

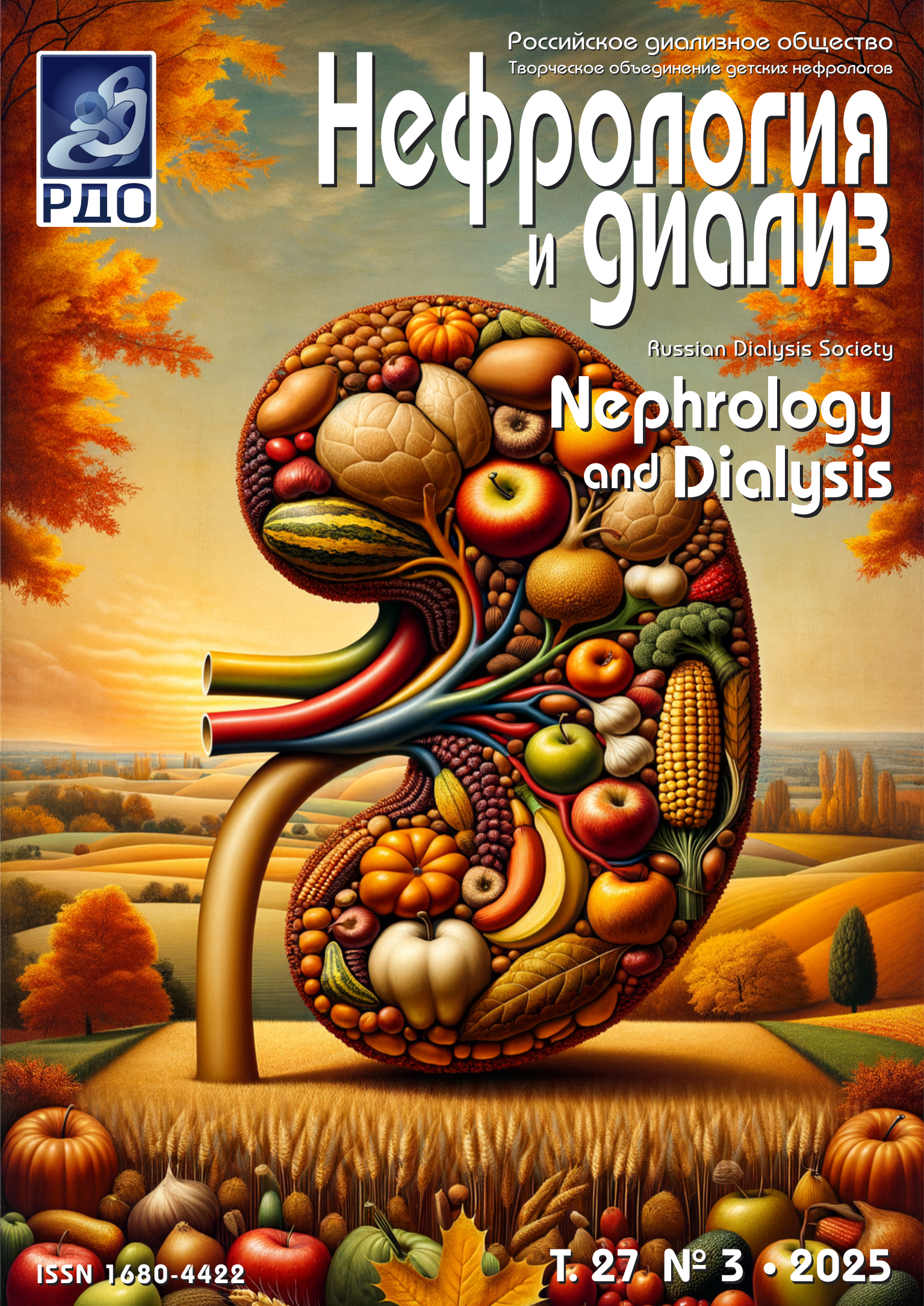


Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis



ISSN 1680-4422

T. 27 № 3 • 2025

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 27 № 3 • 2025

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

Главный редактор
Е.В. Захарова

Зам. глав. редактора
Л.С. Приходина
Е.И. Прокопенко

Редакционный совет
Г.Е. Гендлин
В.М. Ермоленко
Л.В. Козловская
Т.В. Сергеева
А.В. Смирнов
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. Столяревич
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".

240 Страница РДО

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

242 IgA нефропатия: особенности клинического течения
и прогноз

М.Л. Зубкин, В.И. Червинко, Д.А. Солдатов,
Е.С. Столяревич, Е.В. Крюков, Н.Ф. Фролова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

258 Беременность при поздних стадиях хронической
болезни почек у пациенток с сахарным диабетом
1 типа и с хроническим гломерулонефритом:

сравнение осложнений и исходов
Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, И.Г. Никольская,
Ф.Ф. Бурумкулова, Т.С. Коваленко, Д.В. Губина

269 Функциональное состояние почек у пациентов
с острой декомпенсацией сердечной недостаточности:

результаты годового амбулаторного наблюдения
Ж.Д. Кобалава, Н.И. Контарева, Ю.В. Хрулева,
Р.Т. Андриамануэри, Л.В. Карапетян, С.А. Галочкин

281 Плацента-ассоциированные осложнения у женщин
с хронической болезнью почек: распространенность
и состояние материнской системы гемостаза

Е.В. Шестеро, О.Н. Ветчинникова, И.Г. Никольская

295 Эффективность коррекции нарушений водного
баланса с использованием данных мультимодальной
биоимпедансной спектроскопии и векторного
анализа биоимпеданса у пациентов на гемодиализе:

рандомизированное клиническое исследование
К.А. Вишневский, Р.П. Герасимчук, Е.С. Дудаш,
О.В. Волкова, Е.П. Турбасова, Е.В. Фролова

307 Клиническая характеристика российских детей с первичной
гипероксалурией. Результаты пилотного исследования

терапии люмазираном первичной гипероксалурии 1 типа
А.М. Милованова, Т.В. Вашурина, О.И. Зробок,
Р.А. Николаева, Е.Н. Цыгина, А.А. Пушков,
К.В. Савостьянов, А.Р. Монахов, П.В. Ананьин, А.Н. Цыгин

318 Новые возможности имплантации туннельного катетера
для программного гемодиализа у пациентов
с ограниченным сосудистым доступом

Н.Л. Шахов, Р.Н. Трушкин, В.И. Вторенко, О.Н. Котенко,
Н.Ф. Фролова, М.Ю. Богодаров, Е.С. Кудрявцева,
Д.З. Тазетдинов, А.С. Киселев, А.А. Евдокимова

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 30.09.25

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

НЕФРОЛОГИЯ В КАРТИНКАХ

- 329 Успешная беременность у пациентки с перекрестной подвздошной дистопией левой гипоплазированной почки и хроническим пиелонефритом
Н.В. Бычкова, Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

- 333 Редкий случай сочетанного поражения почек при нейрофиброматозе 2 типа
Е.С. Столяревич, В.В. Майоров, Д.В. Стариков

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- 340 Клинический случай успешной имплантации синтетического сосудистого протеза на правом плече у пациента с установленным центральным туннельным венозным катетером в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены справа
Н.Л. Шахов, Р.Н. Трушкин, В.И. Вторенко, М.Ю. Богодаров, Е.С. Кудрявцева, Д.З. Тазетдинов, А.С. Киселев, А.А. Евдокимова

- 347 Аневризморрафия как актуальный метод лечения истинных аневризм, артериовенозных фистул
А.Г. Янковой

- 354 Страница KDIGO

- 355 Страница ISN

- 356 Страница ERA-EDTA

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
E.V. Zakharova

Deputy editors
L.S. Prikhodina
E.I. Prokopenko

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

240 Russian Dialysis Society page

REVIEWS AND LECTURES

242 IgA nephropathy: clinical course characteristics and prognosis
M.L. Zubkin, V.I. Chervinko, D.A. Soldatov, E.S. Stolyarevich,
E.V. Kryukov, N.F. Frolova

ORIGINAL ARTICLES

258 Pregnancy in late stages of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes mellitus and with chronic glomerulonephritis: comparison of complications and outcomes
E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, I.G. Nikolskaya, F.F. Burumkulova, T.S. Kovalenko, D.V. Gubina

269 Functional kidney state in patients with decompensated heart failure: annual outpatient follow-up results
Zh.D. Kobalava, N.I. Kontareva, Yu.V. Khruleva, R.T. Andriamanohera, L.V. Karapetyan, S.A. Galochkin

281 Placenta-associated complications in women with chronic kidney disease: prevalence and status of the maternal hemostasis system
E.V. Shestero, O.N. Vetchinnikova, I.G. Nikol'skaya

295 The effectiveness of water balance correction disorders by multi-frequency bioimpedance spectroscopy and vector analysis of bioimpedance in hemodialysis patients: a randomized clinical trial
K.A. Vishnevskii, R.P. Gerasimchuk, E.S. Dudash, O.V. Volkova, E.P. Turbasova, E.V. Frolova

307 Clinical characteristics of russian children with primary hyperoxaluria. Results of a pilot study of lumasiran therapy of primary hyperoxaluria type 1
A.M. Milovanova, T.V. Vashurina, O.I. Zrobok, R.A. Nikolaeva, E.N. Tsygina, A.A. Pushkov, K.V. Savostyanov, A.R. Monakhov, P.V. Ananin, A.N. Tsygin

318 New possibilities of tunnel catheter implantation for programmed hemodialysis in patients with limited vascular access
N.L. Shakhov, R.N. Trushkin, V.I. Vtorenko, O.N. Kotenko, N.F. Frolova, M.Yu. Bogodarov, E.S. Kudryavtseva, D.Z. Tazetdinov, A.S. Kiselev, A.A. Evdokimova

- IMAGES IN NEPHROLOGY**
- 329** Successful pregnancy in a patient with crossed iliac dystopia of the left hypoplastic kidney and chronic pyelonephritis
N.V. Bychkova, E.I. Prokopenko, I.G. Nikolskaya
- EDUCATIONAL MATERIALS**
- 333** A rare case of combined kidney damage in a patient with neurofibromatosis type 2
E.S. Stolyarevich, V.V. Mayorov, D.V. Starikov
- CASE REPORT**
- 340** A clinical case of successful implantation of a avf prosthesis on the right shoulder of a patient with a central tunneling venous catheter installed in the corner (place) of the confluence of the transverse vein of the neck and the external jugular vein on the right
N.L. Shakhov, R.N. Trushkin, V.I. Vtorenko, M.Yu. Bogodarov, E.S. Kudryavtseva, D.Z. Tazetdinov, A.S. Kiselev, A.A. Evdokimova
- 347** Aneurysmorraphy as an actual method of treatment of true aneurysms by arteriovenous fistulas
A.G. Yankovoy
- 354** KDIGO page
- 355** ISN page
- 356** ERA-EDTA 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)
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
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»	

IgA нефропатия: особенности клинического течения и прогноз

М.Л. Зубкин^{1,2,3}, В.И. Червинко^{1,2,3}, Д.А. Солдатов^{1,3}, Е.С. Столяревич^{3,4}, Е.В. Крюков⁵, Н.Ф. Фролова^{3,4}

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация

² Филиал ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ в г. Москве, 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Российская Федерация

³ ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

⁴ Кафедра нефрологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127994, Москва, ГСП-4, Рахмановский пер, д. 3, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

Для цитирования: Зубкин М.Л., Червинко В.И., Солдатов Д.А. и соавт. IgA нефропатия: особенности клинического течения и прогноз. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):242-257. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-242-257

IgA nephropathy: clinical course characteristics and prognosis

M.L. Zubkin^{1,2,3}, V.I. Chervinko^{1,2,3}, D.A. Soldatov^{1,3}, E.S. Stolyarevich^{3,4}, E.V. Kryukov⁵, N.F. Frolova^{3,4}

¹ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 125212, 10, admiral Makarov str., Moscow, Russian Federation

² Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7, Malaya Cherkizovskaya str., 107392, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Clinical Research Center Hospital 52, 3, Pekhotnaya str., 123182, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Chair of Nephrology, 3, Rachmanovsky alley, Moscow, 127994, Russian Federation

⁵ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akad. Lebedeva str., 194044, St. Petersburg, Russian Federation

For citation: Zubkin M.L., Chervinko V.I., Soldatov D.A. et al. IgA nephropathy: clinical course characteristics and prognosis. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):242-257. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-242-257

Резюме

IgA нефропатия (IgАН), впервые описанная в 1968 году, является самым часто встречающимся в мире первичным гломерулонефритом. Распространенность заболевания наиболее высока в Азии по сравнению с Европой и Северной Америкой; при этом допускается возможность гиподиагностики в таких регионах, как Африка.

Адрес для переписки: Зубкин Михаил Леонидович

e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Corresponding author: Mikhail L. Zubkin

e-mail: m-zubkin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>

Дебютируя, как правило, у пациентов молодого возраста, она становится одной из наиболее важных причин развития терминальной стадии хронической болезни почек, требующей применения заместительной почечной терапии. В то же время, недавние исследования указывают на рост заболеваемости среди пожилых людей, часто с более тяжелыми исходами.

Течение и исход заболевания в настоящее время трудно прогнозируем в связи с выраженным полиморфизмом клинических проявлений и морфологической картины, что, по-видимому, связано с широким спектром возможных вариантов этиопатогенеза. В представленном обзоре литературы рассматриваются современные подходы к оценке клинических симптомов и биомаркеров в аспекте их связи с патоморфологическими чертами и прогнозом IgАН. В течение последних лет выраженная протеинурия признавалась фактически единственным предиктором неблагоприятного исхода и показанием к активному лечению. Однако относительно недавно были получены данные, свидетельствующие о значимости протеинурии любого уровня, а также стабильной микрогематурии для прогноза IgАН, что представляется серьезным основанием для изменения парадигмы терапии заболевания. Отражены две принципиально разные позиции в давней, но продолжающейся до настоящего времени, дискуссии в отношении прогностической роли макрогематурии. В обзоре также обсуждается значение нефротического синдрома в отношении прогноза в зависимости от специфических гистологических паттернов, такими как IgАН – болезнь минимальных изменений или эндокапиллярная пролиферация. На основе литературных материалов анализируются клинические варианты течения IgАН и их связь с исходом болезни. Представлены первые результаты применения кластерного анализа, позволившего выявить отдельные фенотипы заболевания с разным риском прогрессирования и ответом на лечение.

Ключевые слова: *IgA нефропатия, гломерулонефрит, протеинурия, гематурия, нефротический синдром*

Abstract

IgA nephropathy (IgAN), first described in 1968, is the most common primary glomerulonephritis worldwide. The prevalence of the disease is highest in Asia compared with Europe and North America, with the possible underdiagnosis in regions such as Africa.

Typically, debuting in young patients, IgAN is one of the major causes of the development of end-stage chronic kidney disease, which requires the use of renal replacement therapy. However, recent studies have shown a rising incidence among older individuals, often with more severe outcomes.

The time course and prognosis of IgAN remain difficult to predict due to the pronounced polymorphism of clinical manifestations and morphological features, apparently reflecting a wide range of possible etiopathogenesis mechanisms. This literature review discusses current approaches to evaluating clinical symptoms and biomarkers in relation to pathomorphological features and disease prognosis. Traditionally, severe proteinuria has been regarded as the only reliable predictor of poor outcomes and the main indication for active treatment. However, recently evidence highlights the prognostic significance of proteinuria of any level, including persistent microhematuria, suggesting the need to reconsider current therapeutic paradigm. Two long-standing debates over the prognostic role of macrohematuria also remain unresolved. In addition, the review addresses the prognostic value of nephrotic syndrome depending on specific histological patterns, such as IgAN with minimal change disease or endocapillary proliferation. Based on published data, clinical variants of IgAN and their associations with disease outcomes are analyzed. The first results of cluster analysis, which have identified distinct disease phenotypes with differing risks of progression and treatment response, are also presented.

Key words: *IgA nephropathy, glomerulonephritis, proteinuria, hematuria, nephrotic syndrome*

IgA нефропатия, впервые описанная Berger J и Hinglais N в 1968 году, является наиболее распространенным в мире первичным гломерулонефритом [1]. Установлены отчетливые географические различия в частоте выявления IgАН, которая существенно чаще диагностируется в Азии (до 50-60% среди других гломерулонефритов) по сравнению с Европой и Северной Америкой (до 35%) [2, 3]. При этом, если в Европе чаще болеют мужчины (соотношение с женщинами составляет 3:1), то в Китае, например, такие различия не были обнаружены [4]. IgАН реже

встречается в других регионах мира, в частности, в Африке, что может быть следствием нескольких факторов – генетических особенностей, характера организации медицинской помощи, а именно, различными подходами к массовому скринингу и практике выполнения пункционной биопсии почки, в частности, возможностью выполнения иммуногистохимического исследования нефробиоптата, являющегося абсолютно необходимым для подтверждения диагноза [3, 5]. В России частота выявления IgАН среди первичных иммунных гломерулопатий

составляет 41,5% [6] и отличается тенденцией к росту этого показателя за последние годы, что частично может объясняться увеличением доступности морфологических методов диагностики [7].

Считается, что расовые и этнические факторы, определяющие генетическую предрасположенность, играют важную роль в развитии и прогрессировании IgAN. Тихоокеанско-азиатские популяции имеют склонность к более тяжелым клинико-морфологическим проявлениям заболевания и, соответственно, более быстрым темпам развития дисфункции почек [8-10].

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) и метаанализ 17 международных когорт позволили выявить 30 локусов, связанных с 11%-м риском развития IgAN [11, 12]. Большинство исследований аллелей предрасположенности выполнялись именно в азиатской популяции [13]. Также известно, что эпигенетические факторы, такие как измененное метилирование ДНК [14] и влияние некоторых микроРНК повышают риск развития IgAN [15, 16].

IgAN может быть как идиопатическим (первичным), так и вторичным заболеванием, диагностируемым на фоне других нозологий, например, таких как псориаз, болезни печени, кишечника и др.

Представления о характере течения первичной IgAN достаточно противоречивы. Имеются данные об относительно благоприятном исходе заболевания. Норвежские исследователи наблюдали прогрессирование болезни лишь у 18,6% пациентов при медиане продолжительности наблюдения 22 года [17]. Не менее оптимистичные выводы приводятся в публикации из Испании. За период наблюдения с медианой 108 месяцев авторы не сталкивались ни с одним случаем развития терминальной почечной недостаточности [18]. Следует иметь в виду, что оба исследования были немногочисленны – число наблюдавшихся в них пациентов не превышало 150 человек. В настоящее время преобладает точка зрения о том, что IgAN не является доброкачественным вариантом хронического гломерулонефрита [7]. Более того, по мнению Fauser A-L и соавт., 2024, наряду с ФСГС она оказалась одной из самых быстропрогрессирующих первичных иммуноопосредованных гломерулопатий [19]. Еще в 2014 году в одноцентровом японском исследовании в результате наблюдения за 1012 пациентами было установлено, что у 50% из них в течение 30 лет возможно развитие терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) [20]. Последние данные из Китая свидетельствуют о еще более тяжелом течении – 15-летняя «почечная выживаемость» составила всего 40% [21]. В 2023 году на основе анализа данных Национального реестра редких заболеваний почек Великобритании (RaDaR) было показано, что медиана почечной выживаемости при IgAN составляет 11,4 года, а средний возраст на момент наступления почечной

недостаточности или смерти пациентов не превышает 48 лет [22].

Считается, что IgAN развивается преимущественно у молодых людей и, следовательно, почти у половины пациентов через 20-30 лет после начала, т.е. ориентировочно в возрасте 40-50 лет, можно ожидать наступление тХБП, что неминуемо сказывается на качестве жизни и определяет социальную значимость заболевания [23]. В то же время, недавно появились сообщения о росте числа заболевших в более старшем возрасте. В Испании доля пациентов с дебютом IgAN в пожилом возрасте за последние 20 лет выросла более чем в 10 раз. При этом течение болезни, как правило, имело неблагоприятный характер с частым развитием острого повреждения почек и прогрессированием к тХБП за 5 лет у 74% больных [25]. Обращало на себя внимание, что в 1/3 случаев начало болезни совпадало с приемом пероральных антикоагулянтов. Увеличение медианы возраста взрослых на момент постановки диагноза с 40 в 2013 году до 45 лет в 2020 году также наблюдали при анализе регистра RaDaR в Великобритании [22].

IgAN характеризуется обнаружением в нефробиоптате доминантных или кодминантных депозитов IgA-содержащих иммунных комплексов с вариабельной воспалительной и/или склерозирующей реакцией [26]. Клиническая симптоматика широко варьирует, но наиболее распространенным проявлением болезни является микроскопическая гематурия с протеинурией и/или эпизодическая синфрингитная макрогематурия [26-29]. Хотя постоянная микрогематурия не является строго специфическим признаком, тем не менее, большую часть среди всех гломерулярных заболеваний, протекающих с этим симптомом, составляют пациенты с IgAN [30, 31].

Протеинурия при IgA нефропатии бывает разного уровня, варьируя от незначительной до субнефротической, относительно редко достигая порога развития нефротического синдрома (НС), который определяется такими жесткими критериями как суточная потеря белка, превышающая 3,5 г одновременно с гипоальбуминемией менее 30 г/л. НС наблюдается примерно у 5-15% пациентов с первичной IgAN [32, 34] и может проявляться в виде двух клинических сценариев. Первый – у пациентов с эндокапиллярной пролиферацией, нередко с полунуниями и склерозирующими изменениями клубочков, связанными с субэндотелиальными депозитами IgA. Заболевание имеет черты агрессивного, а иногда и быстропрогрессирующего течения. Второй – у больных с незначительной мезангиальной пролиферацией без сегментарного склероза и доминантными или кодминантными отложениями IgA в мезангии, сочетающимися с диффузным распластыванием малых отростков ножек подоцитов, аналогичным болезни с минимальными изменениями (т.н. IgAN-БМИ) [34-36]. При условии свойственной

этому состоянию кортикоид-чувствительности, течение такой IgАН бывает благоприятным и почти у 1/5 больных возможно развитие спонтанной длительной ремиссии [32]. Более того, учитывая возможность обнаружения IgA-депозитов в клубочках у 5-16% здоровых людей, существует точка зрения, что наличие таких депозитов при нефротическом синдроме с морфологической картиной болезни минимальных изменений является клинически незначимым феноменом [5].

Прогноз IgАН

Значительная вариабельность скорости снижения функции почек у пациентов с IgАН представляет собой серьезную клиническую проблему. В настоящее время всё еще сложно предсказать, у кого и как быстро болезнь будет прогрессировать. Как известно, прогноз любого заболевания оценивается по специально выделенным конечным точкам. Для всех болезней почек, также как и для IgАН, неблагоприятным исходом является наступление терминальной (5-й) стадии ХБП или смерть от любых причин, в т.ч. часто от сердечно-сосудистых осложнений. Однако, учитывая относительно медленно прогрессирующий характер течения IgАН у значительной части больных, ориентация на такие «жесткие» конечные точки не всегда возможна, в особенности для оценки эффективности применения лекарственных препаратов. Поэтому были предложены т.н. суррогатные конечные точки – биомаркеры, динамика параметров которых позволяет с уверенностью или с большой вероятностью прогнозировать скорость развития неблагоприятного исхода заболевания.

Описано множество факторов, способных негативно повлиять на течение IgАН. Среди них такие, как пожилой возраст, ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, неконтролируемая артериальная гипертензия и др. Однако прямых доказательств в отношении силы повреждающего действия и влияния на скорость снижения почечной функции каждого из них в настоящее время не получено [37]. Крупные многоцентровые исследования выявили несколько независимых факторов риска, которые могли бы быть суррогатными конечными точками, определенно связанными с неблагоприятным исходом IgАН. В первую очередь, к ним относятся такие биомаркеры как протеинурия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) или концентрация креатинина, а также некоторые патоморфологические критерии, выделенные Оксфордской классификацией [28, 38-42]. Впрочем, в последние годы появились публикации, свидетельствующие о достаточно низкой воспроизводимости критериев этой классификации в реальной клинической практике, что безусловно снижает ее прогностическую ценность особенно при сопоставлении результатов, полученных в различных исследовательских центрах

[43, 44]. В связи с этим, признавая значимость патоморфологических критериев в отношении прогноза IgАН, в настоящее время в качестве предикторов исхода и, в особенности, для оценки результатов терапии в первую очередь ориентируются на клинические маркеры.

Считается, что темпы снижения рСКФ от базовых значений являются сильным предиктором неблагоприятного исхода при IgАН. При анализе результатов терапии IgАН в 13 рандомизированных клинических исследованиях оказалось, что через 1 год наблюдения наклон снижения рСКФ и протеинурии были в значительной степени связаны с конечной точкой наблюдения в виде удвоения концентрации сывороточного креатинина, тХБП и/или смерти [45]. Однако при многофакторном анализе только «наклон» рСКФ оставался в высокой степени связанным с прогнозом.

Протеинурия

В настоящее время наиболее изученным базовым биомаркером для оценки прогноза IgАН считается протеинурия. В литературе представлены четыре подхода для определения предиктивной роли этого показателя, а именно – исходная величина, средний уровень за весь период наблюдения (усредненный по времени), оценка результатов в каждой временной точке (изменяющиеся во времени) или среднее значение всех данных до каждой временной точки со стандартизацией по площади поверхности тела. Изменяющаяся во времени протеинурия представляется оптимальным предиктором ее долговременных эффектов при IgA нефропатии в большинстве наблюдений [46].

Прогностическая ценность протеинурии была оценена в нескольких исследованиях. По данным многофакторного анализа канадских авторов, снижение СКФ происходило в 25 раз быстрее при протеинурии, превышавшей 3 г/сут, по сравнению с показателем менее 1 г/сут. Предполагалось, что при уменьшении исходного уровня белка в моче с 3 г/сут до менее 1 г/сут темпы потери СКФ становились аналогичны тем, что наблюдались при стабильно умеренной величине суточной потери белка [47]. Метаанализ, оценивший течение IgАН у 830 пациентов, включенных в 11 рандомизированных клинических исследований, показал, что снижение протеинурии от базового уровня через 9 месяцев применения различных терапевтических подходов (блокаторы РААС, глюкокортикостероиды, цитостатики, рыбий жир) было значимо связано со снижением риска удвоения концентрации сывороточного креатинина, тХБП или смерти пациентов [48].

Рабочая группа проекта «Инициатива, направленная на укрепление почечного здоровья» (Kidney Health Initiative Project), изучив данные 13 контролируемых исследований, также продемонстрировала

связь между снижением средней по времени протеинурии и исходом заболевания, что позволило предложить её в качестве «разумной» суррогатной конечной точки, в т.ч. для оценки результатов лечения IgAN [49]. Эксперты проекта по оптимизации глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) в 2021 году рассматривали протеинурию более 0,75–1 г/сут, как показатель высокого риска прогрессирования, а её снижение ниже этого порога признали целью терапии IgAN [50]. В уже упоминавшемся ранее исследовании RaDaR установили не только чрезвычайно негативную роль усредненной по времени выраженной протеинурии (при суточной потере белка более 2,0 г/сут утрата почечной функции через 10 лет достигала 85%, а в диапазоне от 1,0 до 2,0 г/сут – 60%), но и сумели доказать, что в условиях более низкого уровня белка в моче прогрессирование болезни также происходило достаточно часто. Примерно у 30% больных с суточной протеинурией менее 1 г, но более 0,5 г – в течение ближайших 10 лет существует риск развития тХБП, но даже при уровне белка ниже 0,5 г/сут вероятность утраты функции почек за этот период составляет существенные 20% [22]. Эти результаты были подтверждены в двух китайских исследованиях. В одном из них в результате анализа течения IgAN у 1530 пациентов удалось показать, что риск достижения конечной точки, под которой подразумевалось снижение рСКФ >50% или развитие тХБП, был достоверно выше при уровне изменяющейся во времени протеинурии от 0,5 г/сут и особенно более 1 г/сут по сравнению с суточной потерей белка менее 0,5 г и особенно менее 0,3 г [51]. В другом исследовании, выполненном в Пекинском университете, наиболее благоприятные результаты течения болезни у 2141 наблюдавшегося пациента были в тех случаях, когда средняя по времени протеинурия не превышала 0,5 г/сут [21].

Прогностическая роль нефротического синдрома при IgAN оказалась весьма противоречивой. Если в исследовании Kim J и соавт., 2012 у 24% пациентов с НС наблюдалось удвоение сывороточного креатинина в течение 45 месяцев по сравнению с 7% у пациентов без НС [33], то в публикации Huang N и соавт., 2024 авторы, оценив течение болезни у 890 китайских пациентов, не обнаружили такой связи [52]. По-видимому, это объясняется описанными выше различиями вариантов IgAN, проявляющихся НС. Следовательно такие сравнения без детализации характера анализируемых групп пациентов с НС представляются некорректными, поскольку упускается из вида несколько клинических и морфологических параметров, способных повлиять на скорость прогрессирования заболевания. Более разумными видятся исследования, в которых роль НС оценивается раздельно – у больных с тяжелыми клиническими и морфологическими проявлениями болезни, и в случаях т.н. IgAN-БМИ.

При анализе течения IgAN без указаний на наличие болезни с минимальными изменениями Li H. и соавт., 2022 сравнили 59 пациентов с НС и 57 пациентов с нефротическим уровнем протеинурии без формирования НС, и обнаружили более выраженную эндокапиллярную пролиферацию и полулуния в первой подгруппе, но более значительный сегментарный склероз и сращения с капсулой Боумена – во второй [53]. При этом не было существенной разницы в долгосрочном исходе. Наоборот, в исследовании Jiang Y. и соавт., 2024 неблагоприятный прогноз наряду с частотой эндокапиллярного воспаления наблюдался чаще при НС по сравнению с пациентами, имевшими только нефротический уровень протеинурии [54].

Гематурия

Другим явно недооцененным, в т.ч. в руководстве KDIGO, 2021, клинико-лабораторным биомаркером прогрессирования является гематурия, которая обнаруживается у 70%–80% пациентов с IgAN, особенно у детей и молодых людей на ранних стадиях заболевания [55, 56]. Гематурия при IgAN имеет гломерулярное происхождение, что подтверждается обнаружением дисморфных эритроцитов в мочевом осадке. Предполагается, что она является следствием повреждения стенки гломерулярных капилляров в результате активации клеток мезангия и системы комплемента, инфильтрации иммунными клетками клубочка, а также освобождения провоспалительных медиаторов, вызванных отложением галактозо-дефицитных IgA1-содержащих иммунных комплексов. На этом основании гематурия обоснованно считается маркером гломерулярного воспаления.

В течение многих лет высказываются противоречивые суждения в отношении прогностического значения гематурии при IgAN. Известные современные специалисты-нефрологи Coppo R. и Fervenza F.C., 2017 следующим образом описывают эту дискуссию: «В 1980-х годах разгорелся острый спор между двумя гигантами IgAN – Джузеппе Д'Амико и Присцилой Кинкайд-Смит. Д'Амико был впечатлен благоприятными исходами у молодых пациентов с рецидивирующей макроскопической гематурией после повторных эпизодов инфекции дыхательных путей с нормальными или незначительными изменениями мочевого осадка между ними. Он решительно поддерживал концепцию о том, что гематурия является доброкачественным признаком, указывающим на благоприятный прогноз. Противоположной точки зрения придерживалась Кинкайд-Смит, публикуя материалы о негативной роли выраженной и постоянной микрогематурии в отношении клинического исхода болезни» [57–59].

Действительно, в течение многих лет гематурию, хотя и признавали индикатором повреждения структуры почечного клубочка, считали доброка-

чественным состоянием, существенно не отягощающим прогноз заболевания [60, 61]. В частности, Iwasaki С и соавт., 2016 не выявили связь более выраженной микрогематурии (более 20 эритроцитов в п/з) с активными морфологическими изменениями в клубочке в виде клеточных и фиброзно-клеточных полулуний, а также с резистентностью к лечению стероидами и неблагоприятным исходом. 20-летняя почечная выживаемость составила, по их данным, соответственно 45,2% против 58,0% ($p=0,56$) в группе больных с числом эритроцитов в моче менее или более 20 в п/з [62]. В то же время, другие исследователи полагали, что гематурия связана с быстрым прогрессированием IgАН [7, 38, 63-65]. Huang Z и соавт., 2023 оценили исход болезни в двух группах китайских пациентов по 228 человек каждая, равноценных по демографическим данным и состоянию почечной функции, но отличавшихся по степени выраженности персистирующей микрогематурии [66]. Большая выраженность стойкой микроскопической гематурии была независимым фактором риска достижения конечной точки, за которую было принято считать снижение рСКФ $\geq 30\%$ от исходного уровня или наступление тХБП. Значительная микрогематурия также оказалась связана с более частым выявлением полулуний. Bobart SA и соавт., 2021, наблюдая 125 больных с IgАН, среди которых у 97 была микрогематурия разной степени тяжести, подтвердили более быстрое прогрессирование заболевания при большей выраженности эритроцитурии [67]. В случае обнаружения эритроцитов в количестве, равном или превышающем 21 клетку в п/з (авторы считали такую гематурию выраженной), темпы снижения СКФ увеличивались. Метаанализ, включавший 5660 пациентов с IgАН, подтвердил связь постоянной микроскопической гематурии со значительным (до 87%) увеличением риска тХБП в долгосрочной перспективе [65]. О более высокой вероятности наличия полулуний у больных со значительной гематурией, под которой понимали ≥ 30 эритроцитов в п/з [(OR) 4,3; 95% доверительный интервал 1,7-10,9] сообщили японские коллеги [67]. Особенно часто формирование полулуний при постоянной выраженной микрогематурии (у 79% пациентов) наблюдали в Австралии Bennett W.M. и Kincaid-Smith P., 1983 [59].

Противоречивые выводы в отношении прогностической ценности микрогематурии могли быть обусловлены использованием разных протоколов её оценки. Во-первых, это касается степени её выраженности, во-вторых, способов подсчёта эритроцитов в моче (ручной или автоматический) и, в-третьих, что, по-видимому, более важно – статической или динамической оценкой уровня микрогематурии за время болезни. Например, некоторые исследователи ориентировались на одномоментное измерение осадка мочи перед биопсией почки, тогда как другие использовали показатель т.н. усреднен-

ной во времени гематурии (УВ-гематурия), полагая, что он является более надёжным критерием оценки риска снижения рСКФ или почечной недостаточности [64]. Sevillano AM и соавт., 2017 оценили прогностическую роль микроскопической гематурии, анализируя характер клинических проявлений болезни в среднем за 14 лет у 112 больных [69]. УВ-гематурия рассчитывалась в одной и той же лаборатории как среднее значение количества эритроцитов в поле зрения микроскопа с высоким разрешением каждые 6 месяцев в течение всего периода наблюдения. Пациенты с устойчиво высокой УВ-гематурией показали статистически достоверно более частое снижение функции почек по сравнению с теми, у кого микрогематурии не было или она была незначительной (30% против 10,6%, достигших тХБП, или 37% против 15,2% при снижении СКФ $\geq 50\%$, соответственно). Многофакторный анализ подтвердил, что наряду с протеинурией, УВ-гематурия была независимым предиктором неблагоприятного исхода. Более того, оценив течение болезни у больных с протеинурией $>0,75$ г/сут авторы установили, что оно было менее благоприятным в случае комбинации даже с минимально выраженной гематурией (всего более 5 эритроцитов в поле зрения). Несмотря на то, что эксперты KDIGO отказались от использования гематурии в качестве фактора, который следует принимать во внимание при назначении иммуносупрессивной терапии IgАН [49], в нескольких последних обзорах, посвященных этой проблеме, предлагается учитывать этот биомаркер [56, 70, 71].

В клинической практике констатация микроскопической гематурии не вызывает разночтений; она диагностируется при обнаружении 5 и более эритроцитов в поле зрения в условиях ручной обработки или 20 и более кл/мкл при использовании автоматического анализатора. Однако при научном анализе в аспекте прогностической ценности этого симптома фигурируют разные уровни – от более 5, 20 и 30 эритроцитов в п/з или более 28 кл/мкл. Под выраженной микрогематурией Zand L, Fervenza FC, Coppo R, 2023 предлагают признавать число эритроцитов в моче более 50 клеток в п/з или 100 кл/мкл [56].

Особое место в дискуссиях занимает влияние макрогематурии на исход IgАН. Целый ряд исследований продемонстрировал доброкачественное течение заболевания у пациентов с эпизодами видимой гематурии [72-74]. Недавний метаанализ, в который были включены 5660 пациентов с IgАН, подтвердил эту точку зрения в отношении ранней (дебютной) макрогематурии [65]. В то же время, имеются доказательства менее благоприятного течения заболевания с такими клиническими проявлениями. В классической публикации Bennett W.M. и Kincaid-Smith P., 1983 сообщалось о тяжелом повреждении функции почек у пациентов с макрогематурией по сравнению с другими вариантами течения IgАН [59]. При этом

у всех больных, биопсированных во время такого эпизода, в почечных клубочках были обнаружены полулуния. Praga M и соавт., 1985 в 37,9% случаев макроскопической гематурии диагностировали острое повреждение почек, которое тесно коррелировало с наличием эритроцитарных цилиндров в просвете канальцев (у 50% больных) и с признаками некроза канальцев [75]. В их группе у всех наблюдавшихся больных в течение 1-2 месяцев произошло восстановление почечной функции [75], тогда как в других публикациях сообщалось о том, что у 25% пациентов рСКФ не достигла исходного значения после разрешения макрогематурии [76]. Считается, что продолжительность макроскопической гематурии более 10 дней, возраст больных старше 50 лет и развитие тубулярного некроза были значимыми факторами риска неполного восстановления функции почек [77].

