93. *Luo W, Liu C, Zhang L et al.* Characteristics and risk factors for infection in patients with ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2025;24(2):103713. doi:10.1016/j.autrev.2024.103713

94. *Leong A, Fong W.* Factors associated with cytomegalovirus infection in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A narrative review. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(12):1357-1367. doi:10.1111/1756-185X.14444

95. *Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G.* Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(3):346-368. doi:10.1111/ECL.12410

96. *Baliga S, Yadav S, Sagdeo P, Balakrishnan C.* Invasive fungal infection in ANCA-associated vasculitis: Between the Devil and Deep blue sea. Case series and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2024;43(2):785-797. doi:10.1007/S10067-023-06785-4

97. *Thery-Casari C, Euvrard R, Mainbourg S et al.* Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides receiving rituximab: A meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102505. doi:10.1016/j.autrev.2020.102505

98. *Shang W, Ning Y, Xu X et al.* Incidence of Cancer in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126016. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0126016

99. *Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemejaer L et al.* Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008;35(1):100-105.

100. *Houben E, Penne EL, Voskuyl AE et al.* Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018;57(3):555-562. doi:10.1093/rheumatology/kex338

101. *Lee JJ, Pope JE.* A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):435. doi:10.1186/s13075-014-0435-y

102. *Goyal A, Abbasi HQ, Mashkoor Y et al.* Assessment of cardiovascular risk in patients with ANCA-associated vasculitis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology: Cardiovascular Risk and Prevention*. 2024;23:200334. doi:10.1016/j.ijcrp.2024.200334

103. *Suppiab R, Judge A, Batra R et al.* A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):588-596. doi:10.1002/acr.20433
104. *Макаров ЕА, Новиков ПИ, Шевцова ТП и соавт.* Венозные тромбозно-эмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(3):37-42. [Makarov EA, Novikov PI, Shevtsova TP et al. Venous thromboembolic events in patients with ANCA-associated vasculitides. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;26 (3):37-42.] (In Russian)
105. *Moiseev S, Kronbichler A, Makarov E et al.* Association of venous thromboembolic events with skin, pulmonary and kidney involvement in ANCA-associated vasculitis: a multinational study. *Rheumatology*. 2021;60(10):4654-4661. doi:10.1093/rheumatology/keab071
106. *Moiseev S, Novikov P, Bulanov N et al.* Cardiovascular risk assessment in patients with ANCA-associated vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(1):200-201. doi:10.1002/art.41080
107. *Кузнецова ЕИ, Моисеев СВ, Новиков ПИ и соавт.* Субклинический атеросклероз периферических артерий у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Клиническая фармакология и терапия. 2013;22(4):36-41. [Kuznetsova EI, Moiseev SV, Novikov PI et al. Subclinical atherosclerosis of peripheral arteries in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Clin Pharmacol Ther*. 2013;22(4):36-41.] (In Russian)
108. *Wallace ZS, Fu X, Liao K et al.* Disease activity, antineutrophil cytoplasmic antibody type, and lipid levels in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1879-1887. doi:10.1002/art.41006
109. *Moiseev S, Bulanov N, Crnogorac M et al.* Traditional and Disease-Specific Risk Factors for Cardiovascular Events in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Multinational Retrospective Study. *Journal of Rheumatology*. 2023;50(9):1145-1151. doi:10.3899/JRHEUM.220851,
110. *Walton EW.* Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J*. 1958;2(5091):265-270.
111. *de Groot K, Adu D, Savage CO et al.* The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(10):2018-2027. doi:10.1093/ndt/16.10.2018
112. *de Groot K, Harper L, Jayne DRW et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(10):670-680. doi:10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
113. *Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al.* Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488. doi:10.7326/0003-4819-116-6-488
114. *Novack SN, Pearson CM.* Cyclophosphamide Therapy in Wegener's Granulomatosis. *New England Journal of Medicine*. 1971;284(17):938-942. doi:10.1056/NEJM197104292841703
115. *Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K et al.* BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(12):2306-2309. doi:10.1093/rheumatology/ket445
116. *Bender TTA, Leyens J, Sellin J et al.* Therapeutic options for patients with rare rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):308. doi:10.1186/s13023-020-01576-5
117. *Lee YH, Song GG.* Comparative efficacy and safety of rituximab, mycophenolate, and cyclophosphamide in active antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59(10):645-653. doi:10.5414/CP204024,
118. *Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-220. doi:10.1056/NEJMoa0909169
119. *Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-232. doi:10.1056/NEJMoa0909905
120. *Caroti L, Cirami CL, Di Maria L et al.* Rituximab in relapsing and de novo MPO ANCA-associated vasculitis with severe renal involvement: A case series. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):162. doi:10.1186/s12882-019-1350-x
121. *Walsh M, Merkel P, Peb C et al.* Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622-631. doi:10.1056/NEJMoa1803537
122. *Alchi MB, Lever R, Flossmann O, Jayne D.* Efficacy and safety of low- versus high-dose glucocorticoid regimens for induction of remission of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Rheumatol*. 2023;52(5):564-573. doi:10.1080/03009742.2023.2211387,
123. *Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y et al.* Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(21):1-10. doi:10.1001/JAMA.2021.6615
124. *Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N et al.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2180-2188. doi:10.1681/ASN.2007010090
125. *Yates M, Watts RA, Bajema IM et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133
126. *Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-1780. doi:10.1056/NEJMoa1404231
127. *Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P et al.* Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: A multi-center retrospective cohort study 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):58. doi:10.1186/s12882-019-1226-0
128. *Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P.* Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384(7):599-609. doi:10.1056/NEJMoa2023386
129. *Gattu R, Demory Beckler M, Kesselman MM.* Superiority of Avacopan and Mepolizumab to Glucocorticoid Tapering in the Treatment of Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis: A Systematic Review. *Cureus*.

2024;16(8):e67161. doi:10.7759/CUREUS.67161

130. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW *et al.* Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023;8(4):860-870. doi:10.1016/j.ekir.2023.01.039

131. Geetha D, Dua A, Yue H *et al.* Efficacy and safety of avacopan in patients with ANCA-associated vasculitis receiving rituximab in a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2023;83(2):223-232. doi:10.1136/ARD-2023-224816,

132. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JWJ *et al.* Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multi-criteria decision analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):543-546. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-210002

133. Zonozi R, Aqeel F, Le D *et al.* Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2024;9(6):1783-1791. doi:10.1016/J.EKIR.2024.03.022,

134. Chalkia A, Flossmann O, Jones R *et al.* Avacopan for ANCA-associated vasculitis with hypoxic pulmonary haemorrhage. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2024;39(9):1473-1482. doi:10.1093/NDT/GFAE020,

135. Merkel PA, Niles J, Jimenez R *et al.* Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(11):662-671. doi:10.1002/ACR2.11185,

136. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L *et al.* Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;28(9):2756-2767. doi:10.1681/ASN.2016111179,

137. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF *et al.* Combination Therapy With Rituximab and Cyclophosphamide for Remission Induction in ANCA Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):394-402. doi:10.1016/j.ekir.2017.11.004

138. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM *et al.* A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):260-268. doi:10.1093/rheumatology/key288

139. Xiong A, Xiong C, Yang G *et al.* The Role of Mycophenolate Mofetil for the Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:609924. doi:10.3389/fmed.2021.609924

140. Kuzuya K, Morita T, Kumanogoh A. Efficacy of mycophenolate mofetil as a remission induction therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody: Associated vasculitis - A meta-analysis. *RMD Open.* 2020;6(1):e001195. doi:10.1136/rmdopen-2020-001195

141. Berti A, Alsavay M, Jawaideh T *et al.* Induction and maintenance of remission with mycophenolate mofetil in ANCA-associated vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(11):2190-2200. doi:10.1093/NDT/GFAB357,

142. Hu W, Liu C, Xie H *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1307-1312. doi:10.1093/ndt/gfm780

143. Han F, Liu G, Zhang X *et al.* Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of

microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol.* 2011;33(2):185-192. doi:10.1159/000324364

144. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI *et al.* Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2019;14(7):1021-1028. doi:10.2215/cjn.11801018

145. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: A randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):399-405. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214245

146. Yamada Y, Harada M, Hara Y *et al.* Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):28. doi:10.1186/s13075-021-02415-z

147. Walsh M, Collister D, Zeng L *et al.* The effects of plasma exchange in patients with ANCA-Associated vasculitis: An updated systematic review and meta-Analysis. *The BMJ.* 2022;376:e064604. doi:10.1136/BMJ-2021-064604,

148. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(1):206-213. doi:10.1093/ndt/gfq360

149. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ *et al.* Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 1991;40(4):757-763. doi:10.1038/ki.1991.272

150. Levy JB, Hammad T, Coulthart A *et al.* Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 2004;66(4):1535-1540. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x

151. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G *et al.* Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(11):2175-2186. doi:10.1002/art.40205

152. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE *et al.* The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int.* 2009;76(6):644-651. doi:10.1038/ki.2009.218

153. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):124-137. doi:10.1053/j.ajkd.2019.04.031

154. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of rituximab, mycophenolate, methotrexate, and cyclophosphamide versus azathioprine as maintenance therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2022;60(2):97-105. doi:10.5414/CP204053

155. Charles P, Terrier B, Perrodeau É *et al.* Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1144-1150. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212878

156. Delestre F, Charles P, Karras A *et al.* Rituximab as

maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: Pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis.* 2023;83(2):233-241. doi:10.1136/ARD-2023-224623,

157. *Smith RM, Jones RB, Specks U et al.* Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1243-1249. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216863

158. *Pagnoux C, Mahr A, Hamidou M et al.* Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790-2803. doi:10.1056/NEJMc090138

159. *Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al.* Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304(21):2381-2388. doi:10.1001/jama.2010.1658

160. *He P, Hu JP, Tian XJ et al.* Prevalence and risk factors of relapse in patients with ANCA-associated vasculitis receiving cyclophosphamide induction: a systematic review and meta-analysis of large observational studies. *Rheumatology.* 2021;60(3):1067-1079. doi:10.1093/rheumatology/keaa667

161. *Weidanz F, Day CJ, Hewins P et al.* Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(1):36-46. doi:10.1053/j.ajkd.2007.04.018

162. *Chen M, Zhao MH.* Severe pulmonary hemorrhage in patients with end-stage renal disease in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Am J Med Sci.* 2009;337(6):411-414. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181928d24

163. *Springer J, Nutter B, Langford CA et al.* Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Impact of maintenance therapy duration. *Medicine (United States).* 2014;93(2):82-90. doi:10.1097/MD.0000000000000020

164. *Karras A, Pagnoux C, Haubitz M et al.* Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1662-1668. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211123

165. *Charles P, Perrodeau É, Samson M et al.* Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;173(3):179-187. doi:10.7326/M19-3827

166. *Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D.* Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(8):1166-1173. doi:10.1002/acr.20176

167. *Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J et al.* Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: Results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheum.* 2015;67(4):1117-1127. doi:10.1002/art.39011

168. *Faurschou M, Sorensen IJ, Møllemejaer L et al.* Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* 2008;35(1):100-105.

169. *Hellmich B, Flossmann O, Gross WL et al.* EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical

trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):605-617. doi:10.1136/ard.2006.062711

170. *Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U et al.* Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26(9):2865-2871. doi:10.1093/ndt/gfq852

171. *Pullerits R, Ljevack M, Vikgren J, Bokarewa M.* Off-Trial Evaluation of the B cell-Targeting Treatment in the Refractory Cases of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis: Long-Term Follow-Up from a Single Centre. *Scand J Immunol.* 2012;76(4):411-420. doi:10.1111/j.1365-3083.2012.02747.x

172. *Milosavlsky EM, Specks U, Merkel PA et al.* Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2441-2449. doi:10.1002/art.38044

173. *Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A.* The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom).* 2020;59(5):959-967. doi:10.1093/rheumatology/kez311

174. *Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM.* Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013;3:CD0070057. doi:10.1002/14651858.CD007057.pub3

175. *Muso E, Ito-Ihara T, Ono T et al.* Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2004;57(5):S17-18.

176. *Jayne DRW.* Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000;93(7):433-439. doi:10.1093/qjmed/93.7.433

177. *O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME et al.* Kidney transplantation outcomes across GN subtypes in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017;28(2):632-644. doi:10.1681/ASN.2016020126

178. *Geetha D, Eirin A, True K et al.* Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A multicenter experience. *Transplantation.* 2011;91(12):1370-1375. doi:10.1097/TP.0b013e31821ab9aa

179. *Little MA, Hassan B, Jacques S et al.* Renal transplantation in systemic vasculitis: When is it safe. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3219-3225. doi:10.1093/ndt/gfp347

180. *Marco H, Mirapeix E, Arcos E et al.* Long-term outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small vessel vasculitis after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2013;27(3):338-347. doi:10.1111/ctr.12084

181. *Stern A, Green H, Paul M et al.* Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD005590. doi:10.1002/14651858.CD005590.pub3

182. *Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(10):1440-1447. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212861

183. *Mahr A, Girard T, Agber R, Guillemin L.* Analysis of

factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology*. 2001;40(5):492-498. doi:10.1093/rheumatology/40.5.492

184. *Bligny D, Mabir A, Toumelin P et al.* Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: A survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2004;51(1):83-91. doi:10.1002/art.20082

185. *Kronbichler A, Jayne DRW, Mayer G.* Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(3):346-368. doi:10.1111/eci.12410

186. *Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al.* 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882

187. *Grob M, Puéchal X, Terrier B et al.* Failure of pneumococcal immunization during remission induction treatment of ANCA-associated vasculitis: The Pneumovas Pilot 1 study. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):643-644. doi:10.1016/j.jbspin.2016.09.019

188. *Stassen PM, Sanders JSF, Kallenberg CGM, Stegeman CA.* Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(2):654-658. doi:10.1093/ndt/gfm640

189. *Jeffs LS, Peh CA, Jose MD et al.* Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology*. 2015;20(5):343-351. doi:10.1111/nep.12416

190. *Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U et al.* An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1021-1032. doi:10.1002/1529-0131(200005)43:5<1021::AID-ANR10>3.0.CO;2-J

191. *Fredi M, Lazgaroni MG, Tani C et al.* Systemic vasculitis and pregnancy: A multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):686-691. doi:10.1016/j.autrev.2015.03.009

192. *Veltri NL, Hladunewich M, Bhasin A et al.* De novo antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in pregnancy: a systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes. *Clin Kidney J*. 2018;11(5):659-666. doi:10.1093/ckj/sfy011

193. *Leroy C, Rigot JM, Leroy M et al.* Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:136. doi:10.1186/s13023-015-0332-8

194. *Riegg L, Pluma A, Hamroun S et al.* EULAR recommendations for use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(6):910-926. doi:10.1016/j.jard.2025.02.023

195. *Langford CA.* Update on Wegener granulomatosis. *Cleve Clin J Med*. 2005;72(8):689-697. doi:10.3949/ccjm.72.8.689

196. *Seo P, Min YI, Holbrook JT et al.* Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):2168-2178. doi:10.1002/art.21117

197. *Flossmann O, Berden A, De Groot K et al.* Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-494. doi:10.1136/ard.2010.137778

198. *Basu N, McClean A, Harper L et al.* Explaining fatigue

in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2013;52(9):1680-1685. doi:10.1093/rheumatology/ket191

199. *O'Malley L, Druce K, Chanouzas D et al.* The Longitudinal Course of Fatigue in Anca Associated Vasculitis. *J Rheumatol*. 2020;47(4):572-579. doi:10.3899/jrheum.190113

200. *Basu N, McClean A, Harper L et al.* Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(5):953-956. doi:10.1093/rheumatology/ket483

201. *Yun J Di, Ha J, Kim S et al.* Predictor of depressive disorders in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3485-3491. doi:10.1007/s10067-019-04657-4

202. *Basu N, McClean A, Harper L et al.* The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):207-211. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202750

203. *Herlyn K, Gross WL, Reinhold-Keller E.* Longitudinal effects of structured patient education programs for vasculitis patients. *Z Rheumatol*. 2008;67(3):206-210. doi:10.1007/s00393-008-0290-9 (In German)

204. *Pagnoux C, Hogan SL, Chin H et al.* Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2908-2918. doi:10.1002/art.23800

205. *Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL et al.* Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3452-3462. doi:10.1002/art.34562

206. *Holle JU, Gross WL, Latza U et al.* Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):257-266. doi:10.1002/art.27763

207. *de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R et al.* Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2264-2274. doi:10.1681/ASN.2005080870

208. *Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al.* Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1004-1010. doi:10.1136/ard.2007.071936

209. *Flossmann O, Berden A, de Groot K et al.* Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-494. doi:10.1136/ard.2010.137778

210. *Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS et al.* Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(1):23-32. doi: 10.1681/ASN.V7123

211. *Семенкова ЕН, Кривошеев ОГ, Новиков ПИ.* Поражение легких при гранулематозе Вегенера. Клиническая медицина. 2011;1:10-13. [Semenkova EN, Krivosheev OG, Novikov PI. Lung involvement in Wegener's granulomatosis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2011;1:10-13.] (In Russian)

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. Президент Научного общества нефрологов России. Член правления Национальной Ассоциации нефрологов, irbo.mma@mail.ru
2. Буланов Николай Михайлович – к.м.н., доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. Член Координационного совета и Исполнительного комитета Российского Диализного Общества. <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, email: nmbulanov@gmail.com
3. Ватазин Андрей Владимирович – д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения трансплантации почки, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва. Главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ по ЦФО. Президент Национальной Ассоциации нефрологов. Заслуженный врач РФ. Заслуженный деятель науки РФ. <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>, email: vatazin@yandex.ru
4. Добронравов Владимир Александрович (сопредседатель рабочей группы) – д.м.н., профессор, директор научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедр пропедевтики внутренних болезней с клиникой и нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Вице-президент Национальной Ассоциации нефрологов. <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, email: dobronravov@nephrolog.ru
5. Захарова Елена Викторовна – к.м.н., заведующая нефрологическим отделением ММНKC Боткинская больница Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры нефрологии ФПДО, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва. Председатель Российского диализного общества. Заслуженный врач Москвы. <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com
6. Карунная А.В. (секретарь рабочей группы) – врач-нефролог отделения хронического гемодиализа клиники научно-исследовательского института нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Национальной Ассоциации нефрологов. <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>, e-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru
7. Козловская Наталья Львовна – д.м.н., проф., руководитель центра помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, профессор кафедры внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, «Российский университет дружбы народов», Москва. Член Координационного совета Российского Диализного Общества. Член Ассоциации нефрологов. <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Конфликт интересов:

Ни у кого из членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей

Приложение А2.

Методология разработки клинических рекомендаций

Инициатором разработки рекомендации являлась Национальная ассоциация нефрологов.

Процесс подготовки рекомендаций состоял из следующих этапов: распределение обязанностей; определение в ходе дискуссий наиболее важных для реальной клинической практики областей, которые должны покрывать рекомендации; определение частных вопросов для исследования и формулировки рекомендаций; разработки приемов поиска доказательной базы; формирование окончательного перечня рекомендаций и его структуры. Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на выполненном членами группы анализе исследований в нефрологии и смежных областях медицины, их систематических обзоров и МА, опубликованных до июня 2025 г. включительно. Были учтены и проанализированы международные рекомендации по проблеме и их ревизии.

Члены РГ стремились, чтобы каждая рекомендация базировалась на максимально возможных уровнях достоверности и убедительности рекомендаций. Тем не менее, РГ сочла необходимым оставить ряд рекомендаций, формально имеющих низкий уровень доказательности или основанных на экспертной оценке, с учетом многолетнего опыта ведения пациентов соответствующего профиля и того, что эти рекомендации могут иметь существенное значение для практической работы.

Для оценки качества и силы рекомендации использовали уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций (табл. 1-3).

- Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**
- 1. Врач-нефролог.
 - 2. Врач-ревматолог.
 - 3. Врач-терапевт.
 - 4. Врач-терапевт участковый.
 - 5. Врач общей практики (семейный врач).

Таблица 1 | Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

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 2 | Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3 | Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Побочное действие глюкокортикоидов

Частота развития и выраженность побочных эффектов зависит от длительности применения, величины используемой дозы, соблюдения циркадного ритма назначения препарата.

При применении препаратов могут отмечаться следующие побочные эффекты:

- *со стороны эндокринной системы*: снижение толерантности к глюкозе, стероидный сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга;
- *со стороны пищеварительной системы*: тошнота, рвота, стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит, желудочно-кишечные кровотечения, повышение или снижение аппетита;
- *со стороны кожных покровов и слизистых оболочек*: замедленное заживление ран, петехии, гипер- или гипопигментация кожи, угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидозов;
- *со стороны опорно-двигательного аппарата*: остеопороз, стероидная миопатия, снижение мышечной массы;
- *обусловленные минералокортикоидной активностью*: задержка жидкости и натрия в организме, гипернатриемия, гипокалиемический синдром.

Полный перечень представлен в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средств, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

2. Правила приготовления и хранения лекарственного препарата ритуксимаб**

Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0,9% раствором хлорида натрия** для инфузий или 5% раствором декстрозы** (растворы должны быть стерильными и апиrogenными). Для перемешивания аккуратно переворачивают флакон (пакет) во избежание пенообразования. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

Приготовленный инфузионный раствор физически и химически стабилен в течение 12 часов при комнатной температуре или в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С.

Препарат вводят только внутривенно капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

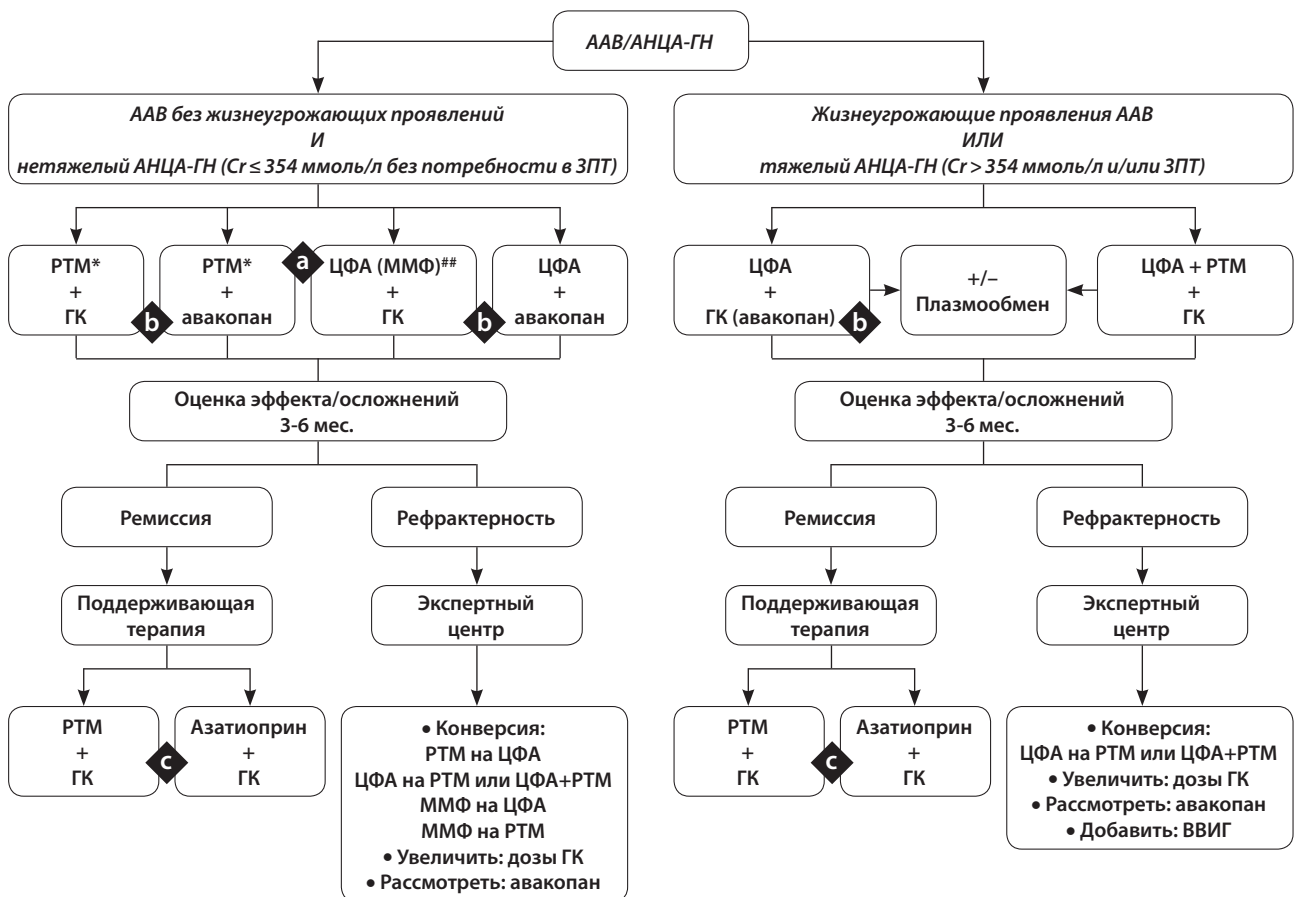
Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии 50 мг/час; после первых 30 мин скорость можно увеличивать на 50 мг/час каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/час.

Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/час и увеличивать ее на 100 мг/час каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/час.

Детально информация представлена в инструкции по применению лекарственного препарата (см. Государственный реестр лекарственных средств, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНЦА-ГН



Примечания к рисунку:

* Возможно рассмотреть сочетание с 2 инфузиями циклофосфамида**

Комбинация #микофенолата мофетила** и глюкокортикоидов может быть использована для индукции ремиссии у отдельных пациентов с нетяжелым АНЦА-ГН и в отсутствие тяжелых жизнеугрожающих проявлений ААВ и/или при противопоказаниях к назначению или нежелательности применения циклофосфамида

а – Выбор между ритуксимабом** и циклофосфамидом** для индукции ремиссии:

- ритуксимаб** предпочтительнее – сохранение фертильности, немощные люди, важно щадящее применение глюкокортикоидов, иммунофенотип Пр3-АНЦА, непереносимость циклофосфамида**;
- циклофосфамид** предпочтительнее – тяжелое поражение почек с уровнем креатинина в сыворотке >354 мкмоль/л и/или быстрыми темпами снижения рСКФ.

б – Авакопан предпочтительнее, чем высокодозные ГК в следующих ситуациях:

- Пациенты с высоким риском токсичности ГК в анамнезе: сопутствующие заболевания, которые могут ухудшиться из-за ГК; предыдущие эпизоды токсичности ГК
- Пациенты с высоким риском токсичности ГК на основе высокой кумулятивной дозы ГК из-за тяжести заболевания: большая кумулятивная доза в ходе индукции; рецидивы заболевания; рефрактерность заболевания к терапии
- Пациенты с высоким риском терминальной почечной недостаточности: рСКФ в начале лечения <20 мл/мин/1,73 м²; Продолжающаяся прогрессия дисфункции почек в ходе лечения

с – Выбор между ритуксимабом** и #азатиоприном** для поддержания ремиссии:

- ритуксимаб** предпочтительнее – иммунофенотип Пр3-АНЦА, пожилые/ослабленные пациенты, после рецидива ААВ/АНЦА-ГН, непереносимость #азатиоприна**;
- #азатиоприн** предпочтительнее – низкий уровень IgG <3 г/л, недоступность/непереносимость ритуксимаба**.

Сокращения: Cr – креатинин сыворотки; АНЦА-ГН – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит, ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит, ЦФА – циклофосфамид**, ГК – глюкокортикоиды; РТМ – ритуксимаб**, ММФ – #микофенолата мофетил**, ВВИГ – #иммуноглобулин человеческого нормальный**, АЗА – #азатиоприн**.

Приложение В. Информация для пациента

Системные васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) – это аутоиммунная болезнь, при которой происходит воспаление и повреждение мелких кровеносных сосудов в различных органах. Существует несколько вариантов заболевания, проявления (симптомы) которых отличаются. АНЦА-ассоциированные васкулиты – очень редкое заболевание (за год заболевают 1-2 человека из 100.000), а причины его развития до конца не ясны.

У здоровых людей иммунная система способна правильно распознавать чужеродные элементы, попавшие в организм, например, бактерии и вирусы, и уничтожать их с помощью специальных клеток и антител. Аутоиммунные заболевания развиваются из-за сбоя в работе иммунной системы, которая ошибочно атакует клетки и ткани собственного тела. При АНЦА-ассоциированных васкулитах особый тип антител, АНЦА, взаимодействует с клетками иммунной системы – нейтрофилами, из-за чего они начинают атаковать и повреждать стенки мелких кровеносных сосудов (капилляров). Поэтому при АНЦА-ассоциированных васкулитах в первую очередь страдают органы, в которых много кровеносных сосудов – почки, легкие, кожа, нервная система. Поражение почек при системном васкулите, так называемый АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит, может в течение некоторого времени не сопровождаться болью или отеками, несмотря на высокую активность болезни и быстрое разрушение пораженного органа.

Диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита может быть установлен только врачом на основании результатов лабораторного и инструментального обследования. Помимо общего анализа крови и общего анализа мочи, биохимического анализа крови, необходимо выполнить анализ крови на антитела к цитоплазме нейтрофилов. Если обследование указывает на поражение почек (появление клеток крови и белка в моче, повышение концентрации креатинина в крови), врачи проводят биопсию почки – исследование небольшого фрагмента почки, полученного с помощью прокола специальной иглой. Биопсия почки необходима для подтверждения диагноза и оценки прогноза заболевания всем пациентам с признаками поражения почек при АНЦА-ассоциированном васкулите.

АНЦА-ассоциированные васкулиты не проходят сами по себе без специального лечения. Отказ пациента от лечения с большой вероятностью приведет к необратимому повреждению почек, легких и других жизненно важных органов с развитием почечной и дыхательной недостаточности, а в тяжелых случаях – к смерти пациента. Существуют различные подходы к лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов, все они направлены на подавление активности иммунной системы, что останавливает повреждение пораженных органов. Врачи могут назначать различные сочетания лекарств, чтобы достичь ремиссии заболевания – состояния, при котором активность болезни отсутствует. Своевременное начало лечения и разумный выбор препаратов позволяют сохранить высокую продолжительность и качество жизни пациентов. Однако следует помнить о том, что АНЦА-ассоциированные васкулиты – хроническое заболевание, при котором могут развиваться обострения (повторные эпизоды ухудшения) после завершения основной фазы лечения. В связи с этим пациентам следует регулярно наблюдаться у лечащего врача-нефролога и не пропускать запланированные консультации и обследования, несмотря на хорошее самочувствие.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

1. Бирмингемский индекс активности васкулита, версия 3

Название на русском языке: Бирмингемский индекс активности васкулита, версия 3

Оригинальное название: Birmingham vasculitis activity score (BVAS), version 3

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Mukhtyar C. et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68, №12. P. 1827-1832.

Тип:

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): нет

Назначение: количественная оценка активности системного васкулита по клиническим проявлениям

Содержание (шаблон):

Пациент:	Дата рождения:	Сумма баллов:
Врач:	Дата оценки:	
Отмечайте только пункты, относящиеся к активному васкулиту. Если нарушений, относящихся к разделу не выявлено, отметьте «Нет» Если все проявления обусловлены персистирующей активностью болезни и не являются новыми, т.е. появились раньше, чем за 4 нед. до оценки, то суммируются баллы в столбце «персистирующая». При наличии хотя бы одного нового проявления или отрицательной динамики по одному из них суммируются баллы в столбце «новое проявление/ухудшение»		
	Персистирующая активность	Новое проявление/ухудшение
1. Общие проявления – максимум баллов	2	3
Миалгия	1	1
Артралгия/артрит	1	1
Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$	2	2
Снижение массы тела на ≥ 2 кг	2	2
2. Кожные – максимум баллов	3	6
Инфаркты кожи	1	2
Пурпура	1	2
Язвы	1	4
❖ Гангрена	2	6
Другие проявления кожного васкулита	1	2
3. Слизистые оболочки/орган зрения – максимальный балл	3	6
Язвы на слизистой полости рта	1	2
Генитальные язвы	1	1
Аднексит	2	4
Значимый птоз	2	4
Склерит/эписклерит	1	2
Конъюнктивит/блефарит/кератит	1	1
Затуманенное зрение	2	3
Острая потеря зрения	нет	6

Увеит	2	6
❖ Поражение сетчатки (васкулит/тромбоз/ экссудат/ кровоизлияние)	2	6
4. ЛОР-органы – максимальный балл	3	6
Кровянистое отделяемое из носа/ корки/ язвы/ гранулемы	2	4
Синусит	1	2
Подскладочный стеноз	3	6
Кондуктивная тугоухость	1	3
❖ Нейросенсорная тугоухость	2	6
5. Органы грудной полости – максимальный балл	3	6
Хрипы	1	2
Мягкотканые очаги или полости	нет	3
Плевральный выпот/ плеврит	2	4
Инфильтраты	2	4
Эндобронхиальное поражение	2	4
❖ Массивное кровохарканье/ альвеолярное кровотечение	4	6
❖ Дыхательная недостаточность	4	6
6. Сердечно-сосудистые – максимальный балл	3	6
Отсутствие пульсации периферических артерий	1	4
Поражение клапанов сердца	2	4
Перикардит	1	3
❖ Ишемические боли в области сердца	2	4
❖ Кардиомиопатия	3	6
❖ Застойная сердечная недостаточность	3	6
7. Органы брюшной полости – максимальный балл	4	9
Перитонит	3	9
Диарея с примесью крови	3	9
❖ Боли в животе ишемического типа	2	6
8. Почки – максимальный балл	6	12
Артериальная гипертензия	1	4
Протеинурия >1+	2	4
❖ Гематурия ≥10 в п/зр	3	6
Креатинин сыворотки 125-249 мкмоль/л (1,41-2,82 мг/дл)*	2	4
Креатинин сыворотки 250-499 мкмоль/л (2,83-5,64 мг/дл)*	3	6
❖ Креатинин сыворотки ≥500 мкмоль/л (≥5,66 мг/дл)*	4	8
❖ Повышение уровня креатинина на >30% от исходного или снижение СКФ на >25% от исходного	нет	6
* Оценивается только при первом осмотре.		
9. Нервная система – максимальный балл	6	9
Головная боль	1	1
Менингит	1	3
Органическое нарушение сознания	1	3
Судороги (не связанные с повышением давления)	3	9
❖ Цереброваскулярная катастрофа	3	9
❖ Поражение спинного мозга	3	9
❖ Поражение черепно-мозговых нервов	3	6
Сенсорная полинейропатия	3	6
❖ Множественный мононеврит	3	9
10. Прочее	нет	нет

❖ Тяжелые поражения.

Ключ (интерпретация): значение BVAS, равное нулю (0) соответствует ремиссии заболевания. Значение BVAS >0 отражает активность АНЦА-ассоциированного васкулита. Более высокие значения BVAS отражают высокую активность заболевания. Проявления, обозначенные как тяжелые, требуют особого внимания врача, поскольку могут в существенной степени определять прогноз заболевания.

Пояснения:

- При первой оценке BVAS отметьте все проявления заболевания у пациента, которые нельзя объяснить другими причинами (например, нежелательными явлениями терапии лекарственными препаратами), кроме активности АНЦА-ассоциированного васкулита как «новое проявление/ухудшение».
- При повторной оценке BVAS в динамике при наличии хотя бы одного нового проявления, появившегося в течение 4 предшествующих недель, или отрицательной динамики по одному из проявлений в течение 4 предшествующих недель, суммируются баллы в столбце «новое проявление/ухудшение».
- При повторной оценке BVAS в динамике, если все проявления обусловлены персистирующей активностью болезни и не являются новыми, т.е. появились в период 4-12 нед. (до 3 мес.) до оценки, а выраженность их не нарастает, то суммируются баллы в столбце «персистирующая активность».
- При повторной оценке BVAS в динамике проявления, которые сохраняются у пациента в течение более чем 3 мес. и не ухудшаются, расцениваются как повреждение и не учитываются.

Если сумма баллов в каком-либо из разделов превышает максимальный балл, указанный в первой строке раздела, то в общем счете учитывается максимальный балл раздела. Например, если у пациента с впервые выявленным поражением почек сумма баллов в разделе «8. Почки» составляет 16, что превышает максимально возможный балл за этот раздел (12), то в общую сумму баллов при подсчете значения BVAS следует добавить не 16 баллов, а 12.

2. Индекс повреждения при васкулите

Название на русском языке: Индекс повреждения при васкулите

Оригинальное название: Vasculitis Damage Index (VDI)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Exley AR, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. // Arthritis. Rheum. 1997. Vol. 40, P. 371-380.

Тип:

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: количественная оценка накопления необратимых изменений органов и тканей вследствие активности системного васкулита или проводимого лечения

Содержание (шаблон):

Пациент:	Дата рождения:	Сумма баллов:
Врач:	Дата оценки:	
	Нет	Да
1. Скелетно-мышечные		
Выраженная мышечная атрофия или слабость		
Деформирующий/эрозивный артрит		
Остеопороз/компрессионный перелом позвонка		
Асептический некроз		
Остеомиелит		
2. Кожа/слизистые оболочки		
Алопеция		
Язвенные дефекты кожных покровов		
Язвы на слизистых		
3. Орган зрения		
Катаракта		
Изменения сетчатки		
Атрофия зрительного нерва		
Нарушение зрения/диплопия		

Слепота
Деструкция стенок орбиты
4. ЛОР-органы
Потеря слуха
Заложенность носа/ отделяемое из носа/ корки
Перфорация носовой перегородки/ деформация спинки носа
Хронический синусит/ рентгенологические изменения
Подскладочный стеноз
5. Легкие
Легочная гипертензия
Легочный фиброз
Инфаркт легкого
Фиброз плевры
Хроническая астма
Хроническая одышка
Дыхательная недостаточность
6. Сердечно-сосудистая система
Стенокардия/ангиопластика
Инфаркт миокарда
7. Поражение периферических сосудов
Отсутствие пульсации периферической артерии конечности
Второй эпизод отсутствия пульсации периферической артерии конечности
Стеноз крупного сосуда
Перебегающая хромота >3 мес.
Малая потеря тканей
Крупная потеря тканей
Осложненный венозный тромбоз
8. Желудочно-кишечный тракт
Инфаркт кишки/резекция
Мезентериальная недостаточность/панкреатит
Хронический перитонит
Стриктура пищевода/операция
9. Почки
Снижение СКФ/рСКФ на $\geq 50\%$ от исходной
Протеинурия $\geq 0,5$ г/сут
Терминальная почечная недостаточность
10. Нервная система
Когнитивные нарушения
Психоз
Судороги
Цереброваскулярная катастрофа
Поражение черепно-мозговых нервов
Полинейропатия
Поперечный миелит
11. Прочие
Нарушение функции половых желез
Миелосупрессия
Сахарный диабет
Химический цистит
Онкологическое заболевание
Иное

Ключ (интерпретация): увеличение суммарного балла VDI с течением времени указывает на накопление далеко зашедших и/или необратимых изменений органов вследствие повреждения их рамках АНЦА-ассоциированного васкулита, развития осложнений заболевания или его лечения.

Пояснения: при заполнении следует учитывать лишь проявления, которые развились после дебюта системного васкулита и сохраняются ≥ 3 мес. За каждый пункт начисляется один балл. В отличие от индекса BVAS следует учитывать не только проявления, развившиеся вследствие активности заболевания, но и нежелательные явления терапии. Величина индекса в динамике может лишь увеличиваться или оставаться прежней, но не снижаться (все изменения расцениваются как перманентные).

Факторы, ассоциированные с трансплантатэктомией у пациентов, госпитализированных в связи с пиелонефритом почечного трансплантата: одноцентровое обсервационное исследование

С.С. Андреев¹, Р.Н. Трушкин^{1,2}, Т.К. Исаев¹, Л.Ю. Артюхина¹, Н.Ф. Фролова¹, Н.Н. Илюхина¹, П.О. Нарусова¹, Ш.П. Абдуллаев¹, А.Д. Душкин¹, М.А. Лысенко^{1,2}, М.В. Журавлева^{3,4}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 ДЗМ»,
123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

³ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России,
127051, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Андреев С.С., Трушкин Р.Н., Исаев Т.К. и соавт. Факторы, ассоциированные с трансплантатэктомией у пациентов, госпитализированных в связи с пиелонефритом почечного трансплантата: одноцентровое обсервационное исследование. Нефрология и диализ. 2025. 27(2):167-176. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-167-176

Factors associated with transplantectomy in patients hospitalized with renal allograft pyelonephritis: a single-center observational study

S.S. Andreev¹, R.N. Trushkin^{1,2}, T.K. Isaev¹, L.Yu. Artyukhina¹, N.F. Frolova¹, N.N. Ilyukhina¹, P.O. Narusova¹, Sh.P. Abdullaev¹, A.D. Dushkin¹, M.A. Lysenko^{1,2}, M.V. Zhuravleva^{3,4}

¹ Moscow City Hospital 52 Moscow Healthcare Department,
3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Pirogov University),
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russian Federation

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8, building 2, Petrovsky boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8, building 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russian Federation

For citation: Andreev S.S., Trushkin R.N., Isaev T.K. et al. Factors associated with transplantectomy in patients hospitalized with renal allograft pyelonephritis: a single-center observational study. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(2):167-176. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-167-176

Адрес для переписки: Абдуллаев Шерзод Пардабоевич
e-mail: abdullaevsp@gmail.com

Corresponding author: Sherdzod P. Abdullaev
e-mail: abdullaevsp@gmail.com

https://orcid.org/0000-0001-9001-1499

Резюме

Введение: хроническая болезнь почек остается серьезной проблемой здравоохранения, особенно в терминальной стадии почечной недостаточности, где трансплантация почки является наиболее эффективным методом лечения. Однако осложнения, такие как пиелонефрит трансплантата, могут угрожать успеху трансплантации и приводить к потере аллографта. Целью данного исследования было выявление значимых клинических факторов у пациентов, госпитализированных с пиелонефритом трансплантированной почки, ассоциированных с трансплантатэктомией.

Материалы и методы: проведено ретроспективное одноцентровое исследование на основе анализа 501 случая пиелонефрита трансплантированной почки у взрослых пациентов, госпитализированных в период с 1 января 2018 года по 30 июня 2024 года. Собраны демографические, анамнестические, лабораторные и инструментальные данные, а также проведен анализ исходов. Для выявления предикторов трансплантатэктомии использовались методы логистической регрессии. Разработанная модель была оценена с помощью ROC-анализа.

Результаты: трансплантатэктомия потребовалась у 5,8% пациентов. Ключевыми предикторами необходимости удаления трансплантата оказались: нефункционирующий трансплантат (ОШ=13,647; $p<0,001$), уросепсис (ОШ=4,804; $p=0,014$), необходимость заместительной почечной терапии (ОШ=12,884; $p=0,026$), в свою очередь использование трёхкомпонентной иммуносупрессивной терапии выступало протективным фактором (ОШ=0,140, $p=0,003$). Разработанная модель выявила значимые ассоциации между клиническими факторами и трансплантатэктомией, продемонстрировав хорошее соответствие наблюдаемым данным (AUC=0,951; 95% ДИ: 0,92-0,98).

Обсуждение и заключение: наиболее значимыми предикторами трансплантатэктомии оказались нефункционирующий трансплантат и системные инфекционные осложнения, такие как уросепсис. Применение трёхкомпонентной иммуносупрессивной терапии показало протективный эффект, что подчеркивает важность оптимизации схем иммуносупрессии. Полученные данные могут быть использованы для разработки стратегий раннего выявления пациентов с высоким риском потери трансплантата и улучшения исходов лечения. Для дальнейшего подтверждения результатов необходимы многоцентровые проспективные исследования.

Ключевые слова: пиелонефрит почечного трансплантата, трансплантатэктомия, предикторы неблагоприятных исходов, модель прогнозирования

Abstract

Introduction: chronic kidney disease remains a major healthcare challenge, particularly in cases of end-stage renal failure, where kidney transplantation is the most effective treatment. However, post-transplant complications – such as transplant pyelonephritis – significantly compromise graft function and potentially result graft loss. This study aimed to identify predictors of transplantectomy in patients hospitalized with allograft pyelonephritis and to develop a predictive model for assessing the risk of adverse outcomes.

Materials and Methods: a retrospective single-center study was conducted, analyzing 501 cases of pyelonephritis in transplanted kidneys in adult patients hospitalized between January 1, 2018, and June 30, 2024. Demographic, medical history, laboratory, and imaging data were collected, and patient outcomes were assessed. Logistic regression was applied to identify predictors of transplantectomy. The predictive performance of developed model was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Results: transplantectomy was required in 5.8% of patients. Key predictors of graft removal included nonfunctioning graft (adds ratio, OR=13.647; $p<0.001$), presence of urosepsis (OR=4.804; $p=0.014$), and the need for renal replacement therapy (OR=12.884; $p=0.026$). Conversely, the use of triple immunosuppressive therapy was identified as a protective factor (OR=0.140; $p=0.003$). The developed predictive model demonstrated strong associations between clinical factors and the risk transplantectomy, showing a reasonably good fit to the observed data (AUC=0.951; 95% CI: 0.92-0.98).

Discussion and Conclusion: the most significant predictors of transplantectomy were a nonfunctioning graft and systemic infectious complications such as urosepsis. The use of triple immunosuppressive therapy showed a protective effect, underscoring the importance of optimizing immunosuppressive regimens in transplant recipients. These findings provide a foundation for developing strategies to identify patients at high risk of graft loss early and to improve treatment outcomes. However, further validation through multicenter prospective studies is warranted to strengthen and generalize these results.

Key words: pyelonephritis of a renal transplant, transplant removal, predictors of adverse outcomes, prediction model

1. Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из наиболее распространенных нозологий. По данным ВОЗ примерно 860 миллионов людей во всем мире страдают от заболеваний почек, из них 843,6 миллионов людей – ХБП той или иной тяжести [1]. Наиболее опасным осложнением и жизнеугрожающим состоянием, ассоциированным с ХБП, является развитие терминальной почечной недостаточности. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности трансплантация почки является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с терминальной стадией почечной дисфункции, число выполненных трансплантаций неизменно растёт [2]. Аллотрансплантация почки значительно улучшает качество жизни и общую выживаемость у пациентов, является клинко-экономически эффективным методом по сравнению с диализом [3, 4].

Использование иммуносупрессивной терапии позволяет предотвращать отторжение пересаженного органа, однако это повышает риск инфекционных осложнений. Помимо этого, зачастую у реципиентов почечного трансплантата имеются различные сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, эндокринологические и другие), что еще больше повышает риск инфекций [5, 6]. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются наиболее распространенными осложнениями у реципиентов почечного аллографта, сопровождаются высокой частотой госпитализации, потерей трансплантата и смертей [7]. ИМП у реципиентов включают обычно цистит и пиелонефрит. Данные популяционных когортных исследований показывают, что госпитализация по поводу пиелонефрита у реципиентов почечного трансплантата значимо ассоциируется с повышенным риском потери органа и смерти пациентов [8, 9].

Учитывая распространенность проблемы и серьезность осложнений видится необходимым разработку подходов к анализу рисков неблагоприятных исходов у госпитализированных по поводу пиелонефрита у реципиентов почечного аллографта. Выявление предикторов неблагоприятного исхода необходимо для определения стратегии ведения, что поможет повысить качество оказания помощи пациентам.

Прогнозирование выживаемости трансплантата, необходимости проведения органоуносящей операции – трансплантатэктомии – и выживаемости пациента крайне затруднено ввиду разнообразия и сложности факторов, приводящих к тем или иным исходам. Улучшение прогнозирования таких исходов позволяет врачам управлять рисками при принятии врачебных решений и лечении пациентов. Данное исследование посвящено выявлению предикторов трансплантатэктомии у пациентов, госпитализированных по поводу пиелонефрита трансплантата.

2. Материалы и методы

Дизайн исследования

Ретроспективное обсервационное одноцентровое исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ ГKB №52 ДЗМ). Был проанализирован 501 случай пиелонефрита трансплантированной почки у совершеннолетних пациентов, госпитализированных в период от 1 января 2018 года до 30 июня 2024 года. В рамках исследования проводили оценку демографических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также оценку исходов у госпитализированных пациентов.

Этические вопросы

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ ГKB №52 ДЗМ (протокол N 08/0824 от 28 августа 2024 года). В связи с ретроспективным не интервенционным характером исследования, отсутствием вмешательства в рутинную клиническую практику ведения пациентов, отсутствием активного набора пациентов в исследование – комитетом по этике было дано разрешение на включение пациентов без взятия информированного согласия.

Исследуемая выборка

В исследование включались пациенты, соответствующие следующим критериям: возраст старше 18 лет, пиелонефрит трансплантата, подтвержденный клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования.

Критерии не включения: несоответствие критериям включения, наличие интеркуррентного заболевания (чаще – инфекции других локализаций) при отсутствии инструментального подтверждения пиелонефрита трансплантата. При госпитализации пациента по другому показанию и отсутствии подтверждения пиелонефрита трансплантата пациенты не включались в исследование.

В исследовании учитывались в том числе данные о рецидивах пиелонефрита трансплантата (определяемых как повторные эпизоды в течение 3 месяцев после предыдущего), однако сбор и анализ проводился на уровне пациентов, а не отдельных случаев госпитализаций.

Статистический анализ

Сбор, хранение и систематизацию данных проводили с использованием программного пакета Excel (Microsoft Office 365).

Статистическую обработку данных проводили в интерактивной среде программирования Visual Studio Code версия: 1.88.1 (Universal), используя язык программирования Python 3.12.X.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению и отличного от нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовали следующие описательные статистические методы: средние арифметическое (M); стандартное отклонение (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3, IQR). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение групп по количественному показателю при нормальном распределении, при условии равенства дисперсий, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента; при отличном от нормального распределения – выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение категориальных показателей выполнялось с помощью критерия χ^2 -Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Для выявления факторов, ассоциированных с трансплантатэктомией, применялась логистическая регрессия. Проверка модели включала диагностику мультиколлинеарности (оценка VIF) и качества подгонки (критерий Хосмера – Лемешоу). Статистическая значимость устанавливалась на уровне $p < 0,05$.

3. Результаты

3.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика

Изучаемая выборка включала 501 случай пиелонефрита трансплантированной почки у пациентов, госпитализированных в специализированный стационар. Медиана возраста участников составила 53 года (IQR: 41-62), большинство составили женщины (58,3%). Медиана срока после трансплантации на момент госпитализации составила 51,8 месяца (IQR: 10,43-97,10), а медиана длительности госпитализации – 11 дней (IQR: 8-16).

Риск инфицирования полирезистентными возбудителями оценивался в соответствии с программой «Стратегия контроля антимикробной терапии» (СКАТ) [10]. Наиболее распространённой группой по СКАТ была II, к ней относились 71,5% пациентов, к IIIA и IIIB – 12,8% и 15,8% пациентов соответственно.

Рецидив пиелонефрита трансплантата в течение трёх месяцев до госпитализации был зарегистриро-

ван у 41,7% пациентов. Деструктивный пиелонефрит был диагностирован у 7,4% пациентов, пиелонефрит нефункционирующего трансплантата выявлен у 10,6%.

Бактериемия осложнила течение заболевания у 12,4% пациентов. У 21,2% пациентов в период госпитализации потребовалось пребывание в отделении реанимации более 48 часов, а 4,8% находились на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

Сопутствующие и интеркуррентные заболевания

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока были наиболее частыми инфекционными осложнениями и наблюдались у 96,6% пациентов. Инфекции нижних дыхательных путей были зарегистрированы у 12,6%. Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались патологии сердечно-сосудистой системы (36,5%) и сахарный диабет (31,3%).

Иммуносупрессивная терапия

Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию (ИСТ), однако схемы лечения различались. Трёхкомпонентную ИСТ получали 53,9 % пациентов, двухкомпонентную – 43,9 %, однокомпонентная терапия применялась реже – у 1,8 % пациентов. Глюкокортикостероиды (ГКС) получали абсолютное большинство 98,2 % пациентов, ингибиторы кальциневрина – 97,6 %; микофенолаты – 43,3 %. При этом 5,6% пациентов также получали генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ).

Более детальная информация о клинико-демографических характеристиках пациентов, распределении лекарственных препаратов и схем лечения представлена в таблица S1–S2 Приложения.

3.2. Факторы, ассоциированные с трансплантатэктомией

3.2.1. Общие клинические показатели

Проведение трансплантатэктомии потребовалось 29 (5,8%) пациентам. Анализ показал, что проведение этого вмешательства требовалось при нефункционирующем трансплантате (75,9% против 6,6% в группе без ТЭ; $p < 0,001$). Этот показатель подчёркивает важность утраты функции трансплантата как важного предиктора ТЭ, так как нефункционирующий трансплантат создаёт высокий риск инфекционных осложнений и ухудшает общее состояние пациента.

Деструктивный пиелонефрит был выявлен у 27,6% пациентов с ТЭ, по сравнению с 6,1% в группе без ТЭ ($p < 0,001$). Такое различие может объясняться тем, что деструктивные изменения чаще

требуют хирургического вмешательства, включая удаление трансплантата.

Продолжительность госпитализации у пациентов с ТЭ составила 19 дней (IQR: 11-31), что статистически значимо больше, чем у пациентов без ТЭ (11 дней [IQR: 8-15]; $p=0,002$). Это могло быть связано с необходимостью более длительного лечения осложнений, таких как сепсис, и подготовки к оперативному вмешательству. Диагноз сепсиса устанавливался в соответствии с критериями The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) (Singer et al., 2016) [11].

Пребывание в отделении реанимации в течение более 48 часов потребовалось у 55,2% пациентов с ТЭ, по сравнению с 19,1% в группе без этого исхода ($p<0,001$). Искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) применялась у 24,1% пациентов с трансплантатэктомией по сравнению с 3,6% в группе без ТЭ ($p<0,001$). Эти факторы отражают тяжесть состояния пациентов, которым проведена ТЭ, что требовало интенсивного мониторинга и лечения, в том числе протезирования органных функций.

Заместительная почечная терапия требовалась у 96,6% пациентов с ТЭ, по сравнению с 22,0% в группе без ТЭ ($p<0,001$). Этот показатель подчеркивает связь тяжёлой дисфункции трансплантата с необходимостью его удаления.

Интересно, что острое почечное повреждение (ОПП) реже наблюдалось у пациентов с ТЭ (27,6% против 72,7%; $p<0,001$). Это может быть связано с тем, что у пациентов с ТЭ чаще фиксировались хронические поражения трансплантата, такие как его нефункционирование, что снижало вероятность острых повреждений.

Гематологические (в том числе онкогематологические) заболевания и тяжёлые гематологические нарушения, включавшие лейкопению и/или нейтропению, наблюдались у 10,3% пациентов с ТЭ против 1,3% в группе без ТЭ ($p=0,012$). Этот фактор подчеркивает, что пациенты с ТЭ имели более выраженные системные нарушения (включая гематологические), которые могли быть следствием тяжёлого инфекционного процесса или лекарственной токсичности.

3.2.2. Инфекционные осложнения

Частота бактериемии составила 34,5% у пациентов с ТЭ по сравнению с 11,0% в группе без ТЭ ($p<0,001$). Бактериemia часто связана с тяжёлым течением пиелонефрита, что может требовать удаления источника инфекции.

Инфекции нижних дыхательных путей наблюдались у 27,6% пациентов с ТЭ против 11,7% в группе без ТЭ ($p=0,012$). Этот показатель подчеркивает генерализацию инфекционного процесса, что также увеличивает риск хирургического вмешательства. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока ре-

гистрировались у 10,3% пациентов с ТЭ против 3,0% в группе без ТЭ ($p=0,033$), что, вероятно, связано с необходимостью длительного использования катетеров с целью введения лекарственных препаратов и проведения заместительной почечной терапии.

3.2.3. Данные по тактике иммуносупрессивной терапии

Иммуносупрессивная терапия существенно различалась между группами. Однокомпонентная схема использовалась у 20,7% пациентов с ТЭ против 0,6% в группе без ТЭ ($p<0,001$). Снижение интенсивности иммуносупрессии у пациентов с ТЭ может быть связано с высоким риском инфекционных осложнений, интенсивность иммуносупрессии снижается у пациентов с нефункционирующим трансплантатом.

Трёхкомпонентная схема терапии применялась реже у пациентов с ТЭ (13,8% против 56,4%; $p<0,001$). Это может указывать на необходимость корректировки иммуносупрессии из-за тяжёлого состояния пациента.

ГКС применялись у 82,8% пациентов с ТЭ, что было реже по сравнению с 99,2% в группе без ТЭ ($p<0,001$). Производные микофеноловой кислоты применялись у 13,8% пациентов с ТЭ, по сравнению с 45,1% в группе без ТЭ ($p<0,001$).

Ингибиторы кальциневрина применялись у 69,0% пациентов с ТЭ, что также было реже, чем в группе без ТЭ (99,4%; $p<0,001$). Среди пациентов с ТЭ частота нефункционирующего трансплантата была выше (75,9% против 6,6%, $p<0,001$), в связи с чем и объем используемой иммуносупрессии был меньше. Последнее дополнительно подчеркивает многофакторную природу необходимости ТЭ как клинического исхода течения пиелонефрита трансплантационной почки.

3.3. Выявления факторов, ассоциированных с ТЭ

Для выявления факторов, ассоциированных с ТЭ у госпитализированных пациентов, была построена логистическая регрессионная модель, оценивающая статистические ассоциации между клиническими параметрами и вероятности ТЭ.

Разработанная модель ТЭ была статистически значимой ($p<0,001$) и показала высокую точность: значение площади под кривой метрики ROC-AUC составило 0,951 (ДИ95%: 0,92-0,98) (рисунок 1).

Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка модель объясняла 54,2% наблюдаемой дисперсии частоты ТЭ. Для выбранного порогового значения вероятности ТЭ модель демонстрировала чувствительность 93,1% и специфичность 92,4%. Пороговое значение логистической функции в точке cut-off, при максимальном значении индекса Юдена, составило 0,220. ТЭ про-

Таблица 1 | Table 1

Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления трансплантатэктомии
Associations between model predictors and the likelihood of transplantectomy identification

Предикторы	Отношение шансов		Скорректированное отношение шансов	
	ОШ; 95% ДИ	P value	ОШ; 95% ДИ	P value
Нефункционирующий трансплантат	45,45; 17,54-111,11	<0,001*	13,65; 3,83-47,62	<0,001*
Уросепсис	4,18; 1,89-9,26	<0,001*	4,80; 1,37-16,95	0,014*
3-х компонентная ИСТ	0,12; 0,04-0,36	<0,001*	0,14; 0,04-0,52	0,003*
Необходимость проведения заместительной почечной терапии	100; 13,33-1000	<0,001*	12,88; 1,35-125	0,026*

Примечание: * – влияние предиктора статистически значимо ($p<0,05$), ОШ – отношение шансов
Note: * – predictor influence is statistically significant ($p<0.05$), OR – odds ratio

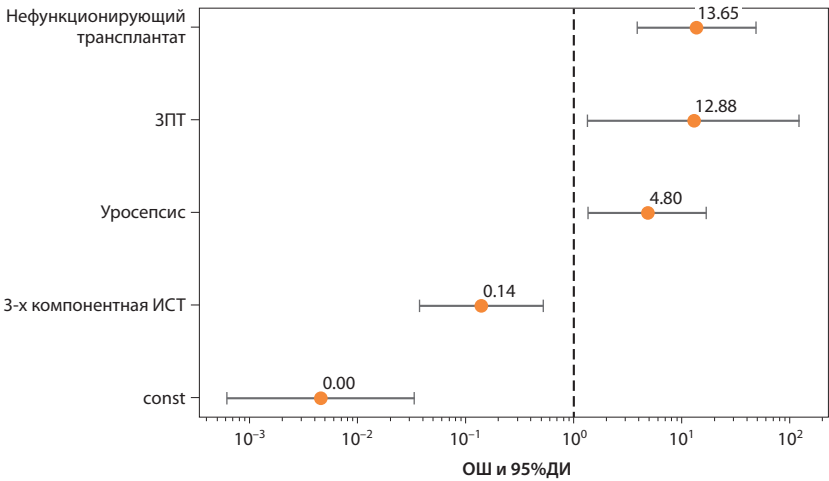


Рис. 1. График ROC-AUC логистической модели выявления факторов трансплантатэктомии

Fig. 1. ROC-AUC Curve of the Logistic Regression Model for Identifying Transplantectomy-Associated Factors

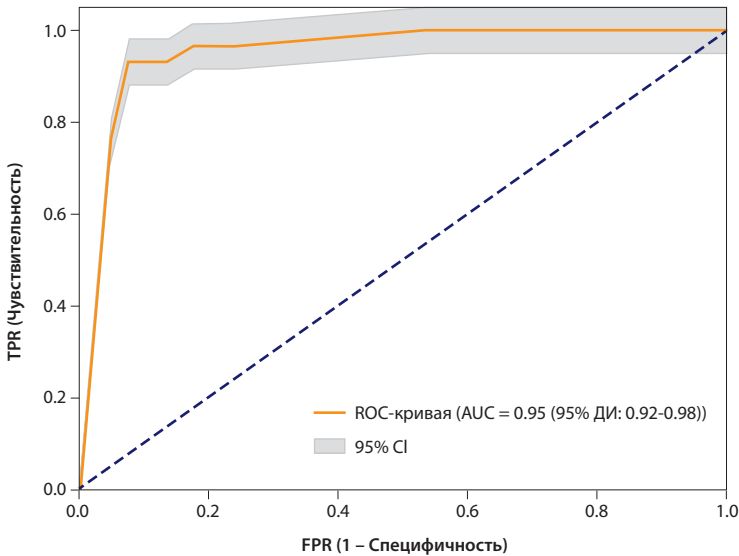


Рис. 2. Значения ОШ выявленных факторов трансплантатэктомии

Fig. 2. Odds Ratios of Identified Factors Associated with Transplantectomy

гнозировали при значении логистической функции равном или выше данной величины. Основные характеристики выявленных предикторов в модели представлены в таблице 1.

В значимых предикторах ТЭ оказались: факт диагностирования нефункционирующего трансплантата, сопутствующий уросепсис, проведение ЗПТ и 3-х компонентной ИСТ. Нефункционирующий трансплантат значительно увеличивал шансы ТЭ – в 13,647 раза. Также проведение ЗПТ, уросепсис оказывали значимое влияние на неблагоприятный прогноз, увеличивая шансы ТЭ в 12,884 и 4,804 раза, соответственно. С другой стороны, проведение 3-х компонентной ИСТ, наоборот, снижало шансы ТЭ в 7,170 раза (см. рисунок 2).

Обсуждение

Пиелонефрит почечного трансплантата остается одной из наиболее серьезных проблем среди реципиентов, существенно увеличивающий риски госпитализации, потери трансплантата и летального исхода. В данном одноцентровом исследовании были проанализированы 501 случай госпитализации пациентов по поводу пиелонефрита трансплантата. По результатам построения регрессионной модели были выявлены ключевые предикторы потери трансплантата у пациентов, госпитализированных по поводу пиелонефрита трансплантата, включая нефункциони-

рующий трансплантат, уросепсис, использование заместительной почечной терапии и трёхкомпонентной иммуносупрессивной терапии.

Результаты нашего исследования дополняют современные данные, подчеркивающие высокий риск потери трансплантата у пациентов с пиелонефритом. Так, в большом популяционном исследовании Graversen ME и соавторов [8] было выявлено, госпитализация по поводу пиелонефрита у реципиентов ассоциируется на 45% более высокой частотой потери трансплантата и смерти ($p \leq 0,001$). Pellé и соавторы [12] также обнаружили, что посттрансплантационный пиелонефрит является независимым фактором риска ухудшения долгосрочной выживаемости трансплантата. Схожие результаты о повышенных рисках снижения выживаемости трансплантата были получены в исследованиях Giral и соавторов относительно пиелонефрита в течение первых трех месяцев после трансплантации [13] и работе Abbott и соавторов – для случаев пиелонефрита более чем через шесть месяцев после трансплантации почки [9].

В мета-анализе Wu X. и соавторов (2016) было выявлено, что женский пол, пожилой возраст реципиента, длительный срок установки катетера, эпизоды острого отторжения трансплантата и трупный донор были наиболее значимыми предикторами развития пиелонефрита у реципиента [14]. В мета-анализе Hosseinpour M. и соавторов (2023) к перечисленным выше предикторам развития пиелонефрита добавили такие факторы как диабет, использование мочеточникового стента, аномальная анатомия мочевыводящих путей и артериальная гипертензия у реципиента [7].

С одной стороны, интуитивно можно ожидать, что развитие инфекции мочевыводящих путей явно негативно сказывается на функции трансплантата, вызывая повреждение почечного трансплантата. Так, в работе Rasaud M и соавторов (2023), включавшей анализ 9052 историй реципиентов, перенесших трансплантацию почки в период с 2008 по 2018 год, было показано, что развитие позднего пиелонефрита (более 6 месяцев после трансплантации) значительно повышает риск несостоятельности трансплантата (OR=2,25; 95% ДИ от 1,65 до 3,07), и этот риск остается относительно стабильным при повторных эпизодах пиелонефрита. Развитие поздних эпизодов пиелонефрита также ассоциировалось с летальным исходом [15]. В мета-анализе исследований, посвященных вопросу влияния инфекций мочевыводящих путей на выживаемость трансплантата, авторы сообщали о негативной связи этих параметров [16]. Однако исследований, посвященных выделению клиничко-диагностических предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с пиелонефритом трансплантата, недостаточно.

Наше исследование выявило, что нефункционирующий трансплантат был наиболее значимым пре-

диктором потери пересаженного органа. Вероятно, это связано с его ролью как источника персистирующих инфекций, иммунной дисрегуляции и местного воспаления. Нефункционирующий почечный аллографт создает среду, способствующую развитию рецидивирующих инфекций и системных осложнений, что во многих случаях приводит к необходимости удаления трансплантата. Кроме того, нарушение функции трансплантата снижает способность организма эффективно справляться с инфекциями, что еще больше усугубляет клинический сценарий. Уросепсис, как тяжелая системная инфекция, был еще одним сильным предиктором потери трансплантата. Он не только отражает прогрессирование локализованного пиелонефрита трансплантата до системной инфекции, но и свидетельствует о критическом ухудшении общего состояния пациента. Системная воспалительная реакция, связанная с уросепсисом, может ускорить ухудшение состояния трансплантата и усложнить лечение как инфекции, так и дисфункции трансплантата. Эти факторы, скорее всего, тесно связаны с острым повреждением трансплантата, что отражает необходимость проведения ЗПТ при необратимой потере функции трансплантата и невозможности поддержания гомеостаза. В нашей когорте необходимость в проведении ЗПТ сильно коррелировала с удалением трансплантата, что, вероятно, отражает необратимую потерю его функциональности.

Последней находкой оказалось, что применение трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии показало протективный эффект, снижающий необходимость выполнения ТЭ. Это говорит о том, что поддержание оптимальной схемы иммуносупрессии имеет решающее значение для сохранения трансплантированного органа, даже при наличии инфекций. Вместе с тем, остается вопрос сбалансированного режима иммуносупрессии, чтобы избежать чрезмерной восприимчивости к инфекциям и одновременно минимизировать риск отторжения.

Наиболее часто используемыми традиционными статистическими подходами в области трансплантации органов являются модели оценки Каплана–Мейера, логистической регрессии и пропорциональных рисков Кокса (Cox PH) [17]. В данной работе использовалась логистическая регрессия для выявления факторов, ассоциированных с ТЭ. Перед интерпретацией результатов была проведена диагностика модели, включая оценку мультиколлинеарности и качества подгонки. Несмотря на распространённую практику использования логистической регрессии, для дальнейшего анализа данных возможно применение альтернативных методов, таких как модели пропорциональных рисков Кокса или машинное обучение, что может стать перспективным направлением будущих исследований. Наша модель достигла высокого показателя AUC со значением 0,951 (ДИ 95%: 0,92-0,98). Однако важно понимать, что

надежность и обобщающая способность разработанной модели должны быть подтверждены с помощью внешней валидации.

Следует оговорить и некоторые ограничения нашего исследования. В этой работе для более точного прогнозирования мы учитывали только ТЭ, без анализа летальных исходов, поскольку выживаемость трансплантата и пациента могут иметь разные предикторы. Хотя в других работах приводятся модели комбинированного исхода, включающих как смерть пациента, так и несостоятельность трансплантата [18].

В нашем исследовании было выявлено, что ряд факторов, отличавшихся между группами пациентов с ТЭ и без неё, не демонстрировали статистической значимости в модели ассоциаций. Это могло быть связано с несколькими причинами. Во-первых, часть таких факторов, например, пребывание в ОРИТ или длительность госпитализации, могли коррелировать с более сильными предикторами, такими как нефункционирующий трансплантат или уросепсис, что привело к их исключению из модели. Во-вторых, некоторые из этих факторов могли встречаться достаточно редко, чтобы их влияние не достигало статистической значимости в многомерном анализе. В-третьих, низкая ценность ряда переменных могла ограничить их вклад в общую модель, так как они скорее отражают последствия клинического состояния, а не выступают в роли его причин. Таким образом, разработанная нами модель позволила сосредоточиться на наиболее важных предикторах, обеспечивающих высокую точность прогноза, несмотря на наличие других факторов,

имеющих различия между группами относительно исхода.

По дизайну работа являлась ретроспективным одноцентровым когортным исследованием, в связи с чем имеет присущие этому типу ограничения в отношении результатов. В связи с этим необходимо проведение многоцентровых проспективных исследований для дальнейшего изучения эпидемиологических особенностей и факторов риска неблагоприятных исходов у пациентов, госпитализированных по поводу пиелонефрита трансплантированной почки.

Заключение

Наше исследование показало, что ТЭ у пациентов с пиелонефритом трансплантата была статистически значимо ассоциирована с нефункционирующим трансплантатом, уросепсисом, бактериемией и инфекциями нижних дыхательных путей. Также было выявлено, что трёхкомпонентная иммуносупрессивная терапия снижала вероятность трансплантатэктомии. Эти результаты подчеркивают необходимость комплексного подхода к стратификации риска у пациентов с пиелонефритом трансплантата.

Будущие исследования должны быть направлены на валидацию наших выводов в более крупных выборках и проспективных исследованиях, а также на изучение долгосрочных последствий ТЭ, включая её влияние на общую выживаемость пациентов. Это поможет разработать более персонализированные подходы к лечению и улучшению исходов у данной категории пациентов.

Информированное согласие:

В связи с ретроспективным не интервенционным характером исследования, отсутствием вмешательства в рутинную клиническую практику ведения пациентов, отсутствием активного набора пациентов в исследование – комитетом по этике было дано разрешение на включение пациентов без взятия информированного согласия. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ (протокол N 08/0824 от 28 августа 2024 года).

Informed consent:

Due to the retrospective non-interventional design of the study, the absence of interference in the routine clinical practice of patient management, and the absence of active recruitment of patients into the study, the Ethics Committee authorized the inclusion of patients without taking informed consent. The study was approved by the Local Ethical Committee of the State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department (protocol N 08/0824 of August 28, 2024).

Конфликт интересов:

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

ССА – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и окончательное редактирование текста рукописи. РНТ – концепция и дизайн исследования, проведение хирургического вмешательства, окончательное редактирование текста. ТКИ – проведение хирургического вмешательства, окончательное редактирование текста рукописи. ЛЮА – сбор, обработка и анализ данных, редактирование текста рукописи. НФФ – анализ данных, редактирование текста рукописи. ННИ – сбор, обработка и анализ данных. ПОН – сбор, обработка и анализ данных. ШПА – написание и редактирование текста рукописи. АДД – проведение статистического анализа данных, написание и редактирование текста рукописи. МАЛ – общее руководство, концепция и дизайн исследова-

дования, редактирование и утверждение финальной версии рукописи. МВЖ – концепция и дизайн исследования, редактирование и утверждение финальной версии рукописи. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Author's contribution:

SSA – research concept and design, data collection and processing, manuscript writing and final editing. RNT – research concept and design, surgical intervention performance, final text editing. TKI – surgical intervention performance, final manuscript editing. LYUA – data collection, processing, and analysis, manuscript editing. NFF – data analysis, manuscript editing. NNI – data collection, processing, and analysis. PON – data collection, processing, and analysis. ShPA – manuscript writing and editing. ADD – statistical data analysis, manuscript writing and editing. MAL – overall supervision, research concept and design, manuscript editing and approval of the final version. MVZh – research concept and design, manuscript editing and approval of the final version. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Информация об авторах:

Андреев Сергей Сергеевич – заведующий отделом клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>, e-mail: nerowolf@mail.ru.

Трушкин Руслан Николаевич – доктор мед. наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-3108-0539>, e-mail: uro52@mail.ru

Исаев Теймур Карибович – доктор мед. наук, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0003-3462-8616>, e-mail: dr.isaev@mail.ru

Артюхина Людмила Юрьевна – канд. мед. наук, заведующая 1-м нефрологическим отделением (отделение патологии трансплантированной почки), ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0003-3353-1636>, e-mail: arlyu-1404@yandex.ru

Фролова Надия Фятовна – канд. мед. наук, заместитель главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Илюхина Надежда Николаевна – врач-клинический фармаколог отдела клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Нарусова Полина Олеговна – врач-клинический фармаколог отдела клинической фармакологии, ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-2960-5236>, e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич – канд. биол. наук, аналитик проектного офиса ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0001-9001-1499>, e-mail: abdullaevsp@gmail.com

Душкин Александр Дмитриевич – канд. мед. наук, аналитик проектного офиса ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0002-8013-5276>, e-mail: alex@drdushkin.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна – доктор мед. наук, профессор, главный врач ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ, профессор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>, e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Журавлева Марина Владимировна – доктор мед. наук, профессор, главный внештатный специалист клинический фармаколог Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель директора центра клинической фармакологии ФГБУ «Научного центра экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>, e-mail: clinpharm23@mail.ru

Author's information:

Sergey S. Andreev, <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>, e-mail: nerowolf@mail.ru

Ruslan N. Trushkin, <https://orcid.org/0000-0002-3108-0539>, e-mail: uro52@mail.ru

Teymur K. Isaev, <http://orcid.org/0000-0003-3462-8616>, e-mail: dr.isaev@mail.ru

Ludmila Yu. Artyukhina, <https://orcid.org/0000-0003-3353-1636>, e-mail: arlyu-1404@yandex.ru

Nadiya F. Frolova, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Nadezhda N. Ilyukhina, e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Polina O. Narusova, <http://orcid.org/0000-0002-2960-5236>, e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Sherzod P. Abdullaev, <http://orcid.org/0000-0001-9001-1499>, e-mail: abdullaevsp@gmail.com

Alexander D. Dushkin, <https://orcid.org/0000-0002-8013-5276>, e-mail: alex@drdushkin.ru

Maryana A. Lysenko, <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>, e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

Marina V. Zhuravleva, <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>, e-mail: clinpharm23@mail.ru

Список литературы

1. *Who.int [internet]*. World Health Organization. SDG target 3.4 non-communicable diseases and mental health. URL: https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/sdg-target-3_4-noncommunicable-diseases-and-mental-health. Accessed March 4, 2025
2. Базаев ВВ, Прокопенко ЕИ, Ватазин АВ и соавт.