Всеобъемлющую характеристику связи гематурии с исходом IgАН сформулировала группа китайских исследователей [29]. Подчеркивая относительную безопасность макрогематурии, они полагали, что её прогностическая ценность ограничена только ранними сроками течения заболевания и нивелируется на более поздних стадиях по мере ухудшения функции почек. Результаты многофакторного анализа свидетельствовали о важности оценки УВ-гематурии, которая в случае персистирования значительно более тесно была связана с неблагоприятным исходом заболевания. Впрочем, универсальное прогностическое значение в этом исследовании все же от-

водилось протеинурии, поскольку потеря почечной функции у пациентов происходила одинаково часто и быстро как в случаях ее комбинации с микрогематурией, так и при изолированной протеинурической форме IgАН. Такая позиция в отношении прогностической роли гематурии оказалась наиболее близкой к представлениям Coppo R и Fervenza FC, 2017, которые также полагали, что пациенты с постоянной выраженной микрогематурией между эпизодами рецидивирующей макрогематурии отличаются по течению заболевания и имеют более высокий риск прогрессирования по сравнению с теми пациентами, у которых в период между такими эпизодами мочевой осадок оставался нормальным [57]. Макрогематурия чаще всего наблюдалась ими у пациентов в ранние периоды и редко возникала на поздних стадиях болезни.

При рассмотрении механизма негативного воздействия гематурии на функцию почек следует иметь в виду, что помимо клубочкового воспалительного генеза, стимулирующего формирование фиброза, менее благоприятный прогноз IgАН с массивной гематурией может также объясняться развитием острого тубулярного повреждения. Это бывает связано как с универсальным действием на тубулярный эпителий сопутствующей всем вариантам клубочковой гематурии обструкцией эритроцитарными цилиндрами, так и с окислительным стрессом в результате высвобождения гема и молекул железа из поврежденных эритроцитов [76].

	Варианты течения	Клинические проявления
нефритический синдром	Благоприятный	протеинурия <0,5 г/сут ± незначительная микрогематурия
	Менее благоприятный	• синфарингитная макрогематурия (до присоединения стойкой протеинурии и АГ) • протеинурия 0,5 - 1,0 г/сут ± незначительная микрогематурия
	Неблагоприятный	- протеинурия >1,0 г/сут (особенно >2,0 г/сут) + значительная микрогематурия (>50 в п/зр или >200 кл/мкл) / макрогематурия ± повреждение почечной функции (Scr ↑ N)
нефротический синдром	Благоприятный	- протеинурия >3,5 г/сут + гипоальбуминемия ± незначительная микрогематурия
	Неблагоприятный	- протеинурия >3,5 г/сут + гипоальбуминемия + значительная микрогематурия (>50 в п/зр или >200 кл/мкл) / макрогематурия ± артериальная гипертензия ± повреждение почечной функции (Scr ↑ N)

Рис. 1. Варианты клинического течения IgA нефропатии

Fig. 1. Variant of clinical course of IgA nephropathy

На основании анализа литературных данных связь клинических проявлений с темпами прогрессирования IgАН представлена на рисунке 1.

Фенотипы IgАН

Учитывая вариативность клинико-морфологической картины, а, соответственно, и прогноза IgАН большой интерес вызывают результаты фенотипического кластерного анализа, выполненного в Китае с привлечением неконтролируемого машинного обучения [78]. Группа из 1203 пациентов была разделена на четыре кластера. Подгруппа 1 была представлена 28% включенных в исследование больных, в основном состояла из пациентов с ХБП 3–4 стадий. Как правило, они были старше по возрасту, имели более высокие показатели артериального давления, выше уровень мочевой кислоты, а также более выраженный гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз. Подгруппа 2 (10,3%) в большей степени включала больных с нефротическим синдромом и более высокой частотой выявления эндокапиллярной пролиферации и клеточных полулуний. Примечательно, что подгруппа 3 (29,5%) имела высокую долю мужчин, тогда как подгруппа 4 (32,1%) – более высокую долю женщин. В подгруппе 3 было больше пациентов с признаками, свойственными метаболическому синдрому – артериальная гипертензия, гиперурикемия, высокий уровень липидов крови. Помимо гендерных и гендерно-связанных различий (например, гемоглобин, индекс массы тела), в подгруппе 4 чаще наблюдалась рецидивирующая макрогематурия и респираторные инфекции. Большинство больных в подгруппах 3 и 4 имели легкие или умеренные патоморфологические изменения; однако в подгруппе 3 была более высокая частота гломерулосклероза и более тяжелые микрососудистые поражения, чем в подгруппе 4. Наиболее высокий риск прогрессирования к тХБП имели пациенты 1 подгруппы, за ней следовали подгруппа 2, подгруппа 3 и подгруппа 4. Причем в подгруппе 3 наблюдался особый характер изменения функции почек – первоначально медленное, а через 80 месяцев интенсивное снижение рСКФ. Эффективность глюкокортикостероидной терапии была установлена только у больных 2 подгруппы, а поддерживающая терапия оказалась наиболее полезной в подгруппе 1.

Патоморфологическая картина

Патоморфологическая оценка изменений в почках при IgАН является важной составляющей понимания активности и хронизации заболевания и в клинической практике базируется на оценках в соответствии со шкалой MEST-C Оксфордской классификации: мезангиальная – М и эндокапиллярная – Е гиперклеточность, сегментарный гломерулосклероз – S, интерстициальный фиброз/атрофия

канальцев – Т и клеточные и фиброзно-клеточные полулуния – С (рис. 2) [41].

Хотя результаты нескольких исследований свидетельствовали о несомненной пользе морфологических данных для прогнозирования течения IgАН [79], они не были приняты во внимание экспертами KDIGO, 2021 при разработке показаний к активному лечению заболевания. Даже обнаружение полулуний не стало поводом для рекомендаций назначения глюкокортикостероидной терапии, несмотря на то, что их негативный прогностический эффект проявлялся преимущественно у больных, не получавших эти препараты [24].

Важным фактором неблагоприятного прогноза IgАН является фибриноидный некроз стенки капилляров почечного клубочка, не включенный в критерии MEST-C Оксфордской классификации [80]. На основании наблюдения за 665 пациентами, среди которых 230 были с картиной фибриноидного некроза и, сравнив степени его выраженности с прогрессированием болезни к конечной точке (тХБП), эти авторы установили, что, во-первых, фибриноидный некроз капиллярных петель является независимым фактором риска неблагоприятного почечного исхода, а, во-вторых, темпы потери функции почек были связаны с распространенностью этого процесса в клубочке. Используя многомерный регрессионный анализ Кокса, они обнаружили, что, когда доля пораженных клубочков превышала 10%, риск прогрессирования увеличивался почти в 4 раза.

Подоцитопатия, проявляющаяся сглаживанием малых отростков ножек подоцитов, при IgАН связана с более выраженной протеинурией [81] и, возможно, коррелирует с прогрессирующим гломерулосклерозом [82]. Причина повреждения подоцитов при этом не вполне ясна. Возможно, это связано с токсическим эффектом агрегатов галактоз-дефицитного IgA1 (Gd-IgA1), воздействием мембран атакующего комплекса системы комплемента (C5b-9) или, что наиболее вероятно, цитокинов таких как TNF- α , TGF- β , ангиотензин II и др., продуцируемых мезангиоцитами после инициации процесса иммунного воспаления в почечных клубочках [5].

Сегментарный склероз и синехии с капсулой клубочка коррелируют с клинической тяжестью заболевания – протеинурией, артериальной гипертензией, более низкой рСКФ и более стремительной скоростью снижения функции почек [83, 84]. Сегментарный склероз развивается в результате одного из трех возможных механизмов: рубцевания участков воспалительных или некротических процессов, гиперfiltrации в условиях сокращения количества действующих нефронов (обычно связана с гломеруломегалией и перихилярным склерозом) или первичного повреждения подоцитов [42].

Ещё одним прогностическим морфологическим фактором, упоминающимся в литературе, но не отраженным в Оксфордской морфологической класси-

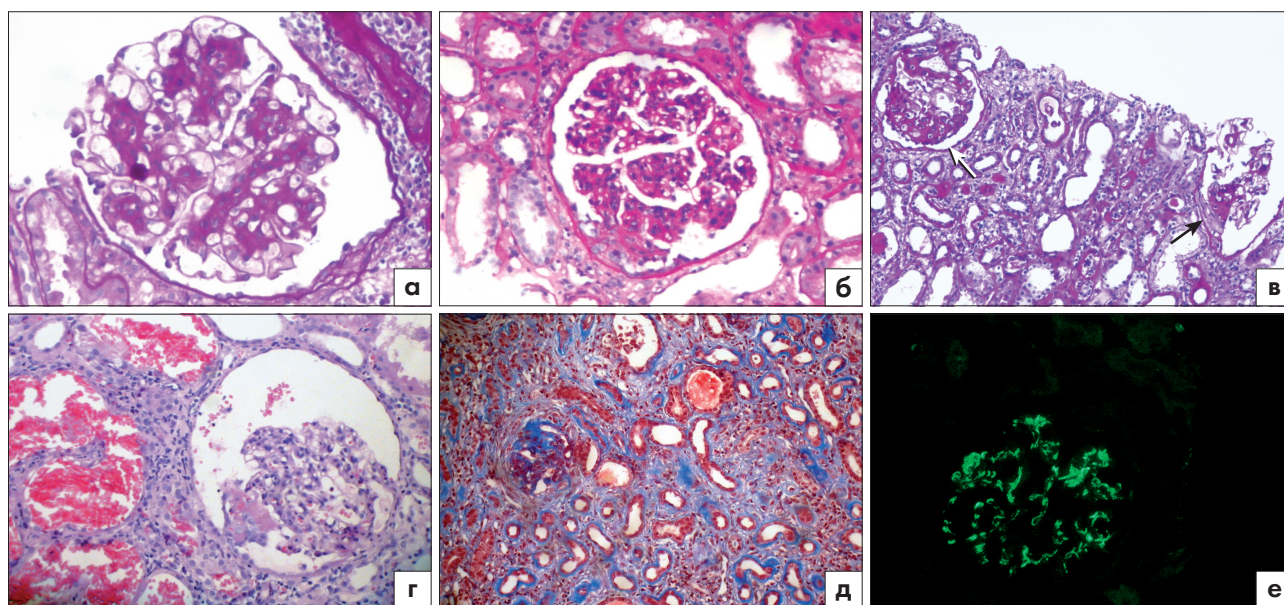


Рис. 2. Морфологические изменения при IgAN: а) расширение мезангия с сопутствующей мезангиальной гиперклеточностью (M1). (Окраска PAS $\times 100$); б) сегментарная эндокапиллярная гиперклеточность (E1) с экстракапиллярной реакцией и формированием фиброзно-клеточного полулуния (C1). (Окраска PAS $\times 100$); в) сегментарный склероз капиллярных петель с (черная стрелка) и без (белая стрелка) формирования фиброзных полулуний (S1). (Окраска PAS $\times 100$); г) участок фибриноидного некроза капиллярных петель без сопутствующей мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности (E0C1). (Окраска Г-Э $\times 100$); д) глобальный гломерулосклероз и распространенный фиброз интерстиция и атрофия канальцев (T2). (Окраска Трихром по Массону $\times 40$); е) свечение IgA в мезангии. (Иммунофлюоресцентное исследование с IgA $\times 100$).

Fig. 2. Histological lesions in IgAN: **a)** widening of the mesangial region with mesangial proliferation (M1). (PAS stain, magnification $\times 100$); **b)** segmental endocapillary hypercellularity (E1) with small fibro-cellular crescent formation (C1). (PAS stain, magnification $\times 100$); **c)** segmental glomerulosclerosis with (black arrow) and without (white arrow) fibrous crescent (S1); **d)** segmental necrotizing lesions without mesangial nor endocapillary hypercellularity (E0C1). (H&E stain, magnification $\times 100$); **e)** global glomerulosclerosis and prominent interstitial fibrosis and tubular atrophy (T2). (Masson's trichrome stain, magnification $\times 40$); **f)** Immunofluorescence: mesangial deposition of IgA. (Stain for IgA magnification $\times 100$).

фикации, является тромботическая микроангиопатия (ТМА). Частота ее встречаемости сильно колеблется. В публикации из Китая сообщалось, что ТМА была диагностирована у 10 из 435 пациентов (0,23%) обычно на поздних стадиях болезни и сопровождалась массивной протеинурией. У 9 больных имела место тяжелая артериальная гипертензия (АГ); у 6 из них она достигала уровня злокачественной [85]. По мнению авторов, ТМА при IgAN преимущественно связана с выраженной АГ, возникающей у большинства пациентов вследствие прогрессирования заболевания. Во французском исследовании среди 128 больных с диагнозом IgAN при среднем сроке наблюдения 44 ± 27 мес у 53% были выявлены морфологические знаки, свойственные этому состоянию [86]. Из них у 71% пациентов была тяжелая неконтролируемая АГ (у 26% она была злокачественной), у 25% была контролируемая гипертензия, но всё же 4% больных имели нормальные цифры артериального давления. У пациентов с ТМА был значительно больший процент склерозированных клубочков и более выраженный тубулоинтерстициальный фиброз, чем группа больных без ТМА. Также как и у коллег из Китая, тромботическая микроангиопатия редко определялась в отсутствие

значительной протеинурии. За время наблюдения удвоение концентрации сывороточного креатинина или тХБП наблюдались у всех пациентов с лабораторными признаками ТМА, у 42% пациентов с морфологическими проявлениями, но без лабораторных признаков ТМА и только у 11% пациентов без ТМА. С точки зрения авторов, результаты исследования исключают тяжелую АГ и прогрессирующее заболевание почек в качестве единственной причины развития ТМА. Следует отметить, что среди больных с тромботической микроангиопатией и без нее не было различий в частоте обнаружения антител к фосфолипидам или мутаций генов комплемента. Промежуточные данные в отношении частоты возникновения ТМА при IgAN по сравнению с двумя вышеупомянутыми исследованиями были представлены из Бразилии и Таиланда и соответственно составили 17,8 и 13% [5].

В качестве еще одного морфологического предиктора при IgAN также рассматривается активное интерстициальное воспаление, выраженность которого коррелирует с критериями М, Е и Т Оксфордской классификации [87]. По данным Rankin AJ с соавт., 2018, признаки тубуло-интерстициального воспаления вне зоны интерстициального склероза

выявлялись почти у половины пациентов с IgАН (у 54 из 111), что в 5 раз увеличивало вероятность неблагоприятного исхода [88].

Другие биомаркеры

Помимо общеизвестных клинических и морфологических биомаркеров IgАН таких, как протеинурия, гематурия, рСКФ, пролиферация клеток почечного клубочка, гломерулосклероз и тубуло-интерстициальные атрофия/фиброз обсуждаются и другие, в частности лабораторные маркеры заболевания. Выяснилось, что средняя концентрация Gd-IgA1 у пациентов с IgАН была значительно более высокой по сравнению со здоровыми и была также повышена почти у половины ближайших родственников, но при этом не коррелировала с тяжестью заболевания [89]. Аналогично, антитела к Gd-IgA1 у здоровых людей обнаруживали на более низком уровне, чем у пациентов с IgАН. Недавно экспериментальным путём была убедительно доказана роль антител класса IgG в формировании нефритогенных иммунных комплексов при этом заболевании [90]. Очевидно, что уровни двух основных компонентов иммунных комплексов – аутоантител IgG и Gd-IgA1 при IgАН различаются. В нескольких публикациях было показано, что интенсивность продукции сывороточных IgG и Gd-IgA1 связана с прогрессированием заболевания [91-93] и частотой рецидивов после трансплантации почки [94]. По-видимому, у пациентов с низкими значениями этих аутоантител образование иммунных комплексов Gd-IgA1-IgG происходит не столь интенсивно, и поэтому почечная дисфункция развивается у них более медленно [90]. Однако в настоящее время методы измерения уровней сывороточного Gd-IgA1 и/или соответствующих антител недостаточно чувствительны и специфичны для применения в клинической практике и не могут заменить клинические параметры и биопсию почки для оценки активности заболевания [5].

Существует точка зрения, что вырабатываемый исключительно на поверхности слизистых оболочек секреторный IgA (sIgA), попадая в избыточных количествах в кровоток, а в последующем в почечные клубочки, коррелирует с более тяжелой клинической симптоматикой [95]. Из исследований, выполненных *in vitro*, следует, что sIgA связываясь с мезангиальными клетками, стимулирует выработку воспалительных цитокинов, таких как TNF α , MCP1 и IL-6 [96].

Несколько исследований оценили клиническое значение соотношения уровня сывороточных IgA и C3 компонента комплемента в качестве биомаркеров для диагностики, оценки тяжести и определения прогноза. Было показано, что величина IgA/C3 не только отличает IgАН от других гломерулопатий, но и коррелирует с более высоким уровнем протеинурии, гематурии и креатинина, а также с более выраженными морфологическими признаками повреж-

дения почек [97-99]. По мнению Maeda A и соавт., 2003, показатель IgA/C3 более 3,01 позволяет дифференцировать IgАН с другими гломерулопатиями [100]. В соответствии с данными, представленными Kawasaki Y и соавт., 2018, уровень соотношения более 2,68 в сочетании со свечением депозитов C3 в нефробиоптате, оцененном в 2 и более балла, позволяет использовать эти биомаркеры в качестве предиктора неблагоприятного исхода [101]. Представленные результаты согласуются с данными, полученными Cattran DC и соавт., 2023, которые определяли депозиты C3 компонента комплемента в почечном клубочке у 70% больных IgАН и установили связь их интенсивного окрашивания (≥ 2 баллов) с наличием более выраженного повреждения клубочков вплоть до образования полулуний и тяжелым течением болезни [37]. Значимость отношения IgA/C3 была недавно подтверждена анализом, выполненном с помощью искусственных нейронных сетей и логистического моделирования [102]. Величина соотношения Gd-IgA1/C3 также может быть фактором диагностики и, возможно, предиктором более агрессивного течения IgАН, однако значение этого показателя менее ценно для клинической практики, поскольку определение уровня IgA1 с дефицитом галактозы не является рутинным [99, 103].

Несколько ретроспективных исследований с участием различных этнических групп показали, что при IgАН у пациентов с более низким уровнем отношения C3/C4 в сыворотке бывает более выраженная 24-часовая экскреция белка с мочой и более тяжелое течение заболевания по сравнению с больными, имеющими высокий показатель [104]. По-видимому, это связано с низкой концентрацией C3 компонента комплемента в крови при агрессивном течении заболевания [105].

В последние годы появилось несколько публикаций относительно связи прогрессирующих вариантов течения IgАН с мембраноатакующим комплексом (C5b-9), факторами C3a и C5a, а также факторами, регулирующими активацию системы комплемента, например, белками, связанными с фактором H (CFHR). Такая связь была установлена не только для их показателей в крови и моче, но и в отношении присутствия в почечном биоптате [37, 103]. Оказалось, что неблагоприятный исход был чаще констатирован при более высоких значениях в крови CFHR1 [106]. Обнаружение окрашивания C4d компонента комплемента при иммунофлуоресцентном или иммуногистохимическом исследовании нефробиоптата означает его активацию либо классическим, либо лектиновым путём. Выявление C4d в почечном клубочке в сочетании с лектином, связывающим маннозу (MBL), L-фиколином и MBL-ассоциированными сериновыми протеазами (MASP) в отсутствие свечения C1q свидетельствует об участии в патогенезе заболевания не только альтернативного, но и лектинового пути актива-

ции комплемента. В публикации Roos A и соавт., 2006 сообщалось, что у 15 из 60 (25%) европейских больных IgАН в клубочках наряду с отложениями C4d определяли MBL, L-фиколин и сериновые протеазы, ассоциированные с MBL [107]. Активация лектинового пути комплемента была связана с тяжелым гистологическим повреждением, о чем свидетельствует более выраженная мезангиальная пролиферация, экстракапиллярная реакция, гломерулярный склероз и интерстициальная инфильтрация, а клинически – более значимая протеинурия. Также имеются доказательства связи окрашивания C4d в клубочках с менее благоприятным исходом IgАН [108]. 20-летняя почечная выживаемость в группе испанских пациентов составила 28% при обнаружении депозитов C4d по сравнению с 85% при негативном результате исследования ($p < 0,001$) [109]. В одном из систематических обзоров с метаанализом сообщалось, что окрашивание C4d в почечных клубочках находили у 34% пациентов, отметив при этом, хотя и статистически незначимые, но всё же различия частоты активации лектинового пути комплемента в азиатской популяции по сравнению с белыми пациентами (соответственно 46% и 30%) [5]. Больные с депозитами C4d в гломерулах имели более низкую СКФ, более высокий уровень белка в моче, более выраженную артериальную гипертензию и более высокие баллы морфологической активности согласно Оксфордской классификации.

Oortwijn и соавт., 2008, сообщали об одновременном обнаружении sIgA и MBL в нефробиоптатах больных с IgАН, предполагая возможность их взаимодействия [95]. Авторы считали, что именно sIgA может быть триггером лектинового пути активации комплемента. Поскольку sIgA был обнаружен в мезангиуме у 100% пациентов из Китая и только у 15% больных белой расы, то возможно это является ещё одним объяснением различий в темпах прогрессирования заболевания в азиатской и европейской популяции [110, 111].

Важную роль в формировании фенотипов заболеваний играют микроРНК (miRNA) – короткие некодирующие олигонуклеотиды, которые, не влияя

на структуру генов, регулируют их экспрессию путем ингибирования трансляции как формы эпигенетической регуляции. Так, сверхэкспрессия miR-148b связана с aberrантным гликозилированием IgA [112, 113], уровень протеинурии значимо коррелирует с внутрипочечной экспрессией miR-200c, а величина СКФ и степень выраженности тубуло-интерстициального фиброза – с внутрипочечной экспрессией miR-205 [114].

С целью разработки комплексной оценки прогноза был предложен Международный инструмент прогнозирования исходов IgАН (The International IgAN Prediction Tool), ориентированный на учет не только клинических, патоморфологических и демографических переменных, но также и на факт применения некоторых видов терапии таких, как блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и иммуносупрессивные препараты на момент выполнения нефробиопсии [115]. На основе предложенной модели возможно индивидуальное прогнозирование темпов снижения функции почек на 50% от базового уровня. Существуют разные модификации этого инструмента для оценки исхода в различные сроки наблюдения [116]. Несмотря на определенную пользу для клинической практики, в действующих рекомендациях KDIGO, 2021 подчеркивается, что Международный инструмент прогнозирования исходов IgАН не следует применять в качестве аргумента при определении лечебной тактики.

Таким образом, самый распространенный на планете первичный хронический гломерулонефрит – IgA нефропатия – представляет собой чрезвычайно многоликое заболевание, различающееся по своим клиническим и морфологическим проявлениям, характеру течения и прогнозу, все чаще заставляя задуматься о правомерности его рассмотрения в качестве нозологической единицы. Необходимы дальнейшие исследования, уточняющие все варианты течения болезни в связи с особенностями их этиопатогенеза, а также в аспекте уточнения показаний к активно разрабатываемым в настоящее время многочисленным вариантам таргетной патогенетической терапии.

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 interests.

Вклад авторов:

З.М.Л. – общая концепция, написание и редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи. Ч.В.И. – написание текста, редактирование. С.Д.А. – написание текста. С.Е.С. – написание текста.

К.Е.В. – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Ф.Н.Ф. – написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Author's contribution:

Z.M.L. – general concept, writing and editing the text of the article, approval of the final version, responsibility for the integrity of all parts of the article. Ch.V.I. – writing text, editing. S.D.A. – writing text. S.E.S. – writing text. K.E.V. – editing, approval of the final version of the article. F.N.F. – writing the text, editing, approval of the final version of the article.

Информация об авторах:

Зубкин Михаил Леонидович – д-р мед. наук, профессор, г.н.с., руководитель клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Червинко Валерий Иванович – канд. мед. наук, доцент, в.н.с. ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, преподаватель кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>, e-mail: dok534@yandex.ru

Солдатов Данил Аскерович – м.н.с. клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-4754-2555>, e-mail: danil.soldatov.1996@mail.ru

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ «ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0000000204028348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович – академик РАН, д-р мед. наук, начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Фролова Надия Фятовна – канд. мед. наук, заместитель главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Author's information:

Mikhail L. Zubkin, <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Valeriy I. Chervinko, <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>, e-mail: dok534@yandex.ru

Danil A. Soldatov, <https://orcid.org/0000-0002-4754-2555>, e-mail: danil.soldatov.1996@mail.ru

Ekaterina S. Stolyarevich, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936> e-mail: evgeniy.md@mail.ru

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

Список литературы

1. Berger J, Hinglais N. [Interacapillary deposits of IgA-IgG]. J Urol Nephrol (Paris). 1968;74:694-695. (in French)
2. Lai KN, Tang SC, Schena FP, et al. IgA Nephropathy. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16001. DOI: 10.1038/nrdp.2016.1
3. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. Semin Nephrol. 2018;38(5):435-442. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
4. Zhang Z, Zhang Y, Zhang H. IgA Nephropathy: A Chinese Perspective. Glomerular Dis. 2021;2(1):30-41. DOI: 10.1159/000520039
5. Filippone EJ, Gulati R, Farber JL. Contemporary review of IgA nephropathy. Front Immunol. 2024;15:1436923. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1436923
6. Клинические рекомендации: Гломерулярные болезни: иммуноглобулин А-нефропатия. 2024. 79 с. [Guidelines: Glomerular diseases: immunoglobulin A nephropathy. 2024. 79s.]. (In Russian)
7. Добронравов В.А., Мужежская Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинко-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. Нефрология 2019;23(6):45-60. [Dobronravov V.A., Muzhetskaya T.O., Lin D.I., Kochoyan Z.Sh. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019;23(6):45-60]. DOI: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60 (In Russian)
8. Zhang H, Barratt J. Is IgA nephropathy the same disease in different parts of the world? Semin Immunopathol. 2021;43(5):707-715. DOI: 10.1007/s00281-021-00884-7
9. Barbour SJ, Cattran DC, Kim SJ et al. Individuals of pacific asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to end-stage renal disease. Kidney Int. 2013; 84(5):1017-1024. DOI: 10.1038/ki.2013.210
10. Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy: A global perspective. Nephrology (Carlton). 2024;29(2):71-74. DOI: 10.1111/nep.14343
11. Xu L, Zhou X, Zhang H. An update on the genetics of IgA nephropathy. J Clin Med. 2023;13(1):123. DOI: 10.3390/jcm13010123
12. Kyriluk K, Sanchez-Rodriguez E, Zhou X et al. Genome-wide association analyses define pathogenic signaling pathways and prioritize drug targets for IgA nephropathy. Nat Genet. 2023;55(7):1091-1105. DOI: 10.1038/s41588-023-01422-x
13. Li M, Yu X. Genetic determinants of IgA nephropathy: Eastern perspective. Semin Nephrol. 2018;38(5):455-460. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.015

14. Sallustio F, Serino G, Cox SN *et al*. Aberrantly methylated DNA regions lead to low activation of CD4+ T-cells in IgA nephropathy. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(9):733-746. DOI: 10.1042/CS20150711
15. Serino G, Sallustio F, Cox SN *et al*. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(5):814-824. Doi: 10.1681/ASN.2011060567
16. Yao X, Zhai Y, An H *et al*. MicroRNAs in IgA nephropathy. *Ren Fail*. 2021;43(1):1298-1310. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1977320
17. Knoop T, Vikse BE, Mwakimonga A *et al*. Long-term outcome in 145 patients with assumed benign immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(11):1841-1850. DOI: 10.1093/ndt/gfx242
18. Gutierrez E, Zamora I, Ballarin JA *et al*. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1753-1760. DOI: 10.1681/ASN.2012010063
19. Faucon A-L, Lando S, Chrysostomou C *et al*. Primary glomerular diseases and long-term adverse health outcomes: A nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2024;297(1):22-35. DOI: 10.1111/joim.20024
20. Moriyama T, Tanaka K, Inasaki C *et al*. Prognosis in IgA nephropathy: 30-year analysis of 1,012 patients at a single center in Japan. *PLoS One*. 2014;9(3):e91756. DOI: 10.1371/journal.pone.0091756
21. Shen X, Chen P, Liu M *et al*. Long-term outcomes of IgA nephropathy in China. *Nephrol Dial Transplant*. 2025;40(6):1137-1146. DOI: 10.1093/ndt/gfae252
22. Pitcher D, Braddon F, Hendry B *et al*. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(6):727-738. DOI: 10.2215/CJN.000000000000135
23. Barratt J, Lafayette RA, Rovin BH, Fellström B. Budesonide delayed-release capsules to reduce proteinuria in adults with primary immunoglobulin A nephropathy. *Exp Rev Clin Immunol*. 2023;19(7):699-710. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2206119
24. Trimarchi H, Haas M, Coppo R. *Crescents and IgA Nephropathy: A Delicate Marriage*. *J Clin Med*. 2022;11(13):3569. DOI: 10.3390/jcm11133569
25. Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontan F *et al*. Barrios C. и др. IgA nephropathy in elderly patients. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(8):1183-1192. DOI: 10.2215/CJN
26. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2402-2414. DOI: 10.1056/NEJMra1206793
27. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: Analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int*. 2004;66(3):920-923. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00837.x
28. Le W, Liang S, Hu Y *et al*. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: Results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012;27(4):1479-1485. DOI: 10.1093/ndt/gfr527
29. Weng M, Lin J, Chen Y *et al*. Time-Averaged Hematuria as a Prognostic Indicator of Renal Outcome in Patients with IgA Nephropathy. *J Clin Med*. 2022;11(22):6785. DOI: 10.3390/jcm11226785
30. Park YH, Choi JY, Chung HS *et al*. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(8):1126-1130. DOI: 10.1007/s00467-005-1915-8
31. Honda M, Yanagihara T, Gotob Y. School urinary screening program in Japan: history, outcomes, perspectives. *Kidney Res Clin Pract*. 2024;43(3):287-298. DOI:10.23876/j.krcp.23.127
32. Han SH, Kang EW, Park JK *et al*. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(5):1570-1575. DOI: 10.1093/ndt/gfq559
33. Kim J, Kim JH, Lee SC *et al*. Clinical features and outcomes of IgA nephropathy with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):427-436. DOI: 10.2215/CJN.04820511
34. Herlitz LC, Bomback AC, Stokes MB *et al*. IgA Nephropathy with Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;10(9):1033-1039. DOI: 10.2215/CJN.11951113
35. Wang TY, Chang FP, Yang AH *et al*. Key pathological features characterize minimal change disease-like IgA nephropathy. *PLoS One*. 2023;18(7):e0288384. DOI: 10.1371/journal.pone.0288384
36. Qin J, Yang Q, Tang X *et al*. Clinicopathologic features and treatment response in nephrotic IgA nephropathy with minimal change disease. *Clin Nephrol*. 2013;79(1):37-44. DOI: 10.5414/CN107682
37. Cattran DC, Floege J, Coppo R. Evaluating progression risk in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023;8(12):2515-2528. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.09.020>
38. Goto M, Wakai K, Kawamura T *et al*. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: A nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3068-3074. DOI: 10.1093/ndt/gfp273
39. Berthouix F, Mohey H, Laurent B *et al*. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(4):752-761. DOI: 10.1681/ASN.2010040355
40. Cattran DC, Coppo R, Cook HT *et al*. Working Group of the International Ig ANN, the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76(5):534-545. DOI: 10.1038/ki.2009.243
41. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC *et al*. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. *Kidney Int*. 2017;91(5):1014-1021. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003
42. Bellur SS, Lepeyre F, Vorobyeva O *et al*. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2017;91(1):235-243. DOI: 10.1016/j.kint.2016.09.029
43. Howie AJ and Lalayiannis AD. Systematic Review of the Oxford Classification of IgA Nephropathy: Reproducibility and Prognostic Value. *Kidney360*. 2023;4(8):1103-1111. DOI: 10.34067/KID.0000000000000195
44. Herlitz LC. *Reproducibility of Oxford Scoring in IgA Nephropathy: Is the Noise Due to an Educational Gap?* *Kidney360*. 2023;4(8):1017-1018. DOI: 10.34067/KID.0000000000000234

45. Lafayette RA, Reich HN, Stone AM, Barratt J. One-year estimated GFR slope independently predicts clinical benefit in immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2022;7(12):2730-2733. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.09.017
46. Barbour SJ, Cattran DC, Espino-Hernandez G et al. Identifying the ideal metric of proteinuria as a predictor of renal outcome in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88:1392-1401. DOI: 10.1038/ki.2015.241
47. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-3183. DOI: 10.1681/ASN.2007050526
48. Inker LA, Mondal H, Greene T et al. Early change in urine protein as a surrogate end point in studies of IgA nephropathy: An individual-patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(3):392-401. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.02.042
49. Thompson A, Carroll K, Inker L et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(3):469-481. DOI: 10.2215/CJN.08600718
50. Rovin BH, Adler SG, Barratt J et al. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group). KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):1-276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021
51. Tang C, Chen P, Si FL et al. Time-Varying Proteinuria and Progression of IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2024;84(2):170-178. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.12.016
52. Huang N, Li J, Ai Z et al. Differences of clinicopathological characteristics and outcomes of IgA nephropathy patients with and without nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2024;56(9):3003-3011. DOI: 10.1007/s11255-024-04040-6
53. Li H, Wang F, Jia J et al. The difference between patients with nephrotic syndrome and nephrotic-range proteinuria in IgA nephropathy: A propensity score matched cohort study. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):163. DOI: 10.1186/s12882-022-02799-3
54. Jiang Y, Chen P, Zhao W et al. Distinct characteristics and prognosis of IgA nephropathy patients with nephrotic syndrome: A propensity score-matched cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1344219. DOI: 10.3389/fmed.2024.1344219
55. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(3):418-426. DOI: 10.1093/ndt/12.3.418
56. Zand L, Fervenza FC, Coppo R. Microscopic hematuria as a risk factor for IgAN progression: considering this biomarker in selecting and monitoring patients. *Clin Kidney J.* 2023;16(2):ii19-ii27. DOI: 10.1093/ckj/sfad232
57. Coppo R, Fervenza FC. Persistent Microscopic Hematuria as a Risk Factor for Progression of IgA Nephropathy: New Floodlight on a Nearly Forgotten Biomarker. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):2831-2834. DOI: 10.1681/ASN.2017060639
58. D'Amico G, Ferrario F, Colasanti G et al. IgA-mesangial nephropathy (Berger's disease) with rapid decline in renal function. *Clin Nephrol* 1981;16(5):251-257
59. Bennett WM, Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int.* 1983;23(2):393-400. DOI: 10.1038/ki.1983.32
60. Ibels LS, Györy AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1994;73(2):79-102
61. Tanaka K, Moriyama T, Iwasaki C et al. Effect of hematuria on the outcome of IgA nephropathy with mild proteinuria. *Clin. Exp. Nephrol.* 2015;19(5):815-821. DOI: 10.1007/s10157-014-1068-9
62. Iwasaki C, Moriyama T, Tanaka K et al. Effect of hematuria on the outcome of immunoglobulin A nephropathy with proteinuria. *J Nephropathol* 2016;5(2):72-78. DOI: 10.15171/jnp.2016.12
63. Vivante A, Calderon-Margalit R, Skorecki K. Hematuria and risk for end-stage kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(3):325-330. DOI: 10.1097/MNH.0b013e32835f7241
64. Yu GZ, Guo L, Dong JF et al. Persistent Hematuria and Kidney Disease Progression in IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):90-99. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.11.008
65. He P, Wang H, Huang C, He L. Hematuria was a high risk for renal progression and ESRD in immunoglobulin A nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2021;43(1):488-499. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1879852
66. Huang Z, Zhang J, Chen B et al. Clinical Significance of Persistent Hematuria Degrees in Primary IgA Nephropathy: A Propensity Score-Matched Analysis of a 10-Year Follow-Up Cohort. *Am J Nephrol.* 2023;54(1-2):62-73. DOI: 10.1159/000529650
67. Bobart SA, Alexander MP, Shanmugam K et al. The association of microhematuria with mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, crescent score and renal outcomes in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(5):840-847. DOI: 10.1093/ndt/gfz267
68. Nagai M, Kobayashi N, Izumi N et al. Pre-treatment hematuria and crescents predict estimated glomerular filtration rate trajectory after methylprednisolone pulse therapy with tonsillectomy for IgA nephropathy. *J Nephrol.* 2022;35(2):441-449. DOI: 10.1007/s40620-021-01064-4
69. Sevillano AM, Gutierrez JAM, Yuste C et al. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):3089-3099. DOI: 10.1681/ASN.2017010108
70. Floege J, Bernier-Jean A, Barratt J, Rovin B. Treatment of patients with IgA nephropathy: a call for a new paradigm. *Kidney Int.* 2025;107(4):640-651. DOI: 10.1016/j.kint.2025.01.014
71. Praga M, Caravaca-Fontan F, Da Silva I et al. Tailored management strategies for IgA nephropathy based on clinical presentations. *Nephrol Dial Transplant.* 2025;40(5):874-883 DOI: 10.1093/ndt/gfae289
72. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin. Nephrol.* 2004;24(3):179-196. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.001
73. Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W et al. Toward individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1986;29(2):549-556. DOI: 10.1038/ki.1986.33
74. Le W, Liang S, Chen H et al. Long-term outcome of IgA nephropathy patients with recurrent macroscopic hematuria. *Am J Nephrol.* 2014;40(1):43-50. DOI: 10.1159/000364954

75. *Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ et al.* Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985;28(1):69-74. DOI: 10.1038/ki.1985.120
76. *Moreno JA, Martin-Cleary C, Gutierrez E et al.* AKI Associated with Macroscopic Glomerular Hematuria: Clinical and Pathophysiologic Consequences. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(1):175-184. DOI: 10.2215/CJN.01970211
77. *Gutierrez E, Gonzalez E, Hernandez E et al.* Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(1):51-57. DOI: 10.2215/CJN.02670706
78. *Wang Y, Wen Q, Lian X et al.* Machine learning-based unsupervised phenotypic clustering analysis of patients with IgA nephropathy: Distinct therapeutic responses of different groups. *Chin Med J (Engl)*. 2025; Online ahead of print. DOI: 10.1097/CM9.0000000000003422
79. *Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN et al.* The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2016;89(1):167-175. DOI: 10.1038/ki.2015.322
80. *Chen H, Liu Y, Wei L et al.* The effect of fibroblast necrosis on the clinical features and outcomes of primary IgA nephropathy. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):366. DOI: 10.1186/s12882-023-03419-4
81. *Lee J, Jang S, Cho N et al.* Severity of foot process effacement is associated with proteinuria in patients with IgA nephropathy. *Kidney Res Clin Pract*. 2020;39(3):295-304. DOI: 10.23876/j.krcp.20.017
82. *Hara M, Yanagihara T, Kihara I.* Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):231-238. DOI: 10.2215/CJN.01470506
83. *Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: Rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. 2009;76(5):534-545. DOI: 10.1038/ki.2009.243
84. *Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al.* Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*. 2014;86(4):828-836. DOI: 10.1038/ki.2014.63
85. *Chang A, Kowalewska J, Smith KD et al.* A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in the setting of IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 2006;66(6):397-404. DOI: 10.5414/CNP66397
86. *El Karoui K, Hill GS, Karras A et al.* A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(1):137-148. DOI: 10.1681/ASN.2010111130
87. *Asrar I, Hussain M, Afzal A et al.* Blind Spot in the Radar of MEST-C Score: Type and Severity of Tubulointerstitial Nephritis in IgA Nephropathy. *Int J Nephrol*. 2023;2023:1060526. DOI: 10.1155/2023/1060526
88. *Rankin AJ, Kipgen D, Geddes CC et al.* Assessment of active tubulointerstitial nephritis in non-scarred renal cortex improves prediction of renal outcomes in patients with IgA nephropathy. *Clin Kidney J*. 2018;12(3):348-354. DOI: 10.1093/ckj/sfy093
89. *Sun Q, Zhang Z, Zhang H, Liu X.* Aberrant IgA1 glycosylation in IgA nephropathy: A systematic review. *PloS One*. 2016;11(11):e0166700. DOI: 10.1371/journal.pone.0166700
90. *Moldoveanu Z, Suzuki H, Reily C et al.* Experimental evidence of pathogenic role of IgG autoantibodies in IgA nephropathy. *J Autoimmun*. 2021;118:102593. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102593
91. *Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L et al.* Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(9) 1579-1587. DOI: 10.1681/ASN.2012010053
92. *Zhao N, Hou P, Lv J et al.* The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int*. 2012;82(7):790-796. DOI:10.1038/ki.2012.197
93. *Maixnerova D, Ling C, Hall S et al.* Galactose-deficient IgA1 and the corresponding IgG autoantibodies predict IgA nephropathy progression. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0212254. DOI: 10.1371/journal.pone.0212254
94. *Berthelot L, Robert T, Vuiblet V et al.* Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. *Kidney Int*. 2015;88(4):815-822. DOI: 10.1038/ki.2015.158
95. *Oortwijn BD, Eijgenraam J, Rastaldi M et al.* The role of secretory IgA and complement in IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2008;28(1):58-65. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.007
96. *Liang Y, Zhang J, Zhou Y et al.* Proliferation and cytokine production of human mesangial cells stimulated by secretory IgA isolated from patients with IgA nephropathy. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(5):1793-1808. DOI: 10.1159/000430151
97. *Tomino Y, Suzuki S, Imai H et al.* Measurement of serum IgA and C3 may predict the diagnosis of patients with IgA nephropathy prior to renal biopsy. *J Clin Lab Anal*. 2000;14(5):220-223. DOI: 10.1002/10982825(2000)14:5
98. *Mizerska-Wasiak M, Maldyk J, Rybi-Szuminska A et al.* Relationship between serum IgA/C3 ratio and severity of histological lesions using the Oxford classification in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(7):1113-1120. DOI: 10.1007/s00467-014-3024-z
99. *Chen P, Yu G, Zhang X et al.* Plasma galactose-deficient IgA1 and C3 and CKD progression in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(10):1458-1465. DOI: 10.2215/CJN.13711118
100. *Maeda A, Gohda T, Funabiki K et al.* Significance of serum IgA levels and serum IgA/C3 ratio in diagnostic analysis of patients with IgA nephropathy. 2003;17(3):73-76. DOI: 10.1002/jcla.10071
101. *Kawasaki Y, Maeda R, Ohara S et al.* Serum IgA/C3 and glomerular C3 staining predict severity of IgA nephropathy. *Pediatr Int*. 2018;60(2):162-167. DOI: 10.1111/ped.13461
102. *Hou J, Fu S, Wang X et al.* A noninvasive artificial neural network model to predict IgA nephropathy risk in Chinese population. *Sci Rep*. 2022;12(1):8296. DOI: 10.1038/s41598-022-11964-5
103. *Xu Z, Zhan H, Zhan J et al.* New biomarkers in IgA nephropathy. *Clin Immunol*. 2025;274:110468. DOI: 10.1016/j.clim.2025.110468
104. *Zhang Y, Duan SW, Chen P et al.* Relationship between serum C3/C4 ratio and prognosis of immunoglobulin A nephrop-

athy based on propensity score matching. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(6):631-637. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000674

105. *Wu D, Li X, Yao X et al.* Mesangial C3 deposition and serum C3 levels predict renal outcome in IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25:641-651. DOI: 10.1007/s10157-021-02034-7

106. *Medjeral-Thomas NR, Lomax-Browne HJ, Beckwith H et al.* Circulating complement factor H-related proteins 1 and 5 correlate with disease activity in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2017;92(4):942-952. DOI: 10.1016/j.kint.2017.03.043

107. *Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N et al.* Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1724-1734. DOI: 10.1681/ASN.2005090923

108. *Faria B, Canao P, Cai Q et al.* Arteriolar C4d in IgA nephropathy: A cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(5):669-678. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.017

109. *Espinosa M, Ortega R, Sanchez M et al.*; Spanish Group for Study of Glomerular Diseases (GLOSEN): Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(5):897-904. DOI: 10.2215/CJN.09710913

110. *Oortwijn BD, Rastaldi MP, Roos A et al.* Demonstration of secretory IgA in kidneys of patients with IgA nephropa-

thy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3191-3195. DOI: 10.1093/ndt/gfm346

111. *Zhang J, Xu L, Liu G et al.* The level of serum secretory IgA of patients with IgA nephropathy is elevated and associated with pathological phenotypes. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):207-212. DOI: 10.1093/ndt/gfm492

112. *Kouri NM, Stangou M, Liontos G et al.* Serum levels of miR-148b and let-7b at diagnosis may have important impact in the response to treatment and long-term outcome in IgA nephropathy. *J Clin Med*. 2021;10(9):1987. DOI: 10.3390/jcm10091987

113. *Serino G, Pesce F, Sallustio F et al.* In a retrospective international study, circulating miR-148b and let-7b were found to be serum markers for detecting primary IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2016;89(3):683-692. DOI: 10.1038/ki.2015.333

114. *Wang G, Kwan BC, Lai FM et al.* Intrarenal expression of microRNAs in patients with IgA nephropathy. *Lab Invest*. 2010;90(1):98-103. DOI: 10.1038/labinvest.2009.118

115. *Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al.* Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019;179:942-952. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0600

116. *Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al.* Application of the International IgA Nephropathy Prediction Tool one or two years post-biopsy. *Kidney Int*. 2022;102(1):160-172. DOI: 10.1016/j.kint.2022.02.042

Дата получения статьи: 29.07.2025

Дата принятия к печати: 12.08.2025

Submitted: 29.07.2025

Accepted: 12.08.2025

Беременность при поздних стадиях хронической болезни почек у пациенток с сахарным диабетом 1 типа и с хроническим гломерулонефритом: сравнение осложнений и исходов

Е.И. Прокопенко^{1,2}, А.В. Ватазин¹, И.Г. Никольская², Ф.Ф. Бурумкулова^{1,2}, Т.С. Коваленко², Д.В. Губина¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, 101000, Москва, ул. Покровка, 22А, Российская Федерация

Для цитирования: Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Никольская И.Г. и соавт. Беременность при поздних стадиях хронической болезни почек у пациенток с сахарным диабетом 1 типа и с хроническим гломерулонефритом: сравнение осложнений и исходов. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):258-268. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-258-268

Pregnancy in late stages of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes mellitus and with chronic glomerulonephritis: comparison of complications and outcomes

E.I. Prokopenko^{1,2}, A.V. Vatazin¹, I.G. Nikolskaya², F.F. Burumkulova², T.S. Kovalenko², D.V. Gubina¹

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

² V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 22A Pokrovka str., Moscow, 101000, Russian Federation

For citation: Prokopenko E.I., Vatazin A.V., Nikolskaya I.G. et al. Pregnancy in late stages of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes mellitus and with chronic glomerulonephritis: comparison of complications and outcomes. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):258-268. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-258-268

Резюме

Актуальность: у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП), особенно с поздними стадиями ХБП, беременность ассоциирована с высоким риском осложнений и неблагоприятных исходов. До настоящего времени не проводилось прямое сравнение осложнений беременности, акушерских и нефрологических исходов при ХБП С3-5 у женщин с диабетической нефропатией (ДН) и у пациенток с хроническим гломерулонефритом (ХГН).

Цель: сравнить особенности течения, гестационные осложнения, исходы беременности и почечную выживаемость после родов у пациенток с поздними стадиями ХБП в исходе ДН при сахарном диабете 1 типа и в исходе ХГН.

Пациенты и методы: в ретроспективное исследование были включены 53 беременные женщины с ХБП С3-5: 23 пациентки с СД 1 типа и ДН, у которых было 25 беременностей (основная группа),

Адрес для переписки: Прокопенко Елена Ивановна

e-mail: renalnephron@gmail.com

Corresponding author: Elena I. Prokopenko

e-mail: renalnephron@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3603-8524>

и 30 женщин с ХГН, у которых было 30 беременностей (группа сравнения). Каждая беременность оценивалась как уникальный клинический случай. Группы не различались по возрасту пациенток, стажу ХБП и стадиям ХБП. В обеих группах изучены осложнения, перинатальные исходы, ренальная выживаемость после родов.

Результаты: благоприятный исход беременности наблюдался в 92% случаев при ДН и в 93,3% при ХГН. В группе ДН в сравнении с группой ХГН была значимо более высокая частота исходного хронического пиелонефрита (72% против 10%, $p<0,001$), эпизодов пиелонефрита в период гестации (44,0% против 16,7%, $p=0,038$), необходимости многокомпонентной антигипертензивной терапии (84,2% против 52,2%, $p=0,048$), преждевременных родов – до 37 недель (79,2% против 50%, $p=0,046$), кесарева сечения (91,7% против 66,7%, $p=0,046$), потребности лечения новорожденных в отделении реанимации (70,8% против 36,7%, $p=0,016$). В обеих группах выявлена значимая положительная корреляция преждевременных родов с артериальной гипертензией в период гестации и с преэклампсией, но не с протеинурией 3 г/сут и выше. Почечная выживаемость после родов не различалась между группами – p (Log Rank) = 0,973.

Заключение: у пациенток с ДН и ХБП С3-5 отмечается более высокая частота осложнений гестации и преждевременных родов в сравнении с женщинами с ХГН. Прегравидарная подготовка и мультидисциплинарное наблюдение могут улучшить акушерские и нефрологические исходы у женщин с поздними стадиями ХБП.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет 1 типа, хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек, осложнения, исходы беременности

Abstract

Background: in patients with chronic kidney disease (CKD), particularly in advanced stages, pregnancy carries a high risk of complications and adverse outcomes. To date, no direct comparison has been made of pregnancy complications, obstetric, and nephrological outcomes in women with stage 3-5 CKD due to diabetic nephropathy (DN) versus chronic glomerulonephritis (CGN).

Objective: to compare the course of pregnancy, gestational complications, pregnancy outcomes, and postnatal renal survival in women with advanced CKD due to type 1 diabetes mellitus with DN and those with CGN.

Patients and methods: the retrospective study included 53 pregnant women with CKD stage 3-5: 23 women with type 1 diabetes and DN, who had (25 pregnancies; main group), and 30 women with CGN (30 pregnancies; comparison group). Each pregnancy was assessed as a separate clinical case. The groups did not differ in the age, CKD duration, or CKD of stages. Obstetrics complications, perinatal outcomes, and renal survival after delivery were evaluated studied in both groups.

Results: favorable pregnancy outcomes were observed in 92% of pregnancies in the DN group and in 93.3% in the CGN group. Compared with the CGN group, women in the DN group had a significantly higher incidence of pre-existing chronic pyelonephritis (72% vs. 10%, $p<0.001$), episodes of pyelonephritis during gestation (44.0% vs. 16.7%, $p=0.038$), the need for multicomponent antihypertensive therapy (84.2% vs. 52.2%, $p=0.048$), preterm delivery before 37 weeks (79.2% vs. 50%, $p=0.046$), cesarean section (91.7% vs. 66.7%, $p=0.046$), and neonatal intensive care admission (70.8% vs. 36.7%, $p=0.016$). In both groups, preterm birth was significantly associated with gestational hypertension and preeclampsia, but not with proteinuria 3 g/day and above. Renal survival after delivery did not differ between the groups (Log Rank – $p=0.973$).

Conclusion: women with type 1 diabetes and CKD stage 3-5 experience higher rates of gestational complications and preterm delivery compared to those with CGN. Preconception counselling and multidisciplinary monitoring are essential to improve both obstetric and nephrological outcomes in this high-risk population.

Key words: pregnancy, diabetes mellitus type 1, chronic glomerulonephritis, chronic kidney disease, complications, pregnancy outcomes

Введение

Беременность у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) ассоциирована с риском серьезных материнских осложнений, а также неблагоприятных акушерских исходов [1, 2]. Женщины с поздними стадиями ХБП (3-5 стадии) в сравнении

с пациентками с ХБП С1-2 подвержены еще более высокому риску осложнений: преэклампсии (ПЭ), преждевременных родов, госпитализации новорожденных в реанимационное отделение (РО) [3]. Тем не менее, несмотря на высокую частоту осложнений и досрочных родов (более 50%) у пациенток с ХБП С3-5, при интенсивном мультидисциплинарном

наблюдении частота рождения живых детей в этой когорте по данным разных авторов превышает 90% [4-6].

У женщин с хроническим гломерулонефритом (ХГН) высока частота осложнений беременности (прежде всего – плацента-ассоциированных), начиная с ранних стадий ХБП [7, 8]. Показаны сложные двусторонние связи ХГН и ПЭ: с одной стороны, развивающееся при ПЭ нарушение маточно-плацентарной перфузии приводит к дисбалансу между ангиогенными и антиангиогенными факторами с развитием системного эндотелиоза, подоцитопатии и усугублением повреждения почек при гломерулонефрите, с другой, исходно существующее при ХГН сосудистое воспаление влияет на различные аспекты формирования плаценты, а также может влиять на реакцию организма матери на вырабатываемые плацентой воспалительные факторы, особенно в третьем триместре беременности, способствуя развитию ПЭ [9]. Подобные взаимоотношения имеют место и при развитии ПЭ на фоне других заболеваний почек, но при ХГН, по-видимому, взаимосвязь ПЭ и гломерулярных повреждений можно считать своего рода классическим сценарием. Безусловно, имеется определенная разница в акушерских и нефрологических исходах в зависимости от формы ХГН: например, при исходном нефротическом синдроме у пациенток с мембранозной нефропатией исходы для матери и плода лучше, чем при фокальном и сегментарном гломерулосклерозе, мембрано-пролиферативном гломерулонефрите или болезни минимальных изменений [10].

Особая когорта беременных с ХБП – пациентки с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и диабетической нефропатией (ДН). Известно, что наличие ДН создает дополнительные риски неблагоприятных перинатальных исходов и осложнений гестации в сравнении с пациентками с СД1 без ХБП: для ПЭ отношение шансов (ОШ) составило 10,76 (95% ДИ 6,43–17,99), гестационной артериальной гипертензии (АГ) – 2,69 (1,25–5,76), родов до 34 недель – 6,9 (3,38–14,06), родов до 37 недель – 4,48 (3,40–5,92), кесарева сечения (КС) – 3,04 (1,24–7,47), рождения маловесных для гестационного срока детей – 16,89 (7,07–40,37), перинатальной смерти – 2,26 (1,07–4,75), поступления детей в РО – 2,59 (1,72–3,90) [11]. С другой стороны, женщины с диабетической болезнью почек по сравнению с женщинами с ХБП недиабетической этиологии имеют более высокий риск материнской смертности, ПЭ, гестационной АГ и рождения маловесных детей [3], однако при отсутствии оптимального контроля гликемии имеется риск рождения крупных для гестационного возраста детей [12]. Если при сохранной функции почек у пациенток с СД1 беременность обычно не влияет на скорость прогрессирования ХБП, то при исходном нефротическом синдроме и снижении почечной функции уже до 3-й стадии

в период гестации может отмечаться ускоренное снижение СКФ [13].

Отдельной проблемой являются инфекции мочевыводящих путей (ИМП) в период гестации у беременных, страдающих СД. При сахарном диабете ИМП имеют особенности в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена: более частое развитие бактериемии, увеличение числа госпитализаций, более высокие показатели частоты рецидивов и смертности, а женский пол и беременность повышают риск ИМП [14]. Если рассматривать факторы риска развития ИМП у беременных, то сахарный диабет, несомненно, является фактором риска мочевой инфекции в период гестации [15, 16]. Возможное серьезное осложнение беременности при СД1 – прогрессирование диабетической ретинопатии (ДР), как правило уже имеющейся у пациенток с ДН, способное привести к ухудшению и потере зрения. Показано, что само исходное присутствие ДР до беременности является мощным предиктором ее прогрессирования в период гестации – ОШ 9,88 (4,43–22,07), $p < 0,001$, а быстрая коррекция гликемии, которая нередко необходима беременным с СД1, вступившим в беременность с нецелевыми показателями углеводного обмена, также способствует ухудшению течения ДР и других микрососудистых осложнений диабета [17, 18].

Среди пациенток с ХБП группы женщин с ДН и с ХГН являются, вероятно, наиболее сложными в плане ведения беременности и предотвращения неблагоприятных перинатальных исходов, особенно если зачатие наступило на фоне поздней стадии ХБП. Мы не обнаружили в отечественной и зарубежной литературе работ, в которых бы проводилось прямое сравнение осложнений беременности, акушерских и нефрологических исходов при ХБП С3-5 у женщин с ДН и у пациенток с ХГН.

Цель: сравнительный анализ особенностей течения, гестационных осложнений, исходов беременности и почечной выживаемости после родов у пациенток с поздними стадиями ХБП в исходе сахарного диабета 1 типа и в исходе хронического гломерулонефрита.

Пациенты и методы

В ретроспективное исследование были включены 53 беременные женщины с ХБП С3-5: 23 пациентки с СД 1 типа и ДН, у которых было 25 беременностей (основная группа), и 30 женщин с ХГН, у которых было 30 беременностей (группа сравнения). Каждая беременность оценивалась как уникальный клинический случай. Критерии включения в обеих группах: возраст 18 лет и старше, ХБП 3-5 стадий, спонтанно наступившая одноплодная беременность. Критерии не включения: возраст менее 18 лет, ХБП 1-2 стадий, трансплантированная почка, беременность, достигнутая с помощью вспомогательных репродуктивных

Таблица 1|Table 1

Распределение ХБП по стадиям в группе диабетической нефропатии и в группе хронического гломерулонефрита

Distribution of CKD stages in the diabetic nephropathy group and in the chronic glomerulonephritis group

Стадии ХБП	Группа ДН	Группа ХГН	p
3а	16	23	0,330
3б	7	3	
4	1	1	
5	1	3	
Всего беременностей	25	30	

технологий, многоплодная беременность, искусственное прерывание беременности в ранние сроки.

Планирование и прегравидарная подготовка проводились при 6 из 25 (24%) беременностей в группе ДН и при 5 из 30 беременностей (16,7%) в группе ХГН. Возраст пациенток с СД1 на момент зачатия составил $31,1\pm4,4$ лет, с гломерулонефритом – $31,0\pm5,7$ лет, $p=0,994$. Медиана продолжительности сахарного диабета составила 20,0 [17,5; 21,5] лет. Среднее значение гликированного гемоглобина при наступлении беременности у пациенток с ДН составляло $7,21\pm0,93\%$. Стаж ХБП в группе ДН – 8,0 [6,25; 12,25] лет, в группе ХГН – 8,1 [4,75; 12,50] лет, $p=0,767$. Индекс массы тела до беременности у пациенток с СД1 – 22,3 [20,1; 25,9], у пациенток с ХГН – 24,2 [21,9; 27,5], $p=0,083$. Группы не различались по числу беременностей в каждой стадии ХБП (табл. 1).

Пациентки с ХБП С5 получали программный гемодиализ (ГД), который был начат еще до наступления беременности. Сеансы ГД проводились не менее 6 раз в неделю, общая продолжительность диализа – не менее 30 часов в неделю. Женщины с исходной ХБП С5 в анализ почечной выживаемости не включались.

Число родов в анамнезе в группе ДН – 0 [0;1], в группе ХГН – 2 [1; 2], $p<0,001$, таким образом, у пациенток с гломерулонефритом было больше родов в анамнезе. Срок наблюдения после родов также различался: у пациенток с ДН составил 64,0 [37,8; 114,8] мес., у пациенток с ХГН – 133,3 [91,0; 161,5] мес., $p=0,002$.

АГ во время беременности и ПЭ диагностировались на основании клинических рекомендаций 2024 г. [19]. У женщин с исходно повышенной потерей белка с мочой и/или АГ диагноз ПЭ ставился после срока 20 недель гестации на основании потери контроля АД/появлении *de novo* тяжелой АГ (АД 160/110 мм рт.ст. и выше) в сочетании с нарастанием суточной протеинурии на 50% и более, ростом креатинина более 50% от исходного уровня в течение 7 дней, нарушениями маточно-плацентарного кровотока, а также при появлении тромбоцитопении, гемолиза, признаков ДВС, повышения печеночных ферментов, неврологических симптомов,

отека легких, не объясняемых другими причинами [20]. В связи с отсутствием общепринятых критериев ОПП во время беременности для диагностики ОПП использовались критерии KDIGO [21]. Диагноз анемии ставился при концентрации гемоглобина крови менее 110 г/л в первом и третьем триместрах беременности и менее 105 г/л во втором триместре. Выделяли степени тяжести анемии: легкая – при гемоглобине 90+-110 г/л, средняя – 90-70 г/л, тяжелая – менее 70 г/л [22].

Анемия легкой степени диагностировалась при уровне гемоглобина 100-109 г/л, средней степени – 70-99 г/л, тяжелой степени – ниже 70 г/л.

Беременные с СД1 получали инсулинотерапию либо в виде множественных подкожных инъекций или с помощью постоянной инфузии инсулина (инсулиновой помпы) под контролем эндокринолога. Целевыми уровнями гликемии во время беременности считали уровень глюкозы натощак/перед едой/на ночь/ночью 3,9-5,3 ммоль/л, через 1 час после еды – 6,1-7,8 ммоль/л, через 2 часа после еды – 5,6-6,7 ммоль/л, уровень HbA1c ниже 6,0%; при непрерывном мониторингировании глюкозы – время в целевом диапазоне: % измерений (время) в диапазоне 3,5-7,8 ммоль/л более 70% [23].

Все пациентки с ДН и ХГН получали с целью профилактики ПЭ антиагреганты – ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг/сут. В группе ДН при 20 из 25 беременностей (в 80% случаев) и в группе ХГН при 22 из 30 беременностей (73,3%) применялся низкомолекулярный или нефракционированный гепарин в профилактических дозах для снижения риска тромбозэмболических осложнений. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина отменялись при планировании беременности или сразу после положительного теста на беременность (если беременность была незапланированной). Для коррекции АД у беременных с АГ в обеих группах применялись следующие препараты: метилдопа как препарат первой линии, при отсутствии достижения целевых значений (130/80 мм рт.ст. и ниже) добавлялись блокаторы кальциевых каналов – нифедипин пролонгированного действия или амлодипин, селективные бета-адреноблокаторы – бисопролол или метопролол.

Статистическая обработка результатов. Качественные показатели выражались в абсолютных значениях или в долях (%). Показатели с нормальным распределением представлены как «Средняя величина $\pm$ стандартное отклонение»; при распределении, отличающемся от нормального, результаты представлены в виде «Медиана [1-й квартиль; 3-3-й квартиль]». Сравнение величин при нормальном распределении проводили с помощью t критерия для двух независимых выборок или при помощи критерия Манна-Уитни в случае отсутствия нормального распределения. При оценке различий качественных признаков применялся точный критерий Фишера

или критерий χ -квадрат Пирсона. Для выявления связей показателей с преждевременными родами использовали метод ранговой корреляции Кендалла. Почечную выживаемость в группах пациентов сравнивали методом Каплана-Майера с применением логрангового критерия. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с помощью программ BioStat Версия 7, AnalystSoft Inc.

Результаты

В обеих группах беременность сопровождалась высокой частотой осложнений – АГ, ПЭ, фетоплацентарной недостаточности (ФПН), анемии, ИМП, ОПП. Беременности у пациенток с ДН и с ХГН не различались по частоте исходной существующей АГ и АГ в период гестации, исходной существующей и наблюдавшейся во время беременности протеинурии нефротического уровня, частоте ПЭ в целом (45,8% в группе ДН и 50,0% в группе ХГН) и тяжелой ПЭ (16,7% и 10%, соответственно), анемии, развития ОПП на фоне ХБП во время беременности или в раннем послеродовом периоде (частота

ОПП была высокой и достигала 40% в группе ДН и 43% в группе ХГН), истмико-цервикальной недостаточности (табл. 2). Однако были и различия: у беременных с ДН по сравнению с женщинами с гломерулонефритом в 7 раз чаще наблюдался сопутствующий хронический пиелонефрит, а также значимо чаще регистрировались эпизоды пиелонефрита в период гестации, чаще требовалось применение более одного препарата для коррекции АД. При ДН имелась тенденция к более высокой частоте развития ранней ПЭ (до 34 недель беременности), инфекций мочевыводящих путей во время беременности, анемии средней и тяжелой степени. В группе беременных с СД1 было значимо больше преждевременных родов до 37 недель гестации: 79,2% против 50% в группе ХГН ($p=0,046$), а также имелась тенденция к более высокой частоте родов до 34 недель беременности. Обращает на себя внимание очень высокая частота необходимости оперативного родоразрешения – 91,7% в группе ДН и 66,7% в группе ХГН, при этом кесарево сечение чаще требовалось при ДН, $p=0,046$. У пациенток с ДН была меньше медиана срока родоразрешения и ниже масса детей

Таблица 2|Table 2

Исходы и осложнения беременности у пациенток с сахарным диабетом 1 типа и с хроническим гломерулонефритом, имеющих ХБП 3-5 стадии

Pregnancy outcomes and complications in patients with type 1 diabetes mellitus and in those with chronic glomerulonephritis with CKD stages 3-5

Показатель	Группа ДН	Группа ХГН	<i>p</i>
Благоприятный исход гестации	23/25, 92%	28/30, 93,3%	1,000
Сопутствующий хронический пиелонефрит	18/25, 72%	3/30, 10,0%	<0,001
Исходная АГ	21/25, 84%	22/30, 73,3%	0,514
АГ во время беременности	19/25, 76%	23/30, 76,7	1,000
Доля беременных с АГ, получавших более 1 препарата для коррекции АД в период гестации	16/19, 84,2%	12/23, 52,2%	0,048
Исходная ПУ ≥ 3 г/сут	5/25, 20%	11/30, 36,7%	0,237
ПУ ≥ 3 г/сут во время беременности	9/25, 36%	13/30, 43,3%	0,783
Частота ПЭ	11/24, 45,8%	15/30, 50%	0,788
Частота тяжелой ПЭ	4/24, 16,7%	3/30, 10%	0,689
Доля ранней ПЭ (до 34 недель)	8/11, 72,7%	6/15, 40%	0,098
ИМП в период гестации	14/25, 56%	8/30, 26,7%	0,052
Пиелонефрит в период гестации	11/25, 44%	5/30, 16,7%	0,038
ОПП у беременной/родильницы	10/25, 40%	13/30, 43,3%	1,000
Анемия, всего	23/25, 92%	23/30, 76,7%	0,160
Анемия средней и тяжелой степени	15/25, 60%	10/30, 33,3%	0,061
Истмико-цервикальная недостаточность	3/24, 12,5%	2/30, 6,7%	0,646
Плацентарная недостаточность	18/25, 72%	16/30, 53,3%	0,177
Преждевременные роды до 37 нед.	19/24, 79,2%	15/30, 50%	0,046
Преждевременные роды до 34 нед.	11/24, 45,8%	7/30, 23,3%	0,093
Кесарево сечение	22/24, 91,7%	20/30, 66,7%	0,046
Перевод ребенка в РО	17/24, 70,8%	11/30, 36,7%	0,016
Потребность ребенка в ИВЛ	12/24, 50%	8/30, 26,7%	0,095
Срок родов, нед.	34,5 [31,5; 36,2]	36,7 [34,7; 37,7]	0,020
Вес при рождении, г	2187 [1575; 2615]	2380 [1940; 2904]	0,289
Вес при рождении без учета детей с диабетической фетопатией, г	1910 [1450; 2460]	2380 [1940; 2904]	0,096

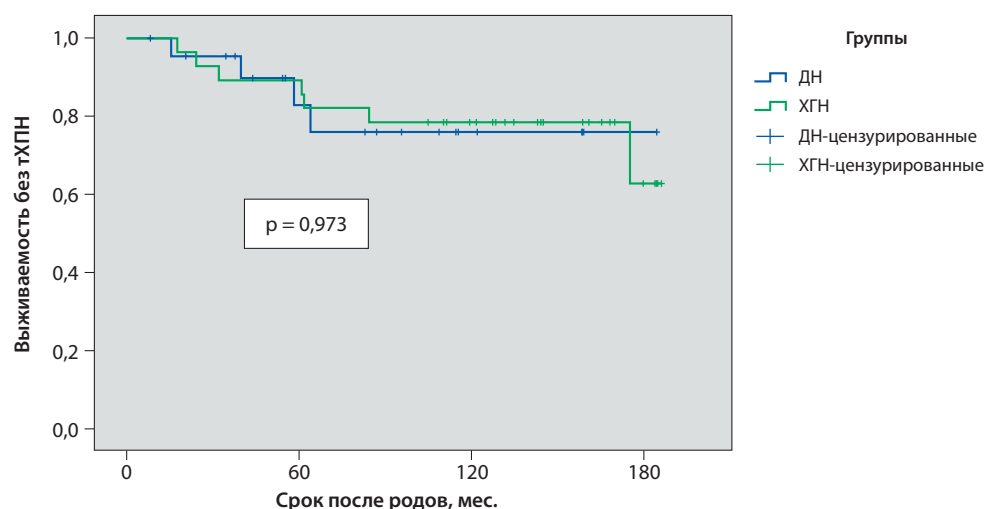


Рис. 1. Почечная выживаемость после родов у пациенток с сахарным диабетом 1 типа и диабетической нефропатией и с хроническим гломерулонефритом с исходной ХБП С3-5

Fig. 1. Renal survival after pregnancy in patients with type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy and with chronic glomerulonephritis with baseline CKD stage G3-5

при рождении без учета новорожденных с диабетической фетопатией (хотя по последнему показателю различия не достигали статистической значимости). Дети матерей с ДН значимо чаще нуждались в лечении в реанимационном отделении.

У пациенток с ДН в 9 из 25 (36%) случаев во время беременности отмечалось ухудшение течения диабетической ретинопатии с необходимостью использования дополнительной лазерной коагуляции сетчатки и других методов офтальмологического лечения.

Несмотря на исходно неблагоприятные условия для вынашивания беременности и высокую частоту гестационных осложнений, в большинстве случаев исход беременности был благоприятным и не различался между группами: дети родились живыми и выжили в последующем в 92% случаев при ДН и в 93,3% при ХГН. В группе ДН наблюдались один поздний самопроизвольный выкидыш и одна неонатальная смерть, а в группе ХГН – одна неонатальная смерть и одна смерть ребенка в возрасте 1,5 лет.

При послеродовом наблюдении снижение почечной функции не менее чем на одну стадию ХБП наблюдалось у 45,8% пациенток с ДН и у 37% – с ХГН, хотя продолжительность послеродового наблюдения при ХГН была выше. Частота развития терминальной ХПН без учета пациенток, уже имевших ХБП С5 на момент зачатия, составила 2,66 случая на 100 пациенто-лет в группе ДН и 2,28 случая на 100 пациенто-лет в группе ХГН.

Почечная выживаемость после родов (выживаемость без достижения ХБП 5 стадии) значимо не различалась между группами ДН и ХГН, p (Log Rank) = 0,973 (рис. 1).

У женщин с ДН послеродовая кумулятивная 1-летняя почечная выживаемость составила – 95%,

2-летняя – 95%, 5-летняя – 76%, с ХГН – 96%, 89% и 82% соответственно.

Учитывая существенное влияние преждевременных родов на перинатальные исходы, мы проанализировали в обеих группах корреляцию родов до 37 недель беременности с исходными анамнестическими и клинико-лабораторными показателями, а также с гестационными осложнениями (табл. 3). У пациенток с ДН и поздними стадиями ХБП обнаружена прямая значимая корреляционная связь преждевременных родов с исходной АГ, а также с АГ во время беременности, ПЭ, ФПН, необходимостью оперативного родоразрешения, перевода новорожденных в РО и проведения ИВЛ. Важно, что исходная протеинурия нефротического уровня и нефротическая протеинурия во время беременности не коррелировали с досрочными родами.

У пациенток с ХГН и ХБП 3-5 стадий, так же как у пациенток с СД1, наблюдалась прямая корреляция досрочных родов с исходно существующей АГ (с тенденцией к статистической значимости), АГ в период гестации, ПЭ, КС, переводом детей в РО и необходимостью проведения ИВЛ; не было связи с возрастом, стажем ХБП, сопутствующим хроническим пиелонефритом, особенностями акушерского анамнеза, ОПП и протеинурией ≥ 3 г/сут (исходной и наблюдающейся во время беременности). В отличие от беременных с ДН имелась корреляция досрочных родов с числом гипотензивных препаратов, принимаемых во время беременности, и анемией средней и тяжелой степени в период гестации. Напротив, не было статистически значимой связи родов до 37 недель гестации и ФПН (показаний к родоразрешению со стороны плода).

Таблица 3|Table 3

Корреляция досрочных родов (до 37 недель гестации) с клинико-лабораторными показателями и осложнениями беременности у пациенток с диабетической нефропатией и с хроническим гломерулонефритом, имеющих ХБП 3-5 стадии

Correlation of preterm birth (<37 weeks of gestation) with clinical and laboratory parameters and pregnancy complications in patients with diabetic nephropathy and chronic glomerulonephritis with CKD stages 3-5

Параметр	Группы	Группа ДН		Группа ХГН	
		R	p	R	p
Возраст		0,118	0,499	-0,202	0,190
Стадия ХБП		-0,035	0,864	0,322	0,072
Стаж сахарного диабета		0,156	0,390	-	-
Стаж ХБП		-0,203	0,282	-0,053	0,765
Хронический пиелонефрит		-0,018	0,929	-0,134	0,472
Исходная протеинурия ≥ 3 г/сут		0,229	0,271	0,018	0,921
Исходная АГ		0,596	0,004	0,342	0,065
Беременности с неблагоприятным исходом в анамнезе		-0,238	0,253	0,094	0,611
Преэклампсия в анамнезе		-0,046	0,826	-0,308	0,140
Преждевременные роды в анамнезе		0,103	0,620	-0,227	0,277
Протеинурия ≥ 3 г/сут в период гестации		-0,073	0,728	0,110	0,575
АГ в период гестации		0,415	0,047	0,445	0,015
Число гипотензивных препаратов во время беременности		0,322	0,096	0,342	0,049
Анемия		0,217	0,299	0,350	0,069
Анемия средней и тяжелой степени		0,191	0,360	0,495	0,010
ОПП у матери		0,083	0,699	0,144	0,439
Преэклампсия		0,472	0,024	0,401	0,031
Плацентарная недостаточность		0,574	0,006	0,191	0,304
Кесарево сечение		0,427	0,041	0,331	0,075
Перевод ребенка в РО		0,652	0,002	0,712	<0,001
ИВЛ у ребенка		0,513	0,014	0,564	0,002

Обсуждение

Высокая частота практически всех возможных осложнений гестации в обеих группах пациенток с поздними стадиями ХБП не явилась неожиданностью. Однако следует обратить внимание, что в группе беременных с ДН значимо чаще наблюдался как исходно существующий хронический пиелонефрит, так и активные эпизоды мочевого инфицирования, что может существенно затруднить ведение беременности и даже послужить дополнительным триггером развития такого грозного осложнения как ПЭ [24]. Несмотря на сравнимую в группах частоту ПЭ в целом, хронической АГ и АГ во время беременности, у пациенток с сахарным диабетом сложнее было корригировать АД – им чаще, чем беременным с ХГН, требовалась комплексная антигипертензивная терапия двумя-тремя препаратами. Возможно, более тяжелое течение АГ отчасти объясняет тенденцию к более частому развитию ранней (до 34 недель гестации) ПЭ и, соответственно, значимо более высокую частоту преждевременных родов у женщин с СД и ХБП С3-5 в сравнении с пациентками с гломерулонефритом, хотя сам сахарный диабет за счет метаболических нарушений, наиболее выраженных при плохом контроле гликемии, вызывает серьезные

изменения плаценты [25]. Весьма показательным, что в нашем исследовании в обеих группах обнаружена прямая корреляционная связь родов до 37 недель гестации с исходной АГ (более выраженная у пациенток с ДН), АГ во время беременности и необходимым числом антигипертензивных препаратов, но не выявлено связи ни с исходной нефротической протеинурией, ни с протеинурией 3 г/сут и выше во время беременности. Последнее представляется особенно важным, поскольку традиционно именно массивная протеинурия рассматривается акушерами как показание к родоразрешению независимо от срока гестации. В данной ситуации необходим дифференцированный подход: если нарастание ПУ служит признаком присоединения ПЭ, это, безусловно, показание к завершению беременности, если же при высокой ПУ АД остается в пределах целевых значений (в том числе, на фоне антигипертензивной терапии), отсутствуют проявления выраженного ангиогенного дисбаланса (прогрессивный рост ангиогенного коэффициента sFlt-1/PlGF), полиорганная дисфункция у матери, признаки страдания плода, то возможно контролируемое пролонгирование беременности. Можно предположить, что АГ, особенно трудно корригируемая, служит маркером тяжелой эндотелиальной дисфункции, негативно влияющей

на процесс плацентации и функционирование уже сформировавшегося фетоплацентарного комплекса [26]. При этом уровень АД является модифицируемым фактором риска: даже у пациенток с поздними стадиями ХБП повлиять на уровень АД проще, чем на протеинурию. До сих пор ведутся дискуссии об оптимальных показателях АД у беременных с АГ, тем не менее, недавно было показано, что у женщин с СД и АГ достижение АД <130/80 мм рт.ст. может улучшать акушерские исходы по сравнению с целевым уровнем АД <140/90 мм рт.ст. [27].