- Успешное лечение рака функционирующего почечного трансплантата. Нефрология и диализ. 2015;17(4):459-466. [Basaev VV, Prokopenko EI, Vatazin AV et al. Successful treatment of carcinoma in functioning renal transplant. Nephrology and Dialysis. 2015;17(4):459-466] (In Russian)
3. Perović S, Janković S. Renal transplantation vs hemodialy-

sis: cost-effectiveness analysis. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(8):639-644. DOI:10.2298/vsp0908639p

4. Zhang Y, Gerdttham UG, Rydell H *et al.* Healthcare costs after kidney transplantation compared to dialysis based on propensity score methods and real-world longitudinal register data from Sweden. *Sci Rep.* 2023;13(1):10730. DOI:10.1038/s41598-023-37814-6

5. Nambiar P, Siliborsky R, Belden KA. Infection in Kidney Transplantation. *Contemporary Kidney Transplantation.* 2018:307-327. DOI:10.1007/978-3-319-19617-6_22

6. Agrawal A, Ison MG, Danziger-Isakov L. Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(2):286-295. DOI:10.2215/CJN.15971020

7. Hosseinpour M, Pezeshgi A, Mahdiabadi MZ, *et al.* Prevalence and risk factors of urinary tract infection in kidney recipients: a meta-analysis study. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):284. DOI:10.1186/s12882-023-03338-4

8. Graversen ME, Dalgaard LS, Jensen-Fangel S *et al.* Risk and outcome of pyelonephritis among renal transplant recipients. *BMC Infect Dis.* 2016;16:264. DOI:10.1186/s12879-016-1608-x

9. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER *et al.* Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(2):353-362. DOI:10.1053/j.ajkd.2004.04.040

10. Яковлев СЯ, Журавлева МВ, Проценко АН и соавт. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (7-1): 15-51. [Yakovlev SY, Zhuravleva MV, Protsenko DN *et al.* Antibiotic stewardship program for inpatient care. Clinical guidelines for Moscow hospitals. *Consilium Medicum.*

2017;19(7-1):15-51] (In Russian)

11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

12. Pelle G, Vimont S, Levy PP *et al.* Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant.* 2007;7:899-907. DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01700.x

13. Giral M, Pascuariello G, Karam G *et al.* Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int.* 2002;61:1880-1886. DOI:10.1046/j.1523-1755.2002.00323.x

14. Wu X, Dong Y, Liu Y *et al.* The prevalence and predictive factors of urinary tract infection in patients undergoing renal transplantation: A meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2016;44(11):1261-1268. DOI:10.1016/j.ajic.2016.04.222

15. Pacaud M, Colas L, Kerleau C *et al.* Impact of Late and Recurrent Acute Graft Pyelonephritis on Long-Term Kidney Graft Outcomes. *Front Immunol.* 2022;13:824425. DOI:10.3389/fimmu.2022.824425

16. Hamilton AD, Pratorius HA. Reduced graft survival in renal transplant patients with urinary tract infections – a meta-analysis. *Dan Med J.* 2024;71(2):A06230424 . DOI:10.61409/A06230424

17. Badrouchi S, Bacha MM, Ahmed A *et al.* Predicting long-term outcomes of kidney transplantation in the era of artificial intelligence. *Sci Rep.* 2023;13(1):21273. DOI:10.1038/s41598-023-48645-w

18. Lin RS, Horn SD, Hurdle JF *et al.* Single and multiple time-point prediction models in kidney transplant outcomes. *J Biomed Inform.* 2008;41(6):944-952. DOI:10.1016/j.jbi.2008.03.005

Дата получения статьи: 21.01.2025

Дата принятия к печати: 28.03.2025

Submitted: 21.01.2025

Accepted: 28.03.2025

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-177-181

Giant extrarenal pseudoaneurysm and transplant renal artery stenosis

N.I. Belavina¹, O.V. Manchenko¹, I.V. Dmitriev^{2,3}, A.S. Kondrashkin^{2,4}, R.Sh. Muslimov²

¹ City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department,
3 Pekhotnaya str., 123182, Moscow, Russian Federation

² Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya sq., 129090, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovitianov str., 117997, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian University of Medicine, 4 Dolgorukovskaya str., 127006, Moscow, Russian Federation

For citation: Belavina N.I., Manchenko O.V., Dmitriev I.V. et al. Giant extrarenal pseudoaneurysm and transplant renal artery stenosis. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(2):177-181. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-177-181

Key words: kidney transplant, extrarenal pseudoaneurysms, transplant renal artery stenosis, clinical case

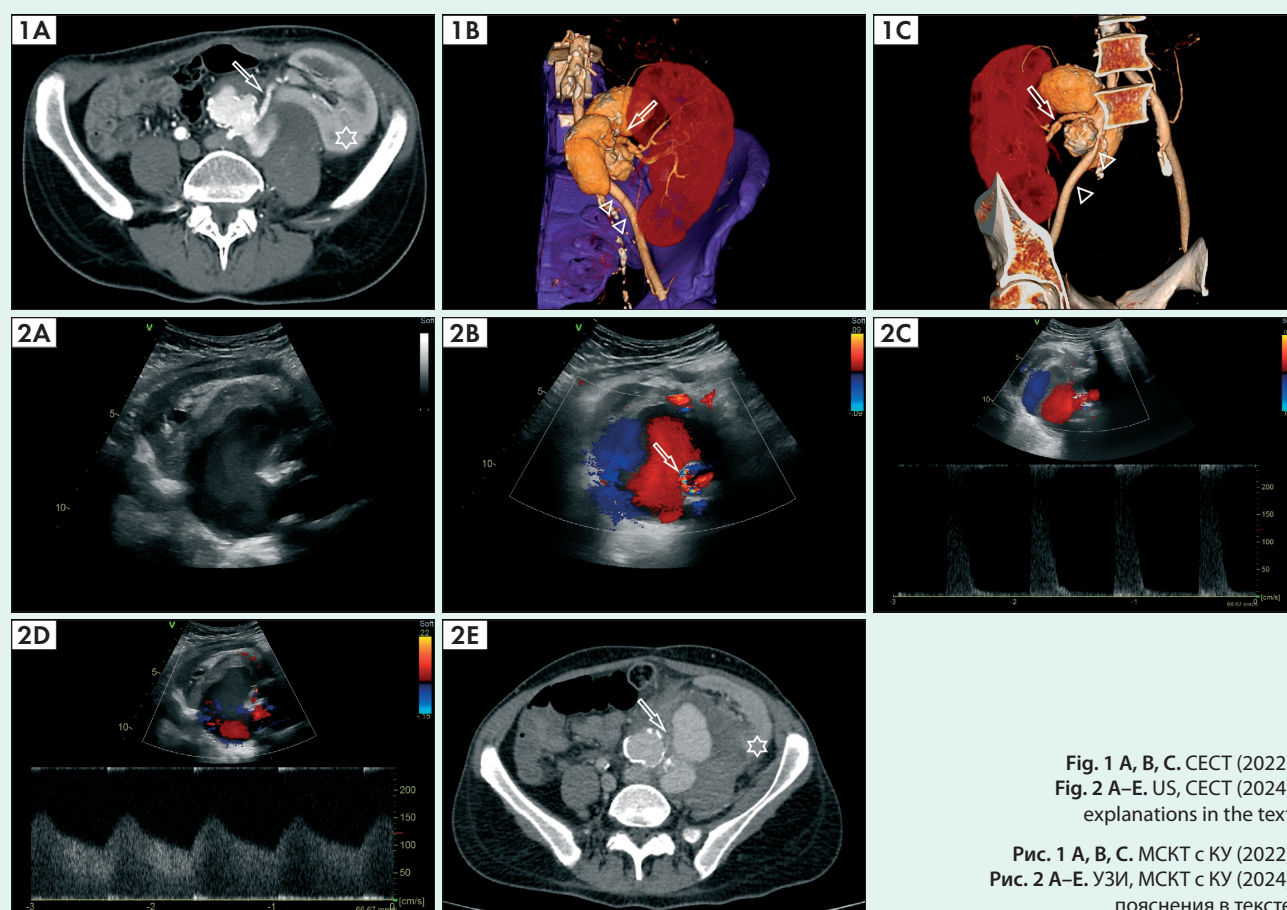


Fig. 1 A, B, C. CECT (2022),
Fig. 2 A–E. US, CECT (2024),
explanations in the text.

Рис. 1 А, В, С. МСКТ с КУ (2022),
Рис. 2 А–Е. УЗИ, МСКТ с КУ (2024),
пояснения в тексте.

Introduction

Extrarenal pseudoaneurysms (ERPA) of kidney transplant (KT) arise from the failure of the vascular anastomosis between the KT renal artery and the iliac artery. The site of anastomosis failure becomes the ERPA neck, allowing blood to leak out of the vessels. Surrounding tissues contain this, forming the aneurysm wall – hence the term “false aneurysm”. Such failures are often caused by microbial or mycotic damage and, less commonly, by surgical errors. The incidence of ERPA is estimated at no more than 1 % [1, 2]. Small ERPA is often asymptomatic, but as they enlarge, they can exert hemodynamically significant compression of the KT vascular bundle and/or iliac vessels, potentially leading to progressive KT dysfunction or internal bleeding [1, 2, 3]. Clinical manifestations of bacterial or mycotic ERPA usually appear with delay. It is widely believed that pseudoaneurysm larger than 2.5 cm carry a high

risk of rupture, warranting surgical intervention. Patients may present with abdominal pain or throbbing over the KT site, uncontrolled arterial hypertension (HTN), intermittent claudication, or fever. The first-line diagnostic tool is KT ultrasound (US), while contrast enhanced computed tomography (CECT) confirms the diagnosis, clarifies ERPA size and location, and guides further surgical planning.

Clinical case

A female patient, born in 1982, with a history of type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, and CKD Stage 5, underwent an allogenic KT from a deceased donor. The graft showed immediate function. The perfusate culture was positive for yeast-like fungi, and antifungal therapy was started at therapeutic dosage. Serum creatinine (SCr) at discharge was 104 $\mu\text{mol/L}$. In 2017, the patient was hospitalized for pain over the KT area, and a 5.0×5.0×5.3 cm ERPA was detected. Due to a high risk of losing a well-functioning KT and patient's refusal, open surgery was deferred. Subsequently, the ERPA remained clinically silent, CECT imaging from scheduled hospitalization in 2022 on *Fig. 1A* showed the renal transplant artery (arrow) surrounded by the fragments of ERPA, with the KT positioned anteriorly (asterisk). *Figures 1B* and *1C* show volume reconstruction of ERPA (B – front view, C – back view), revealing the arrangement of ERPA fragments around renal transplant artery (arrow) and external iliac artery (head of arrow). The ERPA is 5.0×6.0×8.5 cm size was now. From 2023, the patient reported worsening HTN, although SCr remained stable at 200 $\mu\text{mol/L}$. By April 2024, there was progressive KT disfunction and uncontrolled HTN.

On 04.05.2024, the patient was admitted to intensive care unit (ICU) with acute renal injury (SCr 824 $\mu\text{mol/L}$) and hemodynamic instability. Hemodialysis, pressure support and infusion therapy were initiated. B-mode US showed a hypoechoic, cyst-like pulsating focus between the KT and iliac arteries, measuring 7.0×7.6×7.8 cm. Within it, whirling spontaneous contrast flow and thrombotic masses up to 1.5-2.0 cm were visualized (*Fig. 2A, Video 1*). Doppler US demonstrated the characteristic blue-red whirl inside the cyst-like focus – the pathognomonic sign of a pseudoaneurysm (“Yin-Yang” or “pepsi-like” sign) (*Fig. 2B, Video 2*), the aliasing effect was detected in the fragment of renal artery (the sign of high velocity) (*Fig. 1B, arrow*). Sinus structures were compressed by the ERPA. Peak systolic velocity (PSV) increased up to 2.0 m/s at the expected renal artery ostium (*Fig. 1C*), while renal artery . PSV rose to 1.5 m/s with a post-stenotic flow pattern (*Fig. 1D*). Arterial flow in the KT was reduced to isolated loci, with a “tardus et parvus” spectrum. Thus, comprehensive US evaluation revealed a large ERPA with clear signs of hemodynamically significant transplant renal artery stenosis (TRAS). CECT confirmed the presence of giant ERPA and signs of TRAS. *Fig. 2E* shows marked thinning of the transplant renal artery (arrow) and enlarged, partially clotted ERPA (7.0×8.0×10.0 cm) composed of three distinct parts, alongside compression of the KT (asterisk). A multidisciplinary team recommended open transplantectomy and reconstructive angiosurgery, but the disease course was complicated by ischemic stroke. The patient died due to worsening cerebral edema and end-stage organ failure before surgical intervention could be performed.

Conclusion

We present a clinical case of giant ERPA, most likely of mycotic origin. Progressive ERPA enlargement led to severe loss of KT function due to vascular and parenchymal compression. Currently, no consensus exists on the optimal management of ERPA, and a personalized approach appears to be the best optimal strategy for each individual case.

The authors declare no conflict of interest.

Author's contribution:

B.N.I. – conceptualization, ultrasound examination, manuscript writing; O.V.M. – CT data analysis, manuscript editing; D.I.V. – data collection and interpretation, manuscript editing; K.A.S. – data collection and interpretation, manuscript editing; M.R.Sh. – CT data analysis, manuscript editing.

Author's information:

Natalya I. Belavina, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>; e-mail: natbelavina@mail.ru

Oxana V. Manchenko, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6369-1801>; e-mail: o.manchenko@ya.ru

Ilya V. Dmitriev, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>; e-mail: dr.ildmi@gmail.com

Alexandr S. Kondrashkin, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3070-8440>; e-mail: 7313636@gmail.com

Rustam Sh. Muslimov, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-8524>; e-mail: MuslimovRSH@sklif.mos.ru

Гигантская экстраренальная псевдоаневризма и стеноз почечной артерии трансплантата

Н.И. Белавина¹, О.В. Манченко¹, И.В. Дмитриев^{2,3}, А.С. Кондрашкин^{2,4}, Р.Ш. Муслимов²

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ, 123182, Пехотная ул., 3, г. Москва, РФ

² ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Большая Сухаревская площадь, 3, г. Москва, РФ

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 117513, ул. Островитянова, 1, г. Москва, РФ

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, 127006, Делегатская ул., 20/1, г. Москва, РФ

Для цитирования: Белавина Н.И., Манченко О.В., Дмитриев И.В. и соавт. Гигантская экстраренальная псевдоаневризма и стеноз почечной артерии трансплантата. Нефрология и диализ. 2025. 27(2):177-181. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-177-181

Ключевые слова: почечный трансплантат, экстраренальная псевдоаневризма, стеноз почечной артерии трансплантата, клинический случай

Введение

Экстраренальные псевдоаневризмы (ЭРПА) почечного трансплантата (ПТ) образуются вследствие несостоятельности сосудистого анастомоза между почечной артерией трансплантата и подвздошной артерией. Зона дефекта анастомоза становится шейкой ЭРПА, некоторое количество крови попадает за пределы сосуда. Ткани, окружающие объем излившейся крови, образуют ее стенку, отсюда и название – «ложная» аневризма. Подобная несостоятельность формируется в результате бактериального/микотического повреждения зоны анастомоза и стенки сосудов, редко – из-за погрешностей хирургической техники. Частота ЭРПА не превышает 1% [1, 2]. Небольшие ЭРПА часто бессимптомны, увеличение размеров может привести к гемодинамически значимой компрессии сосудистого пучка трансплантата и/или подвздошных сосудов, прогрессированию дисфункции ПТ и внутреннему кровотечению [1, 2, 3]. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль и пульсацию в животе на стороне ПТ, неконтролируемую артериальную гипертензию (АГ), перемежающуюся хромоту, лихорадку [4]. Клиническая манифестация бактериальных/микотических ЭРПА имеет, как правило, отсроченный характер. Существует мнение, что псевдоаневризмы размером более 2,5 см обладают высоким риском разрыва и являются показанием к оперативному вмешательству [2]. Диагностической модальностью первой линии является ультразвуковое исследование ПТ (УЗИ). Компьютерная томография с контрастным усилением (КТ с КУ) подтверждает диагноз, уточняет размеры и локализацию ЭРПА, незаменима для выработки дальнейшей хирургической тактики.

Клиническое наблюдение

Пациентка 1982 г.р. В анамнезе сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия, ХБП 5 стадии, в 2015 г. выполнена аллотрансплантация от посмертного донора, функция ПТ немедленная. В посеве перфузата ПТ обнаружен рост дрожжеподобных грибов, проведена противогрибковая терапия в терапевтических дозах. Сывороточный креатинин (СКр) при выписке 104 мкмоль/л. В 2017 г. с жалобами на боли в области ПТ была госпитализирована, выявлена ЭРПА размером 5,0×5,0×5,3 см, эндоваскулярная коррекция не представлялась возможной, от открытого оперативного вмешательства принято решение воздержаться в связи с высоким риском утраты нормально функционирующего ПТ и отказом пациентки. В течение нескольких последующих лет ЭРПА клинически себя не проявляла. *Рис. 1А* демонстрирует результаты КТ с КУ во время этапной госпитализации 2022 г. Видна артерия почечного трансплантата (стрелка), окруженная фрагментами ЭРПА, клереди от нее – ПТ (звездочка). На *Рис. 1 В, С* – объемное представление (VR) псевдоаневризмы (вид спереди (В), вид сзади (С)), видно взаиморасположение фрагментов ЭРПА вокруг артерии ПТ (стрелка) и наружной подвздошной артерии (головки стрелок), размеры ЭРПА 5,0×6×8,5 см. С 2023 г. пациентка стала отмечать прогрессирование АГ, показатели СКр оставались на уровне 200 мкмоль/л. С апреля 2024 г. – прогрессирование дисфункции ПТ, трудно контролируемая АГ.

04.05.2024 г. пациентка поступила в ОРИТ с явлениями острого почечного повреждения (СКр 824 мкмоль/л) и нестабильной гемодинамикой. В связи с тяжестью состояния инициированы гемодиализ, прессорная поддержка, инфузионная терапия. Данные УЗИ ПТ в В-режиме: зона между ПТ и подвздошными артериями выполнена анэхогенным кистоподобным пульсирующим фокусом размером 7,0×7,6×7,8 см, внутри – вихревой поток спонтанного контрастирования и тромботические массы толщиной до 1,5-2,0 см (*Рис. 2А, видео 1*). В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) внутри кистоподобного фокуса визуализировалось сине-красное завихрение – патогномичный для псевдоаневризмы симптом «инь-янь» (или «persi-like»

симптом) (Рис. 2В, видео 2), в фрагменте почечной артерии определялся алайзинг эффект (признак высокой скорости) (Рис. 2В, стрелка). Структуры синуса компримированы псевдоаневризмой. В зоне предполагаемого устья почечной артерии в режиме импульсно-волновой доплерографии прирост пиковой систолической скорости (ПСС) до 2,0 м/с (Рис. 2С), ПСС в почечной артерии ближе к воротам увеличена до 1,5 м/с, спектр изменен по типу постстенотического (Рис. 2Д), артериальный кровоток в ПТ представлен единичными локусами, спектр «tardus et parvus». Таким образом, результаты УЗИ свидетельствовали о наличии крупной ЭРПА с убедительными признаками гемодинамически значимого стеноза почечной артерии трансплантата.

МСКТ с КУ подтвердило наличие гигантской псевдоаневризмы и признаков стеноза почечной артерии трансплантата: на Рис. 2Е определяется существенное истончение артерии трансплантата (стрелка), увеличение размеров частично тромбированной ЭРПА (7,0×8,0×10,0 см), состоящей визуально из трех частей, и компримированный ПТ (звездочка).

Консилиумом специалистов было принято решение о проведении открытой трансплантатэктомии и реконструктивного ангиохирургического вмешательства. На 3 сутки после поступления течение заболевания осложнилось развитием ишемического инсульта, пациентка скончалась от нарастающего отека головного мозга и полиорганной недостаточности до оказания хирургического пособия.

Заключение

Представлено клиническое наблюдение гигантской ЭРПА ПТ, по-видимому, микотического генеза. Ее прогрессирующее увеличение привело к потере функции аллографта вследствие компрессии его элементов (сосудов и паренхимы) и формированию гемодинамически значимого стеноза почечной артерии трансплантата. В настоящее время не существует рекомендаций по ведению пациентов с ЭРПА ПТ, наиболее взвешенным представляется персонализированный подход в каждом конкретном случае.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Н.И.Б. – написание текста, проведение и интерпретация ультразвукового исследования почечного трансплантата; О.В.М – анализ и интерпретация данных МСКТ, редактирование текста рукописи; И.В.Д. – сбор, анализ и интерпретация клинических данных, редактирование текста рукописи; А.С.К. – сбор, анализ и интерпретация клинических данных, редактирование текста рукописи; Р.Ш.М. – анализ и интерпретация данных МСКТ, редактирование текста рукописи.

Информация об авторах:

Белавина Наталья Ивановна – канд. мед. наук, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>; e-mail: natbelavina@mail.ru

Манченко Оксана Владимировна – канд. мед. наук, врач отделения рентгенологии ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6369-1801>; e-mail: o.manchenko@ya.ru

Дмитриев Илья Викторович – д-р мед. наук, заведующий отделением, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР, ФГАОУ ВО "РНИМУ имени Н.И. Пирогова" МЗ РФ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>; e-mail: dr.ildmi@gmail.com

Кондрашкин Александр Сергеевич – канд. мед. наук, заместитель главного врача по внутреннему контролю качества оказания медицинской помощи, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3070-8440>; 7313; e-mail: 636@gmail.com

Муслимов Рустам Шахисмаилович – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевой диагностики, ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-8524>; e-mail: MuslimovRSH@sklif.mos.ru

References | Список литературы:

1. Vascular complications in renal transplantation: a single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature. *Dimitroulis D, Bokos J, Zavos G, Nikiteas N, Karidis NP, Katsaronis P, Kostakis A*. Transplant Proc. 2009;41:1609–1614. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.02.077
2. *Inci MF, Ozkan F, See TC, Tatli S*. Renal transplant complications: diagnostic and therapeutic role of radiology. Can Assoc Radiol J. 2014;65(3):242–252. doi:10.1016/j.carj.2013.06.002
3. *Alattab NA, Suliman Y, Wani TM, Albazmi KA, Bin Onayq AI, Mahjoub ST*. Pseudoaneurysm and Renal Artery Stenosis Post-renal Transplant: A Rare Presentation. Cureus. 2023 Oct 19;15(10):e47315. doi: 10.7759/cureus.47315.
4. *Anders L, Stephens R, Laub M, Amarath-Madav R, Mirza A, Saeed MI*. Management of Transplant Renal Artery Pseudoaneurysm and Literature Review. Case Rep Transplant. 2022 Jun 11;2022:6232586. doi: 10.1155/2022/6232586. PMID: 35726284; PMCID: PMC9206571.

Submitted: 04.04.2025

Дата получения статьи: 04.04.2025

Accepted: 01.05.2025

Дата принятия к печати: 01.05.2025

Corresponding author: Natalya I. Belavina
e-mail: natbelavina@mail.ru

Адрес для переписки: Белавина Наталья Ивановна
e-mail: natbelavina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-182-185

Successful endovascular treatment of extrarenal renal graft pseudoaneurysm of bacterial aetiology

A.G. Balkarov^{1,2}, D.V. Lonshakov¹, I.V. Dmitriev^{1,2}, M.V. Parkhomenko¹, R.S. Muslimov¹, N.V. Shmarina^{1,2}¹ Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
1 Ostrovitianov street, 117997, Moscow, Russian Federation

For citation: Balkarov A.G., Lonshakov D.V., Dmitriev I.V. et al. Successful endovascular treatment of extrarenal renal graft pseudoaneurysm of bacterial aetiology. *Nephrology and Dialysis*. 2025. 27(2):182-185. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-182-185

Key words: kidney graft, graft artery pseudoaneurysms, stenting of the external iliac artery, stenting of the kidney graft artery, embolisation of the aneurysm lumen, case report

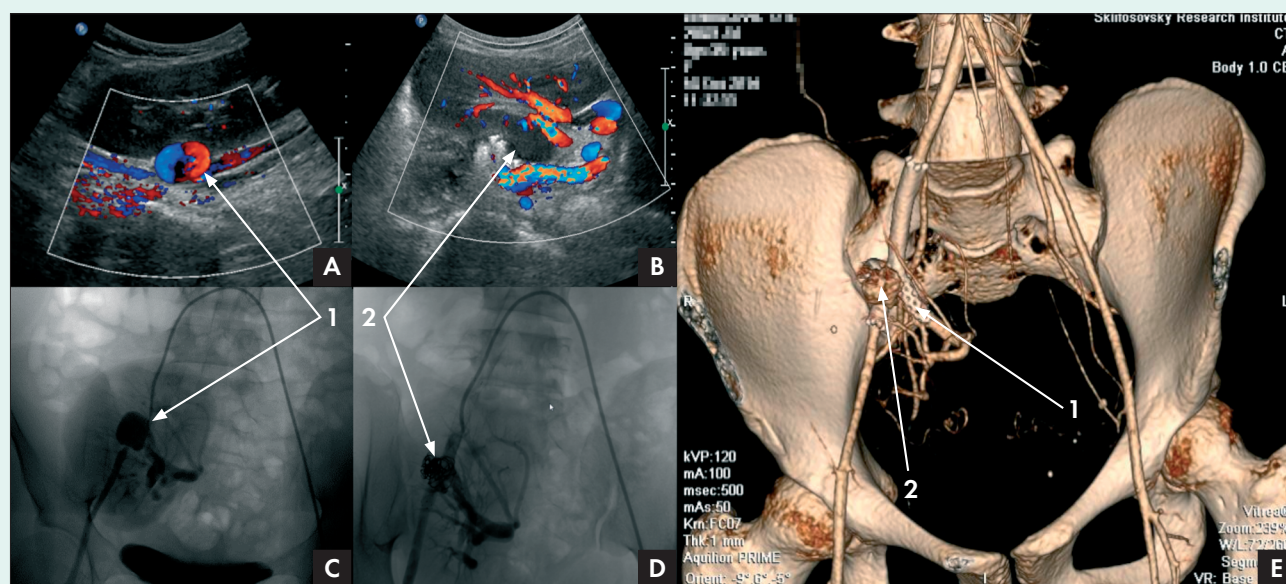


Figure. Extrarenal renal graft pseudoaneurysm of bacterial etiology. **Fig. 1 A, C:** 1 – area of the formed pseudoaneurysm; **Fig. 1 B, D:** 2 – embolized pseudoaneurysm; **Fig. 1 E:** 1 – stents placed in the external iliac artery and kidney graft artery; 2 – embolized pseudoaneurysm.

Рисунок. Псевдоаневризма почечного трансплантата бактериальной этиологии. **Рис. 1 А, С:** 1 – область сформированной псевдоаневризмы на ультрасонограмме (А) и ангиограмме (С); **Рис. 1 В, D:** 2 – эмболизированная псевдоаневризма на ультрасонограмме (В) и ангиограмме (D); **Рис. 1 Е** (компьютерная томограмма): 1 – стенты, установленные в наружную подвздошную артерию и артерию почечного трансплантата; 2 – эмболизированная псевдоаневризма.

Introduction

Extrarenal pseudoaneurysm (ERPA) is one of the rarest vascular complications following kidney transplantation. ERPA formation is driven by the disruption of vascular structural integrity at the anastomosis site; typically caused by bacterial or fungal invasion, leading to subsequent bleeding. Over half of the bacterial pathogens involved (55%) are gram-positive cocci, with staphylococci and streptococci accounting for 45% and 10%, respectively [1]. The most common bacterial pathogen is *Pseudomonas aeruginosa*, while the most common fungal pathogen is *Candida albicans*; often, a combination of bacterial and fungal pathogens is present. The time of ERPA onset can vary – from a few days to several years after transplantation – and it is most often diagnosed in the outpatient setting [2]. The pronounced immune suppression in transplant recipients, resulting from chronic immunosuppression therapy, promotes the progression of the infectious process and significantly complicates its management. According to current medical literature, renal graft loss occurs 56-62%, of patients with ERPA, with mortality reaching up to 14% [3]. There is still no clear consensus on the optimal management of ERPA, though endovascular intervention considered the preferred surgical approach.

Case report

Patient E, a 19 years old, underwent kidney transplantation (KT) from a deceased donor for stage 5 chronic kidney disease as a result of chronic glomerulonephritis. Primary allograft function was achieved. On postoperative day 3, due to a positive bacterial culture from the perfusate isolating *E. coli*, antimicrobial therapy was adjusted to include meropenem and vancomycin. The postoperative period was uneventful, with no surgical or infectious complications, and the patient was discharged on day 25 post-transplant with stable graft function.

At 2.5 months post-transplant, during routine outpatient follow-up, ultrasound of the kidney graft revealed ERPA: a rounded anechogenic focus of 2.5×2 cm, showing pulsative flow at the anastomosis between renal artery and the external iliac artery. Color Doppler image displayed the characteristic "yin-yang" (blue-red swirl) sign (Fig. 1 A, C). To address the complication, bifurcation stenting of the external iliac artery and kidney graft artery with two stents, followed by embolization of the aneurysm lumen, achieved a positive initial result (Fig. 1 B, D). However, 1.5 later, follow-up imaging revealed echographic evidence of persistent blood flow within the pseudoaneurysm cavity. A repeat embolization procedure was carried out, again with positive effect, confirmed by control on follow-up computed tomography with intravenous contrast (Fig. 1E). As of the latest evaluation, the patient maintains satisfactory graft function, with serum creatinine at 67 $\mu\text{mol/l}$, blood urea at 4.8 mmol/l, and an estimated CKF of 121 ml/min.

Conclusion

A case report of the formation of the kidney graft ERPA is presented. Kidney graft ultrasound is a safe and effective method of detecting this complication, and early diagnosis remains a key requirement for effective treatment. The possibility of successful endovascular treatment of ERPA is demonstrated.

Informed consent was obtained from patients for the release of clinical information and images.

The authors declare no conflict of interest.

Author's contribution:

A.G.B. – study concept and design, supervision; D.V.L. – data collection, manuscript writing; I.V.D. – study concept, critical analysis and editing of the manuscript text; M.V.P. – data collection, preparation of illustrations, advising on specific issues related to studying; R.S.M. – data collection, preparation of illustrations, advising on specific issues related to studying; N.V.S. – manuscript editing; All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Author's information:

Balkarov Aslan Galievich, <https://orcid.org/0000-0002-1396-7048>, e-mail: BalkarovAG@sklif.mos.ru

Lonshakov Denis Vladimirovich, <https://orcid.org/0000-0002-2232-7048>, e-mail: LonshakovDV@sklif.mos.ru

Dmitriev Ilya Viktorovich, <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>, e-mail: DmitrievIV@sklif.mos.ru

Parkhomenko Mstislav Vasil'evich, <https://orcid.org/0000-0001-5408-6880>, e-mail: ParkhomenkoMV@sklif.mos.ru

Muslimov Rustam Shahismailovich, <https://orcid.org/0000-0002-5430-8524>, e-mail: MuslimovRSH@sklif.mos.ru

Shmarina Nonna Valer'evna, <https://orcid.org/0000-0002-8199-905X>, e-mail: ShmarinaNV@sklif.mos.ru

Успешное эндоваскулярное лечение экстраренальной псевдоаневризмы почечного трансплантата бактериальной этиологии

А.Г. Балкаров^{1,2}, Д.В. Лоншаков¹, И.В. Дмитриев^{1,2}, М.В. Пархоменко¹, Р.Ш. Муслимов¹, Н.В. Шмарина^{1,2}

¹ ГБУЗ «НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Большая Сухаревская площадь 3, г. Москва, РФ

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» (Пироговский Университет),
117513, ул. Островитянова 1, г. Москва, РФ

Для цитирования: Балкаров А.Г., Лоншаков Д.В., Дмитриев И.В. и соавт. Успешное эндоваскулярное лечение экстраренальной псевдоаневризмы почечного трансплантата бактериальной этиологии. Нефрология и диализ. 2025. 27(2):182-185. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-182-185

Ключевые слова: почечный трансплантат, псевдоаневризма артерии трансплантата, стентирование наружной подвздошной артерии, стентирование артерии почечного трансплантата, эмболизация просвета аневризмы, клинический случай

Введение

Экстраренальные псевдоаневризмы (ЭРПА) – одно из наиболее редко встречающихся сосудистых осложнений после трансплантации почки. Формированию ЭРПА способствует нарушение структурной целостности сосудов в области сформированного анастомоза вследствие бактериального или грибкового поражения с последующим излитием крови. Более половины бактериальных агентов (55%) относятся к грамположительным коккам, а стафилококки и стрептококки составляют 45% и 10%, соответственно [1]. Наиболее частым бактериальным агентом является *Pseudomonas aeruginosa*, грибковым – *Candida albicans*, нередко наблюдается сочетание бактериального и грибкового возбудителей. Сроки формирования ЭРПА могут варьировать от нескольких дней до нескольких лет, чаще всего их выявляют на амбулаторном этапе [2]. Выраженное ослабление иммунного статуса реципиентов по причине хронической иммуносупрессии способствуют прогрессированию инфекционного процесса и значительно затрудняет его лечение. Согласно данным доступной медицинской литературы, частота утраты почечного трансплантата у пациентов с ЭРПА составляет 56-62%, летальность достигает 14% [3]. До сих пор нет консенсуса по ведению пациентов с ЭРПА. Предпочтительным методом хирургического лечения остается эндоваскулярное вмешательство.

Клиническое наблюдение

Пациентке Е., 19 лет по поводу хронической болезни почек 5 стадии в исходе хронического гломерулонефрита выполнили трансплантацию почки (ТП) от посмертного донора. Отметили первичную функцию аллогенного почечного трансплантата (ПАТ). В связи с положительным бактериальным посевом перфузата на 3 сутки после операции с выделением культуры *E. coli* выполнили коррекцию антимикробной терапии с назначением меропенема и ванкомицина. Послеоперационный период протекал без хирургических и инфекционных осложнений. Пациентку выписали на 25-е сутки после ТП с адекватной функцией ПАТ.

Через 2,5 месяца на этапе амбулаторного наблюдения в ходе ультразвукового исследования (УЗИ) ПАТ выявили ЭРПА: в зоне анастомоза почечной артерии с наружной подвздошной отметили округлый анехогенный фокус размером 2,5×2 см с признаками пульсации, в режиме цветового доплеровского картирования определяли симптом «инь-янь» (сине-красное завихрение) (Рис. 1 А, С). С целью коррекции осложнения выполнили бифуркационное стентирование наружной подвздошной артерии и артерии ПАТ двумя стентами, эмболизацию просвета аневризмы металлическими окклюзионными спиралями с положительным эффектом. (Рис. 1 В, D). Через 1,5 месяца при контрольном исследовании выявили эхографические признаки пристеночного кровотока в полости псевдоаневризмы, выполнили повторную эмболизацию с положительным эффектом, подтвержденным контрольной компьютерной томографией с внутривенным контрастным усилением (Рис. 1Е). До настоящего времени у пациентки сохраняется удовлетворительная функция ПАТ (креатинин сыворотки крови – 67 мкмоль/л, мочевины крови 4,8 ммоль/л, СКФ – 121 мл/мин).

Заключение

Представлено клиническое наблюдение развития ЭРПА ПАТ. УЗИ ПАТ является безопасным и эффективным методом выявления этого осложнения, а своевременная диагностика остается ключевым условием его эффективного лечения. Продемонстрирована возможность успешного эндоваскулярного лечения ЭРПА.

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации и изображений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Б.А.Г – разработка общей концепции и дизайна научной работы, общее руководство/координация исследования; Л.Д.В. – сбор данных, составление текста рукописи; Д.И.В. – разработка общей концепции работы, критический анализ и редактирование текста рукописи; П.М.В. – сбор данных, подготовка иллюстративного материала, консультирование по отдельным вопросам в рамках исследования; М.Р.Ш. – сбор данных, подготовка иллюстративного материала, консультирование по отдельным вопросам в рамках исследования; Ш.Н.В. – редактирование текста рукописи. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи и принимают на себя ответственность за все аспекты работы.