Доля беременных с анемией была ожидаемо более высокой в обеих группах в сравнении с общей популяцией беременных – распространенность анемии беременных в мире составляет 36,8% (95% доверительный интервал 31,5–42,4%) [28]. Изучение особенностей анемии у беременных с поздними стадиями ХБП не являлось целью данного исследования, однако мы наблюдали тенденцию к более частому развитию анемии средней и тяжелой степени у пациенток с ДН в сравнении с группой ХГН, что можно объяснить дополнительными патогенетическими механизмами развития анемии при СД – аутоиммунными механизмами нарушения всасывания железа, усилением программированной гибели эритроцитов, выраженным провоспалительным статусом, симпатической денервацией почек в рамках автономной невропатии, накоплением конечных продуктов гликирования, негативно влияющих на эритропоэз, снижением экспрессии эритропоэтина за счет уменьшения стабильности и усиления деградации индуцируемого гипоксией фактора-1 α и др. [29, 30].

Беременным с ДН значимо чаще, чем беременным с ХГН, требовалось оперативное родоразрешение, а их дети более часто нуждались в лечении в реанимационном отделении. Это связано не только с более ранними сроками родов, но и с особенностями детей от матерей с СД: известно, что такие новорожденные нередко имеют макросомию, родовые травмы, респираторный дистресс-синдром, полицитемию, неонатальную гипогликемию [31, 32]. Примечательно, что по массе детей при рождении группы не различались, однако при исключении из анализа детей с диабетической фетопатией наблюдалась тенденция к более низкой массе новорожденных в группе женщин с ДН. Проблема рождения детей с низким весом характерна и для поздних стадий ХБП любой этиологии, и для диабетической нефропатии в частности: данные мета-анализа свидетельствуют о том, что у женщин с СД и ДН риск рождения маловесных для гестационного срока детей значимо выше по сравнению с пациентками без нефропатии, отношение шансов 16,89 (95% ДИ 7,07–40,37) [6, 11].

После родов ХБП в обеих группах женщин с поздними стадиями закономерно прогрессировала – через 5 лет после родов 24% пациенток с ДН

и 18% женщин с ХГН нуждались в заместительной почечной терапии, но значимых различий почечной выживаемости между группами не выявлено. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что при исходно сохранной функции почек у пациентов с СД беременность и роды, за исключением отдельных случаев, не влияют на скорость прогрессирования ХБП, однако у женщин с ХБП 3-4 стадии (с различными нефрологическими диагнозами) после родов продолжительность жизни без заместительной почечной терапии сокращается в среднем на 2,5 года – от 1,7 лет при ХБП С3а до 4,9 лет у пациенток с ХБП С4 [4, 33, 34]. Эта информация, наряду с разъяснением акушерских рисков, обязательно должна быть предоставлена пациенткам с поздними стадиями ХБП, настаивающим на пролонгировании беременности.

Одной из наиболее серьезных проблем при ведении беременности у пациенток с СД1 и ХГН можно назвать очень низкий процент беременностей, наступивших после планирования и прегравидарной подготовки. В обеих группах планирование проводилось только у каждой пятой-шестой пациентки, у остальных наступление беременности было неожиданным, что свидетельствует о недостаточной информированности женщин о возможности зачатия при тяжелых соматических заболеваниях и о проблемах контрацепции. Отсутствие планирования и подготовки к беременности привело к тому, что пациентки вступали в гестационный период с высокой протеинурией, в ряде случаев – с неуправляемой АГ, а женщины с СД – еще и с нецелевыми значениями углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина на момент наступления беременности составил в среднем $7,21 \pm 0,93\%$ при рекомендуемом достижении уровня <6,5% за 3-4 мес. до зачатия [23]) и плохим состоянием глазного дна. Именно тяжелые проявления ДР не позволили назначить низкомолекулярный гепарин в 20% случаев пациенткам группы ДН, которые нуждались в антикоагулянтах. По-видимому, при обращении женщин с поздними стадиями ХБП по вопросу планирования гестации, части из них (при ХБП С4-5, неконтролируемой при адекватной терапии АГ) было бы рекомендовано избегать наступления беременности или перенести осуществление репродуктивных планов на период после трансплантации почки, остальным – было бы назначено необходимое лечение (нефропротекция, коррекция АД, анемии, минерально-костных нарушений, сопутствующего гипотиреоза, дотация фолатов, витамина Д, при СД дополнительно – коррекция инсулинотерапии с обеспечением по возможности устройствами непрерывного мониторинга глюкозы, лечение ДР) до зачатия. Не вызывает сомнения, что отсутствие планирования беременности ухудшает ее результаты не только при поздних, но и при ранних стадиях ХБП. Напротив, адекватное консультиро-

вание женщин с заболеваниями почек до зачатия может помочь минимизировать риски и обеспечить информированный и осознанный подход пациенток к тем рискам, которые неизбежны [35].

Недостатками проведенного исследования можно считать его ретроспективный характер, различия между группами по паритету и срокам наблюдения, отсутствие групп сравнения женщин с ХГН и СД1, не имевших беременностей, при изучении почечной выживаемости. По-видимому, необходимы более масштабные исследования, посвященные беременным с ХГН и с диабетом и поздними стадиями ХБП, которые позволили бы разработать оптимальные алгоритмы ведения и установить целевые интервалы клиничко-лабораторных показателей для этих пациенток.

Заключение

Несмотря на высокую частоту осложнений и сложности ведения беременности, частота рож-

дения живых детей и выживания их в дальнейшем у женщин с поздними стадиями в исходе ДН и ХГН превышает 90%. У пациенток с ДН наблюдалась более высокая частота сопутствующего хронического пиелонефрита, пиелонефрита в период гестации, применения многокомпонентной антигипертензивной терапии во время беременности, родов до 37 недель гестации, кесарева сечения, необходимости лечения новорожденного в РО. Наблюдалась значимая корреляция преждевременных родов в обеих группах с АГ (но не с уровнем протеинурии 3 г/сут и выше) в период гестации и с ПЭ, в группе ДН – дополнительно с плацентарной недостаточностью, а в группе ХГН – с анемией средней и тяжелой степени. Послеродовая ренальная выживаемость статистически значимо не различается между группами. Планирование беременности и прегравидарная подготовка, мультидисциплинарное наблюдение во время беременности необходимы абсолютно всем пациенткам с ХБП, поскольку могут улучшить акушерские и нефрологические исходы.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Вклад авторов:

ЕИП – концепция и дизайн работы, сбор и обработка клинических данных, написание текста; АBB – оформление окончательного варианта текста работы, общее руководство; ИГН – сбор и обработка клинических данных, оформление окончательного варианта текста работы; ФФБ – сбор и обработка клинических данных, написание текста; ТСК – сбор и обработка клинических данных, написание текста; ДВГ – сбор и обработка клинических данных, написание текста.

Author's contribution:

EIP – concept and design of the work, collection and processing of clinical data, text writing; AVV – preparation of the final version of the text, supervision; FFB – collection and processing of clinical data, text writing; TSK – collection and processing of clinical data, text writing; DVG – collection and processing of clinical data, text writing.

Информация об авторах:

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ст. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; нефролог отделения антенатальной охраны плода и здоровья женщин ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского, <https://orcid.org/0000-0002-3603-8524>, e-mail: renalnephron@gmail.com

Ватазин Андрей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; гл. науч. сотр. хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>, e-mail: vatazin@yandex.ru

Никольская Ирина Георгиевна – д-р мед. наук, ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>, e-mail: nikolskaya.55@bk.ru

Бурмукулова Фатима Фархадовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. терапевтической группы ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <http://orcid.org/0000-0001-9943-0964>, e-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

Коваленко Татьяна Станиславовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского, <http://orcid.org/0000-0001-8995-6727>, e-mail: zurik2668@yandex.ru

Губина Дарья Владимировна – врач-нефролог консультативно-диагностического отделения, младший научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. <https://orcid.org/0000-0002-3015-1382>, e-mail: penzevad@yandex.ru

Author's information:

Elena Ivanovna Prokopenko – <https://orcid.org/0000-0002-3603-8524>, e-mail: renalnephron@gmail.com

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

Irina Georgievna Nikolskaya – <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>, e-mail: nikolskaya.55@bk.ru

Burumkulova Fatima Farhadovna – <http://orcid.org/0000-0001-9943-0964>, e-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

Kovalenko Tatyana Stanislavovna – <http://orcid.org/0000-0001-8995-6727>, e-mail: zurik2668@yandex.ru

Daria V. Gubina – <https://orcid.org/0000-0002-3015-1382>, e-mail: penzevad@yandex.ru

Доступ к данным:

Исходные данные могут быть предоставлены по аргументированному запросу, направленному автору, ответственному за переписку.

Data access:

The raw data can be provided upon a reasoned request sent to the corresponding author.

Список литературы

1. Xu J.H., Czarny H.N., Toledo I. et al. Risk of severe maternal morbidity and mortality among pregnant patients with chronic kidney disease. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2025;7(2):101594. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2024.101594
2. Dvořák J., Koucký M., Jančová E. et al. Chronic kidney disease and pregnancy outcomes. *Sci Rep*. 2021;11(1):21299. DOI: 10.1038/s41598-021-00670-3
3. Jeyaraman D., Walters B., Bramham K. et al. Adverse pregnancy outcomes in pregnant women with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2024;131(10):1331-1340. DOI: 10.1111/1471-0528.17807
4. Wiles K., Webster P., Seed P.T. et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3-5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(11):2008-2017. DOI: 10.1093/ndt/gfaa247
5. He Y., Li Z., Chen S. et al. Pregnancy in patients with stage 3-5 CKD: Maternal and fetal outcomes. *Pregnancy Hypertens*. 2022;29:86-91. DOI: 10.1016/j.preghy.2022.06.005
6. Демьянова К.А., Козловская Н.А., Коротчаева Ю.В. и др. Анализ течения и исходов беременности у пациенток с поздними стадиями хронической болезни почек. *Тер. Арх*. 2021; 93 (6):685-692.
7. Demyanova K.A., Kozłowska N.A., Korotchaeva Y.V. et al. Analysis of the course and outcomes of pregnancy in patients with advanced stages chronic kidney disease. *Ter Arkh*. 2021;93(6):685-692. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200867 (In Russian)
8. Madej A., Mażanowska N., Cyganek A. et al. Neonatal and maternal outcomes among women with glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 2020;51(7):534-541. DOI: 10.1159/000508600
9. Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Губина Д.В. Беременность у пациенток с первичным хроническим гломерулонефритом в эру профилактики ассоциированных с плацентой осложнений. Обзор литературы и анализ исходов 120 беременностей в одном центре. *Нефрология и диализ*. 2021; 23(4): 526-538.
10. Prokopenko E.I., Nikolskaya I.G., Gubina D.V. Pregnancy in women with primary chronic glomerulonephritis in the era of prevention of placenta-associated complications. A review and analysis of outcomes of 120 pregnancies in one center. *Nephrology and Dialysis*. 2021; 23(4): 526-538. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-4-526-538 (In Russian)
11. Di Leo V., Capaccio F., Gesualdo L. Preeclampsia and glomerulonephritis: a bidirectional association. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(5):36. DOI: 10.1007/s11906-020-1033-9
12. Siligato R., Gembillo G., Cernaro V. et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy in nephrotic syndrome due to primary glomerulonephritis. *Front Med*. 2020;7:563094. DOI: 10.3389/fmed.2020.563094
13. Relf S., Patel T., Delaney L. et al. Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes-related microvascular disease and risks of disease progression in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(11):e1003856. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003856
14. Malača N., Masete M., Adam S. et al. A systematic review to compare adverse pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes and gestational diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10846. DOI: 10.3390/ijerph191710846
15. Drapeau L., Beaumier M., Esbelin J. et al. Complex management of nephrotic syndrome and kidney failure during pregnancy in a type 1 diabetes patient: a challenging case. *J Clin Med*. 2022; 11: 5725. DOI:10.3390/jcm11195725
16. Confederat L.G., Condurache M.I., Alexa R.E., Dragostin O.M. Particularities of urinary tract infections in diabetic patients: a concise review. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1747. DOI: 10.3390/medicina59101747
17. Mera-Lojano L.D., Mejía-Contreras L.A., Cajas-Velásquez S.M., Guarderas-Muñoz S.J. Prevalence and risk factors of urinary tract infection in pregnant women. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(5):590-596. DOI: 10.5281/zenodo.8316437
18. Johnson C.Y., Rocheleau C.M., Howley M.M. et al. Characteristics of women with urinary tract infection in pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021;30(11):1556-1564. DOI: 10.1089/jwh.2020.8946.
19. Lee S.C., Siebert E., Raja V. et al. Determinants of progression of diabetic retinopathy in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;214:111784. DOI: 10.1016/j.diabres.2024.111784
20. Blaibel D., Fernandez C.J., Pappachan J.M. et al. Acute worsening of microvascular complications of diabetes mellitus during rapid glycemic control: The pathobiology and therapeutic implications. *World J Diabetes*. 2024; 15(3): 311-317. DOI: 10.4239/wjd.v15.i3.311
21. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеннурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/637_2
22. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines «Preeclampsia. Eclampsia. Oedema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period». 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/637_2

cr/637_2

20. Wiles K., Chappell L.C., Lightstone L., Bramham K. Updates in diagnosis and management of preeclampsia in women with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(9):1371-1380. DOI: 10.2215/CJN.15121219

21. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group*. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Inter., Suppl. 2012; 2: 1-138. DOI:10.1038/kisup.2012.6

22. Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга "Национальное гематологическое общество". Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия». 2024. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/669_2

Association for the Promotion of Hematology, Transfusiology and Bone Marrow Transplantation "National Hematological Society". Clinical guidelines "Iron deficiency anemia". https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/669_2

23. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом /Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М.; 2025.

Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom /Pod redakciej I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, O.Yu. Suharevoj. 12-j vypusk. M.; 2025. (In Russian)

24. Fatima W., Shabana N., Tabasam S. et al. Association of urinary tract infection with preeclampsia during pregnancy. IJBR. 2025; 3(5): 755-758. DOI: 10.70749/ijbr.v3i5.1217

25. Nteeba J., Varberg K.M., Scott R.L. et al. Poorly controlled diabetes mellitus alters placental structure, efficiency, and plasticity. BMJ Open Diab Res Care 2020;8:e001243. DOI:10.1136/bmjdrc-2020-001243

26. Cohen Y., Gutvirtz G., Avnon T., Sheiner E. Chronic hypertension in pregnancy and placenta-mediated complications regardless of preeclampsia. J Clin Med. 2024; 13(4): 1111. DOI: 10.3390/jcm13041111

27. Harper L.M., Kuo H.-C., Boggess K. et al. Blood pres-

sure control in pregnant patients with chronic hypertension and diabetes: should <130/80 be the target? Am J Obstet Gynecol. 2025;232(5):482.e1-482.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2024.09.006

28. Karami M., Chaleshgar M., Salari N. et al. Global prevalence of anemia in pregnant women: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Matern Child Health J. 2022;26(7):1473-1487. DOI: 10.1007/s10995-022-03450-1

29. Сапрына Т.В., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике анемии при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2023; 26(2): 131-144.

Saprina T.V., Musina N.N., Prokhorenko T.S. et al. The question of differential diagnosis of anemia in diabetes mellitus. Diabetes Mellitus. 2023; 26(2): 131-144. DOI: 10.14341/DM12979 (in Russian)

30. Williams A., Bissinger R., Shamaa H et al. Pathophysiology of red blood cell dysfunction in diabetes and its complications. Pathophysiology. 2023; 30(3): 327-345. DOI:10.3390/pathophysiology30030026

31. *American Diabetes Association Professional Practice Committee*. Management of diabetes in pregnancy: standards of care in diabetes – 2024. Diabetes Care 2024;47(Supplement_1): S282–S29. DOI:10.2337/dc24-S015

32. Hillick D., O'Reilly D., Murphy L. et al. Increased risk of admission to neonatal intensive care unit in neonates born to mothers with pregestational diabetes. Eur J Pediatr. 2025;184(6):354. DOI: 10.1007/s00431-025-06170-0

33. Rossing K., Jacobsen P., Hommel E. et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. Diabetologia. 2002;45(1):36-41. DOI: 10.1007/s125-002-8242-4

34. Mimouni F., Khoury J.C., Ebrlich S. et al. Is Pregnancy a Risk Factor for Progression of Diabetic Retinopathy and Nephropathy in Type 1 Diabetes? A Matched Cohort Study. Am J Perinatol. 2024. DOI: 10.1055/a-2489-4588

35. Da Silva I., Orozco-Guillén A., Longhitano E. et al. Pregestational counselling for women living with CKD: starting from the bright side. Clin Kidney J. 2024;17(5):sfac084. DOI: 10.1093/ckj/sfac084

Дата получения статьи: 03.07.2025

Дата принятия к печати: 26.07.2025

Submitted: 03.07.2025

Accepted: 26.07.2025

Функциональное состояние почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: результаты годового амбулаторного наблюдения

Ж.Д. Кобалава, Н.И. Контарева, Ю.В. Хрулева, Р.Т. Андриамануэри, Л.В. Карапетян, С.А. Галочкин

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

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Контарева Н.И., Хрулева Ю.В. и соавт. Функциональное состояние почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности: результаты годового амбулаторного наблюдения. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):269-280. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-269-280

Functional kidney state in patients with decompensated heart failure: annual outpatient follow-up results

Zh.D. Kobalava, N.I. Kontareva, Yu.V. Khruleva, R.T. Andriamanohery, L.V. Karapetyan, S.A. Galochkin

“Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia”,
6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

For citation: Kobalava Zh.D., Kontareva N.I., Khruleva Yu.V. et al. Functional kidney state in patients with decompensated heart failure: annual outpatient follow-up results. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):269-280. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-269-280

Резюме

Цель: проанализировать частоту, факторы риска развития/прогрессирования ХБП в течение года после острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), оценить роль выявленных в период госпитализации вариантов повреждения почек в развитии комбинированных почечных, сердечно-сосудистых исходов.

Материалы и методы: включали пациентов с ОДСН. Критерии исключения: ХБП стадии 4, 5, тяжелая СН с невозможностью амбулаторного наблюдения. Комбинированная почечная конечная точка: ускоренное прогрессирование ХБП/развитие ХБП *de novo*/прогрессирование стадии ХБП. Комбинированная сердечно-сосудистая точка: смерть от любой причины/повторные госпитализации с ОДСН. Проводились физическое, лабораторное, инструментальное обследование.

Результаты: включено 108 пациентов. 60% – мужчины, средний возраст 71 (61-75) лет, фракция выброса левого желудочка – 45 (35-53)%, АГ – 92%, СД – 35%, ХБП – 26%, СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в период госпитализации 47%.

Частота наступления комбинированного почечного исхода – 42%. Прогрессирование стадии ХБП – 29% ($n=13$), ХБП *de novo* – 46% ($n=21$), ускоренное прогрессирование ХБП – 49% ($n=22$), изолированное ускоренное прогрессирование ХБП (только снижение СКФ в пределах стадии ХБП) – 25% ($n=11$).

По данным логистической регрессии факторы неблагоприятного почечного исхода: ХБП в анамнезе ОР – 8,7 (95% ДИ 2,2–35, $p=0,002$), застой по VExUS (выписка) ОР – 5,5 (95% ДИ 1,5–20, $p=0,008$),

Адрес для переписки: Контарева Наталья Ильинична

e-mail: k0ntarevanatalja@yandex.ru

Corresponding author: Natalia I. Kontareva

e-mail: k0ntarevanatalja@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0004-2428-608X>

доза петлевого диуретика (выписка) >40 мг/сутки ОР – 4,2 (95%ДИ 1,3–3, $p=0,012$), повышение NT-proBNP, соответствующее ОДЧН (выписка) ОР – 4,2 (95%ДИ 1,2–15, $p=0,025$), мочевиная кислота >360 ммоль/л (поступление) ОР – 4,1 (95%ДИ 1,4–2, $p=0,009$), доза петлевого диуретика (поступление) >80 мг/сутки ОР – 3,7 (95%ДИ 1,2–11, $p=0,019$), ОБП в период госпитализации ОР – 3,6 (95%ДИ 1,3–10, $p=0,017$), мочевиная $>8,3$ ммоль/л (поступление) ОР – 3,1 (95%ДИ 1–9, $p=0,037$), медиана возраста ОР – 1,1 (95%ДИ 1–1,1, $p=0,017$).

Частота наступления комбинированного сердечно-сосудистого исхода 38%. Графики Каплана-Мейера достижения комбинированного сердечно-сосудистого исхода показали худшие результаты в группе ОПП/ОБП по сравнению с группами стабильного течения ХБП, отсутствия патологии почек (Log-Rank $p=0,02$).

Заключение: 42% пациентов достигли комбинированной почечной конечной точки. Наиболее значимыми факторами риска были ХБП в анамнезе, степень застоя. Сердечно-сосудистые исходы встречались чаще в группе пациентов, перенесших ОПП/ОБП по сравнению с другими группами функционального состояния почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, острая декомпенсация сердечной недостаточности, прогрессирование

Abstract

Objective: to analyze the frequency and risk factors for the development or progression of chronic kidney disease (CKD) during the year following acute decompensated heart failure (ADHF), to assess the role of kidney damage patterns identified during hospitalization in the development of composite renal and cardiovascular outcomes.

Materials and methods: patients with ADHF and documented serum creatinine levels within the 3 months preceding hospitalization were included. Patients with CKD stage 4, 5 or advanced heart failure (HF) who were unable to undergo outpatient follow-up were included. Composite renal outcome: rapid progression, *de novo* development or stage progression of CKD. Composite cardiovascular outcome: all-cause mortality or rehospitalizations for ADHF. Physical, laboratory, and instrumental examinations were performed.

Results: A total of 108 patients were enrolled. Of these, 60% were men; mean age 71 (61-75) years, left ventricle ejection fraction was 45% (35-53%). The prevalence of comorbidities was: arterial hypertension (AH) 92%, diabetes mellitus (DM) 35%, and CKD 26%. During hospitalization 47% had an estimated GFR < 60 ml/min/1.73 m².

The incidence of composite renal outcomes was 42%. Specifically, stage progression of CKD in 29% ($n=13$), *de novo* CKD in 46% ($n=21$), rapid progression in 49% ($n=22$), and isolated rapid progression (decline in GFR within the CKD stage) in 25% ($n=11$).

Logistic regression identified the following independent risk factors for adverse renal outcomes: prior history of CKD (HR – 8.7, 95% CI 2.2–35, $p=0.002$), venous congestion discharge (VExUS) (HR 5.5, 95% CI 1.5–20, $p=0.008$), loop diuretic dose >40 mg/day at discharge (HR – 4.2, 95% CI 1.3–13, $p=0.012$), elevated NT-proBNP at discharge (HR 4.2, 95% CI 1.2–15, $p=0.025$), serum uric acid >360 mmol/l on admission (HR – 4.1, 95% CI 1.4–12, $p=0.009$), loop diuretic dose >80 mg/day on admission (HR 3.7, 95% CI 1.2–11, $p=0.019$), acute kidney disease (AKD) during hospitalization (HR – 3.6, 95% CI 1.3–10, $p=0.017$), serum urea >8.3 mmol/l on admission (HR – 3.1, 95% CI 1–9, $p=0.037$), and higher median of age (HR 1.1, 95% CI 1–1.1, $p=0.017$).

The incidence of composite cardiovascular outcomes was 38%. Kaplan-Meier curves demonstrated poorer cardiovascular outcomes in the AKI/AKD group compared with groups with patients with stable CKD or no kidney pathology (log-rank $p=0.02$).

Conclusion: composite renal outcome events occurred in 42% of participants. The most significant risk factors were a history of CKD and HF-related congestion. Cardiovascular outcomes were more frequent in patients with AKI/AKD than in those with stable CKD or no kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, acute decompensated heart failure, progression

Введение

Нарушения функции сердца и почек занимают ведущие места в структуре мировой заболеваемости и смертности.

Так, 40-60% пациентов сочетают ХСН с ХБП, а при развитии острой декомпенсации хронической

сердечной недостаточности (ОДЧН) частота снижения функции почек значительно увеличивается, у 20-30% пациентов, ранее не имеющих ХБП, выявляются нарушения функции почек. Такое сочетание патологий значительно ухудшает прогноз [1, 2].

Процесс восстановления функции почек достаточно сложный и длительный. У пациентов, пере-

несших ОПП или ухудшение функции почек, имеет место длительный процесс восстановления их функции, который может характеризоваться дальнейшим её ухудшением, переходом в ОБП, ХБП и прогрессированием ХБП [3, 4].

Более того, известно, что быстрое снижение СКФ у пациентов с ХБП, независимо от исходных значений СКФ, связано с худшими клиническими исходами по сравнению с медленным снижением СКФ [5, 6].

На сегодняшний день одной из важнейших задач является выявление клинико-ассоциированных состояний, связанных с быстрым снижением СКФ. Однако исследования на популяции пациентов с сердечной недостаточностью немногочисленны.

Как известно, почечный застой, возникающий при ОДСН, вносит значительный вклад в динамику функции почек, однако исследования по изучению долгосрочной динамики функции почек проводились только в популяции пациентов со стабильной СН. Группа после ОДСН является наиболее уязвимой, поскольку резкие изменения гемодинамики, медикаментозной терапии при ОДСН отражаются на функциональном статусе сердца и почек, что требует особого внимания и проведения исследований с более долгосрочной оценкой показателей функции этих органов.

Таким образом, на сегодняшний день существует проблема недостатка сведений о прогностическом значении прогрессирования ХБП, а также о патофизиологических процессах перехода ОПП в ОБП и ХБП, о частоте развития и основных факторах риска прогрессирования ХБП у пациентов, перенесших ОДСН.

Определение взаимосвязей между исходными характеристиками пациента, скоростью снижения СКФ и неблагоприятными клиническими исходами является первым шагом в выделении факторов риска быстрого снижения СКФ. Это дает возможность концентрации внимания на пациентах с самым высоким риском, для обеспечения более ранней диагностики и начала лечения, а также проведения более частого мониторинга с целью снижения риска неблагоприятных клинических исходов и отсрочки или даже избежания заместительной почечной терапии.

Цель

Проанализировать частоту, факторы риска развития и/или прогрессирования ХБП в течение года после ОДСН, оценить роль выявленных в период госпитализации вариантов повреждения почек в развитии, комбинированных почечных, сердечно-сосудистых исходов в течение года наблюдения у пациентов, перенесших госпитализацию по ОДСН.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, госпитализированные с ОДСН в ГКБ им. В.В. Виноградова г. Москва, имеющие данные об уровне сывороточного креатинина за 3 месяца до госпитализации. Диагноз ОДСН устанавливался на основании общепринятых критериев [7]. Исключались пациенты с ХБП стадии 4 и 5, получающие заместительную почечную терапию, острым коронарным синдромом, злокачественными новообразованиями в период активного противоопухолевого лечения, маломобильные пациенты, с терминальной СН, получавшие терапию вазопрессорами, пациенты с тяжелым клиническим статусом, обуславливающим невозможность дальнейшего амбулаторного наблюдения после выписки из стационара, пациенты с признаками обструктивной нефропатии и первичными заболеваниями почек.

180 пациентов были включены на госпитальном этапе. 72 пациента после выписки из стационара отказались от амбулаторного наблюдения в центре СН. 108 пациентов завершили годовое наблюдение и их данные были включены в итоговый анализ.

Все пациенты перед проведением процедур исследования подписали информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Все пациенты проходили комплексное обследование в центре СН на базе кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика РАН В.С. Моисеева при поступлении, при выписке из стационара, а также в ходе амбулаторного наблюдения через 3, 6, 12 месяцев после выписки. На всех визитах проводился опрос, стандартный физический осмотр, определялся уровень NT-proBNP методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест-систем NT-proBNP-ИФА-БЕСТ (Россия, ЗАО "Вектор-Бест"), уровень соотношения альбумина к креатинину в моче, общий и биохимический анализ крови. Были проведены инструментальные исследования: эхо-кардиография, ультразвуковое исследование легких по протоколу BLUE, оценен венозный застой по данным ультразвукового исследования по протоколу VExUS (нижняя полая (НПВ), портальная, печеночные и почечные вены) (аппарат Philips epiq7).

ОПП, ОБП [8] и ХБП [9] диагностировали согласно рекомендациям KDIGO. Согласно согласительному документу KDIGO [8], ОБП регистрировалась при персистировании функциональных изменений (ОПП, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в случае отсутствия диагноза ХБП, снижение СКФ $\geq 35\%$ по сравнению с ба-

зовым уровнем СКФ, повышение креатинина сыворотки $\geq 50\%$ по сравнению с базовым уровнем креатинина сыворотки) или маркеров повреждения почек (альбуминурия) более 7 дней, но менее 3 месяцев. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI 2021 года. Базовым уровнем креатинина сыворотки считали наименьший уровень креатинина сыворотки в течение 3-12 месяцев до госпитализации. Восстановлением ОПП считалось снижение креатинина сыворотки до $1,2 \times$ базового креатинина сыворотки.

На догоспитальном этапе диагноз ХБП был установлен у 26% ($n=28$), у 57% ($n=16$) была стадия С3А, а у 43% ($n=12$) – С3Б.

Уровень NT-proBNP оценивался в соответствии с действующими рекомендациями по ХСН: о декомпенсации СН свидетельствовал уровень NT-proBNP более 450 пг/мл у пациентов моложе 50 лет, более 900 пг/мл у пациентов 50-75 лет, более 1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет. Оценка долгосрочных исходов проводилась через 12 месяцев амбулаторного наблюдения. Под ускоренным прогрессированием ХБП принималось снижение СКФ ≥ 5 мл/мин/1,73 м² в течение года наблюдения у пациентов из группы ХБП. Оценка почечных исходов включала неблагоприятные почечные исходы: развитие ХБП *de novo*/прогрессирование стадии ХБП и/или ускоренное прогрессирование ХБП, а также благоприятные почечные исходы: стабильное течение ХБП/отсутствие развития ХБП. Проводился анализ комбинированной почечной конечной точки: ускоренное прогрессирование ХБП/развитие ХБП *de novo*/прогрессирование стадии ХБП и анализ комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки: смерть от любой причины/повторные госпитализации по поводу ОАССН в зависимости от функционального состояния почек в период госпитализации. Функциональное состояние почек в период госпитализации было представлено 3 группами: ОПП/ОБП, стабильное течение ХБП, отсутствие патологии.

Оптимальность терапии СН оценивалась по модифицированной шкале GDMT SCORE 2022 [10].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). При ассиметричном распределении описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пир-

сона. При построении кривых Каплана-Мейера была оценена частота достижения конечных точек. Различия в достижении конечной точки оценивались с помощью теста отношения правдоподобия. Для оценки прогностической значимости факторов в отношении наступления комбинированных конечных точек использовали однофакторные модели регрессионного анализа Кокса, рассчитывали отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Значимыми различиями считали $p < 0,05$.

Результаты

В анализ было включено 108 пациентов. Мужчины составляли 60% ($n=64$), средний возраст был 71 (61-75) Me (Q1-Q3) лет, среднее значение ФВ в момент госпитализации – 45% Me (Q1-Q3), 37% ($n=41$) пациентов имели ФВ $< 40\%$, 92% ($n=99$) пациентов имели артериальную гипертензию (АГ), 59% ($n=64$) – фибрилляцию предсердий (ФП), 35% ($n=38$) – СД, 51% ($n=55$) – ишемическую болезнь сердца (ИБС), 26% ($n=28$) – ХБП на момент госпитализации.

За время госпитализации ОПП было зарегистрировано у 18% ($n=20$) пациентов, из них – госпитальное ОПП у 45% ($n=9$), внегоспитальное у 55% ($n=11$) пациентов. Все зарегистрированное ОПП было представлено стадиями 1 и 2. Стадия 1 была у 50% ($n=10$) и стадия 2 – 50% ($n=10$) пациентов. Восстановление функции почек после ОПП в течение 7 дней отмечалось у 20% пациентов ($n=4$), из них только у 1 пациента был ранее установлен диагноз ХБП. Персистирующая альбуминурия при поступлении и выписке была у 56% ($n=29$).

За период госпитализации у 48% ($n=52$) пациентов была зарегистрирована ОБП.

Диагноз ОБП устанавливался исходя из одного (77%, $n=40$) или комбинации (23%, $n=12$) критериев ОБП: 33% ($n=17$) пациентов имели персистирующую альбуминурию, 19% ($n=10$) не разрешили ОПП, 13% ($n=7$) без ХБП имели СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², 11% ($n=6$) пациентов имели снижение СКФ $\geq 35\%$, а 24% ($n=12$) имели сочетание альбуминурии с каким-либо функциональным нарушением: 12% ($n=6$) с персистированием ОПП, 10% ($n=5$) со снижением СКФ $\geq 35\%$, 2% ($n=1$) со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² без ХБП в анамнезе (рисунок 1).

Через 12 месяцев наблюдения ХБП была у 45% ($n=49$). ХБП через 12 месяцев была представлена стадиями: С1, С2 – 29% ($n=14$), С3А – 24% ($n=12$), С3Б – 45% ($n=22$), С4 – 2% ($n=1$).

Распространенность стадий альбуминурии через 12 месяцев наблюдения составляла А1 – 73% ($n=75/103$), А2 – 22% ($n=23/103$), А3 – 5% ($n=5/103$).

Частота наступления комбинированного почечного исхода составляла 42% ($n=45/108$). Прогрессирование стадии ХБП и/или снижение СКФ ≥ 5 мл/мин/1,73 м² (при наличии ХБП) в течение



Рис. 1. Частота встречаемости различных диагностических критериев ОБП в период госпитализации (n=52).

Fig. 1. Frequency of diagnostic criteria for AKD observed during hospitalization (n=52).

года наблюдения – 54% (n=24/45), ХБП *de novo* – 46% (n=21/45), (рисунок 2).

Основные характеристики групп пациентов по отношению к достижению комбинированной почечной конечной точки представлены в таблице 1.

При однофакторном анализе значимыми факторами риска для комбинированного почечного исхода через год являлись: наличие ХБП в анамнезе ОР – 8,7 (95%ДИ 2,2–35, $p=0,002$), застой по VExUS при выписке ОР – 5,5 (95%ДИ 1,5–20, $p=0,008$), суточная доза петлевого диуретика при выписке >40 мг ОР – 4,2 (95%ДИ 1,3–13, $p=0,012$), повышение уровня NT-proBNP, соответствующее ОДСН, при выписке ОР – 4,2 (95%ДИ 1,2–15, $p=0,025$), уровень мочевой кислоты >360 ммоль/л при поступлении ОР – 4,1 (95%ДИ 1,4–12, $p=0,009$), принимаемая суточная

доза петлевого диуретика при поступлении >80 мг ОР – 3,7 (95%ДИ 1,2–11, $p=0,019$), ОБП в период госпитализации ОР – 3,6 (95%ДИ 1,3–10, $p=0,017$), уровень мочевины >8,3 ммоль/л при поступлении ОР – 3,1 (95%ДИ 1–9, $p=0,037$), возраст ОР – 1,1 (95%ДИ 1–1,1, $p=0,017$).

При многофакторном анализе факторами риска неблагоприятного почечного исхода через один год являлись: возраст ОР=1,1, (95%ДИ 1–1,2, $p=0,041$), развитие ОБП в период госпитализации с ОДСН ОР 8,6 (95%ДИ 1,1–67, $p=0,039$), ХБП в анамнезе на момент госпитализации ОР 28,5 (95%ДИ 2,5–317, $p=0,006$) (таблица 2).

Частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов за 1 год наблюдения составила 38% (n=41), из них 5 случаев смерти



Рис. 2. Компоненты комбинированного почечного исхода через 1 год наблюдения (n=45).

Fig. 2. Components of the composite kidney outcome after one year of follow-up (n=45).