Информация об авторах:

Балкаров Аслан Галиевич – канд. мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы, ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). <https://orcid.org/0000-0002-1396-7048>, e-mail: BalkarovAG@sklif.mos.ru

Лоньшаков Денис Владимирович – врач-хирург отделения трансплантации почки и поджелудочной железы, ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; <https://orcid.org/0000-0002-2232-7048>, e-mail: LonshakovDV@sklif.mos.ru

Дмитриев Илья Викторович – д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы, ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>, e-mail: DmitrievIV@sklif.mos.ru

Пархоменко Мстислав Васильевич – заведующий отделением, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; <https://orcid.org/0000-0001-5408-6880>, e-mail: ParkhomenkoMV@sklif.mos.ru

Муслимов Рустам Шахисмаилович – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевой диагностики, ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; <https://orcid.org/0000-0002-5430-8524>, e-mail: MuslimovRSH@sklif.mos.ru

Шмарина Нонна Валерьевна – старший научный сотрудник, врач-хирург отделения трансплантации почки и поджелудочной железы, ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-8199-905X>, e-mail: ShmarinaNV@sklif.mos.ru

References | Список литературы:

1. El Hennany H, Al-Qabani S, Faiji ASA et al. Successful Endovascular Repair of Infectious External Iliac Artery Anastomotic Pseudoaneurysm with Graft Preservation Post-Kidney Transplantation: Case Report and Review of Literature. *Transplant Proc.* 2022;54(10):2709-2715. DOI: 10.1016/j.transproceed.2022.10.022
2. Anders L, Stephens R, Laub M et al. Management of Transplant Renal Artery Pseudoaneurysm and Literature Review. *Case Rep Transplant.* 2022 Jun 11;2022:6232586. DOI 10.1155/2022/6232586
3. Lin YH, Liao CH, Jiang BJ, Chen TH. Early renal arterial rupture and arterial pseudoaneurysm in graft kidneys from the same deceased donor. *Tzu Chi Med J.* 2018;30(4):250-254. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_180_17

Submitted: 06.04.2025

Дата получения статьи: 06.04.2025

Accepted: 19.05.2025

Дата принятия к печати: 19.05.2025

Corresponding author: Ilya V. Dmitriev
e-mail: DmitrievIV@sklif.mos.ru

Адрес для переписки: Дмитриев Илья Викторович
e-mail: DmitrievIV@sklif.mos.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>

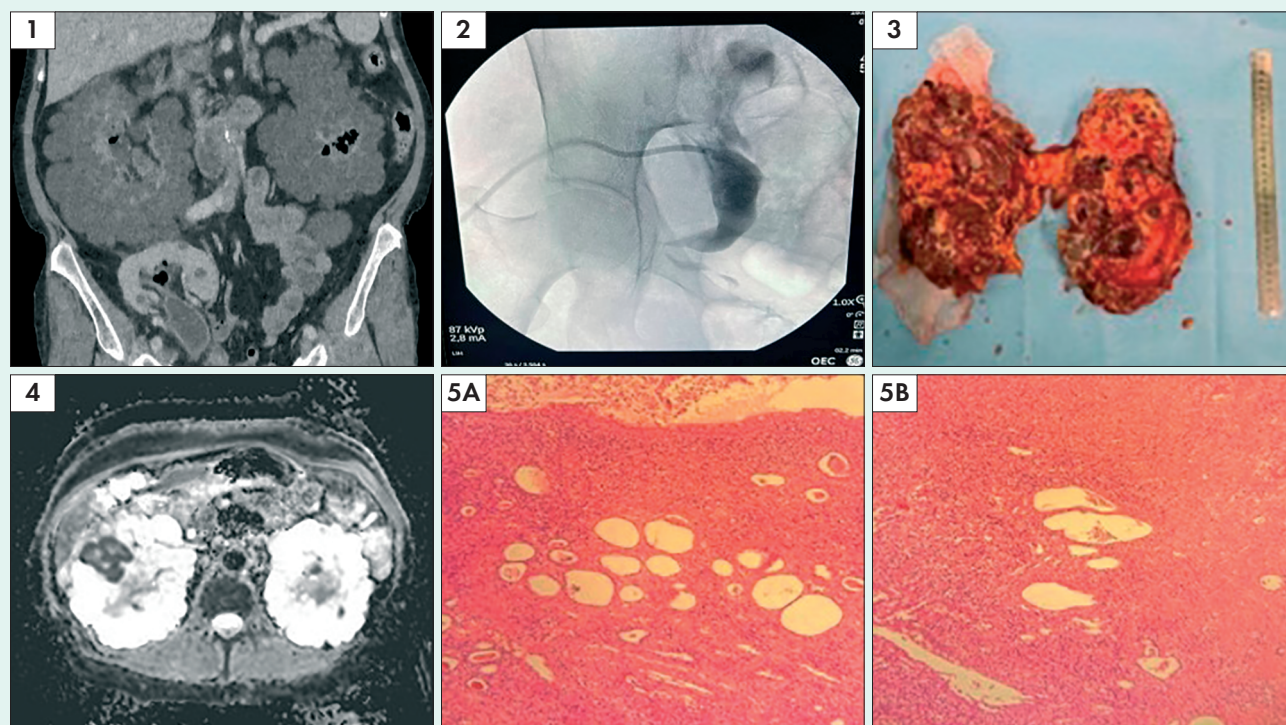
DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-186-190

Emphysematous pyelonephritis of transplant and native polycystic kidneys

S.S. Andreev¹, R.N. Trushkin^{1,2}, T.K. Isaev¹, P.E. Medvedev¹, J.A. Lagoyskaya¹¹ *Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation*² *Patrice Lumumba Russian University of Peoples' Friendship, 6 Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation*

For citation: Andreev S.S., Trushkin R.N., Isaev T.K. et al. Emphysematous pyelonephritis of transplant and native polycystic kidneys. *Nephrology and Dialysis*. 2025. 27(2):186-190. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-186-190

Key words: *pyelonephritis of transplant; Emphysematous pyelonephritis; nephrectomy; case report*



Introduction

Emphysematous pyelonephritis is a rare necrotizing form of purulent-destructive infection involving the collecting system, renal parenchyma, paranephric and perinephric space [1]. The main risk factors are diabetes mellitus, especially with poor glycemic control, urinary tract obstruction and immunosuppression [2].

Kidney transplant EP is an extremely rare condition. Less than 40 cases of EP have been documented in English- and Russian-language literature until now [3]. This form of EP combines multiple risk factors: immunosuppressive therapy, frequent diabetes mellitus, and bacterial colonization of the urinary tract. These factors contribute to a more severe course and a higher mortality risk compared to general population [3, 4].

We present a clinical case of EP where the infectious process affected both the renal transplant and the patient's own polycystic kidneys.

Clinical case

Patient S., 64 years old, female, was admitted in August 2024 for renal transplant dysfunction. She had suffered from end-stage renal failure due to polycystic kidney disease since 2008 and underwent kidney transplantation from

a deceased donor in 2009. Since 2023, she had been diagnosed with post-transplant diabetes mellitus managed pharmacologically. Over the past 6 months, she had been hospitalized multiple times for recurrent urinary tract infections caused by ureterocystoanastomosis stricture.

Seven days before hospitalization, the patient suffered severe general weakness, nausea and vomiting without fever. On admission, she presented with acute graft dysfunction (oliguria, Pcr 435 $\mu\text{mol/l}$), hyperglycemia 30,8 mmol/l, systemic inflammatory reaction syndrome (leukocytosis $15.15 \times 10^9/\text{l}$, C-reactive protein 106 mg/l, procalcitonin 5.52 ng/ml). CT of the urinary system with contrast revealed gas in the renal pelvis and cysts of the native polycystic kidneys, impaired urodynamics of the renal allograft, and gas in its collecting system (Fig. 1).

Based on clinical, laboratory, and imaging data, EP of both renal allograft and the native polycystic kidneys was diagnosed. According to the Huang-Tseng classification (2000), this represents a class IV EP case (involvement of both kidneys or single functioning kidney in the infectious process) [5]. While urgent nephrectomy is typically recommended in such cases, this approach carried a high mortality risk due to the patient's critical condition and the expected surgical volume. Therefore, a minimally invasive approach combined with intensive conservative therapy was selected. The patient underwent percutaneous puncture nephrostomy of the graft (Fig. 2). Empirical antibacterial therapy was initiated (piperacillin/tazobactam and colistin intravenously, taking into account the previous colonization with *E. coli* sensitive to these antibiotics). Despite this, systemic inflammation markers remained elevated, and subfebrile fever developed. Microbiological analysis of surgical material and blood cultures identified *E. coli* resistant to cephalosporins, with PCR detection of BLATEM and BLACTX-M genes (indicating extended-spectrum beta-lactamase production). Therapy was adjusted to biapenem and fosfomycin. The patient was stabilized, but fever and elevated markers of systemic inflammation persisted. MRI of the urinary system showed EP predominantly in the left native kidney, with large cysts containing inflammatory material, while the transplant showed improving pyelonephritis (Fig. 3).

A multidisciplinary team decided to remove the non-functioning polycystic kidneys in order to eliminate the infection source. Bilateral nephrectomy was performed (Fig. 4). Histopathology confirmed polycystic kidneys with variably sized cysts, leukocyte detritus in some cyst lumens, leukocyte infiltration of cyst walls, and focal purulent necrosis (Fig. 5A, 5B).

Postoperatively, antibacterial therapy was continued, along with extracorporeal detoxification (continuous venovenous hemodiafiltration, 3 sessions of therapeutic plasma exchange). The patient's condition stabilized, body temperature returned to normal, systemic inflammatory signs resolved, and Pcr decreased to 237 $\mu\text{mol/l}$. The patient was discharged on day 17.

At the six-month follow-up, the transplant function remained stable (creatinine 213.9 $\mu\text{mol/l}$, urea 19 mmol/l, the graft nephrostomy was functioning well, and no recurrences of UTIs were recorded.

Conclusion

The case illustrates a rare presentation of emphysematous pyelonephritis involving both native polycystic kidneys and a renal transplant. Two key risk factors were present: immunosuppressive therapy and diabetes mellitus.

The multidisciplinary approach, combining drug therapy, extracorporeal detoxification, and surgical intervention, successfully preserved the renal allograft. This case rises important consideration regarding the potential role of pre-transplant period bilateral nephrectomy to eliminate sources of recurrent UTIs.

Informed patient consent for publication of clinical information and images was obtained.

The authors declare no conflict of interest.

Author's contribution:

S.S.A. – conceptualization, data analysis and interpretation, manuscript writing and final editing; R.N.T. – surgical intervention, final manuscript editing; T.K.I. – surgical intervention, data collection and analysis, manuscript editing; P.E.M. – surgical intervention, data collection; J.A.L. – pathology examination, microphotographs preparation.

Author's information:

Sergey S. Andreev, MD, Clinical pharmacologist, Moscow City Hospital 52 Moscow Healthcare Department, <https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>, e-mail: nerowolf@mail.ru

Ruslan N. Trushkin, MD, PhD, DSc, Head of Urology Department, Moscow City Hospital 52 Moscow Healthcare Department, <http://orcid.org/0000-0002-3108-0539>, e-mail: uro52@mail.ru

Teymur K. Isaev, MD, PhD, DSc, Urologist, Urology Department, Moscow City Hospital 52 Moscow Healthcare Department, <https://orcid.org/0000-0003-3462-8616>, e-mail: dr.isaev@mail.ru

Pavel E. Medvedev, MD, PhD, Urologist, Urology Department, Moscow City Hospital 52 Moscow Healthcare Department, e-mail: pah95@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4250-0815>

Julia A. Lagoyskaya, MD, pathologist, Pathology Department, Moscow City Hospital 52 Moscow Healthcare Department, e-mail: Lagoyskaya@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0007-0012-5451>

Эмфизематозный пиелонефрит трансплантата и собственных поликистозно изменённых почек

С.С. Андреев¹, Р.Н. Трушкин^{1,2}, Т.К. Исаев¹, П.Е. Медведев¹, Ю.А. Лагойская¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ,
123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

Для цитирования: Андреев С.С., Трушкин Р.Н., Исаев Т.К. и соавт. Эмфизематозный пиелонефрит трансплантата и собственных поликистозно изменённых почек. Нефрология и диализ. 2025. 27(2):186-190. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-186-190

Ключевые слова: пиелонефрит трансплантата, эмфизематозный пиелонефрит, нефрэктомия, клинический случай

Введение

Эмфизематозный пиелонефрит (ЭП) – редкая некротизирующая форма гнойно-деструктивной инфекции, вовлекающей собирательную систему, паренхиму почки, паранефральное и перинефральное пространство [1]. Ведущими факторами риска развития ЭП выступают сахарный диабет, особенно с плохим контролем гликемии, обструкция мочевыводящих путей и иммуносупрессия [2].

ЭП почечного трансплантата встречается крайне редко – к настоящему моменту описано в англоязычной и отечественной литературе менее 40 случаев ЭП [3]. Эта форма ЭП характеризуется сочетанием многих факторов риска – проведение иммуносупрессивной терапии, частое наличие сахарного диабета, бактериальная колонизация мочевыводящих путей. Эти факторы обуславливают более тяжёлое течение и более высокий, чем в общей популяции, риск развития неблагоприятного исхода [3, 4].

Мы представляем клинический случай ЭП, протекавшего с вовлечением в инфекционный процесс как почечного трансплантата, так и собственных поликистозно изменённых почек.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 64 лет, женщина, госпитализирована в августе 2024 года в связи с дисфункцией почечного трансплантата. С 2008 года страдает терминальной стадией почечной недостаточности вследствие поликистозной болезни почек. В 2009 году выполнена трансплантация почки от посмертного донора. С 2023 года страдает медикаментозно компенсированным пост-трансплантационным сахарным диабетом. В течение 6 месяцев неоднократные госпитализации в связи с рецидивами инфекции мочевыводящих путей на фоне стриктуры уретероцистоанастомоза.

В течении 7 дней до госпитализации выраженная общая слабость, тошнота и рвота, лихорадки не отмечалось.

При поступлении клинико-инструментальная картина острой дисфункции трансплантата (олигурия, Pcr 435 мкмоль/л), гипергликемия 30,8 ммоль/л, выраженные признаки системной воспалительной реакции (лейкоцитоз $15,15 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок 106 мг/л, прокальцитонин 5,52 нг/мл). При МСКТ мочевыводящей системы с контрастированием выявлен газ в чашечно-лоханочной системе и кистах собственных поликистозно изменённых почек, нарушение уродинамики почечного аллографта и газ в его собирательной системе (рис. 1А).

На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных диагностирован эмфизематозный пиелонефрит ренального аллографта и собственных поликистозно изменённых почек. Согласно классификации Huang-Tseng (2000), данный случай относится к IV классу ЭП (вовлечение в инфекционный процесс обеих почек или единственной функционирующей почки). [5] При таком распространении газа в мочевы-

водящих путях обычно рассматривается выполнение ургентной нефрэктомии, однако у нашей пациентки такой подход был сопряжён с крайне высоким риском неблагоприятного исхода в силу тяжести состояния и предполагаемого большого объёма операции. Принято решение о минимально инвазивном лечении в сочетании с интенсивной консервативной терапией. Выполнена чрескожная пункционная нефростомия трансплантата (рис. 2А). Начата эмпирическая антибактериальная терапия (пиперациллин/тазобактам и колистиметат натрия внутривенно с учётом предшествующей колонизации *E. coli*, чувствительной к данным антибиотикам). Маркеры системного воспаления сохранялись повышенными, отмечено появление лихорадки до субфебрильных цифр. После получения результатов микробиологического исследования (из операционного материала и крови выделена *E. coli*, резистентная к цефалоспорином; методом ПЦР идентифицированы гены *BLAtem* и *BLActx-m*, что подтверждает продукцию патогеном бета-лактамазы расширенного спектра) проведена смена терапии на биопенем и фосфомицин. На фоне проводимой терапии состояние пациентки стабилизировалось, однако сохранялись лихорадка и повышение маркеров системного воспаления. Выполнена магнитно-резонансная томография мочевыводящей системы: МР-картина эмфизематозного пиелонефрита собственных почек, преимущественно в левой; крупных кист почек с воспалительным содержанием (с ограничением диффузии); положительная динамика течения пиелонефрита трансплантата (рис. 3).

Решением мультидисциплинарного консилиума с целью санации источника инфекции пациентке решено удалить нефункционирующие поликистозные почки. Выполнена билатеральная нефрэктомия (рис. 4). По данным морфологического исследования: почки поликистозного строения, кисты разного диаметра, в просвете части кист лейкоцитарный детрит с распространением лейкоцитарной инфильтрации в стенку кисты и очаговым гнойным её расплавлением. (рис. 5А, 5В)

Продолжена антибактериальная терапия, проводилась экстракорпоральная детоксикация (продлённая вено-венозная гемодиализация, 3 сеанса терапевтического плазмообмена). После выполнения нефрэктомии и на фоне проводимой терапии состояние больной стабилизировано, температура тела нормализовалась, признаки системной воспалительной реакции регрессировали. Уровень Pcr снизился до 237 мкмоль/л. Пациентка выписана на 17 сутки.

При осмотре через 6 месяцев – функция трансплантата стабильна: креатинин 213,9 мкмоль/л, мочевины 19 ммоль/л, нефростома почечного трансплантата функционирует удовлетворительно. Рецидивов ИМВП за 6 месяцев не наблюдалось.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкий вариант течения эмфизематозного пиелонефрита с вовлечением собственных поликистозно изменённых почек и почечного трансплантата. У нашей пациентки было два фактора риска развития ЭП – постоянная иммуносупрессивная терапия и сахарный диабет. Мультидисциплинарный подход, комбинация методов лечения – лекарственной терапии, экстракорпоральных методов детоксикации, хирургической санации – позволили добиться успеха, в том числе сохранить функцию почечного трансплантата. Представленный клинический случай даёт основания для размышлений о необходимости выполнения билатеральной нефрэктомии в предтрансплантационном периоде, в том числе с целью санации потенциального источника рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей.

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации и изображений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

С.С.А. – концепция исследования, сбор и анализ данных, написание и редактирование финальной версии статьи; Р.Н.Т. – хирургическое вмешательство, финальное редактирование текста статьи; Т.К.И. – хирургическое вмешательство, сбор и анализ данных, редактирование статьи; П.Е.М. – хирургическое вмешательство, сбор данных; Ю.А.Л. – патоморфологическое исследование, подготовка микрофотографий препаратов.

Информация об авторах:

Андреев Сергей Сергеевич – заведующий отделом клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», Москва; e-mail: nerowolf@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9147-4636>

Трушкин Руслан Николаевич – д-р мед. наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», Москва; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва; e-mail: Uro52@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3108-0539

Исаев Теймур Карибович – д-р. мед. наук, врач урологического отделения ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», Москва; e-mail: dr.isaev@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3462-8616>

Медведев Павел Евгеньевич – канд. мед. наук, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», Москва; e-mail: pah95@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4250-0815>

Лагойская Юлия Александровна – врач патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», Москва; e-mail: Lagoyskaya@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0007-0012-5451>

References | Список литературы:

1. Wu SY, Yang SS, Chang SJ *et al.* Emphysematous pyelonephritis: classification, management, and prognosis. *Tzu Chi Med J.* 2022; 34 (3): 297-302. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_257_21. PMID: 35912050; PMCID: PMC9333110.
2. Umana I, Osunaiye O, Bem J *et al.* Bilateral Emphysematous Pyelonephritis in a Retroviral Disease Patient. *Cureus.* 2025 Jan 13;17(1):e77358. DOI: 10.7759/cureus.77358. PMID: 39944444; PMCID: PMC11815353.
3. Трушкин РН, Андреев СС, Белафина НИ и соавт. Фульминантный эмфизематозный пиелонефрит почечного трансплантата (клиническое наблюдение и обзор литературы). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2024;26(4):77-89 [Trushkin RN, Andreev SS, Belafina NI *et al.* Fulminant emphysematous pyelonephritis in a transplant kidney (clinical observation and literature review). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2024;26(4):77-89.]. DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-77-89 (In Russian)
4. Desai R, Batura D. A systematic review and meta-analysis of risk factors and treatment choices in emphysematous pyelonephritis. *Int Urol Nephrol.* 2022; 54 (4):717-736. DOI: 10.1007/s11255-022-03131-6. PMID:35103928.
5. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinico-radiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (6): 797-805. DOI: 10.1001/archinte.160.6.797. PMID: 10737279

Submitted: 24.03.2025

Дата получения статьи: 24.03.2025

Accepted: 25.05.2025

Дата принятия к печати: 25.05.2025

Corresponding author: Sergey S. Andreev
e-mail: nerowolf@mail.ru

Адрес для переписки: Андреев Сергей Сергеевич
e-mail: nerowolf@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9147-4636>

Мембранозная нефропатия у пациентов с системным васкулитом, ассоциированным с антителами к миелопероксидазе: описание двух случаев

Н.М. Буланов¹, Д.В. Стариков², Е.С. Столяревич^{2,3}, Т.С. Кадоркина¹, П.И. Новиков¹, Е.С. Камышова¹

¹ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, 119435, Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

³ Кафедра нефрологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127994, Москва, ГСП-4, Рахмановский пер, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Буланов Н.М., Стариков Д.В., Столяревич Е.С. и соавт. Мембранозная нефропатия у пациентов с системным васкулитом, ассоциированным с антителами к миелопероксидазе: описание двух случаев. Нефрология и диализ. 2025. 27(2):191-200. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-191-200

Membranous nephropathy in patients with anti-myeloperoxidase antibody associated systemic vasculitis: a report of two cases

N.M. Bulanov¹, D.V. Starikov², E.S. Stolyarevich^{2,3}, T.S. Kadorkina¹, P.I. Novikov¹, E.S. Kamyshova¹

¹ Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 11/5, Rossolimo str., Moscow, 119435, Russian Federation

² State Budgetary Institution Moscow City Clinical Hospital 52 of the Moscow Department of Healthcare, 3, Pekhotnaya str., 123182, Russian Federation

³ Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Chair of Nephrology, 3, Rachmanovsky alley, Moscow, 127994, Russian Federation

For citation: Bulanov N.M., Starikov D.V., Stolyarevich E.S. et al. Membranous nephropathy in patients with anti-myeloperoxidase antibody associated systemic vasculitis: a report of two cases. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(2):191-200. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-191-200

Резюме

Цели работы: описать особенности течения мембранозной нефропатии (МН) у пациентов с системным васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) к миелопероксидазе (МПО).

Адрес для переписки: Николай Михайлович Буланов

e-mail: nmbulanov@gmail.com

Corresponding author: Nikolay M. Bulanov

e-mail: nmbulanov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Методы: в статье представлены ретроспективные наблюдения двух пациентов с МПО-АНЦА-позитивным микроскопическим полиангиитом (МПА) и морфологически верифицированной МН. Диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита (ААВ) соответствовал определениям, принятым на согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г., а также классификационным критериям МПА 2022 г. Гистологическое исследование ткани почки включало проведение световой микроскопии и иммунофлюоресцентного исследования.

Результаты: в обоих случаях заболевшие были мужчинами, возраст дебюта заболевания составил 59 лет (Пациент 1) и 49 лет (Пациент 2). У Пациента 1 заболевание манифестировало развитием интерстициального поражения легких и острого нефритического синдрома, который был купирован назначением ритуксимаба и глюкокортикоидов (ГК). Однако в дальнейшем развился нефротический синдром, рефрактерный к терапии ингибиторами кальциневрина, с последующим присоединением острого нефритического синдрома, регресс которых был достигнут в результате лечения циклофосфамидом и последующей поддерживающей терапией ритуксимабом. Биопсия почки, выполненная до повторного присоединения острого нефритического синдрома, выявила картину МН без признаков экстракапиллярного гломерулонефрита (ЭКГН). У Пациента 2 в дебюте заболевания развился нефротический синдром, к которому после безуспешной попытки терапии ингибиторами кальциневрина и ГК присоединился быстро прогрессирующий нефритический синдром, а также интерстициальное поражение легких. При морфологическом исследовании было выявлено сочетание МН и некротизирующего ЭКГН. Неполной ремиссии заболевания во втором случае удалось добиться в результате лечения циклофосфамидом с последующим переходом на ритуксимаб. У обоих пациентов были выявлены антитела к МПО-АНЦА и отсутствовали антитела к рецептору фосфолипазы A2 (PLA2R) в циркуляции. В обоих случаях многокомпонентная иммуносупрессивная терапия, проводимая на фоне сочетания нефротического и острого нефритического синдромов, осложнилась развитием инфекционных заболеваний, которые стали причиной летального исхода у Пациента 1.

Выводы: МН, ассоциированная с МПО-АНЦА, – редкий вариант гломерулярного поражения в рамках ААВ, который может предшествовать классическому ЭКГН или развиваться одновременно с ним и проявляться сочетанием нефротического и острого или быстро прогрессирующего нефритического синдромов.

Ключевые слова: микроскопический полиангиит, мембранозная нефропатия, антитела к цитоплазме нейтрофилов, миелопероксидаза

Abstract

Aim: to describe the presentation of membranous nephropathy (MN) in patients with systemic vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) against myeloperoxidase (MPO).

Methods: in this article we report the retrospective data of two patients with MPO-ANCA-positive microscopic polyangiitis (MPA) and biopsy proven MN. ANCA-associated vasculitis (AAV) was diagnosed in accordance with the 2012 Chapel Hill Consensus Conference definitions and the 2022 classification criteria for MPA. Kidney biopsy specimen processing included light and immunofluorescence microscopy.

Results: in both cases, the patients were male, the age of disease onset was 59 years (Patient 1) and 49 years (Patient 2). In Patient 1, the disease manifested with the interstitial lung lesions and nephritic syndrome, which was controlled by the administration of rituximab and glucocorticoids (GC). However, later the patient developed nephrotic syndrome refractory to therapy with calcineurin inhibitors, followed by nephritic syndrome. Remission was induced by cyclophosphamide and subsequent maintenance therapy with rituximab. A renal biopsy performed before the recurrence of nephritic syndrome revealed a picture of MN without evidence of extracapillary glomerulonephritis (ECGN). Patient 2 developed nephrotic syndrome at the disease onset, followed by the rapidly progressive glomerulonephritis and interstitial lung lesions which developed after unsuccessful therapy with calcineurin inhibitors and GC. Kidney biopsy revealed the co-existence of MN and necrotizing ECGN. Incomplete remission of the disease in the second case was achieved by treatment with cyclophosphamide followed by rituximab. Both patients had antibodies to MPO-ANCA and no antibodies to phospholipase A2 receptor (PLA2R) in circulation. In both cases, immunosuppressive therapy was complicated by the occurrence of infections, which resulted in the lethal outcome in Patient 1.

Conclusion: MPO-ANCA-associated MN is a rare variant of glomerular lesions in AAV, which may precede or develop simultaneously with the typical ECGN and manifest as a combination of nephrotic and nephritic syndrome and/or rapidly progressive glomerulonephritis.

Key words: microscopic polyangiitis, membranous nephropathy, antineutrophil cytoplasmic antibodies, myeloperoxidase

Введение

Системные васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), – группа орфанных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся олигоиммунным воспалением стенок преимущественно мелких сосудов и наличием АНЦА к протейназе-3 или миелопероксидазе в циркуляции [1]. Поражение почек является одним из наиболее распространенных и прогностически значимых проявлений АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ), прежде всего гранулематоза с полиангиитом (ГПА) и микроскопического полиангиита (МПА), и обычно протекает с развитием некротизирующего экстракапиллярного гломерулонефрита III типа. Однако при ААВ описаны и атипичные варианты поражения почек, среди которых наиболее редким является мембранозная нефропатия (МН) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся диффузным утолщением и изменением структуры базальной мембраны клубочка вследствие отложения под ножками подоцитов иммунных комплексов, содержащих, помимо иммуноглобулинов, внутренние подоцитарные или экзогенные антигены [2]. На сегодняшний день патогенетическая связь между МН и ААВ окончательно не установлена, хотя активно обсуждается роль миелопероксидазы (МПО), выступающей в качестве имплантированного антигена, и МПО-АНЦА, способных формировать стабильные иммунные комплексы, депонируемые в клубочках. Ввиду вариабельности сроков развития (до манифестации классических проявлений ААВ, одновременно с развитием экстракапиллярного гломерулонефрита или спустя некоторое время после дебюта заболевания) [3-5] и тяжести клинических проявлений (нефротический, острый или быстропрогрессирующий нефритический синдромы, а также их сочетание) в клинической практике диагностика МН у пациентов с ААВ может быть сопряжена со сложностями [6]. Мы представляем клинические наблюдения двух пациентов с ААВ и морфологически верифицированной МН.

Методы

В работу включены ретроспективные наблюдения двух пациентов с МПА и морфологически верифицированной МН. Диагноз ААВ соответствовал определениям, принятым на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [1], а также классификационным критериям МПА ACR/EULAR [7]. Гистологическое исследование ткани почки включало проведение световой микроскопии и иммунофлюоресцентного исследования. Для световой микроскопии использовались срезы фиксированной формалином и залитой в парафин ткани толщиной 3 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, PAS, трихромом по Массону. Иммунофлюоресцентное

исследование выполнялось на свежемороженых срезах толщиной 4 мкм с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3c, легким цепям kappa и lambda.

АНЦА к МПО и протейназе-3 (Пр3) определяли количественно методом иммуноферментного анализа (ИФА), титр антител к рецептору фосфолипазы A2 (анти-PLA2R) – в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Для определения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) использовали формулу CKD-EPI, 2021 г.

Оба пациента проходили стационарное обследование и лечение в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Морфологическое исследование ткани почки было выполнено в патологоанатомическом отделении ГБУ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №11-24 от 07.05.2024).

При поступлении в стационар пациенты подписали информированное добровольное согласие, включающее в себя согласие на использование обезличенных медицинских данных о состоянии здоровья Пациента, результатах обследования и лечения, иных результатов полученной клинической практики, для осуществления научно-исследовательской деятельности Университета и проведения научных и клинических исследований, их опубликования в научных изданиях, а также с целью использования в обучающих целях.

При подготовке публикации авторы ориентировались на рекомендации CARE по написанию клинических случаев и серий случаев [8]. Для облегчения поиска и обобщения литературных источников был использован сервис искусственного интеллекта Elicit (<https://elicit.com/>). Окончательный отбор и интерпретацию данных литературы проводили авторы публикации.

Описание случаев

Пациент 1

Пациент 1, мужчина, в анамнезе сахарный диабет 2 типа (диагностирован в 2005 г., лечение метформином, препаратами сульфонилмочевины), артериальная гипертензия с повышением АД до 190/100 мм рт.ст. В январе 2015 г. в возрасте 59 лет появились одышка, кашель, повышение температуры тела до 37,5 °С, в связи с чем была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной полости. Выявлены

участки уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» размерами 25×30 мм, 20×25 мм и 36×42 мм в проекции сегментов S2, S4 и S6 правого легкого соответственно с деформацией и обогащением легочного рисунка по интерстициальному типу, а также участки уплотнения легочной паренхимы треугольной формы, широко прилежащие к плевре, с достаточно четкими контурами, неомогенного характера, с ячеистой деформацией легочного рисунка («сотовое легкое») и наличием перибронхиальных узелков в S5 и S10 левого легкого и S10 правого легкого; умеренно выраженная деформация бронхов сегментарных правого легкого. При контрастном усилении патологического накопления контраста и признаков тромбоэмболии легочной артерии не отмечено. Состояние расценено как интерстициальное заболевание легких. Проведена антибактериальная терапия цефтриаксоном, моксифлоксацином, затем дорипиномом с неполным эффектом в виде нормализации температуры тела и частичного регресса рентгенологических изменений.

В начале марта 2015 г. выявлена протеинурия до 6,2 г/сут без снижения уровней общего белка (66 г/л) и альбумина (37 г/л), эритроцитурия до 15-20 в п/зр, концентрация креатинина в сыворотке крови составляла 130 мкмоль/л (рСКФ 55 мл/мин/1,73 м²). Обращало на себя внимание повышение СОЭ (по Вестергрену) до 41 мм/ч. При УЗИ почек экоструктурные изменения отсутствовали. Принимая во внимание сочетанное поражение почек и легких, высказано предположение о развитии системного заболевания. Выявленное при дообследовании повышение уровня МПО-АНЦА до 90 (норма 0-5) Ед/мл с учетом клинико-лабораторной картины и отсутствия проявлений гранулематозного воспаления, гиперэозинофилии и бронхальной астмы позволило диагностировать МПА. Пациент был впервые госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева в мае 2015 г. В стационаре была инициирована терапия преднизолоном внутрь в начальной дозе 30 мг/сут и ритуксимабом в дозе 500 мг в/в №4 с интервалом 7 дней со стандартной премедикацией метилпреднизолоном в/в, парацетамолом и хлорпирамином внутрь. Подобрана сопутствующая терапия лозартаном 50 мг/сут, розувастатином 15 мг/сут, омега-3 20 мг/сут, препаратами кальция и витамина D, сульфаметоксазолом + триметопримом 480 мг/сут. В результате проведенного лечения к декабрю 2015 г. достигнута положительная динамика в виде снижения уровня креатинина до 97 мкмоль/л, регресса эритроцитурии и снижения протеинурии до 3,4 г/сут, нормализации лабораторных маркеров системного воспаления и уровня антител к миелопероксидазе, отсутствия отрицательной динамики со стороны легочного процесса.

На протяжении 2016-2017 гг. состояние пациента сохранялось стабильным, уровень креатинина в динамике не нарастал; персистировала протеинурия

в диапазоне 2,7-4,2 г/сут без гипопротенемии и гипоальбуминемии. Была продолжена поддерживающая терапия ритуксимабом (1000 мг в/в каждые 6 мес.), доза преднизолона снижена до 2,5 мг/сут к июлю 2017 г.

В декабре 2017 г. у пациента развились отеки нижних конечностей, лица. При обследовании выявлены нефротический синдром (протеинурия 4,7 г/сут, гипопротенемия 59 г/л) и снижение функции почек (нарастание уровня креатинина до 112 мкмоль/л, рСКФ 62 мл/мин/1,73 м²), в связи с чем 11.12.2017 г. выполнена биопсия почки. При светооптическом исследовании (корковый слой ткани почки, 18 клубочков) выявлена гломерулопатия с диффузным утолщением гломерулярных базальных мембран (рис. 1), сегментарным (5/18) гломерулосклерозом. Кроме того, отмечались незначительные интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (15-20%). При иммунофлюоресцентном исследовании на свежемороженых срезах выявлена умеренная диффузная и глобальная мелкогранулярная экспрессия политипного иммуноглобулина G, а также C3c компонента комплемента вдоль гломерулярных базальных мембран (++) . Таким образом, имела место мембранозная нефропатия. Для установления типа МН исследован титр анти-PLA2R: результат в пределах референсных значений (<1:10), что с учетом ранее диагностированного поражения почек в рамках ААВ с высокой степенью вероятности указывало на вторичный характер МН. В январе 2018 г. выполнено очередное введение ритуксимаба и ввиду нарастания протеинурии до 6 г/сут и усугубления гипопротенемии до 53 г/л увеличена доза преднизолона (до 20 мг/сут) и присоединен циклоспорин в дозе 300 мг/сут с достижением концентрации препарата 136 нг/мл.

В марте 2018 г. внезапно возникли острые боли в животе, при обследовании картина острого повреждения почек (креатинин 264 мкмоль/л, СКФ в пробе Реберга 38 мл/мин), нарастание эритроцитурии до >100 в п/зр и протеинурии до 12 г/сут. Уровень МПО-АНЦА составлял 6,2 Ед/мл (норма 0-5). После исключения хирургической патологии (кишечной непроходимости, острого панкреатита и др.), было принято решение об увеличении дозы преднизолона внутрь до 50 мг/сут и замене циклоспорина на циклофосфамид per os в дозе 150 мг/сут, который пациент получал с марта по июль 2018 г. Лечение осложнилось развитием гипогаммаглобулинемии (IgG 0,5 г/л), эпизодов лимфо- (0,1×10⁹/л) и лейкопении (3,0×10⁹/л), трофических язв голеней и стоп, цитомегаловирусной инфекции (в июле 2018 г.), которые потребовали проведения нескольких курсов терапии внутривенным иммуноглобулином, антибиотиками, валганцикловиром, подбора комбинированной диуретической терапии и антикоагулянтов. Тем не менее, в результате проводимой иммуносупрессивной терапии удалось добиться регресса

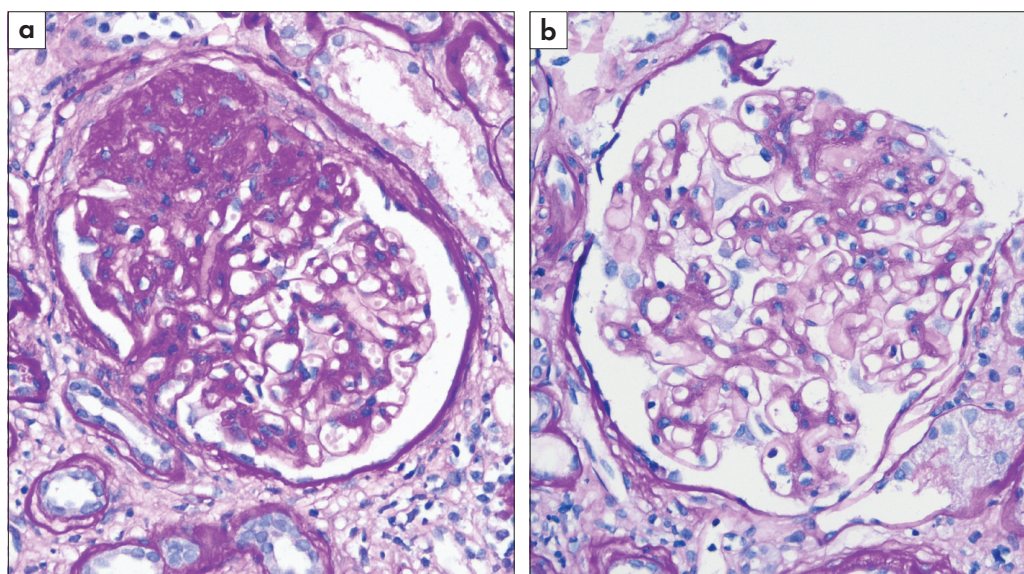


Рис. 1. Световая микроскопия: а) Сегментарный гломерулосклероз и утолщение гломерулярных базальных мембран; окраска PAS, x200.
б) Утолщение гломерулярных базальных мембран; окраска PAS, x200.

Fig. 1. Light microscopy: а) Segmental glomerulosclerosis and thickening of glomerular basement membranes; PAS staining, x200.
б) Thickening of glomerular basement membranes; PAS staining, x200.

нефротического синдрома (хотя сохранялась протеинурия $>3,5$ г/сут) и улучшения функции почек (уровень креатинина снизился до 173 мкмоль/л, рСКФ 38 мл/мин/ $1,73$ м²). В сентябре 2018 г. возобновлено поддерживающее лечение ритуксимабом. Состояние пациента сохранялось стабильным, при обследовании в декабре 2018 г. уровень креатинина 160 мкмоль/л, протеинурия $4,2$ г/сут, осадок мочи без изменений.