Таблица 1 | Table 1

Клинико-демографическая характеристика, основные лабораторные и инструментальные показатели включенных пациентов в зависимости от достижения почечной конечной точки

Clinical and demographic characteristics, key laboratory parameter, and instrumental findings of the included patients according to the occurrence of the renal endpoint

	Без ХБП или со стабильной ХБП (n=63)	Развитие <i>de novo</i> /прогрессирование ХБП (n=45)	P
Клинико-демографические характеристики			
Пол, муж, n (%)	40 (64,5)	24 (53,3)	0,244
Возраст, годы	69 (58; 74)	73 (66; 77)	0,013*
Длительность ХСН, годы	1 (0; 3,7)	2 (1; 8)	0,028*
ФВ, % (B1)	45 (34; 52)	44 (36; 55)	0,613
ФВ <40% (B1), n (%)	25 (39,7)	19 (42,2)	0,791
АГ, n (%)	57 (90,5)	42 (93,3)	0,732
САД (B1)	126(120; 132)	132(125; 139)	0,239
ДАД (B1)	72(68; 75)	73 (68; 77)	0,696
САД(B2)	114 (102; 126)	119 (109; 134)	0,247
ДАД (B2)	67 (60; 70)	63 (59; 72)	0,711
ФП, n (%)	35 (55,5)	29 (65,5)	0,643
ИБС, n (%)	30 (47,6)	25 (55,6)	0,416
СД 2, n (%)	22(34,9)	16 (35,5)	0,971
ОПП, n (%)	6 (9,5)	5 (11)	0,406
ОБП, n (%)	26 (41,3)	26 (57,8)	0,091
ШОКС, баллы (B1)	7 (5; 8)	7 (5; 9)	0,613
ШОКС, баллы (B2)	3 (2; 5)	4 (2; 5)	0,131
Лабораторные исследования поступление			
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ² (за 3 месяца до госпитализации)	78 (67,5; 90)	55 (45; 74)	<0,001*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	92 (81,83; 110)	111 (94,55; 139)	<0,001*
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	68 (58,5; 81,5)	51 (42; 60)	<0,001*
Альбумин/креатинин в разовой порции мочи, мг/г	14 (4; 44,5)	32 (0; 125)	0,093
NT-proBNP, пг/мл	1230 (488,5; 2387)	1532,5 (610,25; 2575,5)	0,550
Повышение NTproBNP, n (%)**	22 (34,9)	19 (42,2)	0,441
Мочевина, ммоль/л	6,98 (5,6; 8,3)	8,5(6,85; 10,5)	0,011*
Мочевина >8,3 ммоль/л, n (%)	12 (21,1)	18 (43,9)	0,015*
Мочевая кислота, ммоль/л	377,11 (313,99; 462,90)	433 (374,02; 494,88)	0,064
Мочевая кислота >360 ммоль/л, n (%)	25 (39,7)	28 (62,2)	0,021*
Инструментальные исследования поступление			
УЗИ легких, В-линии	13 (4; 27,7)	15,5 (8,25; 29)	0,272
VExUS, застой (GRADE 1,2,3), n (%)	37 (58,7)	25 (55,6)	0,742
Терапия поступление			
Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид)	80 (40; 100)	80 (60; 120)	0,024*
Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид) >80 мг/сут., n (%)	18 (28,6)	18 (40,0)	0,214
Лабораторные исследования выписка			
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	95 (81,5; 108,5)	118 (104; 137)	<0,001*
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	68 (58,5; 78,5)	49 (42; 57)	<0,001*
Альбумин/креатинин в разовой порции мочи, мг/г	10,9 (0; 23,05)	18 (0; 124)	0,317
NT-proBNP, пг/мл	946 (261; 1593)	1444 (758,50; 1960)	0,074
Повышение NTproBNP, n (%)**	23 (63,9)	27 (87,1)	0,047*
Инструментальные исследования выписка			
УЗИ легких, В-линии	4 (0,5; 12)	5 (2; 16)	0,158
VExUS, застой (GRADE 1,2,3), n (%)	9 (14,3)	17 (37,8)	0,005*

Терапия выписка			
Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид)	50 (40; 80)	80 (40; 80)	0,032*
Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид) >40 мг/сут., n (%)	31 (49,2)	31 (68,9)	0,041*
Оптимальность терапии (балл)	6 (4,75; 7)	6 (5; 6)	0,443
Лабораторные исследования через 12 месяцев			
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	86 (76; 102)	120 (103; 137)	<0,001*
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	76 (66; 91)	48 (38; 61)	<0,001*
Альбумин/креатинин в разовой порции мочи, мг/г	8 (0; 21)	28 (11; 58)	<0,001*
NT-proBNP, пг/мл	544(200; 1070)	1059 (240; 2356)	0,079
Повышение NTproBNP, n (%)**	21 (33)	18 (40)	0,047*
Инструментальные исследования через 12 месяцев			
УЗИ легких, В-линии	2 (0; 4)	6 (2; 7)	0,032*
VExUS, застой (GRADE 1,2,3), n (%)	12 (19)	12 (27)	0,69
Терапия через 12 месяцев			
Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид)	40 (20; 40)	40 (40; 80)	0,06
Доза петлевого диуретика (в пересчете на фуросемид) >40 мг/сут., n (%)	9 (14)	14 (31)	0,035*
Оптимальность терапии (балл)	6 (4,75; 7)	6 (4; 8)	0,53

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, В1 – визит при поступлении, В2 – визит при выписке, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОБП – острая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, УЗИ – ультразвуковое исследование, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ШОКС – шкала оценки клинического состояния пациента с сердечной недостаточностью, Ме (Q1-Q3) – медиана, 25-й и 75-й процентиль, NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натриуретического пептида

* – $p < 0,05$; ** – уровень NT-proBNP более 450 пг/мл моложе 50 лет, более 900 пг/мл у пациентов 50-75 лет, более 1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет

AH – arterial hypertension, CHD – coronary heart disease, AKD – acute kidney disease, AKI – acute kidney injury, DM 2 – type 2 diabetes mellitus, SAD – systolic blood pressure, DAD – diastolic blood pressure, GFR – glomerular filtration rate, Ultrasound – ultrasound examination, EF – left ventricular ejection fraction, AF – atrial fibrillation CKD – chronic kidney disease, CHF – chronic heart failure, SHOCK – scale of assessment of the clinical condition of a patient with heart failure, NTproBNP – N-terminal fragment of a brain-promoting natriuretic peptide, VExUS – Venous Excess Ultrasound Score

Таблица 2 | Table 2

Факторы риска комбинированной конечной почечной точки через 12 месяцев

Risk factors for the composite renal endpoint at 12 months

Предикторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР, 95% ДИ	<i>p</i>	ОР, 95% ДИ	<i>p</i>
Диагноз ХБП на момент госпитализации	8,750; 2,186 – 35,023	0,002*	28,477; 2,555 – 317,348	0,006*
ОБП в период госпитализации	3,590; 1,260 – 10,237	0,017*	8,596; 1,110 – 66,620	0,039*
Возраст	1,068; 1,012 – 1,127	0,017*	1,088; 1,004 – 1,179	0,041*
VExUS, застой (GRADE 1, 2, 3), при выписке**	5,544; 1,556 – 19,747	0,008*	2,841; 0,436 – 18,523	0,275
Доза петлевого диуретика >40 мг/сутки при выписке	4,250; 1,380 – 13,092	0,012*	3,998; 0,659 – 24,240	0,132
Повышение уровня NT-proBNP, соответствующее ОДСН, при выписке	4,225; 1,195 – 14,939	0,025*	1,664; 0,296 – 9,375	0,563
Мочевая кислота >360 мкмоль/л при поступлении	4,083; 1,422 – 11,728	0,009*	2,814; 0,501 – 15,816	0,240
Доза петлевого диуретика >80 мг/сутки при поступлении	3,714; 1,237 – 11,156	0,019*	2,710; 0,494 – 14,865	0,251
Мочевина >8,3 ммоль/л при поступлении	3,125; 1,071 – 9,116	0,037*	1,055; 0,208 – 5,360	0,949

Сокращения: ДИ – доверительный интервал, ОБП – острая болезнь почек, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОР – отношение рисков, ХБП – хроническая болезнь почек, NTproBNP – N-терминальный фрагмент промозгового натриуретического пептида, VExUS – ультразвуковая шкала оценки венозного застоя

* – $p < 0,05$; ** – уровень NT-proBNP более 450 пг/мл моложе 50 лет, более 900 пг/мл у пациентов 50-75 лет, более 1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет

DI – confidence interval, AKD – acute kidney disease, ADHF – acute decompensation of heart failure, HR – risk ratio, CKD – chronic kidney disease, NTproBNP – N-terminal fragment of a brain – induced natriuretic peptide, VExUS – Venous Excess Ultrasound Score

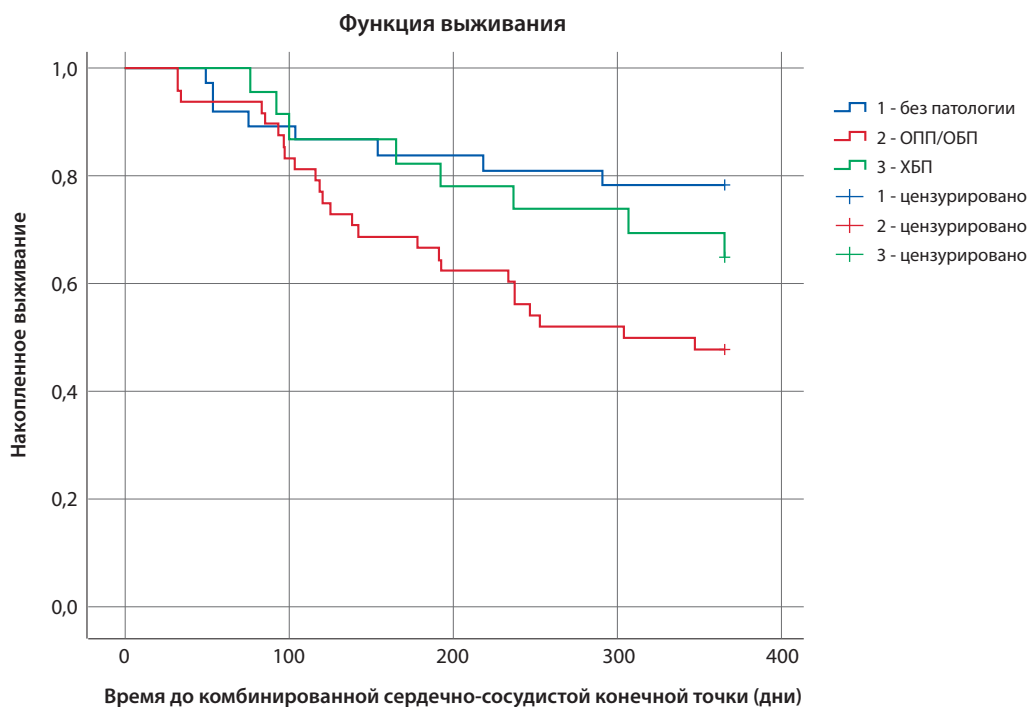


Рис. 3. Кривая достижения комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (смертность от всех причин и повторные госпитализации по ОДСН) в группах нарушения функции почек в течение 1 года наблюдения.

Fig. 3. Kaplan-Meier curves for the composite endpoint (all-cause mortality and hospitalizations for acute decompensation of heart failure) in patients with impaired kidney function during one year of follow-up.

и 36 госпитализаций по поводу ОДСН. Графики Каплана-Мейера достижения комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (смертность от всех причин и повторные госпитализации по ОДСН), в зависимости от функционального состояния почек в период госпитализации по ОДСН, показали худшие результаты в группе пациентов, которые развили ОПП/ОБП во время госпитализации по сравнению с группами стабильного течения ХБП и отсутствия патологии (Log-Rank $p=0,02$) (рисунок 3).

Обсуждение

В нашем исследовании, включившем 108 пациентов с ОДСН, частота ХБП С1-С4 при стабильном течении ХСН через 12 месяцев наблюдения после ОДСН составляла 45% ($n=49$). По данным крупного метаанализа пациентов со стабильным течением СН около 55% имеют ХБП С3а и выше [11]. В исследовании Ефремовцевой М.А. и др. 2010 г. около 51% пациентов с СН имели ХБП [12], в исследовании Клименко А.С. и др. 2013 г. – 56% [13], Авдопиной С.В. 2019 г. – 46% [14]. В крупных рандомизированных исследованиях, проводимых в популяции пациентов с ХСН, частота ХБП колеблется от 41% (DAPA-HF) до 53% (EMPEROR-Reduced) [15]. Таким образом, полученные нами данные о частоте ХБП при СН соответствуют литературе.

Литературные данные о частоте ускоренного прогрессирования ХБП ограничены. В нескольких крупных исследованиях, которые включали общую популяцию ХБП, ускоренное прогрессирование ХБП за 2 года наблюдения отмечалось в 13,7% случаев [16]. В исследовании группы пациентов с ХБП [5] в течение 2 лет наблюдения, быстрое прогрессирование ХБП наблюдалось у 23% пациентов с СД и у 15,3% пациентов без СД. Под быстрым снижением СКФ в обоих исследованиях принималось годовое снижение более 4 мл/мин/1,73 м². В нашем исследовании частота прогрессирования ХБП за год наблюдения была выше и составила 42%, под прогрессированием ХБП мы принимали снижение СКФ более 5 мл/мин /1,73 м² за год.

В исследовании [17] авторами была оценена частота прогрессирования ХБП (определяемая как изменение стадии ХБП на основе критериев СКФ) у пациентов с острым КРС (и псевдо-КРС) за год наблюдения, которая согласуется с нашими данными составляет 44%.

По результатам имеющихся исследований, быстрое снижение СКФ имеет связь с более старшим возрастом пациентов, наличием СД, артериальной гипертензии, СН, анемии, различных генетических мутаций, протеинурии, а также уровнем СКФ и наличием в анамнезе эпизодов снижения СКФ [5, 6, 18, 19]. Однако во всех приведенных исследованиях включались пациенты общей популяции с ХБП,

в популяции пациентов с СН факторы риска быстрого снижения СКФ не до конца ясны.

Наличие ХБП в анамнезе на момент поступления по нашим данным являлось самым значимым фактором риска прогрессирования ХБП при СН. В литературе имеются исследования, в которые включались пациенты с ХБП различной этиологии, в которых более низкий уровень СКФ является статистически значимым предиктором ускоренного снижения СКФ и развития финальных стадий ХБП [16, 6].

В нашем исследовании ОБП выступала одним из ведущих факторов риска быстрого прогрессирования ХБП. Эти данные согласуются с данными исследований, в которых также определялась роль ОБП как одного из ведущих факторов риска развития и прогрессирования ХБП, а также увеличения показателя общей смертности [20, 21].

Также в нашей работе факторами риска прогрессирования ХБП являлись параметры застоя: венозный застой и повышение NT-proBNP при выписке, более высокие дозы диуретической терапии в стационаре. Наши данные согласуются с результатами фундаментальной работы, где было показано, что селективный абдоминальный венозный застой у крыс через 3 месяца приводил к повышению креатинина и цистатина С сыворотки крови [22]. Опубликованных данных о связи прогрессии ХБП с венозным застоем по VEXUS на момент написания статьи нет. Есть данные о прогрессировании ХБП при повышенных значениях NT-proBNP в общей популяции [23, 24], однако данный вопрос в популяции с СН не изучался. В нашем исследовании более высокая доза диуретической терапии на госпитальном этапе, как при поступлении, так и при выписке, была фактором прогрессирования ХБП. Это может быть связано с большими застойными явлениями у пациентов (более высоким уровнем NT-proBNP, застоем по VEXUS), что и могло обусловить худший прогноз. С другой стороны, это может быть обусловлено нефротоксическим действием петлевых диуретиков. Данные о влиянии применения и доз петлевых диуретиков на прогрессирование ХБП противоречивы. Проведено большое количество исследований, в которых определена роль петлевых диуретиков в развитии и прогрессировании ХБП. Так, в обзорной статье приведен ряд крупных исследований, в которых изучалось влияние приема диуретиков на риск прогрессирования ХБП [25]. Согласно данным этих исследований, роль диуретической терапии в прогрессировании ХБП противоречива. Так, в исследованиях [26, 27, 28] роль диуретической терапии определена как неблагоприятная для прогрессирования ХБП, а в более позднем исследовании [29] связи приема диуретиков со снижением СКФ выявлено не было.

В нашей работе одним из факторов риска прогрессирования ХБП был уровень мочевой кислоты. Ранее было показано, что уровень мочевой кислоты коррелирует с выраженностью застойных явлений при СН [30], что также может определять вклад этого маркера, как маркера застоя, в прогрессирование ХБП.

В нашем исследовании худшую выживаемость и более высокую частоту повторных госпитализаций в течение года наблюдения имела группа пациентов, перенесших ОБП/ОПП во время госпитализации. Есть данные о неблагоприятном прогностическом значении ОБП, высоком риске смерти и нежелательных явлений со стороны почек при краткосрочном (90 дней) наблюдении пациентов после кардиохирургического вмешательства [31]. Также есть данные о долгосрочном (5 лет) неблагоприятном общем прогнозе после ОДСН [32]. Однако критерии, учитывающие развитие ОБП, в вышеуказанных публикациях включали только персистирование ОПП, в то время как в нашей работе мы использовали расширенные критерии ОБП из согласительного документа KDIGO.

Ограничения – пациенты, включенные в исследование, имели нетяжелый клинический статус, что могло привести к более низкой частоте ОПП и ХБП, уровню застойных явлений по протоколу VEXUS чем в общей популяции с ОДСН. Контроль креатинина сыворотки во время госпитализации проводился преимущественно при поступлении и при выписке, что могло обусловить более низкую частоту регистрации ОПП.

Преимущества – в нашем исследовании были проанализированы данные пациентов в 5 точках (поступление с ОДСН, выписка из стационара, амбулаторные визиты через 3, 6 и 12 месяцев после выписки), что позволило полноценно оценить клинический статус, функциональное состояние почек. Также преимуществом нашего исследования является тот факт, что все включенные пациенты имели данные о функции почек до госпитализации, что позволило более точно оценить динамику функции почек после ОДСН, оценить восстановление функции почек после ОБП/ОПП.

Вывод: результаты проведенного исследования демонстрируют важность комплексной оценки функционального состояния почек, как в период госпитализации с ОДСН, так и при дальнейшем наблюдении со стабильным течением СН, подчеркивают необходимость рутинного мониторинга СКФ, выявления пациентов с высоким риском быстрого снижения СКФ, которым необходимо более интенсивное ведение, с целью минимизации рисков неблагоприятных клинических исходов.

Исследование было одобрено локальным независимым комитетом по этике при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол №16 от 16 марта 2023 г.

The study was approved by the local independent ethical committee in Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba", protocol #16 of March 16, 2023.

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 interests.

Вклад авторов:

КЖД – общая концепция работы, статистический анализ, общее руководство ходом исследования, редактирование текста рукописи; КНИ – сбор данных, написание текста, редактирование текста рукописи; ХЮВ – общая координация, сбор данных, написание текста, редактирование текста рукописи; АРТ – сбор данных, написание текста, редактирование текста рукописи; КЛВ – организация и контроль за сбором данных, редактирование текста рукописи; ГСА – организация и контроль за сбором данных, редактирование текста рукописи.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Author's contribution:

KZhD – study concept and design, statistical analysis, supervision, manuscript editing. KNI – data collection, manuscript writing and editing. KhYuV – study coordination, data collection, manuscript writing and editing. ART – data collection, manuscript writing and editing. KLV – study coordination, data collection and control, manuscript editing. GSA – study coordination, data collection and control, manuscript editing.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Информация об авторах:

Кобалава Жанна Давидовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева, член-корр. РАН, <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>, e-mail: kobalava-zhd@rudn.ru

Контарева Наталья Ильинична – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, <https://orcid.org/0009-0004-2428-608X>, e-mail: kOntarevanatalja@yandex.ru,

Хрулева Юлия Викторовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, <https://orcid.org/0000-0001-9255-901X>, e-mail: julia-wk@mail.ru

Андриамануэри Робинсон Тсимин – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, <https://orcid.org/0009-0003-6862-0118>, e-mail: robamhy@mail.ru

Карапетын Лала Вазгеновна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, <https://orcid.org/0000-0002-6697-2393>, e-mail: l.karapetyan@bk.ru

Галочкин Святослав Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, <https://orcid.org/0000-0001-7370-8606>, e-mail: galochkin_sa@pfur.ru

Author's information:

Kobalava Zhanna Davidovna, <https://orcid.org/0000-0002-5873-1768>, e-mail: kobalava-zhd@rudn.ru

Kontareva Natalia Ilyinichna, <https://orcid.org/0009-0004-2428-608X>, e-mail: kOntarevanatalja@yandex.ru

Khruleva Yulia Viktorovna, <https://orcid.org/0000-0001-9255-901X>, e-mail: julia-wk@mail.ru

Andriamanohery Robinson Tsimine, <https://orcid.org/0009-0003-6862-0118>, e-mail: robamhy@mail.ru

Karapetyan Lala Vazgenovna, <https://orcid.org/0000-0002-6697-2393>, e-mail: l.karapetyan@bk.ru

Galochkin Svyatoslav Alexandrovich, <https://orcid.org/0000-0001-7370-8606>, e-mail: galochkin_sa@pfur.ru

Список литературы

1. *Lorin J, Guiland JC, Stamboul K et al.* Increased Symmetric Dimethylarginine Level Is Associated with Worse Hospital Outcomes through Altered Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Acute Myocardial Infarction. *PLoS ONE* 2017, 12, e0169979. DOI: 10.1371/journal.pone.0169979
2. *Forman DE, Butler J, Wang Y et al.* Incidence, predictors

at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43, 61-67. DOI: 0.1016/j.jacc.2003.07.031

3. *See EJ, Jayasinghe K, Glassford N et al.* Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions

of exposure. *Kidney Int.* 2019 Jan;95(1):160-172. DOI: 10.1016/j.kint.2018.08.036

4. Wang H, Lambourg E, Guthrie B *et al.* Patient outcomes following AKI and AKD: a population-based cohort study. *BMC Med* 20, 229 (2022). DOI: 10.1186/s12916-022-02428-8

5. Go AS, Yang J, Tan TC *et al.* Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):146. DOI: 10.1186/s12882-018-0942-1.

6. Kovesdy CP, Coresh J, Ballew SH *et al.* Past decline versus current eGFR and subsequent ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(8):2447-55. DOI: 10.1681/ASN.2015060687

7. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ, 2024 [Clinical practice guidelines for Chronic heart failure of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024] (in Russian)

8. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* Volume 2, Issue 1, March 2012

9. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Stevens, Paul E. *et al.* *Kidney International*, Volume 105, Issue 4, S117 – S314

10. Fiuza M, Hamo CE, Butler J *et al.* Optimal Background Pharmacological Therapy for Heart Failure Patients in Clinical Trials: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Feb 8;79(5):504-510. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.033

11. McAlister EA, Ezekowitz J, Tarantini L *et al.* Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Investigators. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula. *Circ Heart Fail.* 2012 May 1;5(3):309-14. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242

12. Ефремовцева МА, Казанцева ТА, Александрия АГ и др. Коррекция анемии препаратами железа у пациентов с кардиоренальным анемическим синдромом. Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 12. – С. 38-41 [Efremontseva MA, Kazantseva TA, Alexandria LG *et al.* Correction of anemia by iron therapy in patients with cardiorenal anemia syndrome. Effective pharmacotherapy. – 2010. – No. 12. – pp. 38-41] (in Russian)

13. Клименко АС, Виллеальде СВ, Кобалава ЖД. Клинические варианты острого почечного повреждения при декомпенсации хронической сердечной недостаточности: распространенность, тяжесть и исходы. Клиническая нефрология. 2013;5:19-26 [Klimenko AS, Villevalde SV, Kobalava ZbD. Clinical variants of acute kidney injury in decompensated chronic heart failure: prevalence, severity and outcomes. *Clinical Nephrology.* 2013;5:19-26] (in Russian)

14. Авдошина СВ, Ефремовцева МА, Виллеальде СВ, Кобалава ЖД. Оценка риска развития острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией без инвазивного вмешательства. Кардиология. 2019;59(12S): 46-56 [Avdoshina SV, Efremontseva MA, Villevalde SV, Kobalava ZbD. Risk assessment of acute kidney injury in patients with acute cardiovascular disease without invasive intervention. *Kardiologiya.* 2019;59(12S):46-56] (in Russian)

15. van der Aart-van der Beek AB, de Boer RA, Heerspink

HJL. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. *Nat Rev Nephrol.* 2022 May;18(5):294-306. DOI: 10.1038/s41581-022-00535-6

16. Heerspink H, Nolan S, Carrero JJ *et al.* Clinical Outcomes in Patients with CKD and Rapid or Non-rapid eGFR Decline: A Report from the DISCOVER CKD Retrospective Cohort. *Adv Ther* 41, 3264-3277 (2024). DOI: 10.1007/s12325-024-02913-x

17. Thanapongsatorn P, Tanomchartchai A, Assavanhanrit J. Long-term outcomes of acute kidney injury in acute decompensated heart failure: identifying true cardiorenal syndrome and unveiling prognostic significance. *Kidney Res Clin Pract.* 2024 Jul;43(4):480-491. DOI: 10.23876/j.krccp.23.323

18. Sukmark T, Sukmark S. Predictors of faster progression in chronic kidney disease. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(8):812-9

19. Vigil A, Condés E, Camacho R *et al.* Predictors of a rapid decline of renal function in patients with chronic kidney disease referred to a nephrology outpatient clinic: a longitudinal study. *Adv Nephrol.* 2015;2015:1-8. DOI: 10.1155/2015/657624

20. James MT, Levey AS, Tonelli M *et al.* Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. *JAMA Netw Open.* 2019 Apr 5;2(4):e191795. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1795

21. Xu L, Li C, Li N *et al.* Incidence and prognosis of acute kidney injury versus acute kidney disease among 71 041 inpatients. *Clin Kidney J.* 2023 Aug 25;16(11):1993-2002. DOI: 10.1093/cjkj/sfad208

22. Cops J, Mullens W, Verbrugge FH *et al.* Selective abdominal venous congestion to investigate cardiorenal interactions in a rat model. *PLoS One.* 2018 May 29;13(5):e0197687. DOI: 10.1371/journal.pone.0197687

23. Bansal N, Zelnick L, Shlipak MG *et al.* CRIC Study Investigators. Cardiac and Stress Biomarkers and Chronic Kidney Disease Progression: The CRIC Study. *Clin Chem.* 2019 Nov;65(11):1448-1457. DOI: 10.1373/clinchem.2019.305797

24. Bansal N, Katz R, Dalrymple L *et al.* NT-proBNP and troponin T and risk of rapid kidney function decline and incident CKD in elderly adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Feb 6;10(2):205-14. DOI: 10.2215/CJN.04910514

25. Jo W, Koh ES, Chung S. Therapeutic roles of thiazides and loop diuretics in blood pressure control and renal protection against chronic kidney disease. *Clin Hypertens.* 2023 May 15;29(1):14. DOI: 10.1186/s40885-023-00238-5

26. Hawkins RG, Houston MC. Is population-wide diuretic use directly associated with the incidence of end-stage renal disease in the United States? A hypothesis. *Am J Hypertens.* 2005;18:744-9. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.12.007

27. Khan YH, Sarrieff A, Adnan AS *et al.* Progression and outcomes of non-dialysis dependent chronic kidney disease patients: a single center longitudinal follow-up study. *Nephrol (Carlton)* 2017;22:25-34. DOI: 10.1111/nep.12713

28. Khan YH, Sarrieff A, Adnan AS *et al.* Outcomes of diuretic use in pre-dialysis CKD patients with moderate renal deterioration attending tertiary care referral center. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21:1011-23. DOI: 10.1007/s10157-017-1397-6

29. Fitzpatrick JK, Yang J, Ambrosy AP *et al.* Loop and thiazide diuretic use and risk of chronic kidney disease pro-

gression: a multicenter observational cohort study. *BMJ Open*. 2022;12:e048755. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-048755

30. *Alshamari AHI, Kadhim RK, Al-Mohana SJ-A*. The effect of serum uric acid concentration on the severity of chronic congestive heart failure. *J Med Life*. 2022 Dec;15(12):1569-1572. DOI: 10.25122/jml-2022-0068

31. *Matsuura R, Inagami M, Moriya H et al*. The clinical course of acute kidney disease after cardiac surgery: a retrospective observational study. *Sci Rep*. 2020;10 (1):6490. DOI:10.1038/s41598-020-62981-1

32. *Chen JJ, Lee TH, Kuo G et al*. Acute kidney disease after acute decompensated heart failure. *Kidney Int Rep*. 2022;7 (3):526-536. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.12.033

Дата получения статьи: 16.12.2024

Дата принятия к печати: 06.07.2025

Submitted: 16.12.2024

Accepted: 06.07.2025

Плацента-ассоциированные осложнения у женщин с хронической болезнью почек: распространенность и состояние материнской системы гемостаза

Е.В. Шестеро¹, О.Н. Ветчинникова¹, И.Г. Никольская²

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) Минздрава Московской области, 129110, Москва, Щепкина ул., 61/2, Российская Федерация

² Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, Минздрава Московской области, 101000, Москва, Покровка ул., 22а, стр.1, Российская Федерация

Для цитирования: Шестеро Е.В., Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г. Плацента-ассоциированные осложнения у женщин с хронической болезнью почек: распространенность и состояние материнской системы гемостаза. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):281-294. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-281-294

Placenta-associated complications in women with chronic kidney disease: prevalence and status of the maternal hemostasis system

E.V. Shestero¹, O.N. Vetchinnikova¹, I.G. Nikol'skaya²

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute ("MONIKI"), 61/2, Schepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation

² V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of obstetrics and gynecology, 22a, Pokrovka st., bld 1, Moscow, 101000, Russian Federation

For citation: Shestero E.V., Vetchinnikova O.N., Nikol'skaya I.G. Placenta-associated complications in women with chronic kidney disease: prevalence and status of the maternal hemostasis system. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):281-294. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-281-294

Резюме

Введение. Риск развития плацента-ассоциированных осложнений у женщин с хронической болезнью почек (ХБП) велик, однако механизмы их развития исследованы недостаточно.

Цель. У беременных с ХБП оценить распространенность плацента-ассоциированных осложнений и характерные для них особенности функционирования материнской системы гемостаза.

Пациенты и методы. В проспективное наблюдательное исследование включены 150 пациенток с ХБП С1-С3 во втором триместре беременности: ХБП С1 – 58, ХБП С2 – 45, ХБП С3 – 47. Стадию ХБП устанавливали в соответствии с критериями KDIGO по расчетной скорости клубочковой фильтрации у женщин с известной догестационной сывороточной концентрацией креатинина и по клиренсу эндогенного креатинина на момент включения в исследование при отсутствии таковой. При сроке беременности 28-39,5 недель у 74 пациенток развились плацента-ассоциированные осложнения: у 55 – преэклампсия (ПЭ) в сочетании с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и у 19 – ПЭ с ФПН и острым повреждением почек (ОПП). Группу сравнения составили 20 условно здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Продолжительность наблюдения

Адрес для переписки: Шестеро Елена Владимировна
e-mail: shestero.doc@mail.ru

Corresponding author: Elena V. Shestero
e-mail: shestero.doc@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0009-2985-7829>

составила 13-27 недель (до родоразрешения). Исследование и анализ материнской системы гемостаза проведен в третьем триместре (28-37 недель), у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями – при появлении клинической симптоматики.

Результаты. Частота плацента-ассоциированных осложнений у женщин с ХБП С1-С3 составила 50,7%, у женщин без ХБП – 0, (ОР 10,195% ДИ 1,5; 68,9); при ХБП С1-С2 – 34,9% при ХБП С3 – 80,9% (ОР 2,395% ДИ 1,7; 3,1). Частота плацента-ассоциированных осложнений была одинаковой при гломерулярной и негломерулярной патологии. Пациентки с плацента-ассоциированными осложнениями демонстрировали нарастание количества тромбоцитов в сочетании с тромбоцитом, увеличение сывороточных концентраций гомоцистеина, фибриногена и Д-димера, а также укорочение активированного частичного тромбопластинового времени по сравнению с условно здоровыми женщинами с физиологическим течением беременности и пациентками с ХБП и неосложненным течением беременности. Развитие ОПП сопровождалось тенденцией к снижению количества тромбоцитов крови и сывороточных концентраций гомоцистеина и Д-димера. Установлена обратная корреляционная зависимость сывороточной концентрации креатинина с количеством тромбоцитов ($p=0,046$), тромбоцитом ($p=0,007$), средним объемом тромбоцита ($p=0,001$), прямая – с агрегацией тромбоцитов с индуктором ристомидином ($p=0,043$) и содержанием фибриногена ($p=0,048$); суточная протеинурия в прямой корреляционной связи с уровнем фибриногена ($p=0,005$) и Д-димера ($p=0,007$).

Заключение. Пациентки с ХБП представляют группу высокого риска развития плацента-ассоциированных осложнений беременности, протекающих со сложными нарушениями в материнской системе гемостаза и формированием состояния гиперкоагуляции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, беременность, плацента-ассоциированные осложнения, гемостаз

Abstract

Introduction. Women with chronic kidney disease (CKD) are at high risk of developing placenta-associated complications.

Aim. To investigate the prevalence of placenta-associated complications and characterize maternal hemostasis in pregnant women with CKD.

Patients and methods. This prospective observational study included 150 women with CKD stages G1-G3 in the second trimester of pregnancy: CKD G1 – 58, CKD G2 – 45, CKD G3 – 47 patients. The CKD stage was determined according to KDIGO criteria for estimated glomerular filtration rate (eGFR) in women with known before pregnancy serum creatinine and endogenous creatinine clearance at study entry. Between 28 and 39.5 weeks of gestation, 55 patients developed preeclampsia combined with fetoplacental insufficiency, and 19 had preeclampsia with fetoplacental insufficiency and acute kidney injury (AKI). A comparison group included 20 healthy women with uncomplicated pregnancies. Observation lasted 13-27 weeks before delivery, and maternal. The study and analysis of the maternal hemostasis parameters were analyzed in the third trimester.

Results. The overall frequency of placenta-associated complications in pregnant women with CKD G1-G3 was 50.7%, compared to 0% in women without CKD (HR 10.195% CI 1.5; 68.9). Among CKD stages, the complication rates were 34.9% in G1-G2, and 80.9 % in G3 (HR 2.3, 95% CI 1.7; 3.1), similar across glomerular and non-glomerular pathologies. Women with placenta-associated complications showed increased in platelet counts with thrombocrit, elevated homocysteine, fibrinogen, and D-dimer levels, and decreased activated partial thromboplastin time compared with healthy women with uncomplicated pregnancies. The addition of AKI was associated with a trend toward lower platelet counts and serum homocysteine and D-dimer levels. Serum creatinine negatively correlated with platelet count ($p=0.046$), thrombocyte ($p=0.007$), and mean platelet volume ($p=0.001$), and positively correlated with fibrin level ($p=0.048$). Daily proteinuria correlated directly with fibrinogen ($p=0.005$) and D-dimer ($p=0.007$) the levels.

Conclusion. Pregnant women with CKD are at high risk for developing placenta-associated complications and exhibit complex maternal hemostasis disturbances, leading of a hypercoagulable state.

Key words: chronic kidney disease, pregnancy, placenta-associated complications, hemostasis

Введение

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) среди беременных в развитых странах достигает 3% и имеет тенденцию к дальнейшему росту вследствие наступления беременности в более позд-

нем возрасте и присутствия ассоциированных с ХБП заболеваний – сахарного диабета, метаболического синдрома, артериальной гипертензии, а также вследствие использования вспомогательных репродуктивных технологий [1-4]. Наличие ХБП у женщины увеличивает риск развития осложненного течения

беременности, которое является ведущей причиной материнской и перинатальной смертности. К наиболее серьезным осложнениям беременности относятся плацента-ассоциированные осложнения – преэклампсия (ПЭ), эклампсия и фетоплацентарная недостаточность (ФПН). Женщины с ХБП находятся в «замкнутом круге»: с одной стороны, почечная патология предрасполагает к возникновению плацента-ассоциированных осложнений, с другой – перенесенная ПЭ/эклампсия при любом сроке беременности способствует развитию/прогрессированию ХБП с исходом в терминальную почечную недостаточность [5-11].

Механизмы, по которым ХБП приводит к увеличению частоты плацента-ассоциированных осложнений беременности, изучены недостаточно. В последние годы внимание специалистов направлено в сторону исследования функционального состояния материнской системы гемостаза как при ХБП, так и при плацента-ассоциированных осложнениях беременности. Исследования свидетельствуют, что для ХБП характерен протромботический потенциал, который проявляется в различных звеньях системы гемостаза: установлено повышение функциональной активности тромбоцитов, снижение антитромбогенной активности сосудистой стенки, угнетение фибринолиза [12, 13]. Предполагается, что протромботическое состояние имеет многофакторное происхождение. Оно тесно связано с накоплением в крови уремических токсинов – мочевины, гомоцистеина и др., развитием системного воспаления в результате нарушенной мочевой экскреции провоспалительных веществ, продуктов вторичного гликозилирования, а также в результате снижения защитных механизмов против окислительного стресса [13-15]. Определенный вклад в изменение системы гемостаза вносит сопутствующая ХБП анемия, вероятнее всего, за счет снижения взаимодействия тромбоцитов со стенкой сосуда [13, 16]. Эритроциты считаются динамическими регуляторами механизмов свертывания крови, оказывая влияние на уровень оксида азота, высвобождение аденозиндифосфата (АДФ) и тромбосана А₂, экзovesикуляцию мембран и прямого взаимодействия с тромбоцитами [14].

Развитие ПЭ, подобно ХБП, сопровождается смещением равновесия в системе гемостаза в сторону формирования протромботического состояния, проявляющегося активацией тромбопоэза, укорочением активированного частичного тромбопластинового и тромбинового времени, увеличением уровня Д-димера в крови [17-19].

Учитывая общность патогенетических механизмов нарушения гемостаза, лежащих в основе прогрессирования ХБП и развития плацента-ассоциированных осложнений беременности, комплексная оценка материнской системы гемостаза у женщин с сочетанием обеих патологий представляется перспективной для клинической практики.

Цель настоящего исследования: оценить встречаемость плацента-ассоциированных осложнений у беременных с ХБП и характерные для них особенности функционирования материнской системы гемостаза.

Пациенты и методы Характеристика беременных

В проспективное когортное исследование включены 150 беременных с ХБП (возраст 18-41 год, в среднем 29 ± 4) и сроком беременности 14-22 недели, медиана 17 (15; 20), наблюдавшиеся в клинико-диагностическом центре Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского и в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского. Критерии включения: 1. наличие документально подтвержденных клинических и лабораторных признаков ХБП; 2. наличие прогрессирующей беременности сроком от 14 до 22 недель (второй триместр); 3. подписанное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения/исключения: 1. отсутствие документально подтвержденных клинических и лабораторных признаков ХБП; 2. наличие лабораторно-подтвержденного диагноза наследственной и приобретенной тромбофилии; 3. наличие экстраренальной патологии (заболевания сердца, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, костно-суставной системы); 4. многоплодная беременность; 5. использование вспомогательных репродуктивных технологий при зачатии; 6. срок беременности менее 14 и более 22 недель; 7. отказ от участия в исследовании.

Длительность ХБП колебалась от 1 года до 3-х лет, у 11 женщин почечная патология была впервые выявлена при обращении по поводу протекающей беременности. ХБП С1 диагностирована у 58 (38,7%), ХБП С2 – у 45 (30%) и ХБП С3 – у 47 (31,3%) женщин. Стадию ХБП устанавливали в соответствии с критериями Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO) [20] по расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKF), определяемой по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), у женщин с известной сывороточной концентрацией креатинина до наступления беременности (139 пациенток) и по клиренсу эндогенного креатинина при включении пациентки в исследование в случае отсутствия информации о догестационной сывороточной концентрации креатинина (у 11 пациенток).