В январе 2019 г. состояние пациента осложнилось развитием двусторонней полисегментарной пневмонии с формированием дыхательной недостаточности, потребовавшей инвазивной вентиляции легких. При посеве бронхоальвеолярного лаважа был получен рост *Acinetobacter baumannii* 10^2 , *Candida albicans* 10^2 , *Enterococcus faecalis* 10^3 (материал был взят на фоне продолжающейся многокомпонентной антибактериальной терапии). Несмотря на проводимую антибактериальную терапию, у пациента развилась полиорганная недостаточность, которая привела к летальному исходу.

Пациент 2

Пациент 2, мужчина 49 лет, в анамнезе хроническая обструктивная болезнь легких, подагра, неалкогольная жировая болезнь печени. В начале января 2023 г. развилось повышение температуры тела до 39°C , при обследовании выявлены повышение СОЭ до 35 мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) до 155 (норма $0-5$) мг/л, протеинурия до 3 г/л, эритроцитурия сплошь в п/зр без нарушения функции почек (уровень креатинина 109 мкмоль/л, рСКФ 72 мл/мин/ $1,73$ м²), гидроторакс (по данным

эхокардиографии). Несмотря на отсутствие установленного очага инфекции, по месту жительства проведена антибиотикотерапия цефоперазоном сульбактамом, затем левофлоксацином, меропенемом и ванкомицином, после введения дексаметазона достигнута кратковременная нормализация температуры тела. Однако после выписки из стационара развился стойкий субфебрилитет ($37,6^\circ\text{C}$), в связи с чем проведен курс лечения доксициклином без эффекта. При обследовании в феврале-марте 2023 г. отмечено сохранение протеинурии до $3,54$ г/сут, эритроцитурии до 25 в п/зр, нарастание уровня креатинина до 137 мкмоль/л. При МСКТ органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии патологии не выявлено. В отсутствие морфологической верификации диагноза в марте 2023 г. начато лечение метилпреднизолоном в дозе 24 мг/сут, нефропротективная терапия периндоприлом 4 мг/сут, в результате чего достигнуто снижение протеинурии до 1 г/сут, уровня креатинина до 106 мкмоль/л. Однако после снижения дозы глюкокортикоидов (ГК) развился нефротический синдром, в связи с чем в августе 2023 г. пациент был впервые госпитализирован в клинику им. Е.М. Тареева.

При дообследовании в стационаре данных за инфекционные заболевания, включая инфекционный эндокардит, не получено. Серологические маркеры СКВ, АФС не выявлены. 16.08.2023 г. выполнена биопсия почки, которая оказалась малоинформативной в связи с практическим полным отсутствием коркового слоя ткани почки в материале для световой микроскопии (был представлен один клубочек с выраженными артериальными изменениями, не подлежащий адекватной оценке). При имму-

нофлюоресцентном исследовании на свежемороженых срезах выявлена умеренная сегментарная мелкогранулярная экспрессия политипного иммуноглобулина G вдоль ГБМ. Таким образом, иммуноморфологическая картина наиболее соответствовала МН с сегментарным распределением иммунных комплексов. Титр анти-PLA2R составил менее 1:10. В связи с отказом пациента от выполнения повторной биопсии почки было принято решение о модификации иммуносупрессивной терапии: к лечению добавлен циклоспорин с постепенным увеличением дозы до 250 мг/сут под контролем концентрации препарата. В результате лечения к сентябрю 2023 г. достигнут регресс нефротического синдрома: снижение протеинурии до 0,3 г/сут, нормализация уровней общего белка и альбумина в крови. В октябре и ноябре пациент анализы не контролировал. В декабре 2023 г. на фоне внебольничной пневмонии отмечено нарастание уровня креатинина до 185 мкмоль/л, эритроцитурия до 20 в п/зр. Был отменен циклоспорин, проведен курс антибиотикотерапии с эффектом, однако уровень креатинина в январе 2024 г. повысился до 247 мкмоль/л. При повторной госпитализации в Клинику в феврале 2024 г. ввиду нарастания уровня креатинина до 411 мкмоль/л констатировано быстропрогрессирующее течение почечного процесса. Дополнительно исследованы АНЦА. С учетом повышения уровня МПО-АНЦА до 52 ед/мл (норма 0-20) высказано предположение о развитии АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита, однако провести морфологическую верификацию диагноза не удалось в связи с развитием пароксизма фибрилляции предсердий (ФП) и застоя по малому кругу. Была скорректирована иммуносупрессивная терапия: проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 1500 мг) с последующим переходом на прием преднизолона внутрь в дозе 30 мг/сут, выполнено две инфузии циклофосфамида по 400 мг. Лечение осложнилось развитием пароксизма ФП, который был купирован введением амиодарона, а также стероидного сахарного диабета, в связи с чем была инициирована инсулинотерапия. В результате проводимой терапии уровень креатинина снизился с 411 до 232 мкмоль/л, протеинурия с 15,8 до 8,8 г/сут, нормализовался уровень СРБ. Уровень МПО-АНЦА снизился до 32,1 (норма 0-20) Ед/мл к апрелю 2024 г. Для профилактики инфекции *P. jirovecii* к лечению добавлен сульфаметоксазол + триметоприм в дозе 480 мг/сут. В последующие месяцы продолжены в/в инфузии циклофосфамида в дозе от 400 до 1200 мг с интервалом 2-6 нед. с постепенным снижением дозы преднизолона. Проводимая терапия осложнилась развитием пароксизмов ФП в апреле, мае и июне 2024 г., купированных амиодароном, нескольких эпизодов инфекции дыхательных путей, потребовавших увеличения интервала между введениями циклофосфамида, а также геморрагического кровотечения, приведшего к постгеморрагической

анемии тяжелой степени в мае и июне 2024 г. В качестве возможных причин, способствующих снижению эффективности терапии, следует отметить низкую приверженность пациента к лечению, отказ от своевременных визитов к врачу и выполнения повторной биопсии почки.

К сентябрю 2024 г. суммарно введено 3600 мг циклофосфамида, доза преднизолона составляла 15 мг/сут. Сохранялось сочетание нефротического и острого нефритического синдромов: протеинурия до 13,7 г/сут (альбуминурия 8,7 г/сут), гипоальбуминемия 32 г/л, гиперхолестеринемия 8,9 ммоль/л, эритроцитурия до 25-30 в п/зр, повышение уровня креатинина до 283 мкмоль/л; также наблюдалась анемия (гемоглобин 96 г/л) и повышение СРБ до 72 мг/л. Сохранялся повышенный уровень МПО-АНЦА – 30 (норма 0-20) Ед/мл. При МСКТ от 21.09.2024 г. отмечены признаки интерстициального заболевания легких: в субплевральных отделах обоих легких, больше справа, определялись ретикулярные изменения и мелкие плотные очаги. 07.10.24 г. выполнена повторная биопсия почки. При светооптическом исследовании (корковый и мозговой слои ткани почки, 10 клубочков) выявлен диффузный гломерулонефрит с фиброзно-клеточными (2/10) (рис. 2а) и фиброзными (5/10) полулуниями и неспецифическими критериями хронизации, такими как глобальный (2/10) и сегментарный (5/10) гломерулосклероз, умеренный артериосклероз и незначительный артериолосклероз, выраженные интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (50-55%). При окраске трихромом по Массону обращали на себя внимание рассеянные эпимембранозные фуксинофильные депозиты (рис. 2б). При иммунофлюоресцентном исследовании на свежемороженых срезах выявлена умеренная диффузная преимущественно сегментарная мелкогранулярная экспрессия политипного иммуноглобулина G вдоль ГБМ (рис. 3). Таким образом, имела место морфологическая картина диффузного склерозирующего и некротизирующего гломерулонефрита, которая с учетом клинических данных (гиперпродукция антител к МПО) наиболее характерна для АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита (Гистопатологическая классификация, 2010: смешанный класс [9]). Иммуноморфологические данные не позволяли исключить сопутствующее иммунокомплексное поражение (МН; вероятно, анти-МПО мембранозная нефропатия/ анти-МПО МН-подобные депозиты).

Принимая во внимание сохраняющуюся активность заболевания, а также нежелательные явления, ассоциированные с терапией (сахарный диабет, пароксизмы ФП, рецидивирующие инфекции дыхательных путей, анемия), принято решение о проведении индукционной терапии ритуксимабом в дозе 1 г в/в №2 с интервалом 2 нед. со стандартной премедикацией метилпреднизолоном, парацетамолом

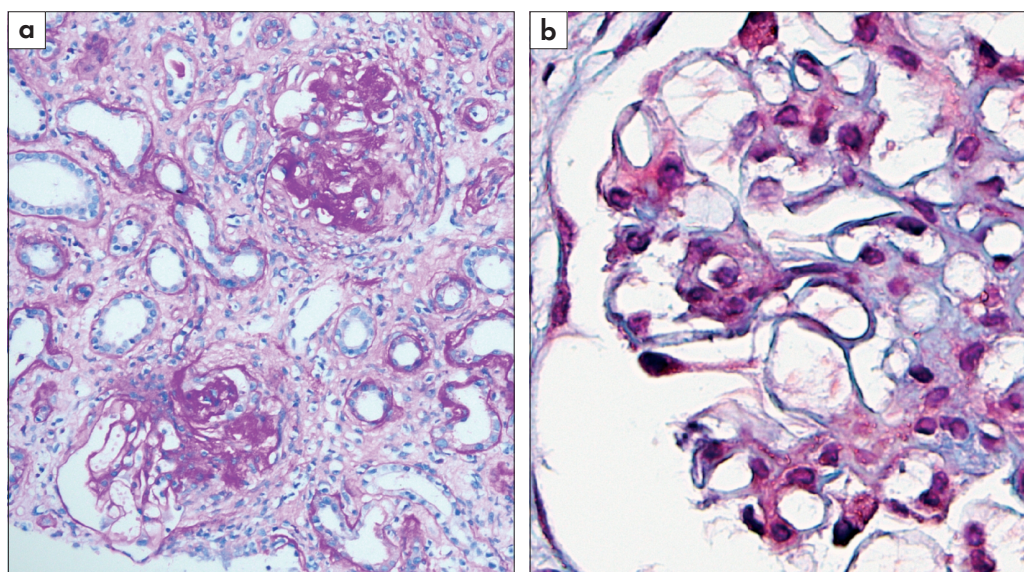


Рис. 2. Световая микроскопия: а) Сегментарные фиброцеллюлярные полулуния; окраска PAS, x100.
б) Эпимембранозные фуксинофильные депозиты; окраска трихромом по Массону, x400.

Fig. 2. Light microscopy: а) Segmental fibrocellular crescents; PAS staining, x100.
б) Epimembranous fuchsinophilic deposits; Masson trichrome staining, x400.

и хлоропирамином. От увеличения дозы ГК было решено воздержаться. Продолжена профилактическая терапия сульфаметоксазолом + триметопримом (480 мг/сут), препаратами кальция и витамина D, нефро- и кардиопротективной, антиаритмической, диуретической терапией. Индукционную терапию пациент перенес удовлетворительно. В дальнейшем пациент продолжил наблюдение по месту жительства; по данным от февраля 2025 г. уровень креатинина

составил 239 мкмоль/л, общего белка 62 г/л, СРБ 0,1 мг/л; анализы мочи не контролировал.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют два случая МПО-АНЦА-позитивного МПА с морфологически верифицированной анти-PLA2R-негативной МН.

К настоящему времени в литературе описано несколько отдельных случаев и серий наблюдений подобного редкого варианта поражения почек у пациентов с ААВ. Так, в 1997 г. W.Y. Tse и соавт. обобщили данные 10 пациентов, у 9 из которых признаки некротизирующего гломерулонефрита и МН были выявлены при морфологическом исследовании уже на момент манифестации заболевания (у оставшегося пациента признаки васкулита обнаружили при повторной нефробиопсии через 5 лет) [3]. У четырех пациентов первым клиническим проявлением был нефротический синдром, который у двух из них сочетался с нарушением функции почек. АНЦА были выявлены только у четырех пациентов (среди них у 50% АНЦА с перинуклеарным типом свечения, который наиболее характерен для антител к миелопероксидазе). В нашей работе у обоих пациентов наблюдалась сходная динамика развития почечного процесса: формирование нефротического синдрома с последующим присоединением острого/быстро прогрессирующего нефритического синдрома, однако у первого пациента этому предшествовал эпизод острого нефритического синдрома в дебюте заболевания, разрешившийся в результате лечения

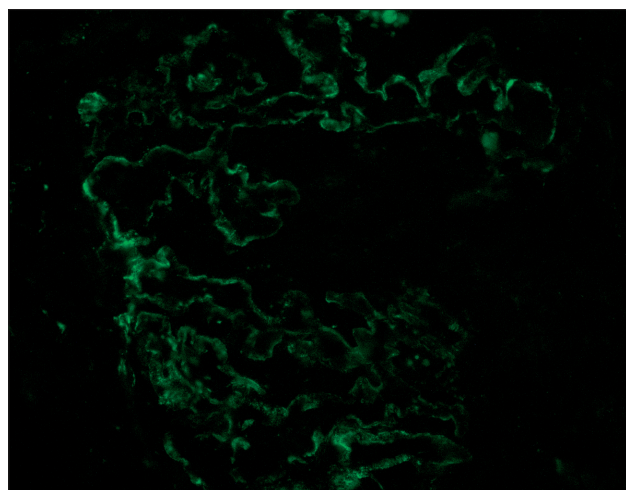


Рис. 3. Иммунофлуоресцентное исследование на свежемороженых срезах.
Мелкогранулярная экспрессия иммуноглобулина G (IgG) вдоль гломерулярных базальных мембран; x400.

Fig. 3. Immunofluorescence on frozen sections.
Fine granular expression of immunoglobulin G (IgG) along the glomerular basement membranes; x400.

ритуксимабом и ГК. Несмотря на то, что в обоих случаях вклад в развитие почечной дисфункции могло вносить назначение ингибиторов кальциневрина, следует отметить, что концентрация препарата оставалась в пределах терапевтического диапазона, а нарастание уровня креатинина на фоне персистирующего нефротического синдрома в обоих случаях сопровождалось нарастанием эритроцитурии и уровня лабораторных маркеров системного воспаления. Кроме того, функция почек частично восстановилась после усиления иммуносупрессивной терапии (назначения циклофосфамида и увеличения дозы ГК). Это позволяет обсуждать гипотезу о трансформации поражения почек, в пользу которой также свидетельствуют результаты повторной нефробиопсии у Пациента 2, выявившей сочетание некротизирующего ЭКГН и МН. У Пациента 1 в биоптате характерные для ААВ проявления отсутствовали, однако на момент биопсии ведущим в клинической картине был нефротический синдром без значимого снижения азотовыделительной функции почек.

У обоих пациентов были выявлены МПО-АНЦА, а анти-PLA2R отсутствовали, что в целом согласуется с данными литературы о более высокой частоте обнаружения МПО-АНЦА при сочетании ААВ и МН [10-12].

Возможность участия МПО в патогенезе МН установлена давно. Еще в 1987 г. в экспериментальной модели гломерулонефрита была показана способность МПО – катионного белка, вырабатываемого нейтрофилами, связываться с анионами ГБМ и накапливаться в субэпителиальном пространстве в качестве «имплантированного» антигена [13, 14]. В то же время, патогенетическая основа формирования нетипичного для ААВ варианта гломерулонефрита была продемонстрирована только в 2017 г. в работе S. Manabe и соавт. [15], представивших клиническое наблюдение 19-летнего пациента, у которого заболевание манифестировало протеинурией, гематурией, умеренным снижением рСКФ и повышением титра МПО-АНЦА. Светооптическое исследование нефробиоптата выявило картину МН и фиброзных полулуний, а при электронной микроскопии были обнаружены субэпителиальные и мезангиальные электронно-плотные депозиты и утолщение ГБМ. Лечение ГК привело к ремиссии заболевания, однако через 5 лет у пациента развился почечно-легочный синдром, а при повторной биопсии была получена картина ЭКГН без гистологических признаков МН. В первом биоптате авторами были продемонстрированы депозиты МПО и иммуноглобулина G вдоль ГБМ и в мезангии и их колокализация. Во втором биоптате депозиты МПО отсутствовали. На основании этих находок авторы высказали предположение о том, что различия в клинико-морфологических проявлениях ААВ у пациента зависели от активности заболевания, которая определялась особенностями взаимодействия МПО и МПО-АНЦА, направленных против различных эпитопов

МПО. В случае продукции МПО-АНЦА, способных при связывании с определенными эпитопами МПО подавлять ее ферментативную активность (но не активировать нейтрофилы), по-видимому, могут формироваться стабильные иммунные комплексы, накопление которых в субэпителиальном пространстве запускает патогенез МН, но не приводит к массивному повреждению ткани почки [16, 17]. В то время как выработка АНЦА, направленных против других эпитопов МПО, напротив, способна запустить другой механизм повреждения клубочка с развитием характерного для ААВ ЭКГН. Ограничением данной работы является отсутствие ИГХ/ИФ исследования с антителами к МПО и ультраструктурной оценки (электронная микроскопия) нефробиоптатов.

Аналогичную картину экспрессии МПО и иммуноглобулина G вдоль ГБМ (и их колокализацию) у пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом отмечали и другие авторы [18]. В 2024 г. K. Tominaga и соавт. описали серию из 7 случаев МН, ассоциированной с МПО-АНЦА, у которых была выявлена депозиция МПО методом протеомного анализа (с использованием лазерной микродиссекции и жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией) с последующей демонстрацией экспрессии МПО вдоль ГБМ иммуногистохимическим и иммунофлюоресцентными методами и колокализации МПО и иммуноглобулина G методом конфокальной микроскопии [6]. По сравнению с группой пациентов с МПО-АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом пациенты с МН, ассоциированной с МПО-АНЦА, характеризовались более высокими показателями протеинурии, доли фиброзных полулуний и более низким уровнем МПО-АНЦА в циркуляции. В то же время, рСКФ и уровень протеинурии в этой группе были ниже, чем у пяти пациентов с первичной анти-PLA2R-позитивной МН. В целом, по данным различных серий наблюдений, для МН, ассоциированной с МПО-АНЦА, характерно сочетание нефротического синдрома (или протеинурии нефротического уровня) с острым нефритическим синдромом или острым повреждением почек [6, 10].

В настоящее время персонализированный подход к лечению пациентов с МН, ассоциированной с МПО-АНЦА, не разработан. В литературе описаны попытки назначения ГК в режиме монотерапии или чаще в сочетании цитостатиками (циклофосфамидом, азатиоприном, мизорибиним, ритуксимабом), а также сеансами плазмообмена. С нашей точки зрения, принимая во внимание агрессивный характер течения почечного процесса, возможность развития жизнеугрожающих внепочечных проявлений системного васкулита, наиболее целесообразно назначение терапии в соответствии с рекомендациями по лечению поражения почек при ААВ с ее коррекцией по мере трансформации клинического

течения [19]. При этом, как демонстрируют представленные нами наблюдения, следует учитывать высокие риски ассоциированных с терапией нежелательных явлений, прежде всего инфекционных.

Заключение

МН, ассоциированная с МПО-АНЦА – редкий вариант гломерулярного поражения в рамках ААВ,

который может предшествовать классическому экстракапиллярному гломерулонефриту или развиваться одновременно с ним и проявляться сочетанием нефротического и острого или быстро прогрессирующего нефритического синдромов. Комбинированная иммуносупрессивная терапия позволяет добиться полной или частичной ремиссии, однако сопряжена с рисками инфекционных осложнений и иных нежелательных явлений.

Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Funding source:

The study was performed without external funding.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

Б.Н.М. – разработка концепции и дизайна научной работы, сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка обзора литературы, составление и редактирование текста рукописи, координация работы. С.Д.В. – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, подготовка иллюстраций, консультирование по вопросам патоморфологии, редактирование текста рукописи. С.Е.С. – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, консультирование по вопросам патоморфологии, редактирование текста рукописи. К.Т.С. – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи. Н.П.И. – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи. К.Е.С. – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

B.N.M. – general concept, study design, data collection, data analysis and interpretation, literature review, editing the manuscript, overall coordination. S.D.V. – concept discussion, data analysis and interpretation, illustrations preparation, kidney pathology processing and interpretation, editing the manuscript. S.E.S. – concept discussion, data analysis and interpretation, illustrations preparation, kidney pathology discussion, editing the manuscript. K.T.S. – concept discussion, data analysis and interpretation, editing the manuscript. N.P.I. – concept discussion, data analysis and interpretation, editing the manuscript. K.E.S. – concept discussion, data analysis and interpretation, editing the manuscript, approval of the final version.

Информация об авторах:

Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, доц. кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <http://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, e-mail: nmbulanov@gmail.com

Стариков Дмитрий Валерьевич – врач-патологоанатом, государственное бюджетное учреждение «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», <http://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, проф. кафедры нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, врач патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Кадоркина Татьяна Сергеевна – зав. отделением «Искусственная почка» Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: kadorkina_t_s@staff.sechenov.ru

Новиков Павел Игоревич – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <http://orcid.org/0000-0003-0148-5655>; e-mail: novikov-pavel@mail.ru

Камышова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <http://orcid.org/0000-0002-1823-0125>, e-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru

Author's information:

Nikolay Bulanov, <http://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, e-mail: nmbulanov@gmail.com

Dmitrii Starikov, <http://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Ekaterina Stolyarevich, <http://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Tatyana Kadorkina, e-mail: kadorkina_t_s@staff.sechenov.ru

Pavel Novikov, <http://orcid.org/0000-0003-0148-5655>; e-mail: novikov-pavel@mail.ru

Elena Kamyshova, <http://orcid.org/0000-0002-1823-0125>, e-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru

Список литературы

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. DOI: 10.1002/art.37715
2. Alsharhan L, Beck LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):440-453. DOI: 10.1053/J.AJKD.2020.10.009
3. Tse WY, Honvie AJ, Adu D et al. Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy: a report of 10 cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(5):1017-1027. DOI: 10.1093/NDT/12.5.1017
4. Yoshida S, Hanai S, Nakagomi D et al. Membranous Nephropathy with Proteinase 3-ANCA-associated Vasculitis Successfully Treated with Rituximab. *Intern Med.* 2021;60(1):145-150. DOI: 10.2169/INTERNALMEDICINE.4752-20
5. Collister D, Sathianathan C, Ryz K et al. ANCA Associated Vasculitis Secondary to Levamisole-Adulterated Cocaine with Associated Membranous Nephropathy: A Case Series. *Am J Nephrol.* 2017;45(3):209-216. DOI: 10.1159/000456553
6. Tominaga K, Toda E, Takeuchi K et al. Myeloperoxidase-Associated Membranous Nephropathy in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2024;9(7):2240-2249. DOI: 10.1016/J.EKIR.2024.04.041
7. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):321-326. DOI: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221796
8. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG et al. The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *BMJ Case Rep.* Published online October 23, 2013. DOI: 10.1136/bcr-2013-201554
9. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628-1636. DOI: 10.1681/ASN.2010050477
10. Nasr SH, Said SM, Valeri AM et al. Membranous glomerulonephritis with ANCA-associated necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):299-308. DOI: 10.2215/CJN.04060808
11. Barrett CMF, Troxell ML, Larse CP, Houghton DC. Membranous glomerulonephritis with crescents. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(5):963-971. DOI: 10.1007/S11255-013-0593-X
12. Zou R, Liu G, Cui Z et al. Clinical and Immunologic Characteristics of Patients With ANCA-Associated Glomerulonephritis Combined With Membranous Nephropathy: A Retrospective Cohort Study in a Single Chinese Center. *Medicine.* 2015;94(37). DOI: 10.1097/MD.0000000000001472
13. Couser WG, Johnson RJ. What is myeloperoxidase doing in ANCA-associated glomerulonephritis? *Kidney Int.* 2015;88(5):938-940. DOI: 10.1038/KI.2015.259
14. Johnson RJ, Couser WG, Chi EY et al. New mechanism for glomerular injury. Myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. *J Clin Invest.* 1987;79(5):1379-1387. DOI: 10.1172/JCI112965
15. Manabe S, Hatano M, Nakano M, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody causes different renal diseases by immune-complex formation and pauci-immune mechanism: A case report. *Pathol Int.* 2017;67(8):419-424. DOI: 10.1111/pin.12545
16. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest.* 2013;123(4):1773-1783. DOI: 10.1172/JCI65292
17. Zhang AH, Chen M, Gao Y et al. Inhibition of oxidation activity of myeloperoxidase (MPO) by propylthiouracil (PTU) and anti-MPO antibodies from patients with PTU-induced vasculitis. *Clin Immunol.* 2007;122(2):187-193. DOI: 10.1016/J.CLIM.2006.09.011
18. Hanamura K, Tojo A, Kinugasa S et al. Detection of myeloperoxidase in membranous nephropathy-like deposits in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Hum Pathol.* 2011;42(5):649-658. DOI: 10.1016/J.HUMPATH.2010.08.020
19. Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению васкулита, ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). Перевод на русский язык Н.М. Буланова под редакцией Е.В. Захаровой. *Нефрология и диализ.* 2024;26(4):397-434. DOI: 10.28996/2618-9801-2024-4-397-434

Дата получения статьи: 24.03.2025

Дата принятия к печати: 02.06.2025

Submitted: 24.03.2025

Accepted: 02.06.2025

Лекарственно-индуцированная миопатия с острым почечным повреждением (Клиническое наблюдение)

Е.В. Григорьева, Т.П. Жохова, И.А. Кондрашова

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация

Для цитирования: Григорьева Е.В., Жохова Т.П., Кондрашова И.А. Лекарственно-индуцированная миопатия с острым почечным повреждением (Клиническое наблюдение). Нефрология и диализ. 2025. 27(2):201-208. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-201-208

Drug-induced myopathy with acute kidney injury (A case report)

E.V. Grigoryeva, T.P. Zhokhova, I.A. Kondrashova

**V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,
112, Bolshaya Kazachya str., 410012, Saratov, Russian Federation**

For citation: Grigoryeva E.V., Zhokhova T.P., Kondrashova I.A. Drug-induced myopathy with acute kidney injury (A case report). Nephrology and Dialysis. 2025. 27(2):201-208. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-201-208

Резюме

Статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС) – одни из наиболее частых побочных эффектов статинов. В зависимости от степени выраженности клинических проявлений повреждения мышечной ткани и уровня креатинфосфокиназы (КФК) выделяют: миалгию, миопатию, миозит, мионекроз и рабдомиолиз. Рабдомиолиз – это наиболее тяжелый и редкий побочный эффект статинов, характеризующийся нетравматическим некрозом мышц с клиническими проявлениями в виде миалгии, повышения КФК, миоглобинемии, миоглобинурии, а в некоторых случаях развитием острого почечного повреждения (ОПП). Механизмы САМС до конца неизвестны, однако выявлен ряд факторов, способствующих их возникновению, одним из которых является лекарственное взаимодействие между статинами и средствами, метаболизирующимися с помощью изоферментов цитохрома P450. В статье представлен клинический случай лекарственно-индуцированной миопатии у пациента с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), которой получал терапию аторвастатином и циклоспорином. Пациент Н., 67 лет, июль 2023 г. – развернутый нефротический синдром (НС), креатинин крови 100 мкмоль/л, по данным нефробиопсии – ФСГС, был исключен его вторичный генез, назначалась терапия: преднизолоном 80 мг, симvastатином 40 мг, периндоприлом 2,5 мг в сутки. Через 2 месяца – ремиссия нефрита. Доза преднизолона постепенно снижалась, в июне 2024 г. – 12,5 мг/сут., на этом фоне отмечалось нарастание выраженности протеинурии и развитие острого ИМ. Проводилось лечение ИМ согласно клиническим рекомендациям, был назначен аторвастатин 80 мг/сут., увеличена доза преднизолона до 20 мг/сут. Спустя месяц – НС, выполнялась пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК), увеличена доза преднизолона до 45 мг/сут. – без эффекта. К лечению был добавлен циклоспорин 200 мг/сут. На этом фоне отмечалось нарастание креатинина крови до 300 мкмоль/л, что трактовалось как проявление циклоспориновой токсичности, доза препарата была уменьшена в два

Адрес для переписки: Григорьева Елена Вячеславовна
e-mail: lek133@yandex.ru

Corresponding author: Elena V. Grigoryeva
e-mail: lek133@yandex.ru

https://orcid.org/0000-0001-6064-560X

раза, однако появилась и стала нарастать мышечная слабость до уровня пареза во всех конечностях, наблюдалось повышение уровня КФК и миоглобина в крови. Пациенту была исключена патология центральной и периферической нервной системы, развившееся состояние расценено как миопатия тяжелой степени на фоне сочетанного назначения аторвастатина и циклоспорина. После отмены препаратов отмечалось восстановление мышечной силы, нормализовались КФК, миоглобин, креатинин крови. На фоне продолженной монотерапии ГК достигнута ремиссия нефрита. С целью преодоления стероид-зависимости и поддержания ремиссии планируется назначение ритуксимаба, с целью коррекции нарушения липидного обмена – инклисирана.

Ключевые слова: аторвастатин, циклоспорин, миопатия, рабдомиолиз, острое почечное повреждение, гломерулонефрит, инфаркт миокарда

Abstract

Statin-associated muscle symptoms (SAMS) are among the most common side effects of statin therapy. Depending on the severity of muscle damage and the level of creatine phosphokinase (CPK), SAMS can be classified as myalgia, myopathy, myositis, myonecrosis or rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis is a rare but severe adverse effect, characterized by non-traumatic muscle necrosis, clinically manifested by myalgia, myoglobinemia, myoglobinuria and, in some cases, by occurrence of acute kidney injury (AKI). While the mechanisms underlying SAMS are not fully understood, several risk factors have been identified – notably, drug interactions between statins and other medications metabolized by cytochrome P450 isoenzymes. This article presents a clinical case of drug-induced myopathy in a patient with focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and recent myocardial infarction (MI) who was treated with atorvastatin and cyclosporine. In July of 2023, a 67-year-old patient N., presented with full-blown nephrotic syndrome (NS), serum creatinine 100 $\mu\text{mol/L}$. Renal biopsy confirmed the diagnosis of FSGS. Secondary causes were ruled out, and the patient was started on prednisolone 80 mg/day, simvastatin 40 mg/day, and perindopril 2.5 mg/day. After two months, remission of the nephritis was achieved, and prednisolone was gradually tapered; by June of 2024, the dose was decreased to 12.5 mg/day. At this point a rise of proteinuria was observed, followed by the development of acute MI. Treatment was provided according to the clinical guidelines, including the initiation of atorvastatin 80 mg/day and an increase of prednisone in to 20 mg/day. One month later, the nephrotic syndrome relapsed. Pulse glucocorticoids (GC) therapy was administered, and prednisolone dose was increased to 45 mg/day, but without effect. Cyclosporine 200 mg/day was added. During this period, serum creatinine rose to 300 $\mu\text{mol/L}$, initially interpreted as a manifestation of cyclosporine toxicity, prompting a 50% was reduction. However, the patient subsequently developed progressive muscle weakness, leading to paresis in all extremities, along with marked elevation in CPK and serum myoglobin. Neurological causes were ruled out, and the was diagnosed as severe myopathy associated with combined use of atorvastatin and cyclosporine. Following discontinuation of these drugs, the patient's muscle strength improved, and serum CPK, myoglobin and creatinine levels normalized. Continued steroid monotherapy resulted in nephritis remission. To overcome steroid dependence and maintain remission, the initiation of rituximab is planned. To address the patient's lipid metabolism disorders, the used of PCSK9 inhibitors is being considered.

Key words: atorvastatin, cyclosporine, myopathy, rhabdomyolysis, acute kidney injury, glomerulonephritis, myocardial infarction

Введение

Статины – это гипوليлипидемические средства, ингибирующие 3-гидроксигидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу – фермент, участвующий в синтезе холестерина в печени [1]. Статины широко применяются для коррекции гиперхолестеринемии, а также первичной и вторичной профилактики атеросклероза [2]. По данным на 2020 г., в РФ частота приема статинов в общей популяции составляла 3,3%, среди лиц старше 45 лет – 5,5%, среди лиц в возрасте от 55 до 64 лет – 8,1 % [3].

Одним из побочных эффектов статинов являются статин-ассоциированные мышечные симптомы (САМС). В зависимости от степени выраженности клинических проявлений повреждения мышечной

ткани и уровня КФК выделяют: миалгию, миопатию, миозит, мионекроз и рабдомиолиз – самую тяжёлую и редкую форму [4]. Статин-ассоциированный рабдомиолиз характеризуется некрозом мышц, сопровождаемого мышечной слабостью, миалгией, повышением уровней КФК и миоглобина в крови, миоглобинурией, а также способного привести к развитию ОПП [5]. При мета-анализе исследований, в которых участвовало 129000 пациентов, получавших статины, было выявлено, что частота встречаемости миопатий составила <1/1000 человек [6]. При этом частота рабдомиолиза, по оценкам экспертов, составляет 1-3 случая/100000 пациенто-лет [7]. Механизм САМС до конца неизвестен, однако существуют версии о роли снижения убихинона (ко-энзима Q), образующегося в процессе метаболизма

мевалоната с участием ГМГ-КоА-редуктазы, в его возникновении [8]. Существует ряд предикторов развития САМС: возраст старше 80 лет, женский пол, высокая дозировка статинов, наличие поражения почек или печени, гипотиреоз, обширные травмы и операции в анамнезе, употребление клюквы и грейпфрута в больших количествах, алкоголизм, нервно-мышечные заболевания, а также полиморфизм изоферментов цитохрома P450 или белков – переносчиков лекарств [7, 9].

Циклоспорин — это иммуносупрессант, специфически и обратимо ингибирующий G0 и G1 фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, особенно Т-хелперов, а также подавляющий образование и выход из клеток интерлейкина-2 и его связывание со специфическими рецепторами [10]. Циклоспорин активно используется для лечения многих аутоиммунных заболеваний (гломерулонефрита, псориаза, ревматических заболеваний и др.), также применяется в трансплантологии [11–13].

Лекарственное взаимодействие статинов с другими лекарственными средствами обусловлено общностью их метаболизма. Так, метаболизм аторвастатина осуществляется с помощью изофермента CYP3A4 [14], при этом циклоспорин способен ингибировать CYP3A4, что в свою очередь ведёт к снижению клиренса аторвастатина и повышению его токсичности [15].

Клиническое наблюдение

Пациент Н., мужчина, 67 лет. Из анамнеза известно, что рос и развивался в соответствии возрасту, служил в ВС РФ, регулярно проходил медицинские осмотры, данных за патологию почек не было. С 30 лет страдает посттравматическим хроническим остеомиелитом правой большеберцовой кости, по поводу чего неоднократно проводились некротомии, в последние 7 лет – ремиссия. Июль 2023 г. – нефротический синдром (альбумин 22 г/л, суточная протеинурия 3,2 г, холестерин 12 ммоль/л), креатинин крови 100 мкмоль/л. Учитывая наличие хронического остеомиелита в анамнезе, был выставлен предварительный диагноз: “Вторичный амилоидоз с поражением почек”, 14.08.2023 г. выполнялась нефробиопсия, препарат был отправлен в ГКБ № 52 г. Москвы. Выполнялась световая микроскопия, проведены окраски: гематоксиллин-эозин, ШИК-реакция, трихром по Массону. В препарате 11 клубочков, склерозированных нет. Клубочки значительно увеличены в размерах, без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности. В одном из них небольшой участок сегментарного склероза капиллярных петель. Небольшой диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие 10–15% почечной паренхимы. Артерии и артериолы – без особенностей, окраска Конго красным – негативно. Иммунофлюоресценция: IgG,

IgA, IgM, C3, C1q, фибрин, Каппа, Лямбда – нет. Заключение: ФСГС. В ходе обследования был исключен его вторичный генез, назначена терапия: преднизолон 80 мг, симvastатин 40 мг, периндоприл 2,5 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, омега-3 20 мг в сутки. Через 2 месяца – ремиссия нефрита. Доза преднизолона постепенно снижалась, в июне 2024 г. – 12,5 мг/сут., остальная терапия была без изменений.

Ухудшение состояния 16.06.2024 г. – развитие клиники острой ишемии миокарда. Пациент был госпитализирован с диагнозом “Острый ИМ без подъема сегмента ST”. Лабораторные данные: тропонин – положительный, протеинурия в общем анализе мочи 2,7 г/л, остальные показатели в пределах референсных значений. Выполнялась коронарография: правый доминантный тип кровообращения миокарда. Атеросклеротическое поражение левой и правой коронарных артерий в сочетании с кальцинозом. ТанDEMный стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) 60 и 90%. Протяженный стеноз среднего сегмента ПНА с максимальным стенозированием до 95%. Стеноз дистального сегмента ОА 70%. Стеноз дистального сегмента ПКА в области бифуркации 40%. Артерией, ответственной за ишемические проявления, признана ПНА. Выполнялись баллонная ангиопластика и стентирование ПНА, также назначались эноксапарин натрия 2 мл п/к (в течение 3 дней), тикагрелор 180 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, периндоприл 2 мг, омега-3 20 мг, аторвастатин 80 мг в сутки. Пациент был осмотрен нефрологом, в связи с нарастанием выраженности протеинурии доза преднизолона была увеличена до 20 мг/сут. 26.06.24 г. пациент был выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями продолжить проводимую терапию. В июле 2024 г. появились отеки ног, при контроле анализов 27.07.2024 г. суточная протеинурия 10,0 г, альбумин 18,7 г/л, холестерин 10,5 ммоль/л, креатинин 129 мкмоль/л; признаки гиперкоагуляции (фибриноген 8,47 г/л, АЧТВ 19,4 сек), 01.08.2024 г. был госпитализирован в нефрологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова. Кожные покровы нормальной окраски и влажности, в области медиальной лодыжки на правой голени пигментация и рубцы после некротомии, отделяемого нет, артериальное давление 120 и 70 мм рт. ст., пульс 72 в мин., лимфатические узлы не пальпируются. ЧДД 17 в минуту, дыхание везикулярное над всеми полями лёгких. Стул ежедневный, оформленный, нормальной окраски. Учитывая возраст пациента, повторно проводился онкопоиск, убедительных данных за наличие новообразований не получено, колоноскопия не выполнялась по тяжести состояния. В связи со стероид-чувствительным вариантом ФСГС проводилась пульс-терапия метил-преднизолоном по 500 мг №3, увеличена доза перорального преднизолона до 45 мг/сут.,

Таблица 1 | Table 1

Динамика лабораторных показателей
The course of changes in laboratory parameters

Параметр, норма, ед. измерения	19.09.24	24.09.24	03.10.24
КФК, 26-174 ед/л	823,3	319,7	29
КФК-МВ, <24 ед/л	23	24,6	22,2
Миоглобин, 12-92 нг/мл	250	198	35
АСТ, 5-40 ед/л	41,4	40,2	38,3
АЛТ, 5-40 ед/л	109,9	84	54,6
Мочевина, 2,5-8,3 ммоль/л	36,6	18,7	13,5
Мочевая кислота, 140-360 мкмоль/л	702	544	492
Креатинин, 44-124 мкмоль/л	305,7	166,5	141,8
Калий, 3,5-5,5 ммоль/л	4,4	4,9	4,67
Натрий, 135-148 ммоль/л	131,6	137,4	139,2
Кальций, 1,13-1,3 ммоль/л	1,1	1,1	0,85
Общий белок, 66-88 г/л	45,5	43,9	39,6
Альбумин, 35-50 г/л	25,7	22,4	21,8
Суточная протеинурия, г/сут	6,2	6,2	13

назначались: эноксапарин натрия 4000 анти-ХА МЕ/сут., фуросемид 80 мг/сут., остальная терапия оставлена в прежнем объеме. В течение следующих трех недель сохранялся тяжелый нефротический синдром, выполнялись трансфузии плазмы № 20, креатинин крови 82 мкмоль/л. С 21.08.24 г. был назначен циклоспорин 200 мг/сут. На 8 сутки отмечалось повышение креатинина до 300 мкмоль/л, мочевины до 36 ммоль/л, мочевой кислоты крови до 636,4 мкмоль/л, расцененное как ОПП 2 стадии, предположительно в результате циклоспориновой токсичности, однако уровень циклоспорина в крови – 114,3-134,7 нг/мл. Доза циклоспорина была уменьшена до 100 мг/сут., креатинин снизился до 212 мкмоль/л, мочевина до 26 ммоль/л, мочевая кислота до 596 мкмоль/л. С 09.09.24 г. пациент отметил появление слабости в мышцах верхних и нижних конечностей, выраженность которой нарастала, вплоть до резкого ограничения возможности самостоятельно передвигаться и одеваться. 16.09.24 был осмотрен неврологом, диагноз: миелопатия на грудном уровне, нижний парапарез; выполнялась МРТ головного мозга – данных за ОНМК не получено; компьютерная томография грудного отдела позвоночника – деструктивных изменений позвонков не выявлено. Диурез сохранен, адекватен, окраска мочи – соломенно-желтая. Выраженная мышечная слабость во всех конечностях: мышечная сила 1-2 балла. Данные лабораторных методов исследования: КФК – 823,3 ед/л, КФК-МВ – 23 ед/л, тропонин – 0,1 нг/мл (норма – менее 0,5 нг/мл), миоглобин – 250 нг/л, креатинин – 305,7 мкмоль/л, мочевина – 36,6 ммоль/л, мочевая кислота – 702 мкмоль/л, К – 4,38 ммоль/л, Na – 131,6 ммоль/л, Са ионизированный – 1,1 ммоль/л, АСТ – 41,4 ед/л, АЛТ – 109,9 ед/л, ОАМ – цвет мочи светло-желтый.

Таким образом у пациента отмечалось развитие тяжелой миопатии с ОПП, наиболее вероятно индуцированных совместным приемом аторвастатина и циклоспорина, препараты были отменены. На фоне этом фоне наблюдалась положительная лабораторная (табл. 1) и клиническая динамика: уменьшение выраженности мышечной слабости, мышечная сила – 3-4 балла во всех конечностях, восстановилась способность к самообслуживанию, однако сохранялось тяжелое обострение нефрита.

Пациенту планировалось проведение анти-В-клеточной терапии, с целью коррекции липидного обмена – введение инклизурана. Однако по техническим причинам препараты не были назначены, пациент продолжил принимать преднизолон 45 мг, фуросемид 80 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг, тикагрелор 90 мг, омега-3 20 мг, назначался аллопуринол 100 мг/сут. К ноябрю 2024 г. была отмечена положительная динамика – уменьшение отечного синдрома, снижение выраженности протеинурии (0,5 г/сут.), повышение альбумина и общего белка крови (32,5 г/л и 50,6 г/л, соответственно), нормализация креатинина (110 мкмоль/л), проводимая терапия была продолжена. При контрольном визите в январе 2025 г.: периферических отеков нет, общий белок 64 г/л, альбумин 42,7 г/л, холестерин 7,0 ммоль/л, креатинин 93,5 мкмоль/л, мочевая кислота крови 367 мкмоль/л, суточная протеинурия 0,1 г, доза преднизолона снижена до 25 мг/сут., остальная терапия оставлена в прежнем объеме. Планируется введение ритуксимаба.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует череду тесно взаимосвязанных неблагоприятных событий у пациента с первичным ФСГС с тяжелым НС. Течение нефрита в дебюте заболевания характеризовалось стероид-чувствительностью с быстрым достижением полной клинико-лабораторной ремиссии на фоне монотерапии ГК и стероид-зависимостью в дальнейшем – развитие обострения при попытке снижения дозы преднизолона менее 15 мг/сутки. На фоне разворачивающегося обострения ФСГС возникла острая ишемия миокарда, которая могла быть обусловлена несколькими механизмами: гиперкоагуляцией и высоким риском тромбообразования на фоне потери антитромбогенных факторов с мочой, эндотелиальной дисфункцией на фоне аутоиммунного воспаления, дислипидемией и др. [16]. Лечение ИМ проводилось согласно действующим

клиническим рекомендациям, включая увеличение дозы статинов до максимальной. Тяжелое обострение ФСГС было показанием для назначения высоких доз ГК из расчета 1 мг/кг (80 мг), однако учитывая ранний постинфарктный период, доза преднизолона была увеличена до 45 мг/сут., что, возможно, послужило причиной сохраняющегося жизнеугрожающего НС, в связи с чем к лечению был добавлен второй компонент иммуносупрессии – циклоспорин. Развившееся на этом фоне ОПП в первую очередь трактовалось как циклоспориновая токсичность и только при появлении клинических и лабораторных признаков повреждения мышц было распценено как проявление тяжелой статин-индуцированной миопатии, возможно с элементами рабдомиолиза.

Согласно данным Европейского проекта по стандартизации фенотипов (2014 г.), связанных со статинами, рабдомиолиз трактуется как повышение уровня КФК более чем в 10 раз от верхней границы нормы (ВГН) с признаками почечной недостаточности и мышечными симптомами или повышение уровня КФК более чем в 50 раз от верхней границы нормы [17]. Консенсусная Группа Европейского Общества по Атеросклерозу предлагает рассматривать САМС как рабдомиолиз при повышении КФК более 40 от ВГН, наличии мышечных симптомов и развитии почечной недостаточности или миоглобинурии [18]. Американская Национальная липидная ассоциация (NLA), критерии рабдомиолиза – повышение уровня КФК более чем в 10 раз от ВГН с признаками почечной недостаточности и мышечными симптомами [19]. Также все эксперты признают, что САМС могут протекать без повышения уровня КФК, и наоборот, повышение КФК может отмечаться при отсутствии мышечных симптомов. В связи с чем определения КФК полезны для количественной оценки САМС в клинических испытаниях, но менее полезны в клинической практике, где клинический диагноз САМС зависит в первую очередь от субъективной клинической оценки. По этим причинам КФК является недостаточно чувствительным биомаркером миопатии, вызванной статинами, но в настоящее время используется для оценки САМС из-за отсутствия других доступных специфических лабораторных тестов [18-23].

Таким образом, если рассматривать клинико-лабораторные проявления у нашего пациента, то уровень КФК на момент исследования был менее 5 норм, что не позволяет трактовать ситуацию как рабдомиолиз и соответствует диагнозу миопатия. Однако следует обратить внимание на следующее:

1. Тяжесть клинических проявлений миопатии – пациент не мог передвигаться без помощи посторонних, даже в пределах кровати, из-за выраженной мышечной слабости;
2. Уровень КФК был исследован на 25-е сутки со дня назначения циклоспорина и на 7-е сутки после развития клиники миопатии. Согласно литера-

турным данным пик концентрации КФК в 90% случаев приходится на 1-3 сутки, что, возможно, объясняет низкие показатели КФК в момент исследования и не исключает рабдомиолиз [24];

3. К моменту исследования КФК исходная доза циклоспорина (200 мг/сутки) была снижена в два раза в связи с развитием ОПП, пациент принимал в течение следующих 2-х недель 100 мг/сутки, что также может быть причиной низких значений КФК;
4. Подтверждением рабдомиолиза может быть не только повышение уровня КФК, но и выявлении миоглобинемии и/или миоглобинурии с развитием ОПП, что отмечалось у нашего пациента. Миоглобин – кислород-связывающий белок малого размера, содержащийся в скелетных и сердечной мышцах, уровень повышения миоглобина коррелирует с размером очага некроза [22, 23];
5. В представленном клиническом наблюдении могло быть несколько причин развития ОПП (тяжелый нефротический синдром, перенесенный ИМ и др.), однако они не приводили к его развитию до назначения циклоспорина. И сама роль циклоспорина в развитии ОПП возможна, но она не была решающей, так как при неоднократном исследовании концентрация циклоспорина в крови не превышала 134,7 нг/мл. В связи с чем, на наш взгляд, возможно трактовать ОПП как следствие, в том числе, рабдомиолиза;
6. В нашем наблюдении у пациента отмечалась выраженная мышечная слабость, но отсутствовали мышечные боли и значимое повышение КФК, что, возможно, обусловлено приемом высоких доз ГК. В литературе отсутствует описание клинических случаев статин-ассоциированного рабдомиолиза на фоне терапии ГК;
7. Верность предположения лекарственно-индуцированной миопатии и ОПП подтверждает обратное развитием симптомов на фоне отмены препаратов.

Таким образом, несмотря на отсутствие недостающего критерия рабдомиолиза – выраженное повышение КФК, однозначно нельзя исключить его развитие.

В рамках рассмотрения нашего клинического случая мы также изучили другие возможные причины развития САМС. Согласно данным литературы, риск развития САМС возрастает при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с фибратами, макролидными антибиотиками, азольными противогрибковыми и антиретровирусными препаратами, блокаторами кальциевых каналов и др., которые способны, также как циклоспорин, ингибировать СYP3A4, что приводит к повышению уровня и/или эффекта статинов (аторвастатин, симвастатин и ловастатин) и развитию нежелательных эффектов [15, 25, 26]

Флувастатин, розувастатин и питавастатин преимущественно метаболизируются изоферментом CYP2C9. Ингибиторами CYP2C9 являются амиодарон, флуконазол и сульфafenазол [27].

Кроме того, в патогенезе развития САМС и объяснении индивидуальных различий в переносимости статинов может играть роль генетический полиморфизм, связанный с метаболизмом и фармакокинетикой статинов. Ключевыми генами являются цитохромы P450; переносчики аденозинтрифосфат-связывающих кассет (ABC), в частности ABCB1 и ABCG2; органические анион-транспортеры (OAT): наиболее изученным является влияние гена SLCO1B1, который отвечает за активность OATP1B1 [19]. В связи с чем мутации генов, обуславливающие замедление метаболизма статинов, могут привести к повышению их концентрации в плазме крови и, следовательно, к более высокому риску побочных эффектов [28]. Полиморфизмы генов ферментов CYP могут влиять на тяжесть мышечной токсичности статинов, но связь между ними остается неопределенной [29, 30]. Семейство транспортеров ABC является efflux-транспортерами, отвечающими за экскрецию статинов из печени. На фармакокинетику и фармакодинамику статинов наибольшее влияние могут оказывать транспортеры ABCB1 и ABCG2. При нарушениях их функционирования, может наблюдаться увеличение экспозиции симvastатина, розувастатина и аторvastатина. Также было отмечено, что у носителей вариантов генотипа TT нуклеотида 1236T OP 4,5 регистрировалось повышение уровня КФК более 3 норм при применении статинов. ABCB1, ингибируется амиодароном, нифедипином, верапамилом, кларитромицином, эритромицином, циклоспорином, хлорпромазином, пропafenоном и некоторыми другими лекарственными веществами, что может способствовать повышению концентрации статинов в крови [26, 31].

OAT являются influx-транспортерами, отвечающими за захват и перенос статинов внутрь гепатоцитов. Генный полиморфизм семейства OAT может оказывать влияние на уровень и эффект статинов. Полиморфизмы в гене переносчика органических анионов SLCO1B1, по-видимому, являются одним

из основных генетических факторов риска развития статин-ассоциированной миопатии [32, 33]. Было показано, что SLCO1B1 играет важную роль в риске развития миопатии, вызванной симvastатином, после повышения уровня статина в плазме крови, но не влияет на переносимость аторvastатина и розувастатина [19]. Все статины, кроме флувастатина, являются субстратами OATP1B1. Циклоспорин может ингибировать OATP1B1, что, в сочетании с ингибированием CYP3A4, что способно приводить к увеличению концентрации статинов в крови. При приеме амиодарона, амлодипина или ранолазина рекомендуется снижение дозы симvastатина менее 40 мг/сутки, при приеме верапамила и дилтиазема – менее 20 мг/сутки [34].

Выводы

САМС – наиболее распространенные побочные эффекты, диктующие необходимость прекращения лечения статинами. Патогенез развития САМС сложный и многофакторный, что требует дальнейшего изучения, выявления новых более чувствительных маркеров, шкал и/или индексов. Вероятность развития САМС возрастает при наличии предикторов, один из них – прием лекарственных препаратов, снижающих клиренс статинов и повышающих риск развития их токсичности. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие статин-ассоциированной миопатии с ОПП на фоне сочетанного применения аторvastатина и циклоспорина у пациента с тяжелым обострением ФСГС и перенесенным ИМ. Учитывая отсутствие признаков миопатии на фоне исходного приема аторvastатина, ее развитие было обусловлено одновременным приемом аторvastатина и циклоспорина. Назначение обоих препаратов в данном случае было обосновано развитием двух жизнеугрожающих взаимоотягивающих заболеваний.

Принимая во внимание рост числа коморбидных пациентов, обоснованную необходимость полипрагмазии, при выборе терапии следует учитывать возможные взаимодействия лекарственных препаратов и своевременно предотвращать развитие нежелательных эффектов.

Информированное согласие:

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации и изображений.

Informed consent:

Informed patient consent for publication of clinical information and images was obtained.

Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Funding source:

The study was performed without external funding.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

ГЕВ – общая концепция работы, сбор клинических и лабораторных данных окончательное редактирование рукописи. ЖТП – сбор и обработка материала, написание статьи. КИА – сбор и обработка материала.

Author's contribution:

GEV – general concept of the work, collection and processing of clinical and laboratory data, final editing of manuscript. ZhTP – collection and processing of material, writing of manuscript. KIA – collection and processing of materials.

Информация об авторах:

Григорьева Елена Вячеславовна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ; <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>, e-mail: lek133@yandex.ru;

Жохова Таисия Павловна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ; <https://orcid.org/0009-0004-6048-8092>, e-mail: zhokhova2001@mail.ru;

Кондрашова Ирина Андреевна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ; <https://orcid.org/0009-0009-6267-6886>, e-mail: dolgasheva.irina@mail.ru.

Author's information:

Grigoryeva Elena Vyacheslavovna, <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>, email: lek133@yandex.ru;

Zhokhova Taisiia Pavlovna, <https://orcid.org/0009-0004-6048-8092>, e-mail: zhokhova2001@mail.ru;

Kondrashova Irina Andreevna, <https://orcid.org/0009-0009-6267-6886>, e-mail: dolgasheva.irina@mail.ru.

Исходные данные могут быть предоставлены по аргументированному запросу, направленному автору, ответственному за переписку.

The raw data can be provided upon a reasoned request sent to the corresponding author.

Список литературы

1. *Житникова АМ* «Новые» статины – новые возможности для врача и пациента. РМЖ. 2011;29:1832. [*Zhitnikova LM* «New» statins – new opportunities for the doctor and the patient. RMJ. 2011; 29:1832] (In Russian).
2. *Еганын РА* Статины в первичной профилактике ишемической болезни сердца (обзор). Профилактическая медицина. 2013;16(3):37-43. [*Eganyan RA* Statins in the primary prevention of coronary heart disease (a review). Preventive Medicine. 2013;16(3):37–43.] (In Russian).
3. *Кавешников ВС, Серебрякова ВН, Трубачева ИЛА* Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3920. [*Kaveshnikov VS, Serebryakova VN, Trubacheva LA* Prevalence and predictors of statin therapy in the general working-age population. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3920] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3920 (In Russian).
4. *Newman CB, Preiss D, Tobert JA et al* Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(2):38-81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073.
5. *Keltz E, Khan FY, Mann G* Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. Muscles Ligaments Tendons J. 2019;3(4):303. DOI:10.32098/mltj.04.2013.11.
6. *Catapano AL, Graham I, De Backer G et al* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. 2016;37(39):1790–1791. DOI:10.1093/eurheartj/ehf158.
7. *Смирнова МД, Агеев ФТ* Статины – старые мифы и новые факты. РМЖ. 2017;20:1421-1428. [*Smirnova MD, Ageev FT* Statins – old myths and new facts. RMJ. 2017;20:1421–1428.] (In Russian).
8. *Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DAE, Abdulab R* A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. Drug Healthc Patient Saf. 2021;13:211-219 DOI: 10.2147/DHP.S333738.
9. *Schech S, Graham D, Staffa et al* Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(3):352-358. DOI: 10.1002/pds.1287.
10. *Rlsnet.ru [Internet]*. Циклоспорин (Cyclosporinum) описание. Доступно по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/ciklosporin-679?ysclid=m5nnc8mb2b799821569>. Дата обращения 9 января 2025. [*Rlsnet.ru [Internet]*. Cyclosporine (Cyclosporinum) description. Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/ciklosporin-679?ysclid=m5nnc8mb2b799821569>. Accessed January 9, 2025.] (In Russian).
11. *Смирнов АВ, Трофименко ИИ* Практические вопросы применения циклоспорина в лечении гломерулопатий. Нефрология. 2010; 14(4):96-102. [*Smirnov AV, Trofimenko II* Practical issues of cyclosporine in the treatment of glomerulopathy. Nephrology (Saint-Petersburg). 2010;14(4):96-102.] DOI: 10.24884/1561-6274-2010-14-4-96-102 (In Russian).
12. *Гарянин АГ, Авагян АВ* Циклоспорин А в дерматологии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014;17(5):8-16. [*Garanyan LG, Avagyan DV* Cyclosporine A in dermatology. Russian Journal of Skin and Venereal Dis-

eases. – 2014;18(5):8-16.] DOI: 10.17816/dv36886 (In Russian).

13. Третьяк ЕБ, Ефремов ИИ, Рябцева АА, Сучков СВ. Традиционные схемы терапии аутоиммунных увеитов с использованием препаратов широкого спектра действия. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2002;3(5):169-172. [Tretyak EB, Efremov IN, Ryabtseva AA, Suchkov SV] Traditional schemes in therapy of autoimmune uveitis using preparations with a broad spectrum of activity. RMJ. Clinical ophthalmology. 2002;3(5):169-172.] (In Russian).

14. Lennernäs H Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. Clin Pharmacokinet. 2003;42(13):1141-60. DOI: 10.2165/00003088-200342130-00005.

15. Махатова АР, Тулеутеева РЕ Опасные и нежелательные межлекарственные взаимодействия статинов у больных кардиоваскулярной патологией. Наука и здравоохранение. 2019;(2):55-66. [Makhatova AR, Tulentaeva RE] Dangerous and undesirable drug interactions of statins in patients with cardiovascular disease. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2019;(2):55-66.] DOI: 10.34689/SH.2019.21.2.006 (In Russian).

16. Wolf O, Didier R, Chagné F Nephrotic syndrome and acute coronary syndrome in children, teenagers and young adults: Systematic literature review. Arch Cardiovasc Dis. 2023;116(5):282-290. DOI: 10.1016/j.acvd.2023.03.002.

17. Alfrevic A, Neely D, Armitage J et al Phenotype Standardization for Statin-Induced Myotoxicity. Clinical pharmacology and therapeutics. 2014; 96(4): 470-476. DOI:10.1038/clpt.2014.121

18. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A et al Statin-associated muscle symptoms: Impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur. Heart J. 2015; 36: 1012–1022. DOI:10.1093/eurheartj/ehv043

19. Vinci P, Panizon E, Tosoni LM et al Statin-Associated Myopathy: Emphasis on Mechanisms and Targeted Therapy. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(21), 11687. DOI: 10.3390/ijms222111687

20. Thompson PD, Panza G, Zaleski A et al Statin-associated side effects. J. Am. Coll. Cardiol. 2016; 67(20): 2395-2410. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.071

21. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz C et al ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 40: 567–572. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02030-2.

22. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson T et al An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J. Clin. Lipidol. 2014, 8: 58–71. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.03.004.

23. Iatan I, Mancini GB, Yeoh E et al Statin associated muscle symptoms (SAMS): strategies for prevention, assessment and

management. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2023; 21(6): 423–435. DOI: 10.1080/14779072.2023.2215982

24. Simpson JP, Taylor A, Sudhan N et al Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: A retrospective observational evaluation. Eur J Anaesthesiol. 2016; 33(12):906-912. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000490.

25. Omar MA, Wilson JP, Cox TS Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. Ann Pharmacother. 2001;35(9):1096-107. DOI: 10.1345/aph.10228.

26. Леонова МВ, Гайсенко ОВ, и Леонов АС Фармакогенетика статинов: роль полиморфизмов метаболизирующих ферментов и транспортеров. Consilium Medicum. 2018; 20(10):20-28. [Leonova MV, Gaysenok OV, Leonov AS] Statins pharmacogenetics: metabolizing enzymes and transporters polymorphisms role Consilium Medicum. 2018; 20(10):20-28.] DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.20-28 (In Russian)

27. Van Booven D, Marsh S, McLeod H et al Cytochrome P450 2C9-CYP2C9. Pharmacogenetics and genomics. 2010; 20(4): 277-281. DOI:10.1097/ FPC.0b013e3283349e84

28. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Toth PP et al Molecular mechanisms of statin intolerance. Archives of Medical Science. 2016;12(3):645-658. doi:10.5114/aoms.2016.59938.

29. Dobkin BH Underappreciated statin-induced myopathic weakness causes disability. Neurorehabil. Neural Repair. 2005; 19: 259–263. DOI: 10.1177/1545968305277167

30. Wilke RA, Moore J, Burmester JK Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. Pharm. Genom. 2005, 15(6): 415–421. DOI: 10.1097/01213011-200506000-00007

31. Srivalli KMR, Lakshmi PK Overview of P-glycoprotein inhibitors: a rational outlook. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012; 48(3):353-367. DOI: 10.1590/S1984-82502012000300002

32. Phillips PS, Haas RH Statin myopathy as a metabolic muscle disease. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008; 6: 971–978. DOI: 10.1586/14779072.6.7.971

33. Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: A HuGENet systematic review. Genet. Med. 2014; 16: 810–819. DOI: 10.1038/gim.2014.41

34. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. Clinical pharmacology and therapeutics. 2012; 92(1): 112-117. DOI: 10.1038/clpt.2012.57

Дата получения статьи: 12.03.2025

Дата принятия к печати: 04.05.2025

Submitted: 12.03.2025

Accepted: 04.05.2025

Обновление комплекса стандартов ISO 23500 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии». Вода для гемодиализа

В.Б. Смирнов

АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР», 105318, Москва, Ткацкая ул., д.1 Российская Федерация

Для цитирования: Смирнов В.Б. Обновление комплекса стандартов ISO 23500 «Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии». Вода для гемодиализа. Нефрология и диализ. 2025. 27(2):209-212. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-209-212

Update of the ISO 23500 set of standards "Preparation and quality management of fluids for hemodialysis and related therapy". Water for hemodialysis

V.B. Smirnov

NPK MEDIANA-FILTER JSC, 1, Tkatskaya str., Moscow, 105318, Russian Federation

For citation: Smirnov V.B. Update of the ISO 23500 set of standards "Preparation and quality management of fluids for hemodialysis and related therapy". Water for hemodialysis. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(2):209-212. doi: 10.28996/2618-9801-2025-2-209-212

Резюме

В статье рассмотрены изменения в опубликованной серии стандартов ISO 23500 (International Organisation for Standardisation), утвержденных в 2024 году. Приведена краткая историческая справка эволюции этой серии стандартов. Впервые стандарты ISO единой серии 23500 введены в 2019 году, в 2021 году были утверждены их переводы на русский язык в виде ГОСТ Р ИСО 23500 1-5-2021.

В дополнительных материалах к статье представлены требования к воде для диализа со стороны других нормативных документов и требования к составу оборудования водоподготовки. Изложен инженерный подход по отнесению оборудования для получения воды для гемодиализа к медицинским изделиям, указано, что хранение воды для гемодиализа (ВДГ) является критической стадией, наряду с системой получения ВДГ, которые влияют на качество ВДГ. Приведен список оборудования, которое должно входить в состав системы водоподготовки для диализа. Обсуждается вопрос медицинской цели применения, как критерия отнесения оборудования к медицинским изделиям (МИ). Предложен подход отнесения систем водоподготовки для получения ВДГ к МИ согласно ГОСТ Р 23500, который заключается в выделении двух видов водоподготовительного оборудования: компактного оборудования, не требующего профессионального технического обслуживания, которое может эксплуатироваться в домашних условиях или в условиях экстренного диализа для обеспечения индивидуального диализа (медицинское изделие) и второй вид это – инженерное оборудование, которое обеспечивает водой более двух пациентов, обеспечивая длительное и надежное получение больших объемов ВДГ и требующее профессионального технического обслуживания.

Адрес для переписки: Смирнов Владимир Брониславович

e-mail: smirnov@mediana-filter.ru

Corresponding author: Vladimir B. Smirnov

e-mail: smirnov@mediana-filter.ru

https://orcid.org/0009-0003-3246-4862

Ключевые слова: вода для диализа, водоподготовительное оборудование для диализа, медицинское изделие

Abstract

The article reviews the updates introduced in the 2024 edition of the ISO 23500 standards (International Organization for Standardization), proving a historical overview of the evolution of this standard series. Originally published in 2019, the ISO 23500 series of standards was officially translated into Russian and approved as GOST R ISO 23500 1-5-2021.

The supplementary materials outline the requirements for dialysis water set in other regulatory documents, as well as technical specification for water treatment equipment. The article emphasizes that the storage phase of water for hemodialysis (WHD), alongside its production system, plays a critical role in maintaining WHD quality. It presents a detailed list of essential equipment components for dialysis water treatment systems. Additionally, the article discusses the role of medical purpose as a key criterion in classifying water treatment equipment as medical devices (MD). A two-tiered classification approach is proposed. The first type is compact units with easily replaceable consumables that do not require professional maintenance. These are suitable for home use or emergency dialysis situations, providing individual dialysis (considered medical device). The second type – large-scale engineering systems designed to supply more than two patients, ensuring continuous, high-volume delivery of WFD and requiring professional technical maintenance.

Key words: water for dialysis, water treatment equipment for dialysis, medical device

В приведенном сообщении изложены изменения обновленной серии стандартов ISO 23500 (International Organisation for Standardisation), вышедших в 2024 году. Приведена краткая историческая справка эволюции этой серии стандартов. Изложены соображения по отнесению оборудования для получения воды для гемодиализа к медицинским изделиям. В дополнительных материалах представлены требования к воде для гемодиализа со стороны других нормативных документов и требования к составу оборудования водоподготовки.

This presentation outlines the changes of the updated ISO 23500 (International Organization for Standardization) series of standards to be released in 2024. A brief historical overview of the evolution of this series of standards is provided. It presents considerations for classifying hemodialysis water equipment as medical devices. Additional material presents requirements for hemodialysis water from other regulations and requirements for the composition of water treatment equipment.

Вода для гемодиализа (ВДГ) и сопутствующей терапии (вода для диализа) – это вода, прошедшая обработку в соответствии с требованиями [1-3] и пригодная для использования в системах гемодиализа, включая приготовление диализной жидкости, отмывку диализатора, приготовление концентратов и приготовление замещающей жидкости для конвективных методов лечения в режиме онлайн. Комплекс стандартов [1-5] предоставляет пользователям руководство по обращению с водой для гемодиализа и концентратами, а также по производству и контролю качества диализной жидкости, используемой для гемодиализа. Необходимость такого руководства обусловлена критической ролью качества диализной жидкости в обеспечении безопасного и эффективного гемодиализа, а также признанием того, что качество диализной жидкости находится под непрерывным контролем медицинских работников, проводящих диализ под руководством главного врача, последнее требование приведено во введении к [2].

Впервые стандарты ISO единой серии 23500 введены в 2019 году. Ранее стандарты были разрознены ISO 23500-1 (ранее ISO 23500), ISO 23500-2, (ранее ISO 26722), ISO 23500-3, (ранее ISO 13959), ISO

23500-4, (ранее ISO 13958) и ISO 23500-5, (ранее ISO 11663). В 2021 году идентичный перевод единой серии стандартов ISO был введен в России [1-5].

ISO в 2024 году были опубликованы новые версии стандартов [6-10], публикация длилась с апреля по август 2024 года. В апреле 3, 4 и 5 части, в июле вторая и в августе первая часть серии стандартов 23500.

Основные изменения стандартов ISO серии 23500 в версии 2024 года [6-10] в сравнении с версиями, действующими в настоящий момент в РФ [1-5], состоят в следующем:

- В качестве основного норматива качества питьевой воды использованы не ЕРА США и не другие европейские стандарты, а Директивы ВОЗ по питьевой воде [6];
- таллий был исключен из списка загрязняющих веществ, поскольку ни в одном исследовании не было представлено данных, указывающих на то, что это загрязняющее вещество вызывает особую озабоченность в условиях гемодиализа [6, 7, 8];
- альтернативные технологии очистки воды (предварительная обработка на установке ультрафильтрации перед обратным осмосом) были вклю-

чены в подпункты, посвященные отдельным технологиям очистки воды [7] (см. В.2.7 и В.2.8);

- добавлено новое приложение [6] (Приложение Н) для разъяснения различных подходов к мониторингу качества воды (онлайн и офлайн мониторинг);
- микробиологические методы анализа были обновлены и теперь включают в себя тестирование на эндотоксины с использованием рекомбинантного фактора С (rFC), проточную цитометрию и экспресс-тесты (например, АТФ) [6, 9, 10];
- добавлено новое приложение I [6], содержащее руководство по оценке рисков;
- валидация систем водоподготовки была пересмотрена и теперь включает этапы валидации (например, квалификацию установки, эксплуатационную квалификацию, квалификацию производительности и ревалидацию), раздел кардинально переработан [6];
- добавлены альтернативные технологии очистки воды (например, предварительная обработка ультрафильтрацией) [7].
- добавлены дополнительные разъяснения по использованию концентратов диализирующих растворов в контейнерах в жидком и твердом виде [9].

Стандарт [2] на русском языке и обновленный стандарт [7] на английском языке устанавливают требование к системе водоподготовки. Однозначно трактует ряд вопросов, которые в настоящее время в отечественной практике использования водоподготовительного оборудования для гемодиализа решаются по-разному, нарушая тем самым требования указанных стандартов. На наш взгляд, таких вопросов два. Первый вопрос: является ли водоподготовительное оборудование для получения ВДГ медицинским

изделием (МИ)? Второй вопрос: каков регламентированный состав системы водоподготовки (СВП) для гемодиализа?

На первый вопрос стандарт [2], как и его обновленная версия 2024 года [7], дает ответ во введении, а также п.4.1.2, п.4.1.4, п.4.2.1.1 [2]. В указанных пунктах приведены варианты поставки оборудования для получения ВДГ и требования к ответственности за его надлежащее функционирование именно этими факторами определяется является ли водоподготовительное оборудование инженерной системой или медицинским изделием с точки зрения стандарта [2, 7]. Следует обратить внимание на то, что отечественная практика отнесения оборудования к МИ базируется на определении МИ которое дано в Федеральном Законе №323 от 21.11.2011. Определение МИ подразумевает наличие медицинской цели применения. По мнению авторов статьи у системы водоподготовки, медицинской цели применения нет, все позиционируемые на сегодняшний СВП как МИ только формально соответствуют определению, поскольку производители оборудования таким образом сформулировали цель, что бы она формально стала медицинской, например: установка получения воды для проведения процедуры гемодиализа. В России традиционно системы водоподготовки относятся к медицинским изделиям со всеми вытекающими последствиями [11], хотя определению медицинское изделие больше отвечает сама вода для диализа, чем система для ее получения.

Второй вопрос, сформулированный выше, также однозначно решается действующими в настоящее время стандартами [1, 2], которые регламентируют не только состав СВП, но и обосновывают наличие обязательных ее элементов.

Источник финансирования:

Автор при подготовке статьи не получал финансовой поддержки.

Funding source:

The author has no financial support.

Конфликт интересов:

Автор не имеет конфликтов интересов.

Conflict of interests:

The author declares no conflict of interest.

Информация об авторе:

Смирнов Владимир Брониславович – канд. хим. наук, заместитель технического директора, АО «НПК МЕДИАНА-ФИЛЬТР»; ведущий сотрудник предприятия в области водоподготовки для медицинских учреждений и фармацевтики, <https://orcid.org/0009-0003-3246-4862>, e-mail: smirnov@mediana-filter.ru

Author's information:

Vladimir B. Smirnov, <https://orcid.org/0009-0003-3246-4862>, e-mail: smirnov@mediana-filter.ru

Список литературы

1. ГОСТ Р ИСО 23500-1-2021. Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 1. Общие требования.
GOST R ISO 23500-1-2021. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 1: General requirements (In Russ.)
2. ГОСТ Р ИСО 23500-2-2021. Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 2. Оборудование для подготовки воды для гемодиализа и сопутствующей терапии.
GOST R ISO 23500-2-2021. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 2: Water treatment equipment for haemodialysis applications and related therapies (In Russ.)
3. ГОСТ Р ИСО 23500-3-2021. Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 3. Вода для гемодиализа и сопутствующей терапии.
GOST R ISO 23500-3-2021. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 3: Water for haemodialysis and related therapies (In Russ.)
4. ГОСТ Р ИСО 23500-4-2021. Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 4. Концентраты для гемодиализа и сопутствующей терапии.
GOST R ISO 23500-4-2021. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies. (In Russ.)
5. ГОСТ Р ИСО 23500-5-2021. Подготовка жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии и менеджмент качества. Часть 5. Качество жидкостей для гемодиализа и сопутствующей терапии.
GOST R ISO 23500-5-2021. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies (In Russ.)
6. ISO 23500-1:2024. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 1: General requirements.
7. ISO 23500-2:2024. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 2: Water treatment equipment for haemodialysis applications and related therapies.
8. ISO 23500-3:2024. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 3: Water for haemodialysis and related therapies.
9. ISO 23500-4:2024. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 4: Concentrates for haemodialysis and related therapies.
10. ISO 23500-5:2024. Preparation and quality management of fluids for haemodialysis and related therapies. Part 5: Quality of dialysis fluid for haemodialysis and related therapies.
11. Смирнов ВБ. Системы водоподготовки как медицинские изделия? Журнал ассоциации инженеров по контролю микрозагрязнений. Технология чистоты. 2021(4):5-7. <https://asincom-group.ru/zhurnali/tehnologiya-chistoty-4-2021/>
Smirnov VB Water treatment systems as medical devices? Journal of the Association of Micropollution Control Engineers. Purity Technology. 2021(4):5-7. <https://asincom-group.ru/zhurnali/tehnologiya-chistoty-4-2021/> (In Russ.)

Дата получения статьи: 18.09.2024

Дата принятия к печати: 15.04.2025

Submitted: 18.09.2024

Accepted: 15.04.2025

ТЕЗИСЫ XXIV СЕВЕРО-ЗАПАДНОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ РДО

ABSTRACTS "XXIV NORTH-WESTERN SCHOOL OF NEPHROLOGY OF RUSSIAN DIALYSIS SOCIETY"

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-213-214

Функция почек у реципиентов печени: анализ данных локального научного регистра трансплантаций

А.И. Сушков (sushkov.transpl@gmail.com), В.С. Рудаков, С.Э. Восканян
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России

Renal function in liver recipients: analysis of data from the local scientific transplant registry

A.I. Sushkov (sushkov.transpl@gmail.com), V.S. Rudakov, S.E. Voskanyan
State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency

Актуальность. Нарушение почечной функции является одним из часто встречающихся состояний у кандидатов на трансплантацию и реципиентов печени. Несмотря на 35-летний опыт выполнения в России операций по пересадке печени, до настоящего времени эта проблема системно, на больших когортах пациентов не изучалась.

Цель: оценить распространенность и выраженность нарушений функции почек перед трансплантацией печени (ТП), в течение первой недели, при выписке из клиники и спустя год после операции.

Материалы и методы. В одноцентровое регистровое исследование включены данные о 550 ТП от родственных (72,7%) и посмертных (27,3%) доноров, выполненных последовательно с мая 2010 по июль 2024 гг. Оперировано 273 (49,6%) мужчины и 277 (50,4%) женщин в возрасте от 18 до 72 лет (медиана – 45 лет, интерквартильный размах (ИКР): 37; 54). Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле «2021 CKD-EPI Creatinine». Острое почечное повреждение (ОПП) диагностировали и определяли стадию на основании критериев RIFLE в интервале от 12 часов до 7 дня после ТП. Раннюю дисфункцию трансплантата (РДТ) определяли в соответствии с критериями K. Olthoff (2010).