В структуре нозологических диагнозов у пациенток преобладали хронический гломерулонефрит – 56 (37,3%) с гистологическим подтверждением у 18 и врожденные аномалии развития мочевыделительной системы – 47 (31,3%); другие заболева-

ния почек встречались реже: волчаночный нефрит (6,7%), мочекаменная болезнь (9,3%), поликистозная болезнь почек (6%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (3,3%), диабетическая болезнь почек (5,3%), ишемическая нефропатия (0,8%). У пациенток с волчаночным нефритом проведен скрининг на наличие антифосфолипидных антител (антикардиолипиновые антитела IgG и IgM изотипов, волчаночный антикоагулянт, антитела к В2-гликопротеину I IgG и IgM изотипов), который не выявил их наличия. Одна пациентка с установленным диагнозом ишемическая нефропатия ранее оперирована по поводу синдрома «аорто-мезентериального пинцета».

Согласно анамнезу и медицинской документации до наступления беременности наиболее частыми клиническими проявлениями ХБП были артериальная гипертензия (42,7% пациенток) и мочевого синдром (49,3% пациенток), реже – нефритический (32% пациенток) и еще реже нефротический синдромы (18,7% пациенток).

На момент включения в исследование регистрировались повышение артериального давления ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) у 50 (33,3%), отечный синдром у 28 (18,7%), изменение в осадке мочи у 24 (16%), протеинурия ($\geq 0,3$ г/сут.) у 48 (32%) беременных. Сывороточная концентрация креатинина колебалась от 30 до 156 мкмоль/л, медиана составила 72 (62; 99), сывороточная концентрация мочевины – от 1,6 до 14,8 ммоль/л, медиана – 3,6 (2,8; 5,1), суточная протеинурия – от 0,02 до 2,5 г/л, медиана – 0,4 (0,2; 1,0), СКФ – от 40 до 142 мл/мин, медиана – 97 (67; 114).

У 74 женщин в третьем триместре беременности развилась ПЭ: ранняя (на сроках 28-33 недели) – у 20 (27%) и своевременная (на сроках 34,5-39 недель) – у 54 (73%). Критериями для установления диагноза ПЭ служили:

- клиническая симптоматика (появление или прогрессирование артериальной гипертензии с необходимостью назначения или усиления антигипертензивной терапии, впервые возникшие или нарастающие протеинурия и отечный синдром);
- результаты определения специфических маркеров (антиангиогенного фактора fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и проангиогенного плацентарного фактора роста (PlGF) и их соотношения (sFlt-1/PlGF); при sFlt-1/PlGF >38 на сроке беременности 24-36 недель диагноз ПЭ считался установленным).

Развитие ПЭ у всех женщин сопровождалось присоединением вторичной ФПН, документированной по результатам ультразвукового исследования плода и ультразвуковой доплерографии маточных сосудов: 1-й степени – у 34, 2-й степени – у 40 беременных. У 19 пациенток диагностировано острое повреждение почек (ОПП): ОПП 1 ст. (18 беремен-

ных) и ОПП 2 ст. (1 беременная). В течение всего периода наблюдения выполнялись динамический контроль диуреза, определение уровня креатинина, мочевины крови и СКФ по клиренсу эндогенного креатинина. Все пациентки имели неолитурический вариант ОПП, его констатация основывалась на следующих критериях:

- нарастание сывороточной концентрации креатинина равное или более 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов или
- увеличение креатинина равное или более, чем в 1,5 раза от исходного, произошедшее в течение 7 суток.

Стадия ОПП определялась согласно градации KDIGO (Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury) с учетом степени нарастания креатинина крови: в 1,5-1,9 раз выше исходного за семь суток или на 26,5 мкмоль/л и более за 48 часов – стадия I; в 2-2,9 раза от базального уровня за семь суток – стадия II [21].

Всем беременным проводилась оценка риска тромботических осложнений с использованием шкалы «Аntenатальная и постнатальная оценка факторов риска и тактика ведения беременности», принятые в акушерской практике. Данная шкала включает следующие факторы риска, оцениваемые в баллах: нефротический синдром, сахарный диабет 1 типа с нефропатией, возраст >35 лет, ожирение, варикозное расширение вен нижних конечностей, ПЭ в настоящую беременность. В антенатальном периоде при сумме баллов ≥ 4 проведение тромбопрофилактики возможно с первого триместра, при сумме баллов 3 возможно с 28 недели [22-23].

По результатам анализа данной шкалы были выбраны следующие алгоритмы профилактики развития ПЭ:

- беременным (61 пациентка) с низким риском тромботических осложнений (1-2 балла) проводилась монотерапия ацетилсалициловой кислотой;
- беременным (15 пациенток) с умеренными рисками тромботических осложнений (3 балла), ранее не получавших антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, назначена монотерапия низкомолекулярным гепарином с 28 недели.
- беременным (74 пациентки) с высоким риском тромботических осложнений (>3 баллов) дополнительно к проводимой терапии ацетилсалициловой кислотой назначалась профилактическая доза низкомолекулярного гепарина, начиная со второго триместра [22-25].

Группу сравнения составили 20 условно здоровых женщин в возрасте 20-39 лет (в среднем 28 ± 5) с физиологическим течением беременности. На момент включения в исследование (второй триместр) сывороточная концентрация креатинина находилась в диапазоне 48-77 мкмоль/л, медиана 61 (58; 69); СКФ – 115-130 мл/мин, медиана 115 (105; 120); мо-

чевина 1,8-3,9, медиана 2,65 (2; 2,8); суточная протеинурия 0,02-0,3, медиана 0,17 (0,15; 0,22).

Наблюдение за беременными основной группы и группы сравнения продолжалось 13-27 недель, медиана 21 (17; 23) (до родоразрешения).

Методы исследования

Динамическое обследование во втором и третьем триместрах выполнено всем беременным основной группы и группы сравнения. В настоящем исследовании представлен анализ результатов обследования в третьем триместре: на сроках беременности 28-37 недель, у пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями при появлении клинической симптоматики.

Исследование материнской системы гемостаза включало оценку состояния тромбоцитарного, сосудистого и плазменного звеньев гемостаза с использованием венозной крови. Состояние тромбоцитарного гемостаза оценивалось на основании:

- определения количества тромбоцитов, величины тромбокрита, среднего объема тромбоцитов, ширины распределения тромбоцитов по объему;
- функциональная активность тромбоцитов определялась в реакции агрегации с индукторами адезиндифосфат (АДФ), коллагеном, ристомидином на лазерном анализаторе АЛАТ-2 «Биола»;

Состояние сосудистого гемостаза оценивали по косвенному параметру – сывороточной концентрации гомоцистеина, который при избыточном накоплении в крови оказывает повреждающее действие на клетки эндотелия.

Исследование состояния плазменного звена гемостаза проведено с использованием анализатора ACL-TOPCTS и включало определение следующих параметров: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин, фибриноген, D-димер, а также международное нормализованное отношение (МНО – расчетный показатель, равный отношению протромбинового времени пациента к протромбиновому времени нормальной плазмы; используется для повышения информативности диагностики свертываемости крови).

Традиционные биохимические показатели крови и мочи (мочевина, креатинин, белок) определяли по общепринятым методикам на многоканальном автоматическом анализаторе.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов выполнена в программе "Statistica 10". Вид распределения признака определялся по средствам построения гистограммы распределения и оценки симметричности распределения признаков, имеющих только положительное значение. Вид распределения признака в генеральной совокупности был установлен

по выборке. Описание параметров, отвечающих нормальному распределению, осуществлялось посредством отражения среднего значения и среднего квадратического отклонения ($M \pm SD$). Описание параметров, имеющих отличное от нормального распределения, проводилось с использованием: медианы – значение, справа и слева от которого на оси значений признака располагаются равные количества значений признака данной выборки. Меры рассеяния отражены по средствам интерквартильного размаха – значения 25-го и 75-го процентилей [$Me (Q25-Q75)$]. Качественные признаки представлены в виде абсолютных чисел (n) и долей (%). При нормальном и альтернативном от нормального виде распределения для статистической оценки применялись непараметрические методы статистического анализа. Для сопоставления двух групп по нескольким количественным признакам, которые не являются нормально распределенными использовался U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 -квадрат. Связь двух количественных признаков или количественного и качественного порядкового признака анализировалась с применением непараметрического метода Спирмена. Проводилась оценка меры линейной связи между количественными или количественным и качественным порядковым признаком (R). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использован параметр относительного риска (ОР) с расчетом границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Результаты расценивались как статистически значимые при значении $p \leq 0,05$.

Результаты

Беременные с ХБП, включенные в исследование, были разделены на группы: первую составили 76 (50,7%) пациенток с неосложненным течением беременности, вторую – 74 (49,3%) с плацента-ассоциированными осложнениями: 55 (74,3%) – с изолированно протекавшими ПЭ и ФПН и 19 (25,7%) – с ПЭ, ФПН и ОПП.

До наступления беременности пациентки, развившие плацента-ассоциированные осложнения, имели более тяжелое течение ХБП, по сравнению с теми, у кого эти осложнения не были диагностированы: у них чаще регистрировались артериальная гипертензия, нефритический и нефротический синдромы и реже мочевого синдром. Анализ функции почек в третьем триместре показал, что в группе беременных с плацента-ассоциированными осложнениями она была значимо хуже, чем в группе беременных без осложнений – половина беременных, развивших плацента-ассоциированных осложнений, имели ХБП С3. Максимальные изменения со стороны функции почек зарегистрированы у беременных с тяжелым течением плацента-ассоциирован-

Таблица 1 | Table 1

Клинико-лабораторная характеристика беременных с плацента-ассоциированными осложнениями и неосложненным течением беременности
Clinical and laboratory characteristics of pregnant women with placenta-associated complications and uncomplicated pregnancy

Параметр	Беременные с ХБП С1-С3 (n=150)			
	Без осложнений (n=76)	С плацента-ассоциированными осложнениями		
		Все (n=74)	ПЭ+ФПН (n=55)	ПЭ+ФПН+ОПП (n=19)
Характеристика ХБП в догестационном периоде, n (%)				
Артериальная гипертензия	16 (21,1)	48 (64,9)*	37 (67,3)	11 (57,9)
Мочевой синдром	52 (68,4)	21 (28,4)*	19 (34,5)	3 (15,7)
Нефритический синдром	16 (21,1)	32 (44,6)*	21 (38,2)	11 (57,9)
Нефротический синдром	8 (10,5)	20 (27,0)*	15 (27,3)	5 (26,4)
Стадии ХБП (на момент включения в исследование), n (%)				
ХБП 1 ст.	39 (51,3)	19 (25,7)*	18 (32,7)	1 (5,3)**
ХБП 2 ст.	28 (36,8)	17 (23,0)*	15 (27,3)	2 (10,5)
ХБП 3 ст.	9 (11,9)	38 (51,3)*	22 (40,0)	16 (84,2)**
Функция почек (третий триместр), [Ме (Q1-Q3)]				
СКФ, мл/мин	97 (81;116)	63 (41;89)*	75 (51; 101)	49 (37; 66)**
Креатинин, мкмоль/л	72 (62; 83)	103 (77; 148)*	89 (69; 124)	127 (98; 159)**
Мочевина, ммоль/л	3,3 (2,6; 4,1)	5,2 (3,8;7,6)*	4,5 (3,5; 6,5)	6,8 (4,6; 10,4)**
Суточная протеинурия, г	0,2 (0,1; 0,5)	1,1 (0,3;4,0)*	0,6 (0,2; 4,3)	1,4 (0,5; 3,0)
Срок беременности (родов), нед. [Ме (Q1-Q3)]	38 (37;39)	37 (33;38)*	37 (34; 38)	35 (32; 37)**

Примечание. ПЭ – преэклампсия/preeclampsia (PE); ФПН – фетоплацентарная недостаточность/fetoplacental insufficiency (FPI); ОПП – острое повреждение почек/acute kidney injury (AKI);

* – различия статистически значимы между группами без и с плацента-ассоциированными осложнениями; ** – различия статистически значимы между группами ПЭ+ФПН и ПЭ+ФПН+ОПП

* – statistical significances of differences between groups without and with placenta-associated complications; ** – statistical significances of differences between groups PE+FPI and PE+FPI+AKI

ных осложнений (ПЭ+ФПН+ОПП) – практически все они были с ХБП С3. Беременных с плацента-ассоциированными осложнениями также имели меньший срок беременности, особенно пациентки с ПЭ+ФПН+ОПП (табл. 1).

Частота плацента-ассоциированных осложнений была сопоставимой у пациенток с ХБП С1-С2 и существенно возрастала у женщин с ХБП С3 ($p<0,001$) (рис. 1). Частота изолированно протекавших ПЭ и ФПН оказалась практически одинаковой у всех

женщин, в то время как развитие ОПП преобладало у женщин с ХБП С3 ($p<0,001$).

При анализе встречаемости плацента-ассоциированных осложнений у беременных, включенных в исследование, установлена высокая вероятность их развития у женщин, страдающих ХБП, и особенно у пациенток с ХБП С3. В последнем случае регистрировался максимально высокий риск развития тяжелого течения плацента-ассоциированных осложнений – ПЭ+ФПН+ОПП (табл. 2).

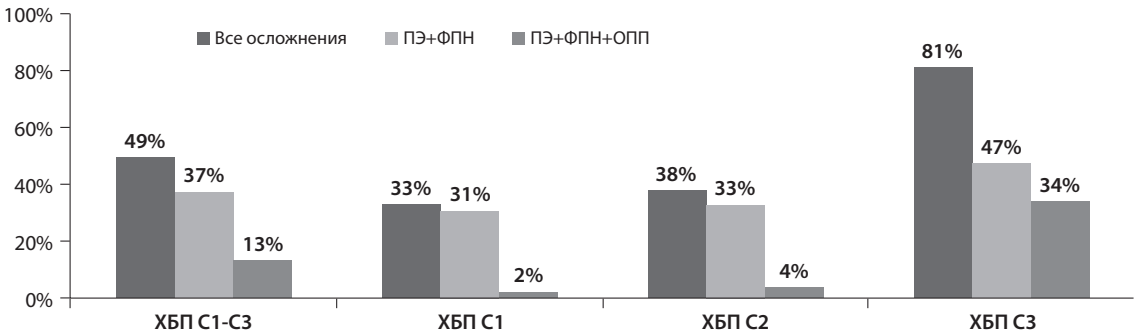


Рис. 1. Частота плацента-ассоциированных осложнений у женщин с ХБП С1-С3

Fig. 1. Frequency of placenta-associated complications in women with CKD G1-G3

Таблица 2 | Table 2

Относительный риск развития плацента-ассоциированных осложнений беременности у пациенток с ХБП
Relative risk of placenta-associated pregnancy complications in patients with CKD

Влияние ХБП на развитие плацента-ассоциированных осложнений беременности				
Осложнения беременности	Беременные без ХБП (n=20)	Беременные с ХБП С1-С3 (n=150)	Относительный риск [95% ДИ]	p
Плацента-ассоциированные осложнения, n (%)	0	76 (50,7%)	10,1 [1,5; 68,9]	<0,01
Влияние тяжести ХБП на развитие плацента-ассоциированных осложнений беременности				
Осложнения беременности	Беременные ХБП С1-С2 (n=103)	Беременные с ХБП С3 (n=47)	Относительный риск [95% ДИ]	p
Плацента-ассоциированные осложнения, n (%)	36 (34,9%)	38 (80,9%)	2,3 [1,7; 3,1]	p<0,05
Плацента-ассоциированные осложнения без ОПП, n (%)	33 (60%)	22 (40%)	1,5 [0,9; 2,1]	p>0,05
Плацента-ассоциированные осложнения + ОПП, n (%)	3 (2,9%)	16 (34,0%)	11,7 [3,6; 38,2]	p<0,01

Примечание. ОПП – острое повреждение почек/acute kidney injury (AKI); ДИ – доверительный интервал

Таблица 3 | Table 3

Состояние системы гемостаза у беременных с ХБП С1-С2 и плацента-ассоциированными осложнениями
The state of the hemostasis system in pregnant women with CKD G1-G2 and placenta-associated complications

Параметр	Беременные без ХБП (n=20)	Беременные с ХБП С1-С2 (n=103)			p ₁	p ₂
		Без осложнений (n=67)	С ПЭ+ФПН (n=33)	С ПЭ+ФПН+ОПП (n=3)		
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	181 (148,5; 209)	204 (176; 278)	234 (203; 280)	211; 240; 134	0,00001	0,01
Тромбоцит	0,11 (0,09; 0,12)	0,13 (0,11; 0,15)	0,13 (0,10; 0,17)	0,08; 0,14; 0,13	0,0016	0,94
Средний объем тромбоцита, fl	6,1 (5,1; 7,5)	5,9 (5,3; 6,9)	5,9 (5,0; 6,9)	4,5; 4,6; 5,5	0,76	0,81
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	17,6 (17,4; 18,1)	17,8 (17,4; 18,1)	17,6 (17,1; 18,0)	18,5; 17,0; 17,6	0,72	0,03
Агрегация тромбоцитов с индуктором:						
– аденозиндифосфатом, %	58 (56; 62)	58 (54; 61)	58 (54; 63)	58; 59; 57	0,36	0,65
– коллагеном, %	55 (56; 62)	54 (49; 58)	56 (49; 58)	55; 49; 22	0,3	0,53
– ристомидин, %	52 (51; 55)	52 (50; 57)	53 (49; 57)	54; 50; 34	0,9	0,86
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,3 (7,1; 8,0)	7,3 (5,9; 9,5)	8,1 (6,1; 10,7)	7,4; 3,8; 11,6	0,94	0,43
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек.	28,5 (27,5; 30,5)	29,0 (26,6; 31,6)	28,4 (26,2; 31,3)	29,4; 23,9; 27,4	0,59	0,44
Протромбин, %	103,6 (92,5; 112,8)	98,6 (89,7; 105,4)	99,8 (93,7; 108,7)	113,8; 99,4; 100,2	0,08	0,03
Фибриноген, г/л	4,3 (3,6; 4,7)	4,4 (3,7; 5,1)	4,4 (4,0; 5,0)	4,5; 4,5; 5,0	0,38	0,66
Д-димер, нг/мл	760 (543; 1140)	686 (434; 1181)	690 (530; 1055)	1000; 912; 1200	0,79	0,58
Международное нормализованное отношение, ед.	1,0 (0,96; 1,01)	1,0 (0,95; 1,04)	0,96 (0,92; 1,02)	0,87; 0,96; 0,97	0,59	0,01

Примечание. ПЭ – преэклампсия/preeclampsia (PE); ФПН – фетоплацентарная недостаточность/fetoplacental insufficiency (FPI); ОПП – острое повреждение почек/acute kidney injury (AKI)

p₁ – различия между параметрами у беременных без ХБП и у беременных с ХБП С1-С2 без осложнений; p₂ – различия между параметрами у беременных с ХБП С1-С2 без осложнений и беременных с ХБП С1-С2 и ПЭ+ФПН

p₁ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women without CKD and in pregnant women with CKD G1-G2 and without complications; p₂ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G1-G2 and without complications and in pregnant women with CKD G1-G2 and PE+FPI

Мы сопоставили встречаемость плацента-ассоциированных осложнений с и без ОПП у беременных с гломерулопатиями (хронический гломерулонефрит, волчаночный нефрит, диабетическая нефропатия, ишемическая нефропатия) и негломерулярной патологией (аномалия развития мочевы-

водящих путей, поликистоз почек, мочекаменная болезнь, хронический интерстициальный нефрит) (рис. 2). Оба осложнения, независимо от характера почечного заболевания, одинаково часто встречались у беременных с ХБП в каждой группе (p>0,05).

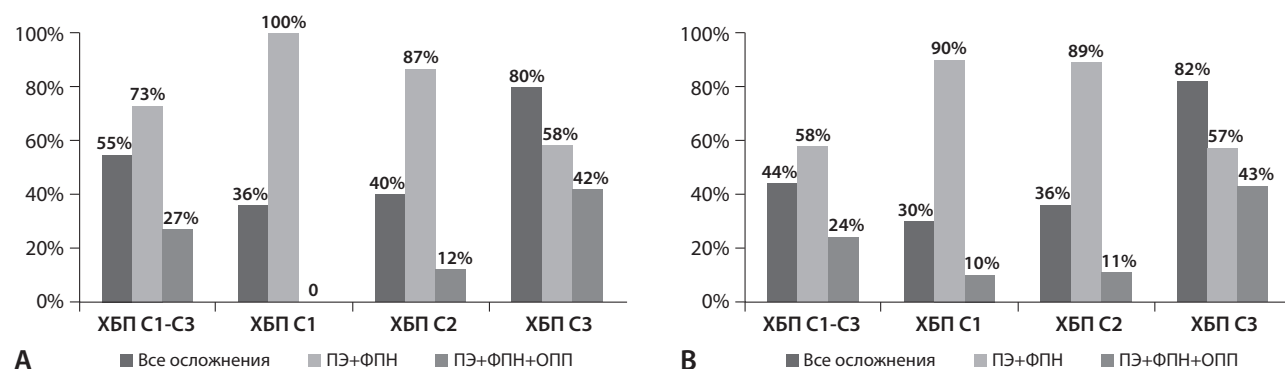


Рис. 2. Частота плацента-ассоциированных осложнений у беременных с гломерулярной (**А**) и негломерулярной (**В**) почечной патологией
Fig. 2. Frequency of placenta-associated complications in women with glomerular (**A**) and non-glomerular (**B**) renal pathology

Показатели материнской системы гемостаза у пациенток с ХБП С1-С3 и осложненным течением беременности представлены в таблицах 3 и 4. Учитывая сопоставимую частоту изолированно проте-

кающих плацента-ассоциированных осложнений и плацента-ассоциированных осложнений в сочетании с ОПП у беременных с ХБП С1-С2, мы объединили их в одну группу.

Таблица 4 | Table 4

Состояние системы гемостаза у беременных с ХБП С3 и плацента-ассоциированными осложнениями

The state of the hemostasis system in pregnant women with CKD G3 and placenta-associated complications

Параметр	Беременные без ХБП (n=20)	Беременные с ХБП С3 (n=47)			p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
		Без осложнений (n=9)	С ПЭ+ФПН (n=22)	С ПЭ+ФПН+ОПП (n=16)				
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	181 (148,5; 209)	193 (175; 221)	227 (198; 260)	218 (187; 289)	0,11	0,01	0,11	0,75
Тромбокрит	0,11 (0,09; 0,12)	0,12 (0,105; 0,13)	0,12 (0,09; 0,15)	0,13 (0,12; 0,14)	0,12	0,94	0,12	0,75
Средний объем тромбоцита, фл	6,1 (5,1; 7,5)	6,0 (5,3; 6,6)	5,6 (4,8; 6,1)	5,5 (4,4; 7,1)	0,74	0,81	0,59	0,1
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	17,6 (17,4; 18,1)	17,8 (17,4; 18,2)	17,3 (17,1; 18,1)	17,5 (17; 18,1)	0,33	0,02	0,24	0,82
Агрегация тромбоцитов с индуктором:*								
– аденозиндифосфатом, %	58 (56; 62)	55 (28; 62)	52 (47; 58)	60 (53; 61)	0,11	0,65	0,53	0,17
– коллагеном, %	55 (56; 62)	50 (41; 55)	54 (46; 56)	57 (53; 65)	0,02	0,53	0,13	0,31
– ристомидин, %	52 (51; 55)	56 (49; 63)	53 (49; 55)	56 (51; 60)	0,51	0,86	1,0	0,18
Гомоцистеин, мкмоль/л*	7,3 (7,1; 8,0)	8,4 (7,9; 13,7)	10,8 (8,2; 12,9)	6,7 (5,8; 7,8)	0,07	0,04	0,61	0,003
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек.*	28,5 (27,5; 30,5)	29,6 (27,8; 32,1)	28,2 (26,7; 31,4)	28,1 (26,8; 30,7)	0,23	0,44	0,03	0,9
Протромбин, %	103,6 (92,5; 112,8)	98,6 (98,7; 117,2)	100,2 (92,8; 107,2)	101,9 (82,6; 113,8)	0,40	0,03	0,78	1,0
Фибриноген, г/л	4,3 (3,65; 4,68)	5,7 (5,4; 6,2)	4,7 (4,2; 5,9)	4,7 (4,3; 5,2)	0,001	0,66	0,04	0,8
Д-димер, нг/мл*	760 (543; 1140)	1552 (880; 2569)	3506 (2794; 4709)	1300 (1220; 1410)	0,26	0,58	0,77	0,004
Международное нормализованное отношение, ед.	0,1 (0,96; 1,01)	1,0 (0,95; 1,03)	0,98 (0,93; 1,01)	0,96 (0,89; 1,0)	0,45	0,01	0,17	0,12

Примечание. ПЭ – преэклампсия/preeclampsia (PE); ФПН – фетоплацентарная недостаточность/fetoplacental insufficiency (FPI); ОПП – острое повреждение почек/acute kidney injury (AKI)

p₁ – различия между параметрами у беременных без ХБП и беременных с ХБП С3 без осложнений; p₂ – различия между параметрами у беременных с ХБП С3 без осложнений и у беременных с ХБП С3 и ПЭ+ФПН; p₃ – различия между параметрами у беременных с ХБП С3 без осложнений и у беременных с ХБП С3 и ПЭ+ФПН+ОПП; p₄ – различия между параметрами у беременных с ХБП С3 и ПЭ+ФПН и у беременных с ХБП С3 и ПЭ+ФПН+ОПП;

p₁ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women without CKD and in pregnant women with CKD G3 and without complications; p₂ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G3 and without complications and in pregnant women with CKD G3 and PE+FPI; p₃ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G3 and without complications and in pregnant women with CKD G3 and PE+FPI+AKI; p₄ – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G3 and PE+FPI and in pregnant women with CKD G3 and PE+FPI+AKI

* нормативные значения показателей в III триместре: агрегация тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфатом 60-90%; агрегация тромбоцитов с индуктором коллагеном 50-80%; агрегация тромбоцитов с индуктором ристомидином 50-80%; Д-димер <644 нг/мл; активированное частичное тромбопластиновое время 28-38 сек.; гомоцистеин 6,0-12,5 мкмоль/л.

У женщин с ХБП регистрировались отдельные отклонения в системе гемостаза как в группе без осложнений, так и в группе с плацента-ассоциированными осложнениями. Большинство параметров материнской системы гемостаза у женщин с ХБП С1-С2 и неосложненным течением беременности были такими же, как и у беременных без ХБП. Исключение составили количество тромбоцитов, уровень которых нарастал без изменения их функциональной активности. Развитие плацента-ассоциированных осложнений приводило к дальнейшему нарастанию количества тромбоцитов и противоположному сдвигу со стороны протромбина и международного нормализованного отношения (МНО) – увеличению первого и снижению второго. Регистрировалась четкая тенденция к нарастанию уровня гомоцистеина без достижения статистической значимости показателей. Женщины, развившие ОПП, демонстрировали различные отклонения в системе гемостаза: у двух отмечено снижение количества тромбоцитов и их среднего объема, а также увеличение концентрации Д-димера.

Нарушения в системе гемостаза у пациенток с ХБП С3 были выражены в большей степени, хотя многие параметры не достигли статистической значимости. В группе беременных без осложнений, также как и в аналогичной группе женщин с ХБП С1-С2, регистрировалось увеличение количества тромбоцитов без изменения их агрегационной активности. Определялось удвоение сывороточного уровня Д-димера и некоторое увеличение сывороточной концентрации гомоцистеина. У женщин с осложненным ПЭ и ФПН течением беременности наблюдалось дальнейшее нарастание количества тромбоцитов без изменения их функциональной активности. В плазменном звене гемостаза определялось некоторое увеличение протромбина и снижение МНО, а также удвоение по отношению к беременным без осложнений сывороточной кон-

центрации Д-димера. Сывороточная концентрация гомоцистеина составила 148% по отношению к беременным без ХБП и 129% по отношению к пациенткам с ХБП и неосложненным течением беременности. В группе беременных с ПЭ, ФПН и ОПП регистрировалась тенденция к снижению количества тромбоцитов крови, а также сывороточных уровней Д-димера и гомоцистеина. В целом, нарушения в материнской системе гемостаза у наблюдаемых нами пациенток были не столь выражены, не все параметры достигали статистической значимости вследствие и малого числа наблюдений, и проведения антикоагулянтно-агрегационной терапии, и развития ОПП преимущественно 1 ст.

Анализ влияния антикоагулянтной и антиагрегантной терапии на исходы беременности у пациенток с ХБП С1-3 показал, что пациентки с неосложненным течением беременности получали монотерапию ацетилсалициловой кислотой или комбинированную терапию с антикоагулянтом, начиная со II триместра (96%). В группе женщин, имевших осложненное течение беременности, такую терапию получали только 84%.

Функция почек у женщин с ХБП С1-С2 и плацента-ассоциированными осложнениями не претерпела изменений, в то время как у женщин с ХБП С3 была значимо хуже (табл. 5).

Регистрировался более низкий, но не достигавший статистической значимости, уровень креатинина крови у пациенток с ХБП С3, развивших плацента-ассоциированные осложнения и ОПП, чем у беременных с изолированным течением этих осложнений. Полученный результат обусловлен, скорее всего, состоянием гемодилюции, что подтверждалось наличием у них более низкого показателя гематокрита: 26% (22; 28), против 28% (25; 32), $p=0,048$.

Корреляционный анализ параметров материнской системы гемостаза с сывороточной концен-

Таблица 5 | Table 5

Функциональное состояние почек у беременных с ХБП С1-С3 и плацента-ассоциированными осложнениями

Renal functional state in pregnant women with CKD G1-G3 and placenta-associated complications

	Беременные с ХБП С1-С2 (n=103)			Беременные с ХБП С3 (n=47)			p_1	p_2	p_3
	Без осложнений (n=67)	С ПЭ+ФПН (n=33)	p_1	Без осложнений (n=9)	С ПЭ+ФПН (n=22)	С ПЭ+ФПН+ОПП (n=16)			
Креатинин, мкмоль/л	71 (60; 77)	72 (62; 85)	0,08	113 (107; 120)	142 (114; 165)	129 (111; 171)	0,001	0,51	<0,001
Мочевина, ммоль/л	3,2 (2,5; 3,8)	3,9 (3,1; 4,5)	<0,001	6,6 (4,5; 7,6)	7,2 (5,7; 8,6)	8,1 (5,3; 11)	0,21	1,0	<0,001
Суточная протеинурия, г	0,2 (0,1; 1,3)	0,3 (0,1; 1,3)	0,07	0,4 (0,2; 1,5)	3,1 (1,5; 6,2)	1,6 (0,5; 3,4)	0,001	0,04	<0,001

Примечание. ПЭ – преэклампсия/preeclampsia (PE); ФПН – фетоплацентарная недостаточность/fetoplacental insufficiency (FPI); ОПП – острое повреждение почек/acute kidney injury (AKI);

p_1 – различия между параметрами у беременных с ХБП С1-С2 и ХБП С3 без осложнений и беременных с ПЭ+ФПН; p_2 – различия между параметрами у беременных с ХБП С3 с ПЭ+ФПН и беременными с ПЭ+ФПН+ОПП; p_3 – различия между параметрами у беременных с ХБП С1-С2 и ПЭ+ФПН и ХБП С3 и ПЭ+ФПН
 p_1 – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G1-G2 and CKD G3 without complications and pregnant women with PE+FPI; p_2 – statistical significances of differences of pregnant women with CKD G3 and PE+FPI and pregnant women with PE+FPI+AKI; p_3 – statistical significances of differences between parameters of pregnant women with CKD G1-G2 and PE+FPI and CKD G3 and PE+FPI

Таблица 6 | Table 6

Корреляция параметров гемостаза с функцией почек у беременных с плацента-ассоциированными осложнениями в третьем триместре

Correlation of hemostasis parameters with renal function in pregnant women with placenta-associated complications in the third trimester

Параметр	Креатинин		Суточная протеинурия	
	R	p	R	p
Количество тромбоцитов	-0,141	0,046	0,134	0,135
Тромбокрит	-0,212	0,007	0,024	0,809
Средний объем тромбоцита	-0,258	0,001	-0,028	0,779
Ширина распределения тромбоцитов по объему	-0,03	0,662	0,018	0,857
Агрегация тромбоцитов с индуктором аденозиндифосфат	-0,017	0,890	-0,008	0,959
Агрегация тромбоцитов с индуктором коллагеном	0,118	0,332	0,191	0,208
Агрегация тромбоцитов с индуктором ристомиином	0,262	0,043	0,137	0,448
Активированное частичное тромбопластиновое время	-0,002	0,974	-0,062	0,527
Протромбин	0,058	0,422	0,069	0,469
Международное нормализованное отношение	0,025	0,771	-0,030	0,786
Фибриноген	0,152	0,048	0,285	0,005
Д-димер	0,244	0,194	0,586	0,007
Гомоцистеин	0,141	0,243	0,171	0,259

трацией креатинина и суточной протеинурией у беременных с плацента-ассоциированными осложнениями в третьем триместре выявил наличие следующих взаимосвязей (табл. 6). Количество тромбоцитов, тромбокрит и средний объем тромбоцита имели обратную зависимость с уровнем креатинина крови; агрегация тромбоцитов с индуктором ристомиином и содержание фибриногена – прямую зависимость. Суточная протеинурия была напрямую связана с уровнем фибриногена и Д-димера.

Обсуждение

В 2008 г. Vikse B.E. и соавт. [26] сообщили о наличии связи между ПЭ и ХБП, установив высокий относительный риск последующего развития терминальной почечной недостаточности у женщин, перенесших ПЭ. Опубликованные позже систематические обзоры и мета-анализы подтвердили существование такой связи [27, 28]. Представленные данные созвучны имеющимся – женщины с ХБП составляют группу высокого риска осложненного течения беременности. До половины таких женщин переносят ПЭ, протекающую чаще в сочетании с ФПН, реже с ОПП [5, 6, 8]. В нашем исследовании относительный риск развития плацента-ассоциированных осложнений при наличии заболевания почек возрастал в 10 раз по сравнению с женщинами без почечной патологии. Подобные результаты получены и другими исследователями [29]. Прогрессирование ХБП связано с повышением риска осложненного течения беременности – наибольшую угрозу имеют беременные с СКФ менее 60 мл/мин. В наблюдаемой группе беременных определялась четкая зависимость развития плацента-ассоциированных осложнений от функции

почек – у трети пациенток с ХБП С1-С2 и у 81% – с ХБП С3.

Существование связи между этиологией ХБП и предрасположенностью к плацента-ассоциированным осложнениям беременности дискутируется. Согласно нашему исследованию, подобная зависимость отсутствовала – частота плацента-ассоциированных осложнений была сопоставимой при гломерулярной и негломерулярной патологии. Такие же результаты опубликовали и другие авторы [4, 6, 30]. Наряду с этим, представлены и противоположные данные – более высокая частота плацента-ассоциированных осложнений диагностирована у женщин с врожденными аномалиями развития мочевыводящих путей, ишемической нефропатией, а также при всё чаще встречающемся сочетании ХБП и артериальной гипертензии [4, 7, 31].

В исследованиях последних лет обсуждаются изменения в материнской системе гемостаза в качестве вероятной причины высокого риска развития ПЭ у беременных с ХБП. Известно, что и физиологическое течение беременности и ХБП характеризуются формированием состояния гиперкоагуляции. Полученные нами данные подтверждают сказанное. У беременных с ХБП С1-С3 в сравнении с беременными без ХБП регистрировались те или иные изменения со стороны всех звеньев материнской системы гемостаза, отражающие состояние гиперкоагуляции крови: активация тромбоцитарного звена гемостаза, нарастание уровня гомоцистеина, принимающего участие в возникновении эндотелиальной дисфункции, увеличение сывороточной концентрации фибриногена. Эти отклонения в большей степени наблюдались у пациенток с ХБП С3, что в некоторой степени может объяснить у них высокую склонность к развитию плацента-ассоциированных осложнений.

Можно предполагать, что совокупный протромботический потенциал у беременных с ХБП принимает участие в развитии ишемии и гипоксии плаценты с последующим высвобождением различных плацентарных факторов; последние, попадая в материнский кровоток, способствуют системной воспалительной реакции и системной эндотелиальной дисфункции [18]. Наличие хронической маточно-плацентарной ишемии, тяжесть которой нарастала при прогрессировании ХБП, получило подтверждение при морфологическом исследовании плацент у родивших женщин с ХБП С1-С4 [32]. Авторы показали, что по мере прогрессирования ХБП регистрируется стойкая тенденция к уменьшению количества капилляров до нескольких единиц в ворсине, а также сужение их просвета до полного отсутствия в некоторых ворсинах; площадь суммарного сечения капилляров в ворсинах плаценты у пациенток с ХБП по сравнению с практически здоровыми женщинами была в несколько раз меньше.

Нарушения в материнской системе гемостаза у женщин с ХБП, характеризующиеся состоянием гиперкоагуляции, не только предрасполагают к развитию ПЭ, но и усугубляются на фоне её течения. Установлено, что ПЭ сопровождается дальнейшей активацией тромбоцитарного звена, усилением эндотелиальной дисфункции, нарастанием гиперфибриногенемии и уровнем Д-димера, укорочением АЧТВ, что регистрировалось в настоящем исследовании и в исследованиях других авторов [17, 18]. Ассоциативная связь параметров системы гемостаза с функцией почек при развитии плацента-ассоциированных осложнений подтверждалась результатами корреляционного анализа.

Развитие тяжелой ПЭ часто сопровождается присоединением ОПП, существенно ухудшающим исход беременности и родов. В последние десятилетия регистрируется увеличение частоты данного осложнения вследствие различных причин, в том числе пролонгирования беременности у женщин с ХБП. Так, в США показатель частоты ОПП составил 0,04% в 2006 г. и 0,12% в 2015 г. [33]. В нашем наблюдении у 26% пациенток с ХБП регистрировалось тяжелое течение ПЭ с развитием ОПП. Очень близкий показатель (20%) установлен и в исследовании Козловской Н.А. и соавт. [6]. Прослеживалась четкая зависимость развития ОПП от стадии ХБП: его частота была на порядок выше у пациенток с ХБП С3 – 84,2%, против 5,3% и 10,5% у пациенток с ХБП С1 и ХБП С2 соответственно.