Результаты. Медианные значения рСКФ непосредственно перед ТП (n=550), при выписке (n=472) и спустя год после операции (n=257) составили 107 (ИКР: 86; 119), 103 (ИКР: 75; 116) и 79 (62; 100) мл/мин/1,73 м², а доли пациентов с рСКФ

<60 мл/мин/1,73 м² – 7,1%, 12,7% и 22,2% соответственно. ОПП развилось после 33,0% операций, в том числе стадий RIFLE ≥I – в 16,6% случаев. Методы заместительной почечной терапии применялись после 7,3% ТП. При сочетании ОПП RIFLE ≥I и РДТ (n=42, 7,6%) 30-дневная выживаемость трансплантатов составила 26% (95% доверительный интервал (ДИ): 14-39%); в остальных наблюдениях, в т.ч. при изолированных ОПП и РДТ: 97% (95% ДИ: 96-98%), p<0,0001.

Независимыми факторами риска снижения рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² на сроке 1 год после ТП стали: возраст реципиента, артериальной гипертензии (АГ) до ТП, рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² при выписке, а также концентрация такролимуса ([Tac]) в крови через год после операции (Таблица).

Медианы убыли рСКФ в течение первого года после ТП при *de novo* назначении или конверсии иммуносупрессии (ИС) на схемы с эверолимусом составили 11 и 23 мл/мин/1,73 м² (p=0,115) и статистически значимо не отличались (p=0,485 и p=0,132 соответственно) от медианы снижения рСКФ среди реципиентов, никогда не получавших эверолимус – 13 мл/мин/1,73 м². Пятилетняя выживаемость реципиентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², измеренной через год после ТП составила 89,0%, при рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² – 88,7%, p=0,760.

Заключение. Развитие ОПП на фоне РДТ сопряжено с крайне высоким риском ранней утраты трансплантата печени. Особого внимания требуют

Факторы, ассоциированные со снижением рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² через год после ТП

Фактор	Отношение рисков / Hazard Ratio, HR [95%ДИ], p	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Возраст, с увеличением на каждый год	1,07 [1,04-1,11] p<0,001	1,07 [1,04-1,11] p<0,001
АГ до ТП	3,4 [2,0-5,8] p<0,001	2,2 [1,2-4,1] p=0,010
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² до ТП	2,5 [1,2-5,2] p=0,011	1,5 [0,7-3,4] p=0,294
Сахарный диабет	1,9 [1,0-3,4] p=0,052	1,1 [0,6-2,3] p=0,754
Посмертный донор	1,9 [1,1-3,2] p=0,021	0,8 [0,4-1,5] p=0,461
ОПП ≥1	1,3 [0,6-2,8] p=0,491	1,4 [0,6-3,3] p=0,424
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² при выписке	2,5 [2,1-6,3] p<0,001	2,3 [1,2-4,3] p=0,008
Эверолимус в схеме ИС при выписке	1,8 [0,9-3,6] p=0,073	1,5 [0,6-3,7] p=0,348
Эверолимус в схеме ИС через год после ТП	1,8 [1,0-3,1] p=0,050	1,5 [0,7-3,2] p=0,349
[Тас] через год, с увеличением на каждый нг/мл	1,06 [1,00-1,13] p=0,068	1,18 [1,09-1,26] p<0,001

пациенты пожилого возраста, имеющие АГ, сниженную на момент выписки рСКФ. Следует избегать избыточной экспозиции такролимуса, при необходимости используя комбинации с другими

иммунодепрессантами. Переход на схемы ИС с эверолимусом нельзя считать универсальной и самодостаточно эффективной мерой профилактики или лечения нарушений функции почек после ТП.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-214-216

Взаимосвязь между физиологическим ответом почек на беременность и преэклампсией у женщин с хронической болезнью почек

М.В. Алексеева¹ (alekseeva.mari.vl@yandex.ru), Н.Л. Козловская^{1,2}, К.А. Демьянова^{1,2}, Ю.В. Коротчаева^{2,3}, А.Г. Чегодаева²

¹ Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

² Городское бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы, Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, ул. Ленская, 15/1, Москва, 129327, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация

Relationship between physiological response of the kidneys to pregnancy and preeclampsia in women with chronic kidney disease

M.V. Alekseeva¹, (alekseeva.mari.vl@yandex.ru), N.L. Kozlovskaya^{1,2}, K.A. Demyanova^{1,2}, Yu.V. Korotchaeva^{2,3}, A.G. Chegodaeva²

- ¹ **V.S. Moiseyev Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Functional Diagnostics of the Institute of Clinical Medicine of the Medical Institute of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia", 6 Miklukho-Maklaya Street, 117198, Moscow, Russian Federation**
- ² **A.K. Yeramishantsev City Clinical Hospital, 15/1 Lenskaya Street, 129327, Moscow, Russian Federation**
- ³ **Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Trubetskaya st., 8/2, 119991, Moscow, Russian Federation**

Введение: физиологический ответ почек (ФОР) на беременность отражает адаптацию организма матери к процессу гестации. Наличие ФОР у пациенток с ХБП практически не изучено, а факторы, влияющие на его развитие, не установлены. Предполагается, что наличие ФОР на беременность у женщин с ХБП ассоциировано с более благоприятными акушерскими и почечными исходами. Применение препаратов из группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на прегравидарном этапе у женщин с ХБП до настоящего времени не регламентировано и решается в индивидуальном порядке. Влияние блокады РААС на формирование ФОР неизвестно.

Цель: изучить частоту и выраженность ФОР у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) и преэклампсией (ПЭ).

Материалы и методы: у 18 пациенток с ХБП и развившейся ПЭ был оценён ФОР на беременность, определяемый как снижение в I триместре беременности креатинина сыворотки (Скр) более чем 10% от догестационных значений. В исследование включены 6 пациенток с ХБП1, 3 – с ХБП2, 6 – с ХБП3А, 2 – с ХБП3Б и 1 пациентка с ХБП4. Из 18 женщин 12 (67%) получали нефропротективную терапию блокаторами РААС до установления факта беременности.

Результаты: ФОР констатирован у 4 (22%) из 18 пациенток и был представлен снижением Скр в среднем на 24,5% (на 11%, 16%, 24%, 47% у пациенток с ХБП2, ХБП3Б, ХБП3А и ХБП2, соответственно), тогда как у 14 (78%) отсутствовал. Выраженность ФОР на беременность прямо коррелировала

со сроком манифестации ПЭ [$r=0,543$; $p=0,018$]: чем выраженнее был ФОР, тем позже развивалась ПЭ. Медиана срока развития ПЭ и родоразрешения у пациенток с ФОР составила 34,1 [32,3-36,5] нед. и 37 [34-38,6] нед. против 32,6 [29-33,5] нед. и 34,1 [32,6-36,3] нед. у пациенток без ФОР соответственно ($p>0,1$).

Анализ динамики Скр до и после зачатия у пациенток, получавших ($n=12$) и не получавших ($n=6$) блокаторы РААС, показал более выраженное снижение Скр в первом триместре [$p=0,004$] у женщин, их получавших. У этих пациенток ПЭ развивалась на полторы недели позже. Ни в одном случае не было зафиксировано врождённой аномалии плода, и, несмотря на раннее развитие ПЭ, все дети родились живыми и жизнеспособными, а масса тела новорожденных составила не менее 10 центиля (Ме веса плода по группе в целом – 2100 грамм).

Выводы: выявленная прямая связь между выраженностью ФОР и сроком манифестации ПЭ при ХБП, а также более ранний срок её развития у пациенток, не имевших ФОР, позволяет предполагать его прогностическую роль в оценке риска ранней ПЭ у пациенток с ХБП. Наличие ФОР у беременных с ХБП, возможно, отражает сохранность функционального почечного резерва, несмотря на прогрессирование ренальной дисфункции. Более выраженный ФОР у пациенток, получавших до зачатия терапию блокаторами РААС, может свидетельствовать в пользу благоприятного прогностического значения догестационной нефропротекции в отношении сроков развития ПЭ. Однако это нуждается в дальнейших исследованиях.

Introduction: the physiological kidney response (PKR) to pregnancy reflects the adaptation of the mother's body to the gestation process. The presence of PKR in patients with CKD is poorly understood, and the factors influencing its development have not been established. It is assumed that the presence of PKR to pregnancy in women with CKD is associated with more favorable obstetric and renal outcomes. The use of drugs from the group of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers at the pregravid stage in women with CKD has not yet been regulated and is decided on an individual basis. The effect of RAAS blockade on the formation of PKR is unknown.

Aim: to study the PKR in patients with chronic kidney disease (CKD) and preeclampsia (PE).

Materials and methods: in 18 patients with CKD and developed PE, PKR was assessed, defined as a decrease in serum creatinine (Scr) in the first trimester of pregnancy by more than 10% of pre-gestational values. The study included 6 patients with CKD1, 3 with CKD2, 6 with CKD3A, 2 with CKD3B, and 1 patient with CKD4. Of the 18 women, 12 (67%) received nephroprotective therapy with RAAS blockers before pregnancy was established.

Results: PKR was detected in 4 (22%) of 18 patients and was represented by a decrease in Scr by an average of 24.5% (by 11%, 16%, 24%, 47% in patients with CKD2,

CKD3B, CKD3A and CKD2, respectively), while it was absent in 14 (78%) cases. The PKR value directly correlated with the timing of PE manifestation [$r=0.543$; $p=0.018$]: the more pronounced the PKR was, the later PE developed. The median timing of PE development and delivery in patients with PKR was 34.1 [32.3-36.5] weeks and 37 [34-38.6] weeks versus 32.6 [29-33.5] weeks and 34.1 [32.6-36.3] weeks in patients without PKR, respectively ($p>0.1$).

Analysis of the Scr dynamics before and after conception in patients who received ($n=12$) and did not receive ($n=6$) RAAS blockers showed a more pronounced decrease in Scr in the first trimester [$p=0.004$] in women who received them. In these patients, PE developed one and a half weeks later. In no case was a congenital fetal anomaly recorded, and despite the early development

of PE, all children were born alive and viable, the body weight of the newborns was more than the 10th centile (Me of fetal weight – 2100 grams).

Conclusions: the revealed direct relationship between the PKR value and the time of PE manifestation in CKD, as well as the earlier time of its development in patients who did not have PKR, suggests its prognostic role in assessing the risk of early PE in patients with CKD. The presence of PKR in pregnant women with CKD may reflect the preservation of the functional renal reserve, despite the progression of renal dysfunction. More pronounced PKR in patients who received RAAS blockers before conception may indicate a favorable prognostic value of pregestational nephroprotection in relation to the timing of PE development. However, this requires further research.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-216-217

Преэклампсия у беременных с хронической болезнью почек: состояние липидного обмена

Е.В. Шестеро¹ (shestero.doc@mail.ru), О.Н. Ветчинникова¹, И.Г. Никольская²

¹ *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация*

² *Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, Москва, Российская Федерация*

Preeclampsia in pregnancy with chronic kidney disease: lipid metabolism status

E.V. Shestero¹ (shestero.doc@mail.ru), O.N. Vetchinnikova¹, I.G. Nikol'skaya²

¹ *M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russian Federation*

² *V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of obstetrics, Moscow, Russian Federation*

Актуальность: в настоящее время обсуждается роль нарушений липидного обмена в патогенезе плацента-ассоциированных осложнений беременности, особенно при развитии преэклампсии (ПЭ).

Цель: динамический анализ состояния липидного обмена у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) С1-С3 и не осложненным и осложненным ПЭ течением беременности.

Материал и методы: в проспективное наблюдательное исследование включены 170 женщин со сроком беременности 14-22 недели: 150 с ХБП С1-С3 и 20 условно здоровых. У 74 женщин с ХБП в третьем триместре беременности развилась ПЭ: ранняя – у 20 и своевременная – у 54. Длительность наблюдения – второй-третий триместры (13-27 недель). Определены рутинные параметры липидного обмена по общепринятой методике: холестерин (ХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ). Исследование выполнено в два этапа: (1) во втором и (2) в третьем триместре.

Результаты: результаты динамического анализа состояния липидного обмена у пациенток с ХБП и неосложненным и осложненным ПЭ течением беременности представлены в таблице.

Во втором триместре беременности параметры липидного обмена у условно здоровых женщин и пациенток с ХБП, впоследствии не развивших ПЭ, статистически не различались; у пациенток, развивших ПЭ. Регистрировалось статистически значимое нарастание сывороточной концентрации ЛПВП ($p=0,01$) и ТГ ($p=0,03$). При сравнении показателей липидного обмена у пациенток с ХБП, не развивших и развивших ПЭ, между собой выявлены статистически значимые различия в сывороточной концентрации ХС ($p=0,02$), ЛПНП ($p=0,02$) и ЛПВП ($p=0,001$). В третьем триместре беременности параметры липидного обмена у условно здоровых женщин и пациенток с ХБП без ПЭ были сопоставимы, у пациенток с ПЭ регистрировалось статистически значимое увеличение концентраций ХС, ЛПНП и ТГ. При сравнении пациенток с осложненным

Таблица

Параметры липидного обмена у пациенток с ХБП в период беременности

Параметр липидного обмена	Беременные без ХБП (n=20)		Беременные с ХБП (n=150)			
	Второй триместр	Третий триместр	Без ПЭ (n=76)		С ПЭ (n=74)	
			Второй триместр	Третий триместр	Второй триместр	Третий триместр
ХС, ммоль/л	5,8 (4,6;7,5)	7,1 (5,8;7,9)	6,2(5,1; 7,6)	7,3 (6,1;8,2)*	6,7 (5,8;7,9)	8,2 (6,7;9,0) ** #
ЛПНП, ммоль/л	3,8 (2,6;5,4)	4,3 (3,7;5,3)	3,8 (3,0; 4,9)	4,6 (3,9;5,5)*	4,3 (3,7;5,2)	5,2 (4,4;6,2) ***
ЛПВП, ммоль/л	1,9 (1,4;2,2)	2,1 (1,7;2,2)	1,9 (1,6;2,2)	2,0 (1,8;2,3)*	2,1 (1,9;2,4)	2,2 (1,9;2,6)*
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,1;1,9)	2,0 (1,7;2,5)	2,0 (1,1;2,8)	2,5 (1,8;3,2)*	2,2 (1,6;2,8)	2,7 (2,3;3,5) ** #

Примечания: * – различия статистически значимы между параметрами у беременных с ХБП без ПЭ во втором и третьем триместре; ** – различия статистически значимы между параметрами у беременных с ХБП и ПЭ во втором и третьем триместре; # – различия статистически значимы между параметрами у беременных с ХБП без ПЭ и с ПЭ в третьем триместре.

и неосложненным течением беременности между собой выявлено статистически значимое увеличение концентраций всех фракций липидов у пациенток с ХБП, развивших ПЭ. Динамический анализ показал, что прогрессирование беременности, независимо от развития ПЭ, сопровождалось статистически достоверными изменениями со стороны всех параметров липидного обмена. При сравнении параметров липидного обмена у беременных с ранним и своевременным развитием ПЭ различий

не выявлено. Корреляционный анализ у беременных с ХБП, развивших ПЭ установил наличие тесной прямой связи параметров липидного обмена с суточной протеинурией и сывороточной концентрацией креатинина в третьем триместре (соответственно для ХС $p=0,001$ и $p=0,05$, для ЛПНП $p=0,006$ и $p=0,005$, для ТГ $p=0,0001$ и $p=0,003$).

Заключение: ПЭ у беременных с ХБП протекает с выраженными отклонениями в липидном обмене.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-217-218

Зуд при хронической болезни почек и его влияние на качество жизни пациентов, находящихся на гемодиализе

О.И. Лемешевская¹ (olga162002@yandex.ru), А.Д. Толкач², Т.П. Никитина², Т.И. Ионова², А.П. Тутин³

¹ Медицинский институт СПбГУ, Санкт-Петербург, 199106, 21 линия ВО, 8А, Российская Федерация

² КВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург, 190103, наб. р.Фонтанки, 154 Российская Федерация

³ ООО «Купчинский центр амбулаторного диализа», г. Санкт-Петербург, 192102, ул. Бухарестская, 8А Российская Федерация

Chronic kidney disease-associated pruritus and its impact on quality of life of patients on hemodialysis

O.I. Lemeshevskaja¹ (olga162002@yandex.ru), A.D. Tolkach², T.P. Nikitina², T.I. Ionova², A.P. Tutin³

¹ Saint Petersburg University, Institute of Medicine, Saint Petersburg, 199106, 8A, 21st line V.O., Russian Federation

² Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, 190103, 154, Fontanka emb., Russian Federation

³ Kupchino outpatients dialysis unit (LLC), Saint Petersburg, 192102, 8A, Bukharetskaya str., Russian Federation

Актуальность. Зуд, ассоциированный с хронической болезнью почек (ХБП), является серьезной проблемой как у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, так и у пациентов на преддиализных стадиях ХБП, и у реципиентов почечного трансплантата. Кожный зуд ассоциирован с более высоким уровнем общей смертности, снижением показателей ментального и физического здоровья, а также с нарушениями сна. До недавнего времени оценка распространенности кожного зуда

в популяции российских пациентов была невозможна ввиду отсутствия валидированных русскоязычных версий специализированных опросников.

Цель. Оценить распространенность кожного зуда и его влияние на качество жизни пациентов, находящихся на ГД.

Материалы и методы. В поперечное когортное многоцентровое исследование было включено 225 пациентов с ХБП С5а, получающих гемодиализ. Для оценки уровня зуда и качества жизни

Таблица

Результаты заполнения опросников Itch MOS, 5D Elman и Skindex-16 в группах с различной интенсивностью кожного зуда

Шкала	Нет зуда		Умеренный зуд		Средне-тяжелый зуд		p-value*
	n	Me [IQR]	n	Me [IQR]	n	Me [IQR]	
Itch MOS подшкалы							
Количество сна	97	7 [6; 8]	75	7 [6; 8]	33	6 [6; 7]	0,03
Нарушения сна	99	6.3 [0; 12.5]	77	12.5 [6.3; 25]	32	25 [18.2; 35.7]	<0,001
Достаточность сна**	98	80 [40; 100]	76	60 [40; 80]	25	50 [40; 80]	0,008
Сонливость	100	0 [0; 0]	77	0 [0; 20]	31	0 [0; 0]	<0,001
Индекс проблем со сном (SPI-II)	99	13.3 [0; 33.3]	76	20 [6.7; 33.3]	32	33.3 [20; 60]	0,001
Skindex-16							
Симптоматическая	102	0 [0; 0]	74	12.5 [4.2; 20.8]	34	31.3 [12.5; 50]	<0,001
Эмоциональная	102	0 [0; 0]	74	5.2 [0; 16.7]	34	14,3 [2.4; 47.6]	<0,001
Функциональная	102	0 [0; 0]	74	0 [0; 6.7]	34	0,0 [0; 10]	<0,001
Общий балл	102	0 [0; 0]	74	7.4 [2.8; 15.5]	34	20.7 [8.9; 35.3]	<0,001
5D Elman							
Общий балл	62	6 [5; 8]	64	10 [8; 11]	30	13 [11; 15]	<0,001

* тест Краскела-Уоллиса

** Шкала с инверсией – чем выше балл, тем меньше выражены проблемы

пациентов использовались валидированные русскоязычные версии шкал WI-NRS, 5-D Elman, Itch MOS и Skindex-16. Степень тяжести кожного зуда определялась в соответствии с результатом по шкале WI-NRS: 0 – отсутствие зуда, 1-3 – умеренный, 4-6 – средний, 7-8 – тяжелый, 9-10 – очень тяжелый.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 56.3 (15) лет, медиана индекса коморбидности Чарлсон 5 [Q1-Q3: 3;7]. Все пациенты получали программный ГД с использованием полисульфоновых мембран и частотой 3 раза в неделю на протяжении 46 [Q1-Q3: 12.5;88.5] мес. 88.6% пациентов в качестве сосудистого доступа имели артериовенозную фистулу. Средний eKt/V составил 1.4 (0.2).

У 49.8% пациентов был выявлен ХБП-ассоциированный зуд, при этом у 15.6% зуд средне-тяжелой степени (WI-NRS ≥ 4). В соответствии с оценкой по шкале 5D Elman пациенты чаще всего жаловались на зуд спины (53.2%), головы (35%), голеней (31.7%) и бедер (25%).

Пациенты с зудом средне-тяжелой степени имели более выраженные проблемы со сном, эмоциональ-

ные нарушения и физические симптомы, связанные с зудом (Табл.).

Женщины демонстрировали более высокие результаты индекса проблем со сном SPI-II – 23.85 [Q1-Q3: 12.90; 33.88] и 18.60 [Q1-Q3: 7.20; 27.08] соответственно, $p=0.007$.

Пациенты с кожным зудом имели более высокие уровни креатинина: средний уровень креатинина 727.8 (197.8) мкмоль/л в группе без зуда против 805.6 (212.6) мкмоль/л в группе умеренного и 803.2 (230.1) мкмоль/л в группе средне-тяжелого зуда, $p=0.0335$. Однако мы не обнаружили связи интенсивности зуда с другими клинико-лабораторными показателями, в том числе с уровнем альбумина, С-реактивного белка, показателями фосфорно-кальциевого обмена, гемоглобина и ферритина.

Заключение. ХБП-ассоциированный зуд, несмотря на достижение адекватности диализа и целевых уровней показателей фосфорно-кальциевого обмена, имеет высокую распространенность среди пациентов, находящихся на ГД. Зуд, а в особенности зуд средне-тяжелой степени, связан с ухудшением качества сна и качества жизни пациентов на ГД.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-218-219

Анализ факторов прогрессирования АДПБП у детей: результаты 5-летнего наблюдения

О.А. Серебрякова¹ (serebrryakova@gmail.com), Н.М. Зайкова^{1,2}

¹ Кафедра инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

² ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Analysis of factors of ADPKD progression in children: results of a 5-year observation

O.A. Serebryakova¹ (serebryakova@gmail.com), N.M. Zaikova^{1,2}

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery Department

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University

Актуальность проблемы. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) — это наследственное заболевание почек, занимающее четвертое место в структуре хронической болезни почек у детей. АДПБП зачастую протекает клинически бессимптомно, что приводит к тому, что на моменте первичной диагностики у пациентов уже имеет место снижение почечной функции. Это обуславливает актуальность поиска факторов более раннего прогрессирования АДПБП и путей их модификации. В то время как во взрослой популяции известны маркеры неблагоприятного прогноза АДПБП, пациенты младше 18 лет продолжают оставаться объектом исследований.

Цель работы. Определить маркеры прогрессирования АДПБП у детей.

Материалы и методы исследования. Ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование. Проведен анализ клинического течения АДПБП у 70 пациентов, 40 мальчиков (57%) и 30 девочек (43%) с подтвержденным диагнозом АДПБП. Оценивалось 5 наблюдений с интервалом в 1 год. Описательная статистика количественных величин выполнена с помощью медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]), так как проверка характера распределения с помощью теста Shapiro-Wilk показала отличие от нормального распределения. Для анализа повторных измерений использовался тест Вилкоксона. Качественные величины были описаны с помощью долей и абсолютных значений — n (%). Для оценки факторов, влияющих на клиническое течение, использовался регрессионный анализ Кокса. За исход принималось увеличение htTKV на 25% от данных при первичном обследовании. Также, согласно рекомендациям рабочей группы ERA-EDTA по наследственным заболеваниям почек, за исход, свидетельствующий о быстром прогрессировании АДПБП, принималось годовое снижение рСКФ на ≥ 5 мл/мин/1,73 м² за 1 год и/или на $\geq 2,5$ мл/мин/1,73 м² в год в течение 5 лет. Статистически значимым считалось р-значение менее 0.05.

Результаты. У 7 пациентов (10%) признаки АДПБП были установлены пренатально, у 21 (30%) кисты почек впервые были выявлены в возрасте младше 18 месяцев. Медиана возраста первичного обнаружения кист — 3 [0.25-7] года. Об отягощенном наследственном анамнезе сообщалось в 49 случаях (70%). Медиана объема почек, скорректированного на рост (htTKV) при первичном обследовании — 85.57 [60.00-108.90] мл/м, через 5 лет наблюдения у 18 пациентов, прошедших последнюю контрольную точку, медиана htTKV — 107.46 [76.56-150.34] мл/м ($p=0.045$). Медиана рСКФ при первичном обследовании — 80.72 [71.64-85.85] мл/мин/1.73 м², через 5 лет медиана рСКФ — 77.59 [72.83-91.90] мл/мин/1.73 м² ($p=0.6$). Наличие артериальной гипертензии (АГ) с поправкой на время от момента первичного выявления признаков АДПБП до наблюдения увеличивало вероятность роста почек в 1.94 раз ($p=0.001$). Влияние на htTKV оказывало наличие протеинурии (А3 по классификации KDIGO), вероятность исхода увеличивалась в 2.48 раз ($p=0.02$). Мужской пол, несмотря на имеющиеся данные о неблагоприятном прогнозе во взрослой популяции, после поправки на время от момента первичного выявления АДПБП до наблюдения не показал значимого влияния на увеличение объема почек ($HR=-0.08$, $p=0.858$). Для детей с АДПБП характерна длительная компенсация функции почек, вероятно за счет развития гиперfiltrации в здоровых нефронах. Среднегодовое снижение рСКФ — 0.685 мл/мин/1.73 м² в год. АГ, протеинурия, пол не были ассоциированы с ухудшением функции почек.

Заключение. Маркерами прогрессирования роста объема почек у детей с АДПБП на фоне относительно стабильной рСКФ являются протеинурия и артериальная гипертензия, что еще раз подтверждает необходимость динамического наблюдения таких пациентов, своевременной инициации нефропротективной терапии.

Полногеномное секвенирование в диагностике заболеваний почек у детей

Ю.Ю. Шапран (yulya.fedolidze@bk.ru), О.С. Грознова, С.В. Папиз, Л.С. Приходина

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им.акад. Ю.Е. Вельтищева
ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Whole genome sequencing in the diagnosis of chronic kidney disease in children

Yu.Yu. Shapran (yulya.fedolidze@bk.ru), O.S. Groznova, S.V. Papizh, L.S. Prikhodina

Veltishev Research Clinical Institute for Pediatrics & Children Surgery Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Цели: Моногенные заболевания почек встречаются редко, но в совокупности приводят к развитию хронической болезни почек (ХБП) как минимум у 20-30% детей. Генетическое тестирование с использованием полногеномного секвенирования является наиболее информативным методом с наивысшей диагностической чувствительностью для подтверждения моногенного генеза заболевания. Целью данного исследования было проведение генетической диагностики с использованием полногеномного секвенирования у детей с клиническими проявлениями генетических заболеваний почек.

Методы: В ретроспективное исследование включено 82 детей (34 мальчика, 48 девочек), средний возраст которых составил 9,0 (IQR: 3,0; 12,0) лет, обследованных в период с января 2020 по декабрь 2023 гг. Всем пациентам было проведено полногеномное секвенирование с целью верификации генетического диагноза. Только патогенные и вероятно патогенные генетические варианты, ассоциированные с фенотипом пациентов, рассматривались в качестве диагностических.

Результаты: Диагностировано 27 моногенных заболеваний почек, ассоциированных с вариантами следующих генов: *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, *NPHS1*, *NPHS2*, *TRPC6*, *C3*, *ANLN*, *COQ8B*, *TRIM8*, *PAX2*, *CUBN*, *PC6*, *PKD1*, *GATM*, *CEP164*, *TTC21B*, *INVS*, *TMEM67*, *PKHD1*, *HNF16*, *CLCN5*, *AQP2*, *AVPR*, *UMOD*, *SLC34A3*, *BSND*. Среди генетически-ассоциированных заболеваний почек наиболее частыми являлись гломерулопатии (37,4%), включая коллагенопа-

тии – синдром Альпорта 1, 2, 3А, 3В типов (19,3%) и стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС)/гломерулярная протеинурия (18,1%). С несколько меньшей частотой верифицированы цистопатии (31,3%), включая аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек (15,7%), нефронофтиз 2, 11, 12, 15 типов (7,2%), аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек (4,8%) и *HNF1B*-ассоциированную нефропатию (3,6%). Генетический диагноз тубулопатий был подтвержден у 21,7% пациентов, включая дистальный почечный тубулярный ацидоз 2, 3, 4 типов (4,8%), синдром Фанкони 1, 4, 5 типов (4,8%), болезнь Дента тип 1 (3,6%), нефрогенный несахарный диабет 1 и 2 типов (3,6%), *UMOD*-ассоциированную аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек (2,4%), гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (1,2%) и синдром Барттера IV тип (1,2%). Молекулярный диагноз врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей был подтвержден у 6% пациентов.

Заключение: Среди детей с моногенными заболеваниями почек, верифицированными при полногеномном секвенировании наиболее частыми являлись коллагенопатии и СРНС/гломерулярная протеинурия, почти в трети случаев выявлены цистопатии, генетический диагноз тубулопатий был подтвержден в каждом пятом случае. Полногеномное секвенирование позволяет установить точный генетический диагноз, разработать индивидуализированные стратегии лечения, провести скрининг родственников из группы риска и оценить прогноз прогрессирования заболевания почек.

Клинико-генетическая характеристика и почечные исходы WT1-ассоциированной гломерулопатии у детей

А.В. Топчий¹ (anastasia_topchiy@mail.ru), Е.Н. Солодовникова², Л.С. Приходина^{1,3}

- ¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
- ² ФГБНУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва
- ³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

Clinical and genetic characteristics and kidney outcomes of WT1-associated glomerulopathy in children

A.V. Topchii¹ (anastasia_topchii@mail.ru), E.N. Solodovnikova², L.S. Prikhodina^{1,3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Veltishev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Актуальность проблемы. Патогенные варианты в гене *WT1* у детей могут быть ассоциированы с патологией почек в виде нефротического синдрома (НС) тип 4 (ОМIM # 256370) или в составе синдромов Денис-Драш (ОМIM # 194080) и Фрайзера (ОМIM # 136680). Ген *WT1* кодирует ДНК-связывающий белок – транскрипционный фактор, ответственный за формирование почек, мочевыводящих путей, половых желез и мезотелиальной ткани во время эмбриогенеза.

Цель работы. Описать клинические и молекулярно-генетические особенности *WT1*-ассоциированной гломерулопатии у российской когорты детей, оценить почечные исходы и эффективность антипротеинурической терапии.

Материалы и методы исследования. В ретро-проспективное одноцентровое исследование были включены 9 детей с гломерулопатией, ассоциированной с патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене *WT1*. Медиана возраста детей на момент первичного обследования составила 3.7 (ИКР: 1.5; 11.3) лет; на момент последнего обследования – 10.9 (ИКР: 7.4; 14.9) лет. Медиана продолжительности наблюдения за пациентами составила 38.0 (ИКР: 13.0; 107.0) мес. Всем детям было проведено клинико-лабораторное обследование с определением расчетной СКФ (рСКФ) по формуле СКiD U25 для оценки почечных исходов. Молекулярно-генетическое исследование проводилось всем детям: секвенирование по Сэнгеру (n=5), секвенирование панели генов (n=3), полное секвенирование экзона (n=1).

Полученные результаты. Манифестация заболевания в виде НС наблюдалась у 7 (77.8%) детей в возрасте 24.0 (ИКР: 9.0; 147.0) мес. и в виде протеинурии – у 2 (22.2%) пациентов в возрасте 24 и 36 мес. Артериальная гипертензия отмечалась у 6 (66.7%) детей при первичном обследовании в отделении нефрологии Института Вельтищева. Нефробиоп-

сия выполнена 4 (44.4%) пациентам со стероид-резистентным НС, у всех выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз. Опухоль Вильмса идентифицирована у 3 (33.3%) пациентов (возраст нефрэктомии – 11, 13, 56 мес.). У 4 из 5 (80%) девочек выявлен кариотип 46,XY и дисгенезия гонад, в связи с чем всем проведена превентивная гонадэктомия. У 2 из 4 (50%) мальчиков выявлялась дисгенезия гонад. Хирургическая коррекция пола была проведена 3 из 6 (50%) детям с выявленной дисгенезией гонад. Молекулярно-генетическая верификация диагноза проведена в возрасте 78.0 мес. (ИКР: 34.0; 152.0), которая идентифицировала варианты в интроне 9 (n=5), интроне 6 (n=1) и экзоне 9 (n=3) гена *WT1*. У 5 (55.6%) детей был верифицирован синдром Фрайзера, у 4 (44.4%) пациентов – синдром Денис-Драш. Все пациенты получали терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в дозе 0.28 (ИКР: 0.14; 0.43) мг/кг/сут. или блокаторами рецепторов к ангиотензину-II (БРА) в дозе 0.89 мг/кг/сут. Не выявлено значимых различий уровня протеинурии на терапии иАПФ и БРА при первичном и последнем обследовании пациентов: 1.36 (ИКР: 0.76; 3.89) пр. 2.53 (ИКР: 0.91; 3.24) г/м²/сут. (p=0.84). Установлено прогрессирующее снижение рСКФ при первичном и последнем обследовании пациентов: 67.9 (ИКР: 53.0; 70.0) пр. 35.9 (ИКР: 22.0; 71.0) мл/мин/1.73 м² (p=0.129). Хроническая болезнь почек 5 стадии наблюдалась у 1 (11.1%) пациента.

Заключение. В структуре *WT1*-ассоциированных гломерулопатий синдром Фрайзера выявлен у 55.6% детей, синдром Денис-Драш – у 44.4% пациентов. Проводимая терапия иАПФ и БРА не приводила к снижению протеинурии и стабилизации рСКФ. Пациентам с *WT1*-ассоциированными гломерулопатиями необходима эффективная терапия, направленная на снижение темпов прогрессирования заболевания.

Сравнительный анализ острой нефротоксичности, ассоциированной с ингибиторами кальциневрина, у детей с моногенным и идиопатическим стероид-резистентным нефротическим синдромом

А.М. Хохлова (annkechina@gmail.com), Л.С. Приходина

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Comparative analysis of acute calcineurin inhibitors induced nephrotoxicity in children with monogenic and non-genetic steroid-resistant nephrotic syndrome

A.M. Khokhlova (annkechina@gmail.com), L.S. Prikhodina

Veltishev Research & Clinical Institute for Pediatrics and Children Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Актуальность проблемы: ингибиторы кальциневрина (ИКН) рассматриваются в качестве первой линии иммуносупрессивной терапии идиопатического стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС) у детей. Согласно последним данным, терапия ИКН также приводит к индукции ремиссии и улучшению почечных исходов у детей с моногенным СРНС. Одним из основных побочных эффектов терапии ИКН является развитие ИКН-ассоциированной острой нефротоксичности (ИКН-ОНТ), частота и характер течения которой у детей с моногенным и идиопатическим СРНС остаются неизвестными.

Цель исследования: провести сравнительный анализ частоты и характера течения ИКН-ОНТ у детей с моногенным и идиопатическим СРНС.

Материалы и методы: в ретроспективное одноцентровое исследование включено 28 детей (17 девочек, 11 мальчиков) с моногенным (n=11) и идиопатическим (n=17) СРНС с ФСГС, достигнувших ремиссии к 12 месяцам терапии циклоспорином А (ЦсА). У пациентов с моногенным СРНС верифицированы патогенные варианты в следующих генах: *LMX1B* (n=3), *NPHS2* (n=2), *COL4A3* (n=1), *C3* (n=1), *ANLN* (n=1), *CRB2* (n=1), *LAMB2* (n=1), *SGPL1* (n=1). ИКН-ОНТ определялась при повышении уровня креатинина крови более, чем на 30% по сравнению с исходным, на терапии ЦсА.

Полученные результаты: возраст манифестации СРНС (6,9 пр. 5,8 лет), длительность заболевания до начала терапии ИКН (8,0 пр. 7,0 мес.), исходные значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (119,0 пр. 96,1 мл/мин/1,73 м²), доза ЦсА *per os* (4,2 пр. 5,0 мг/кг/сут) и уровень нулевой концентрации ЦсА в крови (C₀ ЦсА) (138,0 пр. 116,1 нг/мл) на момент старта терапии, а также общая длительность терапии ЦсА (23,0 пр. 24,0 мес.) были сопоставимы в двух группах пациентов (p>0,05). Частота

ИКН-ОНТ (90,9% пр. 76,5%; p=0,62), включая частоту ИКН-ОНТ в первые 6 месяцев терапии ЦсА (60,0% пр. 61,5%; p>0,999) у детей с моногенным и идиопатическим СРНС была сопоставима. Не выявлено статистически значимых различий в дозе ЦсА *per os* (5,2 пр. 5,3 мг/кг/сут; p>0,999) и C₀ ЦсА (120,0 пр. 128,5 нг/мл; p>0,999), проценте нарастания уровня креатинина крови и снижения рСКФ по сравнению с исходными значениями (36,5% пр. 40,5%; p=0,337; 24,0% пр. 26,0%; p=0,616, соответственно), а также в проценте детей с повышением уровня креатинина крови более, чем на 50% по сравнению с исходными значениями (60,0% пр. 69,2%; p=0,685) во время ИКН-ОНТ в двух группах пациентов. Не обнаружено статистически значимых различий в группах детей с моногенным и идиопатическим СРНС в проценте нарастания уровня креатинина крови и снижения рСКФ по сравнению с исходными значениями (26,5% пр. 14,2%; p=0,445; 5,7% пр. 3,2%; p=0,835, соответственно) после проведения коррекции дозы ИКН, что требовало отмены терапии. Частота необратимого снижения рСКФ после отмены ИКН в связи с ИКН-ОНТ у детей с моногенным и идиопатическим СРНС также была сопоставима (36,5% пр. 35,3%; p>0,999).