Нельзя исключить наличие связи между развитием ОПП и прогрессированием нарушений в материнской системе гемостаза на фоне ПЭ, хотя полученные в ходе исследования результаты оказались не очень убедительными; у наших пациенток регистрировалась фрагментарная гемокоагуляционная сдвиги – тенденция к снижению тромбоцитов, повышению фибриногена и укорочению

активированного частичного тромбопластинового времени.

Подходы к диагностике ПЭ в клинических рекомендациях Российской Федерации (РФ) и Международном сообществе по изучению гипертензивных расстройств (ISSHP) [22, 34] разнятся: в РФ для постановки диагноза ПЭ обязательным остается наличие протеинурии, тогда как в рекомендациях ISSHP этого не требуется, поскольку по данным исследований, протеинурия выявляется не более чем в 75% случаев, подтверждая нарастающую частоту атипичных форм ПЭ [35]. Следует отметить, что в последнем пересмотре рекомендаций РФ по ПЭ и гипертензивным расстройствам беременности упоминается, что при наличии симптомов тяжелой ПЭ (тяжелая АГ в сочетании с признаками органного поражения (тромбоцитопения, церебральная, почечная или печеночная патология) "выраженная ПУ" не обязательна для постановки данного диагноза [22], что также нашло отражение в нашем исследовании у пациенток, развивших плацента-ассоциированные осложнения с присоединением ОПП. Диагностика "наложенной" ПЭ является важной задачей для акушерской нефрологии особенно у пациенток, имеющих исходную ХБП в сочетании с артериальной гипертензией и протеинурией, поскольку общий клинический фенотип прогрессирования нефрологического заболевания в виде гипертензии, протеинурии, нарушения почечной функции, усложняет диагностику присоединившейся ПЭ у женщин с ХБП. Дополнительными признаками, свидетельствующими в пользу ПЭ, в нашем исследовании считались ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии и прогрессивный рост биохимического маркера преэклампсии – ангиогенного коэффициента sFlt1/PlGF.

В последние годы также получены интересные данные в отношении тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с тяжелым течением ПЭ. Установлено, что развитие данного осложнения сопровождается тромбоцитопенией вследствие существенного уменьшения продолжительности жизни клеток и одновременной склонностью к увеличению размеров тромбоцитов [36, 37]. Повышенная агрегация и адгезия форменных элементов к измененному сосудистому эндотелию и сдвиги в плазменном гемостазе обуславливают нарушение внутрисосудистого гемостаза с образованием тромбоцитарно-фибриновых микротромбов и формированием тромботической микроангиопатии почек [19].

Обращает внимание, что нарушения в материнской системе гемостаза у наблюдаемых пациенток регистрировались на фоне проведения профилактического антиагрегантного и антикоагулянтного лечения. Допустимо, что при отсутствии такового эти нарушения были бы еще более выраженными. Другой момент – несмотря на антиагрегантную и ан-

тикоагулянтную профилактику развития плацента-ассоциированных осложнений, у половины пациенток с ХБП они были диагностированы. Полученный результат свидетельствует, во-первых, о сложном генезе плацента-ассоциированных осложнений, в котором принимают участие и другие механизмы, помимо состояния гиперкоагуляции крови, во-вторых, возможно, о недостаточном объеме проводимой антиагрегантной и антикоагулянтной профилактики. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят получить новую информацию, которая может быть использована для оптимизации схемы антиагрегантной и антикоагулянтной профилактики развития плацента-ассоциированных осложнений у пациенток с ХБП.

Женщины с ХБП имеют не только высокую предрасположенность к осложненному течению беременности. Доказано, что перенесенные плацента-ассоциированные осложнения, независимо от первичного почечного заболевания, приводят к серьезным прогностическим последствиям в отношении функции почек. Так, данные систематического обзора и мета-анализа, оценивающие влияние осложнений беременности на функцию почек, показали, что относительный риск терминальной ХБП возрастает в 4,9 раза у женщин, перенесших ПЭ, и – в 3,6 раза у женщин с гестационной артериальной гипертензией [7, 31]. Недавно опубликованное ретроспективное исследование подтвердило существование тесной связи между перенесенной ПЭ и долгосрочной функцией почек или развитием терминальной почечной недостаточности у женщин с ХБП [38]. Авторы наблюдали группу беременных с ХБП и ПЭ и группу беременных с ХБП без ПЭ (по 103 пациентки в каждой группе) в течение от одного года до 14 лет. У пациенток с ХБП и развившейся ПЭ при сравнении с пациентками ХБП и неосложненным течением беременности отмечено значимое уменьшение СКФ и более быстрый темп снижения данного показателя, зарегистрированные в первый месяц после родов или до конца наблюдения: СКФ снизилась на 17,4% против 10,1%, соответственно. Очень вероятно, что расстройства гемостаза

в период осложненного течения беременности у пациенток с ХБП не в полной мере компенсируются в послеродовом периоде и играют определенную роль в прогрессировании ХБП.

Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются: (а) выполнение исследования на базе одного центра в условиях реальной клинической практики; (б) включение в исследование лимитированного числа женщин с ХБП, особенно со сниженной функцией почек.

Заключение

Женщины с ХБП имеют высокий риск развития плацента-ассоциированных осложнений беременности, в 10 раз превышающий таковой у женщин без почечной патологии. Частота этих осложнений оказалась сопоставимой при гломерулярной и негломерулярной патологии, но возрастала при снижении функции почек, составляя 34,9% при ХБП С1-С2, против 80,9% при ХБП С3 (ОР 2,395% ДИ 1,7; 3,1).

Определенная роль в генезе плацента-ассоциированных осложнений принадлежит индуцируемому как самой беременностью, так и ХБП сдвигам в материнской системе гемостаза, выражающимся в формировании состояния гиперкоагуляции. Характерны активация тромбоцитарного звена гемостаза, отклонения в сосудистом звене гемостаза, обусловленные накоплением гомоцистеина, а также в плазменном звене гемостаза за счет увеличения концентрации фибриногена и уровня Д-димера. У 26% беременных с ХБП, в основном с ХБП С3 и плацента-ассоциированными осложнениями, развивалась ОПП, вероятно, обусловленная тяжелым течением этих осложнений и прогрессированием нарушений в материнской системе гемостаза. Применение ацетилсалициловой кислоты в монотерапии или с профилактическими дозами низкомолекулярного гепарина со второго триместра беременности позволяет улучшить исходы беременности у пациенток с ХБП С1-3.

Исследование одобрено локальным независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, протокол №9 от 27.05.2021 г.

The study was approved by the local independent ethical committee in Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), protocol №9 of 05/27/2021.

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:

ШЕВ – сбор, анализ и интерпретация данных, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание исходного текста рукописи. ВОН – разработка концепции и дизайна научной работы, научная консультация, написание и окончательное редактирование текста рукописи. НИГ – руководство/координация исследования, консультирование по отдельным вопросам в рамках исследования, редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

SEV – data collection, analysis and interpretation, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, writing of the manuscript text. VON – development of the concept and design of scientific work, scientific consultation, writing and editing of the manuscript text. NIG – guiding/coordinating the study, advising on individual issues within the study, editing the text of the manuscript.

Информация об авторах:

Елена Владимировна Шестеро – врач-нефролог клинко-диагностического центра ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: shestero.doc@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2985-7829>

Ольга Николаевна Ветчинникова – д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации почки ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

Ирина Георгиевна Никольская – д-р мед. наук, ученый секретарь, акушер-гинеколог ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского. E-mail: nikolskaya.55@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>

Author's information:

Elena Shestero, e-mail: shestero.doc@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2985-7829>

Olga Vetchinnikova, e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

Irina Nikol'skaya, e-mail: nikolskaya.55@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>

Список литературы

1. Piccoli G.B., Zakharova E., Attini R. *et al.* Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Different CKD Stages and Phases. *J. Clin. Med.* 2018;7(11):415. DOI: 10.3390/jcm7110415.
2. Webster P., Lightstone L., McKay D.B. *et al.* Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney International.* 2017;91(5):1047-1056. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.045.
3. Bello A.K., Levin A., Lunnay M. *et al.* Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross-sectional survey. *BMJ.* 2019; 367:l5873. DOI: 10.1136/bmj.l5873.
4. Al Khalaf S., Bodunde E., Maher G.M. *et al.* Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226:656-670. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.037.
5. Демьянова К.А., Козловская Н.А., Захарова Е.В. и соавт. Беременность при ХБП 4 стадии: серия наблюдений специализированного нефрологического центра. *Нефрология и диализ.* 2023; 25(2):284-293. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-2284-293.
- Demjanova K.A., Kozlovskaya N.L., Zakharova E.V. *et al.* Pregnancy in chronic kidney disease stage 4: a case series from a referral center. *Nephrology and Dialysis.* 2023;25(2):284-293. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-2-284-293.
6. Козловская Н.А., Алексеева М.В., Апресян С.В. и соавт. Особенности преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ.* 2024; 26(3):319-333. DOI: 10.28996/2618-9801-2024-3-319-333.
- Kozlovskaya N.L., Alekseeva M.V., Apreyan S.V. *et al.* Features of preeclampsia in patients with chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis.* 2024;26(3):319-333. DOI: 10.28996/2618-9801-2024-3-319-333.
7. Barrett P.M., McCarthy F.P., Evans M. *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of chronic kidney disease: A Swedish registry-based cohort study. *PLoS Med.* 2020;17(8):e1003255. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003255.
8. Khashan A. S., Evans M., Kublickas M. *et al.* Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. *PLOS Medicine* 2019;16(7):e1002875. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002875.
9. Wiles K., Chappell L. C., Lightstone L. *et al.* Updates in Diagnosis and Management of Preeclampsia in Women with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1371-1380. DOI: 10.2215/CJN.15121219.
10. Moghaddas S.H., Zununi V.S., Ardalan M. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2019;109:408-416. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.082.
11. Kattah A. *Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect.* *Curr Hypertens Rep* 2020;22(11):91. DOI: 10.1007/s11906-020-01099-1.
12. Jain N., Corken A.L., Kumar A. *et al.* Role of Platelets in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1551-1558. DOI: 10.1681/ASN.2020121806.
13. Abdelmaguid A., Roberts L.N., Tugores L. *et al.* Evaluation of novel coagulation and platelet function assays in patients with chronic kidney disease. *J Thromb Haemost* 2022; 20:845-856. DOI: 10.1111/jth.15653.
14. Baaten C.C.F.M.J., Sternkopf M., Henning T. *et al.* Platelet Function in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1583-1589. DOI: 10.1681/ASN.2020101440.
15. Cohen E., Margalit I., Shochat T. *et al.* The relationship between the concentration of plasma homocysteine and chronic kidney disease: a cross sectional study of a large cohort. *J Nephrol* 2019;32:783-789. DOI: 10.1007/s40620-019-00618-x.
16. Lutz J., Jurk K. Platelets in Advanced Chronic Kidney Disease: Two Sides of the Coin. *Semin Thromb Hemost*

2020;46:342-356. DOI: 10.1055/s-0040-1708841.

17. *Łisowska M., Pietrucha T., Sakowicz A.* Preeclampsia and Related Cardiovascular Risk: Common Genetic Background. *Curr Hypertens Rep* 2018;20(8):71. DOI: 10.1007/s11906-018-0869-8.

18. *Zeng L., Liao C.* Multivariate logistic regression analysis of preeclampsia in patients with pregnancy induced hypertension and the risk predictive value of monitoring platelet, coagulation function and thyroid hormone in pregnant women. *Am J Transl Res* 2022; 14:6805-6813.

19. *Lokki A.I., Heikkinen-Eloranta J.* Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation. *Human Immunol* 2021; 82:371-378. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.03.006.

20. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

21. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; 2(Suppl 1):1-138

22. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2021-2022-2023: клинические рекомендации. Доступно по ссылке: http://disuria.ru/_ld/10/1046_kr21O10O16MZ.pdf. Дата обращения: октябрь 2024.

Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodax i poslerodovom periode – 2021-2022-2023: klinicheskie rekomendacii. Available at: http://disuria.ru/_ld/10/1046_kr21O10O16MZ.pdf. Accessed October 2024. (In Russian)

23. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия – 2022-2023-2024: клинические рекомендации. Доступно по ссылке: http://disuria.ru/_ld/11/1153_kr22O22MZ.pdf. Дата обращения: октябрь 2024.

Venozny'e oslozhneniya vo vremya beremennosti i poslerodovom periode. Akusherskaya tromboemboliya – 2022-2023-2024: klinicheskie rekomendacii. Available at: http://disuria.ru/_ld/11/1153_kr22O22MZ.pdf. Accessed October 2024. (In Russian)

24. *Roberge S., Bujold E., Nicolaidis K.H.* Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(3):287-293. e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.

25. *Duley L., Meher S., Hunter K.E. et al.* Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub3

26. *Vikse B.E., Irgens L.M., Leivestad T. et al.* Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease *N Engl J Med.* 2008;359(8):800-809. DOI: 10.1056/NEJMoa0706790.

27. *Covella B., Vinturache A.E., Cabiddu G. et al.* A systematic review and meta-analysis indicates long-term risk of chronic and end-stage kidney disease after preeclampsia. *Kidney Int* 2019;96(3):711-727. DOI: 10.1016/j.kint.2019.03.033.

28. *Barrett P.M., McCarthy F.P., Kublickiene K. et al.* Adverse Pregnancy Outcomes and Long-term Maternal Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 2020;3:e1920964. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.20964.

29. *Reynolds M.L., Herrera C.A.* Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27(6):461-468. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.04.003.

30. *Attini R., Kooij I., Monterisino B. et al.* Reflux nephropathy and the risk of preeclampsia and of other adverse pregnancy-related outcomes: a systematic review and meta-analysis of case series and reports in the new millennium. *J Nephrol.* 2018;31(6):833-846. DOI: 10.1007/s40620-018-0515-1.

31. *Wiles K., Webster P., Seed P.T. et al.* The impact of chronic kidney disease Stages 3-5 on pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:2008-2017. DOI: 10.1093/ndt/gfaa247.

32. *Баранова И.В., Никольская И.Г., Котов Ю.Б. и соавт.* Плацента при хронической болезни почек у беременных. *Акушерство и гинекология* 2020;1:169-177. DOI: 10.18556/aig.2020.1.169-177.

Baranova I.V., Nikol'skaya I.G., Kotor Yu.B. i soavt. Placenta pri xronicheskoy bolezni pochek u beremenny'x. *Akusherstvo i ginekologiya* 2020;1:169-177. DOI: 10.18556/aig.2020.1.169-177.

33. *Taber-Hight E., Shab S.* Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020; 27: 455-460. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.06.002.

34. *Brown M.A., Laura M.A., Louise K.C., et al.* The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension.* 2018;13:291-310. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004

35. *Homer C.S., Brown M.A., Mangos G. et al.* Non-proteinuric preeclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J. Hypertens.* 2008;26(2):295-302. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f1a953

36. *Scully M., Neave L.* Etiology and outcomes: Thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2023; 7: 100084. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100084

37. *Sachan R., Patel M.L., Vandana et al.* Role of platelet count and mean platelet volume and red cell distribution width in the prediction of preeclampsia in early pregnancy. *J Family Med Prim Care* 2021;10(2). 838-843. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1528_20.

38. *Li Z., Chen S., Tan Y., Lv J., Zhao M., Qian C., He Y.* The effect of preeclampsia on long-term kidney function among pregnant women with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2024. DOI: 10.1093/ndt/gfae172

Дата получения статьи: 25.11.2024

Дата принятия к печати: 11.07.2025

Submitted: 25.11.2024

Accepted: 11.07.2025

Эффективность коррекции нарушений водного баланса с использованием данных мультимастотной биоимпедансной спектроскопии и векторного анализа биоимпеданса у пациентов на гемодиализе: рандомизированное клиническое исследование

К.А. Вишневский^{1,2}, Р.П. Герасимчук^{1,2}, Е.С. Дудаш³, О.В. Волкова³, Е.П. Турбасова³, Е.В. Фролова³

¹ СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»,
191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
191015, Санкт-Петербург, Кирочная, 41, Российская Федерация

³ СПбГБУЗ «Городская больница №15»,
198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4, Российская Федерация

Для цитирования: Вишневский К.А., Герасимчук Р.П., Дудаш Е.С. и соавт. Эффективность коррекции нарушений водного баланса с использованием данных мультимастотной биоимпедансной спектроскопии и векторного анализа биоимпеданса у пациентов на гемодиализе: рандомизированное клиническое исследование. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):295-306. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-295-306

The effectiveness of water balance correction disorders by multi-frequency bioimpedance spectroscopy and vector analysis of bioimpedance in hemodialysis patients: a randomized clinical trial

К.А. Vishnevskii^{1,2}, R.P. Gerasimchuk^{1,2}, E.S. Dudash³, O.V. Volkova³, E.P. Turbasova³, E.V. Frolova³

¹ City Mariinsky Hospital, 56 Liteiny pr., Saint-Petersburg, 191104, Russian Federation

² I.I. Mechnikov North-Western State medical university,
41 Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

³ City Hospital No. 15, St. Petersburg, 4, Avangardnaya str., Saint-Petersburg, 191104, Russian Federation

For citation: Vishnevskii K.A., Gerasimchuk R.P., Dudash E.S. et al. The effectiveness of water balance correction disorders by multi-frequency bioimpedance spectroscopy and vector analysis of bioimpedance in hemodialysis patients: a randomized clinical trial. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):295-306. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-295-306

Резюме

Введение. Одним из перспективных методов оценки статуса гидратации у гемодиализных пациентов является биоимпедансное исследование, однако необходимо уточнение оптимального алгоритма коррекции «сухого» веса по результатам измерения биоимпеданса и анализ эффективности методики, особенно – в отношении твердых исходов.

Адрес для переписки: Вишневский Константин Александрович
e-mail: vishnevskii2022@mail.ru

Corresponding author: Konstantin A. Vishnevsky
e-mail: vishnevskii2022@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6945-4711>

Пациенты и методы. В одноцентровом открытом рандомизированном исследовании (98 пациентов) оценены непосредственные (динамика веса и перидиализного АД, интрадиализных осложнений: эпизоды гипотоний, интрадиализная гипертензия, судороги) и отдаленные (пятилетняя выживаемость пациентов от точки старта исследования) результаты коррекции сухого веса по клиническим и инструментальным данным в сравнении с коррекцией только по клиническим показателям. Коррекция веса проводилась по разработанному алгоритму с использованием данных мультичастотной биоимпедансной спектроскопии в сочетании с векторным анализом биоимпеданса в течение полугода от старта исследования с последующим пятилетним периодом наблюдения.

Результаты. В исследуемую группу (ИГ) были распределены 51 пациент, в контрольную (КГ) – 47. Исходно группы не различались по основным клинико-лабораторным параметрам. В ИГ по результатам клинического обследования и первого анализа биоимпеданса целевой вес был увеличен у 13 пациентов в среднем на $1,3 \pm 0,9$ кг, уменьшен у 26 пациентов ($-1,1 \pm 0,4$ кг), у 12 – не изменён. В КГ за трехмесячный период последующего клинического наблюдения (без использования данных биоимпеданса) у 19 пациентов целевой вес увеличился в среднем на $1,3 \pm 0,9$ кг, у 26 уменьшился ($-1,2 \pm 0,8$ кг), у 2 не изменился. В ИГ в отличие от КГ наблюдалось достоверное снижение общего числа осложнений в месяц: 32 vs. 52 за исходный и третий месяц после обследования ($p=0,033$), в основном за счет уменьшения числа случаев подъема АД во время процедуры: 15 vs. 34 ($p=0,009$). В исследуемой группе достигнуто большее снижение артериального давления за время проведения сеанса; размер эффекта в сравнении с контрольной группой составил 5,3 мм рт.ст. ($p=0,04$). В исследуемой группе более половины (65%) пациентов не потребовали повторной коррекции целевого веса через три месяца. Показана лучшая пятилетняя выживаемость пациентов в ИГ ($\chi^2=4,096$; $p=0,043$), при этом в ИГ активная дегидратация не сопровождалась худшей выживаемостью ($\chi^2=2,454$; $p=0,117$) в сравнении с сохранением или увеличением целевого веса.

Выводы. Использование комплексного алгоритма коррекции «сухого» веса, включающего определение расчетного коэффициента гипергидратации и векторный анализ биоимпеданса, с учетом клинических признаков нарушения гидратационного статуса, может способствовать снижению частоты осложнений, снижению выраженности артериальной гипертензии и повышению гемодинамической стабильности во время процедуры, а также улучшению выживаемости пациентов.

Ключевые слова: биоимпедансная спектроскопия, векторный анализ биоимпеданса, выживаемость, гипергидратация, интрадиализные осложнения

Abstract

Introduction. Bioimpedance is a promising method for assessing hydration status in hemodialysis patients. However, the optimal algorithm for "dry" weight correction and its effectiveness – particularly with respect to hard outcomes – remains to be clarified.

Patients and methods. In a single-center, open-label randomized trial involving 98 patients, we evaluated both the short-term (weight dynamics, peridialysis blood pressure, and intradialysis complications) and long-term outcomes (five-year survival from study initiation) of dry weight correction guided by clinical and instrumental data compared with correction based solely on clinical indicators. Weight correction was performed according to a newly developed algorithm incorporating multi-frequency bioimpedance spectroscopy and vector bioimpedance analysis for six months, followed by a five-year observation period.

Results. 51 patients were assigned to study group (SG), and 47 to the control group (CG). Baseline clinical and laboratory parameters did not differ between the groups. In the SG, target weight increased in 13 patients by 1.3 ± 0.9 kg, decreased in 26 patients (-1.1 ± 0.4 kg), and remained unchanged in 12. In the CG, during the three-month follow-up period, target weight increased in 19 patients (1.3 ± 0.9 kg), decreased in 26 (-1.2 ± 0.8 kg), and remained unchanged in 2. The SG demonstrated a significant reduction in the number of complications per month (32 vs. 52, $p=0.033$), primary due to a reduction in intradialysis hypertension (15 vs. 34, $p=0.009$). A greater intradialytic blood pressure decrease was achieved in the SG; an effect size of 5.3 mmHg compared to CG ($p=0.04$). Moreover, 65% of SG patients did not require a second adjustment of target weight. Five-year survival rate was significantly higher in the in SG ($\chi^2=4.096$; $p=0.043$). Active dehydration was not associated with reduced survival compared with maintaining or increasing target weight ($\chi^2=2.454$, $p=0.117$).

Conclusions. A comprehensive algorithm for "dry" weight correction – incorporating a calculated hyperhydration coefficient, bioimpedance spectroscopy with vector analysis, and clinical signs of impaired hydration – can reduce the complications rates and the hypertension severity, improve hemodynamic stability during dialysis, and enhance patient survival.

Key words: bioimpedance spectroscopy, vector analysis of bioimpedance, survival, hyperhydration, intradialysis complications

Введение

Проблема оценки гидратационного статуса является одной из ключевых в ведении пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) программным гемодиализом (ГД). Хроническая перегрузка жидкостью закономерно приводит к ухудшению течения артериальной гипертензии, прогрессированию гипертрофии левого желудочка, эндотелиальной дисфункции, связана с развитием застойной сердечной недостаточности и увеличением риска сердечно-сосудистой смерти [1, 2]. С другой стороны, гипогидратация, приводящая к интрадиализной гипотонии – наиболее частое осложнение ГД, также является независимым фактором риска смерти, ведя к нарушению кровоснабжения важнейших органов (сердца, головного мозга, печени, кишечника) и повреждению уязвимых сосудистых бассейнов [3]. В недавнем исследовании с проведением МРТ в ходе сеанса гемодиализа впервые были получены прямые свидетельства острого ГД-индуцированного повреждения головного мозга: изменения объема мозговой ткани, показателей диффузии и концентраций метаболитов в мозге (дефицит энергии, аномалии перфузии и цитотоксический отек) [4]. Небезынтересно, что для пациентов на перитонеальном диализе подобные органические повреждения не характерны в отличие от ГД [5], что нелишний раз свидетельствует в пользу данного метода ЗПТ. Эпизоды гипотонии на ГД приводят также к нарушениям функции печени в результате гетерогенности перфузии и увеличению уровней эндотоксинов [6], что напрямую связано и с нарушением перфузии в сосудистом русле стенок кишечника [7].

Точная оценка статуса гидратации и определение целевого значения эволемии («сухого» веса, СВ) с целью предотвращения гипер- и гипогидратации является непростой задачей: клинические показатели, такие как артериальное давление (АД), частота пульса и выраженность периферических отеков, не всегда точно отражают состояние водного баланса и нуждаются в объективизации инструментальными методами. Одним из таких методов является мультимастотная биоимпедансная спектроскопия (МБИС) – неинвазивная, простая в выполнении и относительно недорогая методика, позволяющая оценить как общий объем жидкости организма, так и распределение внутри- и внеклеточной жидкости [8]. Валидность методики МБИС в определении гидратационного статуса пациентов ГД была показана в целом ряде обсервационных исследований [9, 10, 11], что дает серьезные основания для обозначения данной методики как «золотого стандарта» в диагностике объем-зависимых нарушений у пациентов с ХБП С5Д. Альтернативными методами для гемодиализных пациентов может служить оценка относительного и абсолютного объема крови [12], а также

ультразвуковое исследование (УЗИ) легких [13], оценки результатов применения которого весьма противоречивы. Биохимические маркеры, хоть и используются в исследованиях для сопоставления с инструментальными методами, не продемонстрировали достаточной надежности в выявлении отклонений от эволемии [14]; они позволяют оценить лишь определенные водные сектора и способны указывать на отклонение лишь в одну сторону, как и УЗИ легких – на гипергидратацию.

Несмотря на многочисленные подтверждения эффективности МБИС в определении статуса гидратации и достаточно широкой распространенности данной методики в диализных клиниках, не вполне решенным остается вопрос о стандартизированных подходах к интерпретации результатов измерения биоимпеданса применительно к коррекции СВ у пациентов ГД [14]. Это побуждает исследователей искать эффективные сочетания биоимпеданса с иными методами (УЗИ легких, уровни мозгового натрийуретического пептида, динамика относительного объема крови по гематокриту и др.) [11, 12, 15], использование которых не всегда реализуемо в реальной клинической практике. Часто для оценки СВ используются предсказательные формулы, полученные путем статистической обработки данных измерений биоимпеданса в определенной когорте пациентов с ХБП С5Д [12, 16]. Несмотря на кажущееся удобство работы с такими формулами (получение результата в виде показателя СВ или индекса гипергидратации для каждого пациента), к полученным результатам нужно относиться с известной долей осторожности, так как статистическое моделирование в определенной выборке далеко не всегда отражает параметры пациентов в другой когорте, тем более – для каждого отдельного пациента с набором сопутствующих факторов, учтенных или не учтенных в моделировании. Тем не менее, удобство использования данных формул позволяет широко применять их с целью скрининга нарушений гидратационного статуса.

Другим способом интерпретации результатов оценки биоимпеданса для определения статуса гидратации у пациентов ГД является векторный анализ биоимпеданса (Bioelectrical impedance vector analysis, BIVA), не только позволяющий оценить жидкостной баланс пациента, но и дающий представление о нарушениях нутриционного статуса, поскольку применение данного метода предусматривает комплексную оценку водно-электролитного и клеточного сопротивлений [11, 17, 18]. В пользу такого способа оценки результатов измерения биоимпеданса говорит отсутствие каких-либо предсказательных формул и оперирование исключительно физическими величинами сопротивлений, что позволяет исключить потенциальные ошибки моделирования. С другой стороны, существенным недостатком векторного анализа может показаться

отсутствие в результате конкретного значения целевого веса, доступного при использовании расчетных формул. Другим фактором, снижающим удобство применения векторного анализа при коррекции СВ, является отсутствие общепринятого алгоритма коррекции статуса гидратации, который разработан для МБИС. Таким образом, векторный анализ биоимпеданса позволяет составить совокупное представление о гидратационном и нутриционном статусах, однако интерпретация полученных данных может представлять определенную сложность.

Учитывая преимущества и недостатки вышеописанных методик для определения гидратационного статуса пациентов ГД, представляется рациональным их совместное применение в рамках единого алгоритма. Целью данного исследования являлась разработка и апробация комплексного алгоритма коррекции СВ, включающего расчетный коэффициент гипергидратации и векторный анализ биоимпеданса, с учетом клинических признаков нарушения гидратационного статуса и оценка эффективности применения данного алгоритма в краткосрочной и долгосрочной перспективах.

Пациенты и методы

Все пациенты, принявшие участие в рандомизированном параллельном исследовании с разделением в соотношении 1:1, получали постоянную ЗПТ на базе отделения хронического гемодиализа СПбГБУЗ «Городская больница №15». Критериями включения были подписанное информированное согласие, возраст больше 18 лет, длительность ЗПТ не менее 3 месяцев до начала исследования, частота сеансов диализа не менее 3 раза в неделю.

Пациенты получали стандартную ЗПТ гемодиализом или гемодиалфильтрацией кратностью от 3 до 4 раз в неделю и продолжительностью сеансов от 4 до 5 часов. Гемодиализ проводился на аппаратах B.Braun Dialog и Fresenius 4008, процедуры ГДФ-online выполнялись в режиме постдилюции с объемом замещения более 20 литров. Исследование начато в феврале-марте 2019 года.

После включения в исследование пациенты случайным образом (метод блочной рандомизации) распределялись в исследуемую (ИГ) или контрольную (КГ) группы. Биоимпедансное исследование выполнялась на аппарате Bodystat MultiScan 5000 (Великобритания) с применением оригинальных электродов. Измерение параметров биоимпеданса в ходе исследования выполнялась как в ИГ, так и в КГ, однако коррекция СВ в контрольной группе проводилась только по результатам клинической оценки, а в исследуемой группе – в сочетании с оценкой водного статуса по данным МБИС и BIVA согласно алгоритму коррекции (Рисунок 1). Контрольное измерение биоимпеданса в обеих группах было выполнено через 3 месяца от начала исследования, после чего

проведена коррекция целевого веса после анализа по тому же порядку.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость пациентов в исследуемой группе в сравнении с контрольной с отсчетом от точки начала исследования. Вторичными конечными точками были частота интрадиализных осложнений и динамика перидиализного артериального давления. Осложнения у каждого пациента фиксировались в ходе всех сеансов с подсчетом суммарного числа за месяц: интрадиализные гипотонии, эпизоды артериальной гипертензии, мышечные судороги, возникновение головной боли. Подсчитывалось также общее число осложнений за месяц. Артериальное давление измерялось до начала подключения и каждый час в ходе сеанса, включая измерение непосредственно перед отключением. Расчет объема выборки не проводился, в исследование включены все постоянные пациенты, соответствующие критериям включения. Рандомизация проводилась блочным методом (в блоках по 6 пациентов), последовательность включения в группы определялась генератором случайных чисел. Исследование было не ослепленным для исследователей, но ослепленным для пациентов.

В КГ осуществлялась обычная практика коррекции водного баланса по клиническим показателям. В обеих группах выполнялись измерения артериального давления во время процедуры ГД, фиксировалось число интрадиализных осложнений (падение АД, повышение АД, судороги нижних конечностей, головная боль) в течение всего исследования (по 3 месяца от первого и контрольного выполнения МБИС, всего – 6 месяцев).

Целевой вес назначался по результатам анализа клинических данных и биоимпеданса в исследуемой группе или только клинических данных – в контрольной. Вес до и после диализа определялся как средняя величина среди всех доступных измерений соответствующего месяца (N – как правило не менее 12 за месяц).

Интрадиализная гипотония определялась как одно или несколько из следующих состояний: (1) снижение САД на ≥ 20 мм рт.ст., (2) среднего артериального давления (МАР) на ≥ 10 мм рт.ст. или (3) любое снижение АД, требовавшего вмешательства (введение жидкости болюсно/уменьшение ультрафильтрации/прекращение гемодиализа) [19]. Эпизоды интрадиализной артериальной гипертензии определялись как подъем АД > 10 мм рт.ст. за время сеанса. Лабораторные данные получены из централизованной лаборатории стационара в ходе рутинного ежемесячного контроля.

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили по критерию Колмогорова-Смирнова; при нормальном распределении

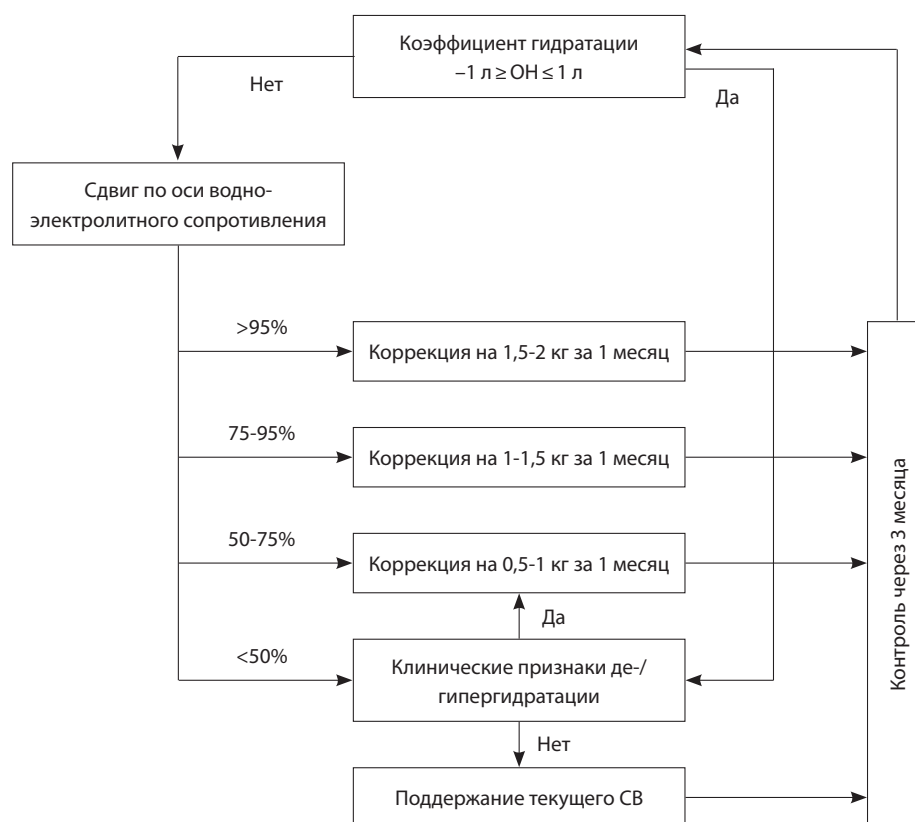


Рис. 1. Алгоритм коррекции сухого веса в исследуемой группе. OH – гипергидратация (overhydration); СВ – «сухой» вес

Fig. 1. Algorithm for dry weight correction in the study group. OH – overhydration; СВ – "dry" weight

величины данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения: $M(SD)$, при ином распределении – медианой и интерквартильным размахом: $Me (Q1-Q3)$. При нормальном распределении независимые и связанные выборки сравнивали в Т-тесте; при ином распределении – в тестах Манна-Уитни и Уилкоксона, соответственно. Выживаемость оценивали в анализе Каплана-Мейера и в регрессионном анализе Кокса. Достоверными считали различия и связи при $p < 0,05$. Для обработки данных был использован пакет прикладных статистических программ SPSS 21.0, SPSS Ink (США).

Результаты

В исследование были включены 98 стабильных пациентов ГД, средний возраст 63 ± 11 лет, длительность заместительной почечной терапии 86 ± 55 месяцев. В исследуемую группу были распределены 51 пациент, в контрольную – 47. В ходе полугодовой активной фазы исследования с протокольной оценкой гидратации и детальной фиксации хода сеансов диализа из исследования выбыли один пациент из исследуемой группы (трансплантация почки, АТП) и два пациента из контрольной группы (выбытие из-под наблюдения и смерть). В ходе следующего периода пятилетнего наблюдения

(2019-2024 гг.), который включал и этап пандемии COVID-19, из исследуемой и контрольной группы выбыли: умерли 20 и 32 пациента, по одному пациенту в каждой группе получили пересадку почки и два пациента выбыли в другие города; закончили наблюдение с запланированной пятилетней продолжительностью 28 и 13 пациентов. Исходы лечения фиксировались и в случаях перехода в другие диализные центры города.

Исходно группы не различались по основным клинико-лабораторным параметрам (Таблица 1).

В исследуемой группе по результатам клинического обследования и анализа биоимпеданса целевой вес был увеличен у 13 пациентов в среднем на $1,3 \pm 0,9$ кг, уменьшен у 26 пациентов ($-1,1 \pm 0,4$ кг), у 12 – не изменён. За трехмесячный период последующего клинического наблюдения (без использования данных МБИС и BIVA) в контрольной группе у 19 пациентов целевой вес увеличился в среднем на $1,3 \pm 0,9$ кг, у 26 уменьшился ($-1,2 \pm 0,8$ кг), у 2 не изменился.

Исходный вес после диализа не различался между сложившимися подгруппами в однофакторном дисперсионном анализе ($F=0,498$; $p=0,684$) и при попарном сравнении ($p>0,4$) – Таблица 2.