Выводы: частота и характер течения ИКН-ОНТ, а также динамика показателей фильтрационной функции почек после отмены ИКН у детей с моногенным СРНС не отличались от таковых у пациентов с идиопатическим СРНС, что позволяет рассматривать ИКН в качестве возможной индукционной терапии моногенного СРНС. Высокая частота развития ИКН-ОНТ (более 70%) и ассоциированного с ИКН-ОНТ необратимого снижения рСКФ (более 30%) в обеих группах пациентов подчеркивает необходимость тщательного мониторингирования уровня креатинина крови и C₀ ЦсА на терапии ИКН с целью проведения своевременной коррекции дозы или отмены терапии ИКН.

Гастродуоденальная патология у пациентов с хронической болезнью почек: эндоскопические и морфологические особенности

В.С. Соснина^{1,2} (sosnina@mail.ru), Ж.Г. Симонова¹

¹ Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет Минздрава России», Кировская область, Киров, 610998, улица К. Маркса, 112, Российская Федерация

² Отделение гемодиализа КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» Кировская область, Киров, 610027, ул. Воровского, 42, Российская Федерация

Gastroduodenal pathology in patients with chronic kidney disease: endoscopic and morphological features

V.S. Sosnina^{1,2} (sosnina@mail.ru), Zh.G. Simonova¹

¹ Department of Hospital Therapy of the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 112, Karl Marx Street, Kirov, 610998, Russian Federation

² Hemodialysis department "Kirov Regional Clinical Hospital" 42, Vorovskogo str., Kirov, 610027, Russian Federation

Актуальность проблемы. У пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), часто наблюдаются сердечно-сосудистые нарушения, минерально-костные расстройства, нутритивные дефициты, разнообразные метаболические заболевания, анемия, нервно-психические заболевания, а также заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Установлено, что поражения верхних отделов ЖКТ встречаются у больных с почечной недостаточностью чаще, чем среди населения в целом. С прогрессированием ХБП увеличивается вероятность поражения верхних отделов ЖКТ, которые характеризуются образованием эрозивных и неэрозивных патологических изменений. Высокая распространенность и сложность терапии, связанные в основном с достижением ремиссии при патологиях гастродуоденальной зоны, указывают на актуальность комплексного и углубленного исследования поражений верхних отделов ЖКТ у пациентов с хронической почечной патологией.

Цель работы. Изучить эндоскопические и морфологические особенности гастродуоденальной патологии у пациентов с ХБП.

Материалы и методы исследования. В открытом клиническом исследовании приняли участие 269 пациентов с ХБП и сопутствующей гастродуоденальной патологией, среди них женщины составили 44 %, мужчины – 56 %. Медиана возраста составила 64 (54,0-70,0) года. Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 74 лет включительно, наличие ХБП С3-С5Д, гастродуоденальная патология. В зависимости от стадии ХБП общая когорта пациентов была разделена на 3 группы: I группа (n=90) – пациенты с ХБП С3 (СКФ – 30-59 мл/мин/1,73 м²); II группа (n=84) – пациенты с ХБП С4-С5 (СКФ менее 29 мл/мин/1,73 м²), III группа (n=95) – пациенты с ХБП С5Д (пациенты, получающие заместительную

почечную терапию на программном гемодиализе). Сформированные группы статистически значимых различий по полу и возрасту не имели. Для подтверждения заболеваний верхних отделов ЖКТ после информирования пациентов о целях и возможных осложнениях инвазивного исследования проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с забором биопсийного материала. В качестве гистологической оценки применяли прогностическую систему OLGA с использованием визуально-аналоговой шкалы оценки морфологических изменений слизистой оболочки желудка. Степень гастрита оценивали в биоптатах по совокупной интенсивности лимфоплазмодитарной и лейкоцитарной инфильтрации. Статистический анализ был проведен с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.8.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Полученные результаты. У пациентов I группы при эндоскопическом исследовании поражение слизистой оболочки желудка в виде эрозий было установлено у 15 (23%) пациентов. При этом язва желудка и ДПК обнаружено не было. У 47 (55,9%) пациентов II группы были выявлены эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны. Постязвенные рубцы слизистой оболочки желудка и ДПК обнаружены у 12 (14,3%) пациентов. У пациентов III группы доля эрозивно-язвенных поражений составила 47,5%. Постязвенные рубцы ДПК были выявлены у 10,6% пациентов. Так, эрозивные поражения слизистой оболочки желудка с более значимой частотой были определены у пациентов II и III групп по сравнению с пациентами I группы (41,7% vs 16,7%, p=0,0003; 35,8% vs 16,7%, p=0,0029), а эрозии слизистой оболочки ДПК – у пациентов III группы в сравнении с пациентами I и II групп, соответственно, (9,5% vs 2,2%, p=0,0287; 9,5% vs 7,1%,

$p=0,5022$). Результаты морфологического исследования материалов биопсий слизистой оболочки желудка и ДПК показали, что у пациентов II и III групп преобладает выраженная лейкоцитарная инфильтрация во всех отделах желудка и ДПК. Атрофические изменения слизистой оболочки желудка выявлены лишь у 4 (1,5%) пациентов всех трех групп.

Заключение. С прогрессированием ХБП патология гастродуоденальной зоны приобретает свои

особенности. У пациентов с ХБП С4-5Д преобладают эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны. Ранняя диагностика и терапия гастродуоденальной патологии у пациентов с ХБП позволят своевременно предупредить развитие желудочно-кишечных осложнений, улучшить качество жизни и осуществить персонализированный подход в диагностической и лечебной тактике ведения этих пациентов.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-224

Nephroprotective treatment with dapagliflozin in patients with diabetic kidney disease

O.N. Sharapov^{1,2} (olim.sharapov@mail.ru), Sh.S. Abdullaev^{1,2}

¹ Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Nephrology and Kidney transplantation, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

The relevance of the problem. Albuminuria in patients with diabetes presents a higher risk for adverse renal and cardiovascular (CV) outcomes. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors demonstrate improved albuminuria and reduces the risk of end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease.

The study aim was the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) and GFR decline.

Materials and methods. In the single center trial, total 132 participants with CKD and type 2 diabetes (T2D) were randomly assigned to dapagliflozin ($n=78$) 10 mg once daily or placebo ($n=54$). Kidney inclusion criteria were eGFR 30-60 ml/min/1.73 m² and any UACR. The primary end point was a composite of sustained decline in eGFR >50%, end-stage renal disease, or kidney or cardiovascular death. Percentage of treatment difference was estimated by geometric mean ratio for the overall cohort and by eGFR and UACR subgroups. Progression/regression of UACR

were assessed. Hazard ratios, 95% confidence intervals (CI), and p-values were estimated by Cox proportional hazards model.

Results. Median baseline eGFR was 42.3 ml/min/1.73 m², with 5% at <30 ml/min/1.73 m². At baseline, median UACR was 103 mg/g, and 1/4 of patients had normoalbuminuria, 2/4 had micro, and 1/4 had macroalbuminuria. Median follow up was 18 months. The UACR difference for dapagliflozin *vs* placebo was -25.1% (95% CI -27.5, -23.2; $p<0.001$). Reductions were similar across eGFRs. In UACR 30-299 mg/g and >300 mg/g, reductions were significant in dapagliflozin ($p<0.001$). Progression risk was lower and regression risk higher in dapagliflozin *vs* placebo ($p<0.001$).

Conclusion. Dapagliflozin significantly slowed long-term eGFR decline in patients with CKD with T2D compared with placebo, and significantly reduced UACR and had favorable effects on UACR progression and regression.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-224-225

Гломерулярная микроангиопатия: этиологическая структура и клинико-морфологическая характеристика

Д.В. Стариков (dmitrij.starikov.6991@gmail.com), Е.С. Столяревич

ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» ДЗМ,
123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

Glomerular microangiopathy: etiological structure and clinical and morphological characteristics

D.V. Starikov (dmitrij.starikov.6991@gmail.com), E.S. Stolyarevich

**City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department;
3, Pekhotnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation**

Введение: гломерулярная микроангиопатия (ГМА) – редкий вариант почечной тромботической микроангиопатии (ТМА) с изолированным поражением гломерулярного аппарата. Данная патология является этиологически гетерогенной и малоизученной, при этом (по ряду причин, прежде всего в связи с широким применением анти-VEGF терапии в лечении онкологических заболеваний) все чаще встречается в клинической практике.

Цель работы: целью этого исследования является оценка клинико-морфологических характеристик и этиологической структуры данной патологии.

Материалы и методы: в исследование были включены пациенты с морфологически верифицированной ГМА (n=26), диагностированной в период с 2015 по 2024 г. Гистологическое исследование ткани почки включало проведение световой микроскопии и иммунофлюоресцентного исследования. Для световой микроскопии использовались срезы фиксированной формалином и залитой в парафин ткани толщиной 3 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, PAS, трихромом по Массону. Иммунофлюоресцентное исследование выполнялось на свежемороженых срезах толщиной 4 мкм с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3c, легким цепям карпа и lambda (Dako, Дания). Гистологическое исследование ткани почки было выполнено в патологоанатомическом отделении ГБУ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы». Оценка клинических характеристик проводилась на основании данных, представленных в направлении на гистологическое исследование.

Результаты: типичные морфологические проявления в исследуемой группе (на основании различных комбинаций которых устанавливался диагноз ГМА): эндотелиоз, эндокапиллярная гиперклеточность, фибриновые тромбы в просветах капиллярных петель, псевдотромбы, мезангиолиз, фрагментированные эритроциты в мезангии/субэндотелиальном пространстве, двойные контуры гломерулярных базальных мембран.

Удельный вес ГМА в общей структуре морфологически верифицированной ТМА составил 13 % (нативные, n=200) и 0.18 % в общей структуре патологии нативной почки (n=14501).

Наиболее распространенными этиологическими факторами в нашем исследовании стали: терапия анти-VEGF препаратами (бевацизумаб) (n=10; 38,5 %), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) (n=5; 19,2%), РОEMS-синдром (n=2; 7,7%). Другие предполагае-

Таблица

Исследуемые показатели	Значения в группе
Пол, мужской, n (%)	12/26 (46 %)
Возраст на момент диагностики, годы, среднее +/-SD (диапазон)	44,19 +/-17,33 (10~71)
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (61,5%)
Протеинурия, n (%)	25 (96%)
Протеинурия, медиана [ИКР], (диапазон), г/сутки	1,6 [3,4225] (0~6,03)
Нарушение функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1.73 м ² СКД-EPI), n (%)	17 (65,4%)
Креатинин сыворотки, медиана [ИКР], (диапазон), мкмоль/л	141 [143,025] (65~479)
МАГА, n (%)	5 (19,2%)
Тромбоцитопения, n (%)	6 (23%)
Нефротический синдром, n (%)	4 (15,4%)

мые причины/триггеры (n=9; 34,6%) включали: беременность, осложненная преэклампсией (1), MGRS (не-РОEMS) (2), противоопухолевая терапия (доксорубицин) (1), токсины (этиленгликоль) (1), вакцинация (1). В 3 случаях причину/триггер выявить не удалось.

Пол, возраст, клинические характеристики представлены в таблице.

Средний возраст пациентов с ГМА составил 44,19 (+/-17,33) [10~71] лет. Среди пациентов преобладали женщины (14/26, 53,8%). В клинической картине преобладала ПУ (96%), которая составила 1,6 [3,4225] (0~6,03) г/сут, однако, нефротический синдром (НС) редко развивался у данной группы пациентов (15,4%). Более чем в половине случаев (65,4%) отмечалось снижение рСКФ <60 мл/мин/1.73 м² СКД-EPI, креатинин сыворотки крови составлял 141 [143,025] (65~479) мкмоль/л. У 61,5% пациентов выявлялась АГ. Гематологические проявления ТМА (микроангиопатическая гемолитическая анемия – МАГА, тромбоцитопения) выявлялись относительно редко (19,2 и 23%, соответственно).

Заключение: ГМА – редкий вариант почечной ТМА с изолированным поражением гломерулярного аппарата, наиболее частыми причинами которого в нашем исследовании стали анти-VEGF терапия, аллогенная ТГСК и РОEMS-синдром. С точки зрения клинической картины данные пациенты в подавляющем большинстве случаев имеют различной степени выраженности протеинурию (редко, с развитием НС), нередко имеют почечную дисфункцию и артериальную гипертензию. Гематологические проявления ТМА (МАГА, тромбоцитопения) редко встречаются у данной группы пациентов.

Аутосомно-доминантная тубуло-интерстициальная болезнь почек у ребенка: клинический случай

М.А. Яцева (marinayatseva@yandex.ru), Т.В. Вашурина, К.В. Савостьянов, А.Н. Цыгин
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease in a child: a clinical case

М.А. Yatseva (marinayatseva@yandex.ru), T.V. Vashurina, K.V. Savostyanov, A.N. Tsygin
National Medical Research Center for Children's Health Federal state autonomous institution
of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow

Актуальность проблемы. Аутосомно-доминантная тубуло-интерстициальная болезнь почек (АДТБП) – это редкое генетически детерминированное заболевание. На сегодняшний день обнаружено множество генных мутаций, вызывающих АДТБП в генах уромодулина (*UMOD*), ренина (*REN*), муцина-1 (*MUC1*) и ядерного фактора гепатоцитов 1 β (*HNF1B*). Клиническая картина зависит от типа мутации: АДТБП – *UMOD* вызвана мутациями в гене *UMOD*, кодирующем уромодулин, и связана с высокой распространенностью подростковой подагры. Патология имеет следующие характеристики: минимальная протеинурия (или ее отсутствие), медленно прогрессирующее течение хронической болезни почек с дебютом в подростковом возрасте. Редко возможны медуллярные кисты, при морфологическом исследовании наблюдается картина неспецифического тубуло-интерстициального фиброза, вторичного гломерулосклероза. Болезнь характеризуется нормальным анализом мочи и медленно прогрессирующим снижением функции почек. Гиперурикемия часто присутствует с раннего возраста, а подагра (в результате снижения выведения мочевой кислоты почками) развивается у 55% больных с течением времени.

Мы представляем клинический случай АДТБП у ребенка.

Анамнез жизни. Девочка А., 7 лет 8 месяцев. Ребенок от 3 беременности (первые две замершие в 14 недель и 7 недель), протекавшей с постоянной угрозой прерывания (с 20 недель – креатинин сыв. 160 мкм/л). При рождении массо-ростовые показатели соответствовали норме. Наследственность по заболеваниям почек отягощена по линии матери, у ближайших родственников (прабабка, дед, брат деда, мать, тетя – родная сестра матери) – Подагра, хронический тубуло-интерстициальный нефрит с исходом в хроническую почечную недостаточность.

Анамнез заболевания. В июне 2014 года, в возрасте 7 лет, впервые обнаружено повыше-

ние уровней мочевой кислоты (409 мкм/л), мочевины (8,59 ммоль/л) и сывороточного креатинина (73,6 мкмоль/л, рСКФ – 86,8 мл/мин) при отсутствии мочевого синдрома.

При первой госпитализации в нефрологическое отделение "НМИЦ здоровья детей" в апреле 2015 года (возраст 7 лет 8 мес) состояние ребенка оценивалось как стабильное. Физическое развитие выше среднего, гармоничное. Периферические отеки отсутствовали. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 86 уд/мин, АД на руках 105-110/58-60 мм рт.ст. Мочепускание свободное, безболезненное. Лабораторно отмечена гиперурикемия 388-426 мкмоль/л в отсутствии повышенной экскреции мочевой кислоты с мочой, рСКФ 90-98 мл/мин (креатинин сыв. 61-56 мкмоль/л). С учетом аутосомно-доминантного типа наследования почечной патологии согласно анамнезу и результатов молекулярно-генетического исследования – панель NGS «Наследственные заболевания почек» (от 02.10.18) (выявлена патогенная замена *g.20359940G>T* (*c.782C>A, p.P261H*) в гетерозиготном состоянии в гене *UMOD*), был выставлен диагноз – Аутосомно-доминантная тубуло-интерстициальная болезнь почек, гетерозиготная мутация *g.20359940G>T* в гене *UMOD* (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия). Назначена терапия аллопуринолом 100 мг/сут (5,0 мг/кг/сут).

Во время дальнейших госпитализаций в нефрологическое отделение Центра на фоне постоянной терапии аллопуринолом 100 мг/сут, уровень мочевой кислоты оставался в пределах референса, наблюдалось постепенное прогрессирование хронической болезни почек до 3 стадии (рСКФ 49 мл/мин/1,73 м²). Отмечалось повышение АД вплоть до стабильной артериальной гипертензии 1 степени, требующее назначения антигипертензивной терапии амлодипином. При контроле показателей КЩС, биохимического анализа крови метаболического ацидоза, электролитных нарушений не было отмечено, гиперурикемия отсутствовала.

Заключение. АТДБП-*UMOD* представляет собой сложную диагностическую задачу, требующую комплексного подхода, который включает анализ наследственного анамнеза, клинической кар-

тины и результатов генетических исследований. Это является ключом к раннему выявлению заболевания, своевременному началу терапии и успешной трансплантации почки.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-227-228

Трудности дифференциальной диагностики пролиферативного гломерулонефрита с депозитами моноклональных иммуноглобулинов и IgA нефропатии

Е.С. Леонова¹ (janeleonova999@gmail.com), **А.С. Зыкова¹**, **Е.Н. Никитина¹**,
Е.С. Столяревич^{2,4}, **Е.В. Захарова^{1,3,4}**

¹ ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва

² ГБУЗ «ГКБ № 52» ДЗМ, Москва

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, Москва

Difficulties of differential diagnostics of proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobuline deposition and IgA nephropathy

E.S. Leonova¹ (janeleonova999@gmail.com), **A.S. Zyкова¹**, **E.N. Nikitina¹**, **E.S. Stolyarevich^{2,4}**, **E.V. Zakharova^{1,3,4}**

¹ Botkin Hospital, Moscow

² City Clinical Hospital No 52, Moscow

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

⁴ Russian University of Medicine, Moscow

Введение. Проллиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклональных иммуноглобулинов (ПГНМИД) – редкий вариант моноклональной гаммапатии почечного значения (МГПЗ). Обычно выявляются депозиты моноклонального иммуноглобулина G kappa (mIgGκ), реже – моноклонального IgA kappa (mIgAκ). Мы представляем случай, трактованный как IgA нефропатия (IgA-Н), и расцененный как ПГНМИД с депозитами mIgAκ при возврате в почечном трансплантате.

Описание случая. Пациентка 56 лет, в феврале 2020г случайно зафиксировано повышение АД до 150/100 мм рт.ст., через 4 месяца появились отеки, одышка, АД повысилось до 200/100 мм рт.ст., выявлены протеинурия (ПУ) 2 г/л и повышение креатинина сыворотки (СКр) до 375 мкмоль/л. В августе 2020г госпитализирована с нефротическим синдромом, микрогематурией, СКр 405 мкмоль/л. Выполнена биопсия почки: фокальный пролиферативный гломерулонефрит с преимущественным свечением mIgAκ, и интерстициальным фиброзом/тубулярной атрофией (ИФТА) до 40-50% паренхимы. Иммунохимическое исследование (ИХИ) сыворотки и мочи: секреция моноклонального IgM lambda (mIgMλ) 1,2 г/л, белок Бенс-Джонса (ББД) не обнаружен. Миеелограмма: плазматические клетки (ПК) 4,5%. Иммунофенотипирование (ИФТ) костного

мозга: популяция В-клеток поликлональная. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование костного мозга: реактивные изменения. Диагноз лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) снят, с учетом несоответствия низкоуровневой секреции mIgMλ и депозитов mIgAκ в биоптате диагноз МГПЗ не подтвержден. Диагностирована IgA-Н, ХБП 5 стадии, и моноклональная гаммапатия неопределенного значения IgMλ. Через 3 месяца СКр 732 мкмоль/л, начат перитонеальный диализ. Через 2 года выполнена трансплантация трупной почки (ТПП), иммуносупрессивная терапия (ИСТ) стандартная, СКр при выписке 145 мкмоль/л. Через 7 месяцев после ТПП – микрогематурия, следовая ПУ, СКр 237 мкмоль/л. ИХИ сыворотки крови: моноклональной секреции не обнаружено. Биопсия трансплантата: фокальный глобальный гломерулосклероз (2/7), депозиты IgA в мезангии, ИФТА 25-30%. Диагностирован возврат IgA-Н в трансплантате, доза метилпреднизолона увеличена до 48 мг/сутки. Еще через 2 месяца – нарастание ПУ до 3 г/л и СКр до 534 мкмоль/л. Повторная биопсия трансплантата: фокальный пролиферативный гломерулонефрит с преимущественным свечением mIgAκ, ИФТА 25-30%. Начато лечение программным гемодиализом (ПГД). ИХИ сыворотки крови и мочи: секреция mIgAκ 1,0 г/л, ББД не обнаружен. Миеелограмма: ПК – 0. ИФТ костного мозга:

популяция В-клеток поликлональная. ИГХ костного мозга: субстрат опухоли не обнаружен. Диагноз ЛПЗ вновь отвергнут, совпадение секретиции mIgA λ и депозиции mIgA λ в биоптате позволило диагностировать ПГНМИД.

Заключение. Данное наблюдение иллюстрирует трудности диагностики МГПЗ, требующей подтверждения депозиции в почечной ткани секретируемого малыми клонами парапротеина. Несовпадение между mIgM λ в сыворотке и депозитами mIgA λ в собственных почках не позволило своевременно установить диагноз МГПЗ. Низкий уровень секретиции mIgA λ (ниже порога детекции при первых двух ИХИ), секретиция mIgM λ неопределенного зна-

чения также препятствовали диагностике. Лишь при третьем ИХИ выявлена секретиция mIgA λ , что, наряду с монотипным характером депозитов IgA λ при повторной биопсии трансплантата, позволило подтвердить диагноз ПГНМИД. В силу ограниченно-почечного характера ПГНМИД химиотерапия (ХТ) в условиях ПГД не целесообразна. Быстрый возврат заболевания в трансплантате ставит под сомнение возможность повторной ТТП, так как для профилактики возврата ПГНМИД во втором трансплантате потребовалось бы проведение специфической ХТ, что в сочетании с ИСТ повышает риск инфекционных осложнений.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-228-229

Особенности течения и диагностики X-сцепленного синдрома Альпорта с диффузным лейомиоматозом желудочно-кишечного тракта: клинический случай

Т.А. Алексеева¹ (tatyana_a_alexseeva@mail.ru), М.Е. Аксенова², Н.М. Зайкова^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Characteristics of the course and diagnostics of X-linked Alport syndrome with diffuse leiomyomatosis of the gastrointestinal tract: a clinical case

Т.А. Alekseeva¹ (tatyana_a_alexseeva@mail.ru), М.Е. Aksenova², N.M. Zaikova^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Актуальность проблемы. X-сцепленный синдром Альпорта с диффузным лейомиоматозом – крайне редкая патология. В мире описано менее 100 клинических случаев. Распространенность заболевания неизвестна. Данное сочетание представляет собой сложное для диагностики и ведения коморбидное состояние, требующее мультидисциплинарного подхода.

Цель работы. Представить особенности течения и диагностики X-сцепленного синдрома Альпорта с диффузным лейомиоматозом пищевода и прямой кишки.

Материалы и методы исследования. Обобщены клиничко-лабораторные данные ребенка с X-сцепленным синдромом Альпорта в сочетании с диффузным лейомиоматозом желудочно-кишечного тракта.

Полученные результаты. Девочка 11 лет была обследована в связи с гематурией с эпизодами макрогематурии на фоне интеркуррентных заболева-

ний (с 8 месяцев жизни). Семейный анамнез ребенка не отягощен. Известно, что ребенок имел двустороннюю катаракту (диагностирована в 1 год, оперативная коррекция в 2 года), резистентные к осмотическим слабительным хронические запоры с 3-х лет жизни (по данным обследования – мегаколон, мегаэктум, трещина ануса; анопластика в 7 лет). В 9 лет в связи с длительным кашлем был выявлен диффузный лейомиоматоз пищевода. Исследование панели генов «Синдром Альпорта» было негативным.

При нефрологическом обследовании: рост – 143,5 см (25-50%), масса – 35 кг (25-50%); АД – 90/58 мм рт.ст. (<50 %), в моче гематурия, альбумин – 37,6 мг/л, суточная протеинурия – 0,11 г/сут, рСКФ (CKiD U25) – 90,7 мл/мин/1,73 м². Увеличение объема почек (правая – 105,5 см³/м², левая – 99,1 см³/м²; соотношение объема почек и массы тела – 0,67%), неоднородность коркового слоя паренхимы почек выявлялась по УЗИ. Слух сохранен. Полное геномное секвенирование выявило протяженную делецию

в гетерозиготном состоянии с приблизительными границами chrX:108400000-108700000 и размером 300000 п.н., затрагивающую участки генов *COL4A5-COL4A6*, подтвердившую диагноз X-сцепленный синдром Альпорта с диффузным лейомиоматозом. Ребенку назначен эналаприл (10 мг/м²/сут); рекомендована консервативная терапия лейомиоматоза (диета, коррекция запоров).

Заключение. На примере нашего пациента мы хотели показать, что сочетание X-сцепленного синдрома Альпорта с диффузным лейомиоматозом – сложная клиническая проблема, требующая мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов, которая включает в себя: (1) регулярный мониторинг функции почек, остроты слуха и офтальмологическое обследование; (2) профилактику прогрессирования заболевания почек в виде назначения нефропротективной терапии, (3) профилактику снижения слуха в виде исключения шумовых

воздействий на органы слуха; (4) контроль за потенциальными осложнениями лейомиоматоза и своевременная их хирургическая коррекция; (5) а также обязательное семейное генетическое консультирование с учетом риска развития заболевания у потомства с 50% вероятностью. С целью генетического подтверждения диагноза пациентам показано проведение полноэкзомного и полногеномного секвенирования, так как на примере нашего случая мы видим, что исследование панели генов синдрома Альпорта не позволяет диагностировать это заболевание. В настоящее время отсутствуют рекомендации, регламентирующие кратность и объем обследования пациентов с установленным диффузным лейомиоматозом, что конечно затрудняет ведение этих пациентов. Дальнейшие исследования, которые позволят уточнить механизм развития заболевания, также дадут возможность разработать новые методы лечения.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-2-229-230

Поражение почек при биклональной гаммпатии: серия наблюдений одного центра

Е.С. Леонова¹ (janeleonova999@gmail.com), А.С. Зыкова¹, Е.Н. Никитина¹, Т.А. Макарова¹, Е.В. Захарова^{1,2,4}

¹ ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина» ДЗМ, Москва

² ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, Москва

Kidney damage in biclonal gammopathy: case series from one center

E.S. Leonova¹ (janeleonova999@gmail.com), A.S. Zyкова¹, E.N. Nikitina¹, T.A. Makarova¹, E.V. Zakharova^{1,2,4}

¹ Botkin Hospital, Moscow

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

³ Russian University of Medicine, Moscow

Введение. Биклональные гаммапатии – редкая патология, составляющая 1-5% всех случаев клональных плазмоклеточных заболеваний, сведения о поражении почек у этих пациентов скудны. Мы представляем три клинических наблюдения биклональной гаммапатии с морфологически верифицированным поражением почек.

Описание серии случаев. Из 229 пациентов, наблюдавшихся нами по поводу парапротеин-ассоциированных нефропатий, лишь у трёх (1,3%) была выявлена биклональная секреция.

Случай 1. Мужчина 65 лет, обследован в связи с протеинурией (ПУ), микрогематурией и нарушением функции почек, прогрессирующими в течение 3 лет. При обследовании ПУ 3,4 г/сутки, креатинин сыворотки (СКр) 218 мкмоль/л. Биопсия почки (БП): пролиферативный гломерулонефрит с депозитами моноклонального иммуноглобулина G lambda

(ПГНМИД IgGλ). Иммунохимическое исследование (ИХИ) сыворотки крови и мочи: секреция IgGλ 5,1 г/л + иммуноглобулин G kappa (IgGκ) 2,0 г/л без выхода парапротеинов в мочу. Миелограмма: плазматические клетки (ПК) 1,5%. Диагностирован ПГНМИД, в течение 22 месяцев проводилась терапия мелфаланом и дексаметазоном, позволившая добиться хорошего гематологического и полного органного ответа: исчезновение секреции IgGλ (секреция IgGκ 2,9 г/л), снижение ПУ до 0,06 г/сутки и СКр до 122 мкмоль/л. Длительность наблюдения составила 38 месяцев, на момент последнего обследования достигнутый эффект сохранялся.

Случай 2. Женщина 61 года, обследована в связи с персистирующим в течение полугода нефротическим синдромом (НС), СКр 146 мкмоль/л. БП: AL амилоидоз с экспрессией легких цепей (ΛC) kappa. ИХИ сыворотки крови и мочи: следовая секреция

IgGκ + IgGλ, следовая экскреция белка Бенс-Джонса (ББД) и. Миелограмма: ПК 6%. Иммунофенотипирование (ИФТ) клеток костного мозга: ПК с аберрантным иммунофенотипом составляют 81,2% всех ПК. Цитогенетическое исследование CD138+ клеток: транслокация t(11;14)(q13;q32) в 28,5% ядер. Диагностирована тлеющая миелома, в течение 6 месяцев проводилась терапия по схеме бортезомиб-дексаметазон с достижением гематологического, но не органного ответа: патологическая секреция не определяется, СКр 189 мкмоль/л, ПУ 5,0 г/сутки. Еще через 4 месяца СКр 404 мкмоль/л, рекомендована подготовка к заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Случай 3. Женщина 51 года, обследована в связи с впервые выявленным НС, СКр 114 мкмоль/л. БП: AL амилоидоз с экспрессией ΛЦ λ. ИХИ сы-воротки крови и мочи: секреция IgGλ 11 г/л + белок Бенс-Джонса λ (ББДλ) 502 мг/л, экскреция ББДλ 0,81 г/сутки. ИФТ клеток костного мозга: ПК с аберрантным иммунофенотипом составляют 99,5% всех ПК. Цитогенетическое исследование CD138+ клеток: тетрасомия 15, трисомия 5,9 в 54% ядер; по одному дополнительному сигналу от локуса гена 17p13TP53 и центромеры 17 в 54% ядер (трисо-

мия 17); амплификация 1q21 в 54% ядер (1 сигнал). Гистологическое исследование трепанобиоптата: субстрат плазмоклеточной неоплазии. Диагностирована множественная миелома, терапия по схемам бортезомиб-циклофосфамид-дексаметазон и даратумумаб-лениалидомид без эффекта, CAR-T-клеточная терапия – с неустойчивым гематологическим ответом. Через 13 месяцев СКр 918 мкмоль/л, начата ЗПТ. В дальнейшем в течение 2 месяцев получала помалидомид, достигнут гематологический ответ (исчезновение секреции ББДλ, следовая секреция IgGλ) без восстановления функции почек.

Заключение. Биклональная гаммапатия может выявляться как при множественной/тлеющей миеломе, так и в случаях, не удовлетворяющих критериям злокачественного лимфопролиферативного заболевания. В нашей серии наблюдений только один из двух секретируемых парапротеинов явился субстратом поражения почек, в одном случае это был ПГНМИД, и в двух других AL амилоидоз, осложнивший течение множественной/тлеющей миеломы. Достижение хорошего гематологического отчета обеспечивает органную ремиссию, при отсутствии гематологического ответа или при неполном ответе поражение почек неуклонно прогрессирует.



KDIGO – Международная независимая организация, занимающаяся разработкой и внедрением основанных на доказательствах рекомендаций по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения заболеваний почек.

Для выполнения этой задачи KDIGO проводит конференции по противоречиям, комплектует доказательную базу, и создает и публикует рекомендации, разрабатываемые рабочими группами, в которые входят ведущие специалисты в той или иной области.

Российское Диализное общество активно сотрудничает с KDIGO (Kidney Disease | Improving Global Outcomes) с 2010 года.

За это время по инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ многие рекомендации KDIGO.

Полный список и тексты Рекомендаций KDIGO можно найти по ссылке <https://kdigo.org/guidelines/>, там же можно ознакомиться с имеющимися переводами Рекомендаций на русский язык.

Вебинары, проводимые KDIGO совместно с ISN по различной тематике доступны:

на сайте KDIGO <https://kdigo.org/conferences/glomerular-diseases/>

на Youtube канале KDIGO https://www.youtube.com/channel/UCm7zHM_wBaPbQxRDJwyvqMg

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.



Российское Диализное Общество
аффилировано к ISN более 10 лет.

Российское Диализное Общество аффилировано к ISN более 10 лет. Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по региону «Новые Независимые Государства и Россия». В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана. После WCN 2025 года изменился состав региональной команды.

Текущий состав команды:

Кирилл Комиссаров (Беларусь) –
председатель команды
Николай Буланов (Россия) –
заместитель председателя команды
Лариса Приходина (Россия) – член команды
Фергюс Каски (Великобритания) –
представитель Исполнительного комитета ISN
Нора Сарипшвили (Грузия) –
представитель аффилированного общества
Абдулжаппар Гайпов (Казахстан) – член команды
Олимхон Шарапов (Узбекистан) –
представитель аффилированного общества
Константин Вишневецкий (Россия) –
представитель аффилированного общества

Дмитро Иванов (Украина) –
представитель аффилированного общества
Ольга Воробьева (Россия) – член команды
Ирма Чохонелидзе (Грузия) – член команды
Айпери Асанбек Кызы (Республика Киргизия) –
член команды
Анна Петрова (Украина) – член команды
Комильджон Хамзаев (Узбекистан) – член команды
Ашот Саркисян (Армения) – член команды
Исмонил Рашидов (Таджикистан) – член команды
Мейлис Реджепов (Туркменистан) – член команды
Тарсила Эмануэль (Танзания) – член команды

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME и EAP – в течение всего года, но не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке <http://www.theisn.org>.

С 2021 года начала работать новая программа ISN – программа Региональных учебных центров, эти центры начинают функционировать во всех регионах мира, для России и СНГ таким центром стала ГКБ имени С.П. Боткина (г. Москва)

Всемирный конгресс нефрологов 2025 состоялся в Дели 6-9 февраля 2025 года в смешанном формате, Всемирный конгресс нефрологов 2026 состоится 28-31 марта 2026 года в Йокогаме.

Российское Диализное Общество приглашает всех членов РДО активно участвовать в программах ISN.

Если вам нужна помощь по вопросам оформления заявок на участие в программах ISN, обращайтесь по адресу rosdialysis@mail.ru к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

Согласно предложению ISN члены РДО, оплатившие групповое членство в ISN являются членами ISN на 2025 год. Инициатива продолжает действовать, желающие продлить групповое членство на 2026 год или оформить групповое членство на 2026 год могут, как и прежде, сообщить о своем намерении Телеграм-канале РДО [perhro_rus](https://t.me/perhro_rus): чат. Координатором является Н.М. Буланов.

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research
- Regional Training Centers

Председатель РДО
Е.В. Захарова



Российское Диализное Общество аффилировано к ERA более 10 лет, и к ЕКНА (European Kidney health Alliance) в течение последних 3 лет.

Множество конференций РДО проходили при поддержке и под эгидой ERA, а в марте 2018 года силами Регистра ERA при участии РДО был проведен курс СМЕ по Эпидемиологии (Introductory Course on Epidemiology).

Представители РДО неоднократно принимали участие в форумах ЕКНА <http://web.era-edta.org/ekha>.

Данные Общероссийского регистра заместительной почечной терапии РДО подаются в Регистр ERA с 2016 по 2020 год, включительно:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>

и публиковались в отчете Регистра ERA EDTA:

<https://www.era-edta.org/en/registry/registries/registry-information/>

По инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) по ведению гипонатриемии, синдрома длительного сдавления, ведению пожилых пациентов с ХБП и сосудистому доступу:

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1987>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=72>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=74>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2177>

Члены РДО принимают участие в работе ERA с молодыми нефрологами (YNP и YNP Advisory Program):

<http://web.era-edta.org/ynp-national-representatives>

<http://web.era-edta.org/era-edta-ynp-advisory-program>

Узнать все новости ERA, стать членом ERA и принять участие в работе программ и конгрессов можно по ссылке: <http://web.era-edta.org/>.

62 Конгресс состоялся в Вене 4-7 июня 2025 года.

63 Конгресс состоится в Глазго 3-6 июня 2026 года.

С 2022 года члены РДО, оплатившие взносы за предыдущий год, становятся членами ERA. Если у вас изменился электронный адрес, просьба сообщить актуальный адрес в секретариат РДО по адресу rosdialysis@mail.ru.



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ
"РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Заявление

для вступления в члены

Общероссийской общественной организации нефрологов
"Российское диализное общество"

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

3. Название учреждения _____

отделение _____

4. Специальность:

☐ нефролог ☐ терапевт ☐ эндокринолог
☐ хирург ☐ кардиолог ☐ реаниматолог

прочее _____

4.1. Специализация:

☐ консервативная нефрология ☐ общая хирургия ☐ урология
☐ гемодиализ ☐ сосудистая хирургия ☐ анестезиология
☐ перитонеальный диализ ☐ хирургия диализного доступа ☐ эндокринология
☐ трансплантация

прочее _____

5. Должность:

☐ главный специалист по нефрологии ☐ зав. кафедрой
☐ доцент ☐ научный сотрудник ☐ зав. отделением
☐ врач ☐ ординатор ☐ аспирант

прочее _____

6. Ученое звание _____

С 2024 года мы переходим на электронную версию журнала, проверьте, верно ли указан ваш электронный адрес.

Дата: "_____" _____ 202 г.

Подпись: _____