В подгруппах со снижением и повышением целевого веса через месяц отмечена соответствующая

Таблица 1 | Table 1

Исходные клинико-лабораторные показатели пациентов (N=98)
Baseline clinical and laboratory characteristics of the patients (N=98)

Параметр	Контрольная группа (N=47)	Исследуемая группа (N=51)	Различие групп, (t) p
Возраст, лет	62,8 (15,4)	63,1 (13,3)	(-0,122) 0,903
Пол (женский/мужской)	21/26	24/27	($\chi^2=0,1$) 0,814
Индекс коморбидности	6,1 (2,2)	6,2 (3,1)	(0,183) 0,855
Диагноз основного заболевания			
Хр. гломерулонефрит	17	15	$\chi^2=1,659$ $p=0,970$
Хр. пиелонефрит	6	7	
Поликистоз почек	8	10	
Гипертоническая болезнь	4	4	
Сахарный диабет 2 типа	3	2	
Сахарный диабет 1 тип	3	2	
Аномалия развития почек	3	4	
Другое	7	4	
Срок ЗПТ до старта исследования	46 (28 – 120)	59 (33 – 104)	(Z=-1,01) 0,31
Рост, см	168 (11)	169 (9)	(-0,607) 0,545
Вес после диализа, кг	75, 2 (16,5)	72,9 (15,5)	(0,710) 0,479
АД систолическое до сеанса	136,2 (24,1)	134,9 (20,6)	(0,298) 0,766
АД диастолическое до сеанса	78, 5 (15,1)	76,3 (12,9)	(0,744) 0,459
АД систолическое после сеанса	132,6 (21,6)	128,9 (20,6)	(0,862) 0,391
АД диастолическое после сеанса	79,0 (14,5)	76,5 (12,5)	(0,920) 0,360
Гемоглобин, г/л	116 (17)	117 (16)	(-0,263) 0,793
Альбумин, г/л	36,1 (3,8)	37,4 (2,8)	(-1,901) 0,060
Фосфаты, ммоль/л	2,13 (0,61)	2,04 (0,59)	(0,748) 0,456
Общий кальций, ммоль/л	2,17 (0,25)	2,22 (0,19)	(-0,974) 0,333
Калий, ммоль/л	5,24 (0,70)	5,00 (0,71)	(1,596) 0,114
Kt/V	1,51(0,24)	1,51 (0,21)	(0,108) 0,914
стБВА г/кг/сут	0,77 (0,18)	0,76 (0,16)	(0,507) 0,613
Первое биоимпедансное исследование			
Гипергидратация, л	1,17 (2,02)	1,12 (1,64)	(0,144) 0,886
Общий объем воды	33,1 (6,7)	32,8 (5,7)	(0,195) 0,845
Вода тела, %	44,3 (7,0)	45,6 (6,5)	(-0,92) 0,36
Внеклеточная жидкость, л	15,31 (3,00)	15,04 (2,48)	(0,486) 0,628
Внеклеточная жидкость, %	20,4 (2,4)	20,9 (2,5)	(-0,892) 0,375
Внутриклеточная жидкость, л	17,75 (4,44)	17,76 (3,71)	(-0,012) 0,99
Внутриклеточная жидкость, %	23,9 (5,5)	24,7 (4,6)	(-0,784) 0,435
Клеточная масса, кг	25,4 (6,3)	25,4 (5,3)	(0,000) 1,000
Фазовый угол, %	5,2 (1,2)	5,3 (1,1)	(0,039) 0,969
Индекс безжировой массы, кг/м ²	17,05 (2,71)	17,08 (2,31)	(-0,07) 0,944
Индекс массы жира, кг/м ²	9,83 (4,16)	8,53 (4,15)	(1,557) 0,123

ЗПТ – заместительная почечная терапия; АД – артериальное давление; стБВА – стандартизованный эквивалент выведения азота (=nPCR), Kt/V – индекс дозы диализа

Таблица 2 | Table 2

Исходный вес после диализа и его динамика по результатам оценки гидратации (N=98)
Post-dialysis weight at baseline and its changes according to hydration assessment (N=98)

Подгруппы	Исходный вес после диализа, кг	Назначенное изменение, кг	Последующая динамика, кг	(t); p
Исследуемая	По результатам оценок в исследуемой группе целевой вес:			
снижен (N=26)	70,70 (15,39)	-1,1 (0,4)	-0,89 (0,72)	(-6,303); <0,001
сохранен (N=12)	75,66 (20,13)	0	0,18 (0,32)	(1,949); 0,077
увеличен (N=13)	74,63 (10,50)	1,3 (0,9)	1,09 (0,79)	(4,780); <0,001
Контрольная (N=47)	75,16 (16,50)	–	0,45 (1,73)	(1,783); 0,081
ВСЕ (N=98)	73,97 (15,92)	–	0,14 (0,79)	(1,215); 0,231

Таблица 3 | Table 3

Различия в динамике перидиализного артериального давления в группах (N=98)
Changes in peridialysis blood pressure dynamics between groups (N=98)

Параметр	Контрольная группа (N=47)	(t) p	Исследуемая группа (N=51)	(t) p
АД систолическое до сеанса, мм рт.ст., исходно	136,2 (24,1)	[0,171] 0,865**	137,0 (22,1)	
динамика за сеанс, исходно	2,6 (12,1)	[1,411] 0,161*	3,7 (16,3)	[1,621] 0,111*
АД систолическое до сеанса, мм рт.ст., 3-й месяц	138,4 (24,4)	[1,473] 0,148**	131,6 (23,2)	
динамика за сеанс, 3-й мес.	4,2 (13,3)	[2,005] 0,051*	9,0 (12,7)	[3,871] 0,048*
размер эффекта, мм рт.ст.	1,6 (12,7)	0,54	5,3 (13,0)	0,04
размер эффекта, (в SD)	0,12 (0,21)		0,40 (0,20)	

АД – артериальное давление; (t) p – параметры сравнения двух групп (**) и проверка отличия от 0 динамики АД за сеанс.

статистически значимая динамика, несколько отличающаяся в меньшую сторону от необходимой для достижения формально определенного целевого веса – в отличие от контрольной группы в целом и подгруппы с сохраненным целевым весом после проведения оценки биоимпеданса.

На этом фоне в ИГ в отличие от КГ наблюдалось достоверное снижение общего числа осложнений в месяц: 32 vs. 52 за исходный и третий месяц после обследования (за 663 сеанса гемодиализа в месяц), $\chi^2=4,588$ с поправкой Йейтса; $p=0,033$. Это изменение происходило в основном, за счет уменьшения числа случаев подъема АД во время процедуры: 15 vs. 34 $\chi^2=6,866$; $p=0,009$.

В целом ни в ИГ, ни в КГ не наблюдалось достоверной динамики артериального давления за время процедуры ГД. Однако среди пациентов ИГ, имевших эпизоды подъема АД до начала коррекции (N=12), имела место тенденция к снижению выраженности гипертензии от исходного к третьему месяцу, не достигающая статистической достоверности: АД после ГД: 145/84 vs. 133/76 мм рт.ст., $p=0,068$). Напротив, среди пациентов с тенденцией к гипотонии в ИГ (N=15) наблюдалось достоверное

увеличение артериального давления на фоне коррекции: АД после ГД: 107/64 vs. 124/75 мм рт.ст., $p<0,05$. В КГ не наблюдалось сходных тенденций к изменению АД.

В Таблице 3 представлены различия в динамике перидиализного артериального давления в КГ и ИГ за три месяца после коррекции целевого веса.

В исследуемой группе достигнуто большее снижение артериального давления за время проведения сеанса; размер эффекта в сравнении с контрольной группой составил 5,3 мм рт.ст.

Повторное измерение биоимпеданса позволило оценить потребность в дополнительной коррекции целевого веса (Рисунок 2). В исследуемой группе более половины (65%) пациентов не потребовали повторной коррекции целевого веса через три месяца в отличие от пациентов контрольной группы, коррекция целевого веса у которых шла по более сложной траектории.

По данным регистра пациентов на заместительной почечной терапии прослежена последующая выживаемость пациентов от даты начала исследования во всей группе (Рисунок 3А), а также в подгруппе пациентов со снижением целевого веса по результа-

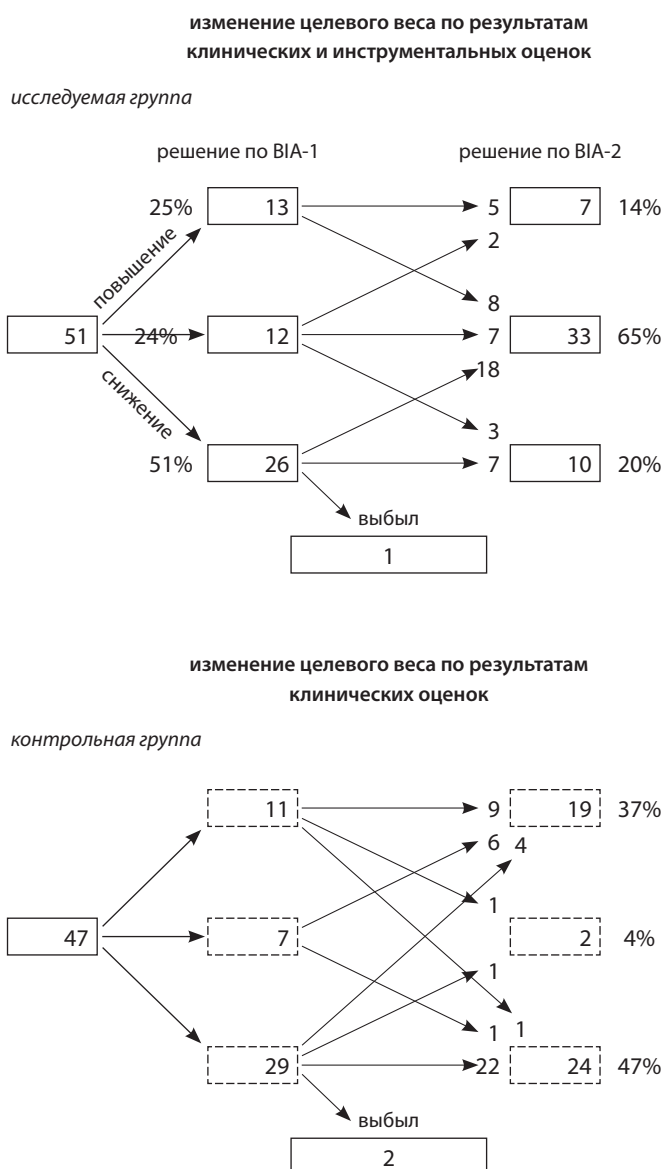


Рис. 2. Изменения целевого веса по результатам клинических и инструментальных оценок в исследуемой группе (сверху) в сравнении с таковой в контрольной группе на основании только клинических оценок (снизу). Пунктирными прямоугольниками обозначены проведенные, но не использованные в коррекции сухого веса исследования биоимпеданса.

Fig. 2. Changes in target weight based on clinical and instrumental assessments in the study group (top) compared with changes based solely on clinical assessments in the control group (bottom). Dotted rectangles represent bioimpedance studies performed but not used for dry weight correction.

там инструментального обследования (Рисунок 3В). Выживаемость в ИГ превышала таковую в контрольной ($\chi^2=4,096$; $p=0,043$), при этом активная дегидратация не сопровождалась худшей выживаемостью ($\chi^2=2,454$; $p=0,117$) в сравнении с сохранением или увеличением целевого веса.

При анализе выживаемости от начала заместительной почечной терапии различия становятся статистически незначимыми (Log Rank (Mantel-Cox) $\chi^2=3,071$; $p=0,080$). Сроки заместительной почечной терапии до начала исследования в контрольной и исследуемой группе составили 46 (28-120) и 59 (33-104)

месяцев ($Z=-1,006$; $p=0,314$), а общие срок лечения 99 (71-177) и 111 (78-156) месяцев ($Z=-0,711$; $p=0,477$).

В регрессионном анализе Кокса в сравнении с КГ только подгруппа с повышением целевого веса характеризовалась значимо меньшим риском смерти (ОШ 0,216; 95%ДИ 0,052-0,903; $p=0,036$); уменьшение риска в подгруппе с подтверждением целевого веса на прежнем уровне не достигало статистической значимости (ОШ 0,380; 95%ДИ 0,123-1,075; $p=0,036$); а для группы со снижением целевого веса риск практически не отличался от контроля (ОШ 0,911; 95%ДИ 0,486-1,709; $p=0,772$).

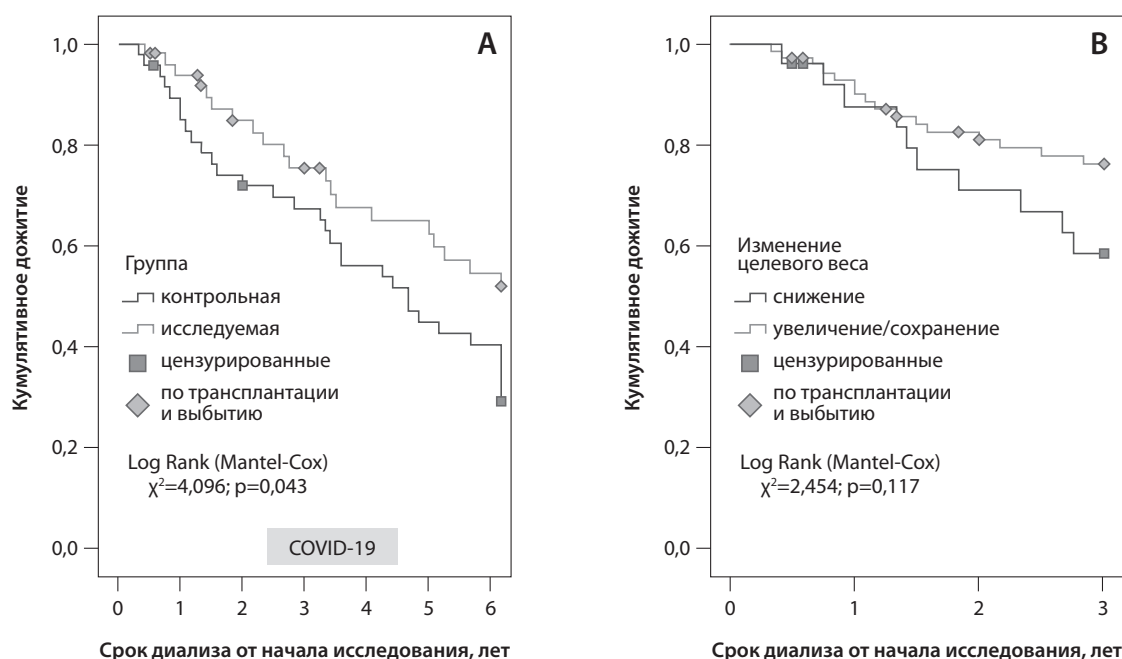


Рис. 3. А. Выживаемость пациентов по группам с отсчетом срока лечения от начала исследования (вмешательства); срок распространения COVID-19 обозначен над горизонтальной осью графика (N=47/51);

В. Выживаемость пациентов со снижением целевого веса по результатам инструментального обследования в сравнении с остальными пациентами; срок оценки ограничен тремя годами (N=26/72)

Fig. 3. A. Patient survival by treatment duration from the start of the study initiation (intervention); the period of COVID-19 spread is marked above the horizontal axis (N=47/51); **B.** Patients survival in those with a target weight reduction based on instrumental assessment compared with other patients; evaluation period limited to three years (N=26/72)

Обсуждение

Во многих исследованиях вслед за инструментальной (или клинической и инструментальной) оценкой следует минимальное вмешательство, которое, по-видимому, недостаточно, чтобы улучшить суррогатные и, тем более – твердые исходы лечения. Mathilakath NC et al. добавляли 500 мл УФ при выявлении гипергидратации $>1,1$ л [20]. Jongejan M. et al при выявлении интрадиализной гипотонии с высокой частотой и под контролем оценки объема крови увеличивали целевой вес на 0,5 кг [12]. Некоторые работы указывают на лучший контроль гидратации клиническими методами, чем с использованием биоимпеданса (судя по снижению N-терминального фрагмента мозгового натриуретического пептида) [21]. По результатам биоимпедансного исследования протокол предполагал снижение целевого веса на 0,5 кг (тогда как при клинических оценках допускается большая коррекция). В этих условиях проводимые мета-анализы РКИ не подтверждают достоверное снижение риска твердых неблагоприятных исходов (RR=0,72; 95%ДИ 0,42-1,22) [22], непостоянно фиксируя лишь эффективность в отношении лабораторных маркеров или интрадиализной гемодинамической стабильности. Кроме того, многие исследования построены на однократной оценке биоимпеданса и лишь единичные де-

монстрируют эффекты повторных (протокольных) измерений [8]. Наше открытое рандомизированное исследование включало шестимесячную коррекцию целевого веса в диапазоне от -2,0 до +1,5 кг с последующей оценкой выживаемости наряду с анализом эффективности вмешательства для интрадиализной гемодинамической стабильности и демонстрацией большей упорядоченности в движении к целевому весу в сравнении со стандартной клинической практикой.

Существенно то, что интенсивная дегидратация несет в себе несомненные риски, к которым может привести формальное следование оценкам биоимпеданса. Коррекция сухого веса по результатам BIS увеличивало риск нежелательных явлений, особенно эпизодов гиповолемии [19]. Вне зависимости от метода оценки «сухого веса», современное определение этого понятия звучит как «Минимальный переносимый постдиализный вес пациента, достигнутый постепенным снижением веса, при котором присутствуют минимальные симптомы дегидратации или гипергидратации» [23]. В нашем исследовании увеличение рисков, связанных со снижением веса не достигло статистической значимости (Рисунок 3В), что было обусловлено внесением в протокол использования биоимпедансного исследования дополнительных ограничений по темпам снижения веса.

Мы можем предполагать распространимость выводов исследования, по крайней мере, на всю популяцию городских пациентов на заместительной почечной терапии, поскольку включенные пациенты не отличались по исходным клинико-лабораторным характеристикам от всех пациентов городского регистра заместительной почечной терапии [24].

Ограничение исследования. По дизайну исследования не предполагалось трудноосуществимое ослепление, и оно проведено в варианте открытого рандомизированного исследования. Ограниченный объем выборки (N=98) не позволил в ряде случаев подтвердить или отвергнуть статистическую значимость различий и связей. Примерно через 2 года от старта исследования началась эпидемия COVID-19,

резко увеличившая летальность пациентов на диализе (от 9% к 25% в год), что нарушило пропорциональность рисков во времени при анализе выживаемости, что, возможно, сказалось на результатах.

Заключение. Использование комплексного алгоритма коррекции «сухого» веса, включающего мультичастотную биоимпедансную спектроскопию с определением расчетного коэффициента гипергидратации, векторный анализ биоимпеданса и оценку клинических признаков нарушения гидратационного статуса может способствовать снижению частоты осложнений, снижению выраженности артериальной гипертензии и повышению гемодинамической стабильности во время процедуры, а также улучшению выживаемости пациентов.

Источник финансирования:

Исследование не имело внешнего финансирования.

Funding source:

The study had no external funding.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

ВКА – концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание и окончательное редактирование текста рукописи; ГРП – дизайн исследования, сбор, обработка и анализ данных, написание исходного варианта текста; ДЕС, ВОВ, ТЕП, ФЕВ – сбор, обработка и анализ данных, написание исходного варианта текста. Все авторы прочли и одобрили окончательный текст статьи.

Author's contribution:

VKA – research concept and design, data analysis, writing and final editing of the manuscript text; GRP – research design, data collection, processing and analysis, writing the original text; DES, WWII, TEP, FEB – data collection, processing and analysis, writing the original text. All the authors have read and approved the final text of the article.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом по клиническим исследованиям при СПб ГБУЗ "Городская больница №15" от 10 апреля 2019 года, протокол заседания №224.

The study was approved by the local Ethical Committee for Clinical Research at St. Petersburg State Medical Institution City Hospital No. 15 on April 10, 2019, protocol No. 224.

Информация об авторах:

Вишневский Константин Александрович – канд.мед.наук, заведующий отделением диализа городского нефрологического центра СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ассистент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, <https://orcid.org/0000-0001-6945-4711>, e-mail: vishnevskii2022@mail.ru;

Герасимчук Роман Павлович – канд.мед.наук, врач отделения диализа городского нефрологического центра СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ассистент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, <https://orcid.org/0009-0009-2309-8083>; e-mail: romger@rambler.ru

Дудаш Екатерина Сергеевна – врач отделения хронического гемодиализа СПбГБУЗ «Городская больница №15», <https://orcid.org/0009-0001-1696-642X>; e-mail: katuxa_spb_92@mail.ru

Волкова Ольга Валерьевна – врач отделения хронического гемодиализа СПбГБУЗ «Городская больница №15», <https://orcid.org/0009-0000-5387-1270>; e-mail: olgavolk2000@mail.ru

Турбасова Елена Павловна – врач отделения хронического гемодиализа СПбГБУЗ «Городская больница №15», <https://orcid.org/0009-0009-7326-7690>; e-mail: turbasova.e@yandex.ru

Фролова Екатерина Валентиновна – врач отделения хронического гемодиализа СПбГБУЗ «Городская больница №15», <https://orcid.org/0009-0001-4143-269X>; e-mail: ekat_frolova@mail.ru

Author's information:

Konstantin Alexandrovich Vishnevskii, <https://orcid.org/0000-0001-6945-4711>, e-mail: vishnevskii2022@mail.ru

Roman Pavlovich Gerasimchuk, <https://orcid.org/0009-0009-2309-8083>; e-mail: romger@rambler.ru

Dudash Ekaterina Sergeevna, <https://orcid.org/0009-0001-1696-642X>; e-mail: katuxa_spb_92@mail.ru

Volkova Olga Valeryevna, <https://orcid.org/0009-0000-5387-1270>; e-mail: olgavolk2000@mail.ru

Turbasova Elena Pavlovna, <https://orcid.org/0009-0009-7326-7690>; e-mail: turbasova.e@yandex.ru

Frolova Ekaterina Valentinovna, <https://orcid.org/0009-0001-4143-269X>; e-mail: ekat_frolova@mail.ru

Список литературы

1. *Wizemann V, Wabel P, Chamney P et al.* The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1574-1579; DOI: 10.1093/ndt/gfn707
2. *Pinter J, Canaud B, Mayne KJ et al.* Associations of Abnormal Fluid Status, Plasma Sodium Disorders, and Low Dialysate Sodium with Mortality in Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19(11):1444-1452. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000552.
3. *McIntyre CW.* Update on Hemodialysis-Induced Multiorgan Ischemia: Brains and Beyond. *J Am Soc Nephrol*. 2024;35(5):653-664. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000299.
4. *Anazodo UC, Wong DY, Théberge J et al.* Hemodialysis-Related Acute Brain Injury Demonstrated by Application of Intradialytic Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(6):1090-1104. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000105.
5. *Vanderlinden J, Wong D, Chiu M et al.* Peritoneal Dialysis Patients Exhibit Quantifiable Neurocognitive Impairment but Not Acute Ischemic Brain Injury: A Magnetic Resonance Spectroscopy and Diffusion Tensor Imaging Study. *J Am Soc Nephrol*. 2023;34(11S):913, SA-PO666. DOI: 10.1681/ASN.20233411S1913b
6. *Marants R, Qirjazi E, Lai KB et al.* Exploring the Link Between Hepatic Perfusion and Endotoxemia in Hemodialysis. *Kidney Int Rep*. 2021;6(5):1336-1345. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.02.008
7. *Wu TK, Lim PS, Jin JS et al.* Impaired Gut Epithelial Tight Junction Expression in Hemodialysis Patients Complicated with Intradialytic Hypotension. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2670312. DOI: 10.1155/2018/2670312.
8. *Hecking M, Madero M, Port FK et al.* Fluid volume management in hemodialysis: never give up! *Kidney Int*. 2023;103(1):2-5. DOI: 10.1016/j.kint.2022.09.021.
9. *Schotman J, Rolleman N, van Borren M et al.* Accuracy of Bioimpedance Spectroscopy in the Detection of Hydration Changes in Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2023;33(1):193-200. DOI: 10.1053/j.jrn.2021.11.004.
10. *Jaffrin MY, Morel H.* Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys*. 2008;30(10):1257-69. DOI: 10.1016/j.medengphy.2008.06.009.
11. *Вишневский КА, Герасимчук РП, Земченков АЮ.* Коррекция «сухого веса» у больных, получающих лечение программным гемодиализом по результатам векторного анализа биоимпеданса. *Нефрология*. 2014;18(2):61-71. [*Vishnevskii KA, Gerasimchuk RP, Zemchenkov A.* «Dry weight» correction in hemodialysis patients based on the results of bioimpedance vector analysis. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2014;18(2):61-71. (In Russ.); EDN: SCNTCP
12. *Jongejan M, Gelinck A, van Geloven N et al.* Effect of absolute blood volume measurement-guided fluid management on the incidence of intradialytic hypotension-associated events: a randomised controlled trial. *Clin Kidney J*. 2024;17(5):sfac128. DOI: 10.1093/ckj/sfac128.
13. *Zhou J, An Q, Hou X.* Dynamic changes and prognosis of pulmonary congestion by lung ultrasound in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2023;25(2):208-215. DOI: 10.11152/mu-3654.
14. *Kristuli L, Lai S, Perrotta AM et al.* Bioelectrical Impedance Vector Analysis and Brain Natriuretic Peptide in the Evaluation of Patients with Chronic Kidney Disease in Hemodialytic Treatment. *Kidney Blood Press Res*. 2023;48(1):1-6. DOI: 10.1159/000524140.
15. *Elgenidy A, Amin MA, Awad AK et al.* The use of lung ultrasound in evaluation of extravascular lung water in hemodialysis patients: Systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int*. 2024;28(2):148-161. DOI: 10.1111/hdi.13141.
16. *Noori N, Sharma Parpia A, Wald R, Goldstein MB.* Validation of the SMH Equations for the Estimation of the Total Body Water Volume in Hemodialysis Patients. *Can J Kidney Health Dis*. 2022 Nov 22;9:20543581221137180. DOI: 10.1177/20543581221137180.
17. *Nieves-Anaya I, Vargas MB, García OP et al.* Effect of oral nutritional supplementation combined with impedance vectors for dry weight adjustment on the nutritional status, hydration status and quality of life in patients on chronic hemodialysis: A pilot study. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;54:23-33. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.12.023.
18. *Zhang Z, Yin D, Chen H et al.* Evaluation of anemia, malnutrition, mineral, and bone disorder for maintenance hemodialysis patients based on bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(12):1162-1176. DOI: 10.1007/s10157-020-01945-1.
19. *Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP et al.* Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020;97(5):861-876. DOI: 10.1016/j.kint.2020.01.046.
20. *Mathilakath NC, Selvaraj J, Parameswaran S et al.* Prevalence of Overhydration in Patients on Maintenance Haemodialysis As Determined by Body Composition Monitor and Effects of Attaining Target Dry Weight. *Cureus*. 2022;14(9):e29509. DOI: 10.7759/cureus.29509.
21. *Sommerer C, Felten P, Toernig J et al.* Bioimpedance analy-

sis is not superior to clinical assessment in determining hydration status: A prospective randomized-controlled trial in a Western dialysis population. *Hemodial Int.* 2021; 25(3):380-390. DOI: 10.1111/hdi.12919.

22. Yang K, Pan S, Yang N *et al.* Effect of bioelectrical impedance technology on the prognosis of dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail.* 2023;45(1):2203247. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2203247.

23. Sinha AD, Agarwal R. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. *Semin Dial.*

2009;22(5):480-2. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2009.00641.x.

24. Вишневский КА, Паршина ЕВ, Земченков АЮ и соавт. Анализ выживаемости в регистре пациентов на заместительной почечной терапии крупного города (многоцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование). *Нефрология и диализ.* 2025;27(1):59-79. [Vishnevskii KA, Parshina EV, Zemchenkov A *et al.* Analysis of patient's survival on renal replacement therapy in a large city: a multicenter prospective cohort observational study. *Nephrology and Dialysis.* 2025;27(1):59-79. (In Russ.)] DOI: 10.28996/2618-9801-2025-1-59-79

Дата получения статьи: 13.06.2025

Дата принятия к печати: 22.07.2025

Submitted: 13.06.2025

Accepted: 22.07.2025

Клиническая характеристика российских детей с первичной гипероксалурией. Результаты пилотного исследования терапии люмазираном первичной гипероксалурии 1 типа

А.М. Милованова¹, Т.В. Вашурина¹, О.И. Зробок¹, Р.А. Николаева¹, Е.Н. Цыгина¹,
А.А. Пушкин¹, К.В. Савостьянов¹, А.Р. Монахов², П.В. Ананьин¹, А.Н. Цыгин¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/1, Российская Федерация

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантации и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
123182, Москва, Щукинская улица, д. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Милованова А.М., Вашурина Т.В., Зробок О.И. и соавт. Клиническая характеристика российских детей с первичной гипероксалурией. Результаты пилотного исследования терапии люмазираном первичной гипероксалурии 1 типа. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):307-317. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-307-317

Clinical characteristics of russian children with primary hyperoxaluria. Results of a pilot study of lumasiran therapy of primary hyperoxaluria type 1

А.М. Milovanova¹, Т.В. Vashurina¹, О.И. Zrobok¹, Р.А. Nikolaeva¹, Е.Н. Tsygina¹, А.А. Pushkov¹,
К.В. Savostyanov¹, А.Р. Monakhov², П.В. Ananin¹, А.Н. Tsygin¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russian Federation,
119991, Lomonosovsky pr. 2/1, Moscow

² V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
Ministry of Health of Russian Federation, 123182, Schukinskaya st. 1, Moscow

For citation: Milovanova A.M., Vashurina T.V., Zrobok O.I. et al. Clinical characteristics of russian children with primary hyperoxaluria. Results of a pilot study of lumasiran therapy of primary hyperoxaluria type 1. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):307-317. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-307-317

Резюме

Первичная гипероксалурия – тяжелая аутосомно-рецессивная болезнь, приводящая к хронической болезни почек, требующей заместительной почечной терапии в детском возрасте. Некоторые пациенты с первичной гипероксалурией 1 типа могут быть чувствительны к терапии пиридоксином, в то время как пациенты с первичной гипероксалурией 2 и 3 типа получают только малоэффективную терапию цитратами. В последние годы для лечения первичной гипероксалурии 1 типа появился таргетный препарат, действие которого основано на снижении выработки глиоксилата и образовании оксалата. На настоящий момент нет опубликованных данных об эффективности люмазирана у российских пациентов.

Адрес для переписки: Милованова Анастасия Михайловна
e-mail: Milovanova.am@nczd.ru

Corresponding author: Anastasiia Milovanova
e-mail: Milovanova.am@nczd.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>

Материалы и методы: в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2014 года наблюдались 14 детей с первичной гипероксалурией, из них 12 – с первичной гипероксалурией 1 типа, 2 с первичной гипероксалурией 3 типа. Из 12 детей с первичной гипероксалурией 1 типа пятеро получали патогенетическую терапию люмазираном. Длительность терапии на момент написания статьи составила от 9 месяцев до 3 лет, средняя длительность 26 (SD 13) месяцев.

Результаты: на фоне 12 месяцев терапии ухудшения в отношении нефрокальциноза и стадии хронической болезни почек не отмечено ни у одного пациента. У четверых пациентов зафиксировано снижение оксалурии на фоне лечения в течение 1 года: с 13 норм до 1,23 нормы (на 90%), с 4,57 до 1 нормы (на 88%), с 3,3 до 1 нормы (на 89%) и с 2,7 до 1 нормы (на 74%). Один ребенок получает препарат менее 1 года.

Выводы: раннее начало терапии первичной гипероксалурии (особенно первичной гипероксалурии 1 типа в связи с имеющимися методами патогенетической терапии) существенно влияет не только на почечную, но и на общую выживаемость.

Ключевые слова: дети, первичная гипероксалурия, люмазиран, пиридоксин, скорость клубочковой фильтрации

Abstract

Primary hyperoxaluria is a severe autosomal recessive disorder that leads to chronic kidney disease and often necessitates renal replacement therapy in childhood. Some patients with primary hyperoxaluria type 1 respond to pyridoxine therapy, whereas patients with types 2 and 3 receive only citrate therapy. In recent years, a targeted drug – lumasiran – has become available for treating 1 type primary hyperoxaluria. Its mechanism is based on reducing glyoxylate production and, consequently, oxalate formation. To date, no published data exist on the efficacy of lumasiran in Russian patients.

Materials: Since 2014, 14 children with primary hyperoxaluria have been followed in the Nephrology Department of the National Research Center for Children's Health: 12 with 1 type and 2 with type 3. Among the 12 children type 1 patients, 5 received pathogenetic therapy with lumasiran. The duration of treatment ranged from 9 months to 3 years, with a mean 26 months (SD 13 months).

Results: After 12 months of therapy, no patients showed worsening of nephrocalcinosis or decline in kidney function. Four patients achieved marked reduction in urinary oxalate excretion (90%, 88%, 89% and 74%). One child had been on treatment for less than one year.

Conclusions: Early treatment initiation of treatment for primary hyperoxaluria – particularly type 1 – significantly improve not only renal but also overall survival.

Key words: children, primary hyperoxaluria, lumasiran, pyridoxine, kidney function

Первичная гипероксалурия (ПГО) является тяжелым заболеванием, характеризующимся рецидивирующим конкрементообразованием или развитием нефрокальциноза и сопровождающимся неминуемым снижением функции почек. ПГО впервые была исследована и описана в 1925 году Lepoutre [1].

Многие производные щавелевой кислоты (в частности, оксалат кальция) являются малорастворимыми соединениями, выделяемым почками [2, 3], при чрезмерном накоплении которых может происходить развитие системного оксалоза – состояния, характеризующегося отложением оксалатов во внутренних органах и тканях [4]. Физиологическая экскреция оксалатов находится в диапазоне 10-40 мг/1,73 м²/сутки (0,1-0,45 ммоль/1,73 м²/сутки) [5]. Накопление оксалатов может приводить к снижению функций не только почек, но и сердца, легких, а также патологическим переломам костей.

В основе патогенеза болезни лежит сбой пути преобразования глиоксилата и гликолата в печени, что приводит к накоплению малорастворимых оксалатов. Синтез оксалатов в клетках включает три пути [6, 7] – см. рисунок 1.

На сегодняшний день выделяют три типа ПГО, которые дифференцируются на основании молекулярно-генетического исследования [8, 9]. Все типы наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

При ПГО к накоплению оксалатов приводит избыточная продукция глиоксилата. При ПГО 1 типа дефицит аланин-глиоксилатаминотрансферазы (АГТ) приводит к нарушению конверсии глиоксилата в глицин. При ПГО 2 типа к накоплению глиоксилата приводит дефицит глиоксилатредуктазы/гидроксипируватредуктазы (GRNPR), а при ПГО 3 типа – дефицит 4-гидрокси-2-оксоглутаратальдолазы (HOGA1) [9].

Наиболее распространенной и тяжелой формой ПГО является 1 тип, который встречается с частотой 1 случай на 1 миллион среди общего населения Европы и 1 случай на 120 000 живорожденных [13]. ПГО 1 типа возникает при наличии патогенных вариантов в гене *AGXT*, который кодирует фермент аланин-глиоксилат-аминотрансферазу. Этот фермент способствует превращению аланина и глиоксилата в пируват и глицин [14]. Ко-ферментом данной

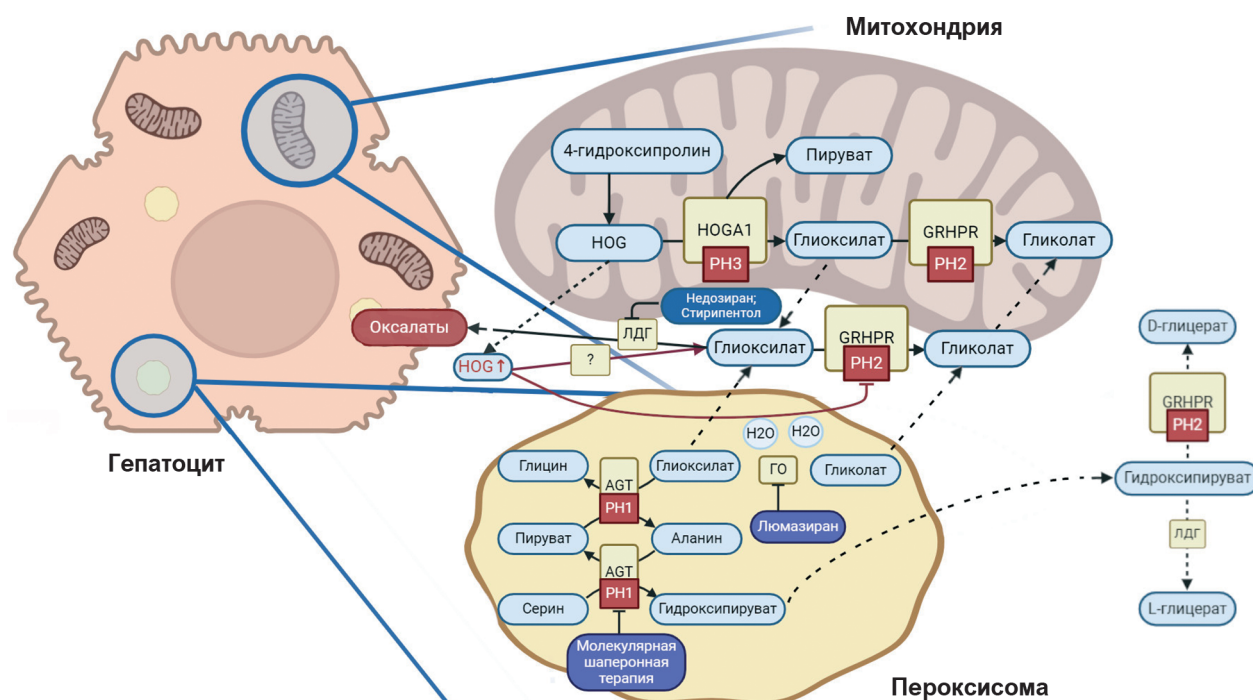


Рис. 1. Пути метаболизма оксалатов и связанные с ними терапевтические цели в клетках печени. Первичная гипероксалурия 1 типа возникает из-за недостаточности печеночно-специфического фермента AGT вследствие транслокации AGT из пероксисом в митохондрии гепатоцитов, а также отсутствия его синтеза. Первичная гипероксалурия 2 типа возникает из-за нехватки фермента GRHPR, преимущественно локализованного в цитоплазме печеночных клеток с меньшим присутствием в митохондриях. Первичная гипероксалурия 3 типа возникает в результате функциональной потери HOGA1, что обычно приводит к гипероксалурии за счет ингибирования фермента GRHPR и разложения субстрата HOG неизвестным путем. Современная фармакотерапия обычно фокусируется на воздействии генно-инженерными препаратами на ферменты AGT, GO и LDH и связанные с ними кодирующие гены.

Перспективные подходы к снижению оксалурии – попытки терапии стирипентолом и шаперонами. Стирипентол способствует ингибированию нейронального изофермента лактатдегидрогеназы 5 (LDH5) в печени [10].

Шапероны представляют собой небольшие молекулы, которые специфически связывают целевой белок и стабилизируют пространственную структуру, тем самым увеличивая функциональную активность фермента. Молекулы, действующие как шапероны, обычно являются коферментами, аналогами субстратов, ведущими себя как конкурентные ингибиторы, или аллостерическими модуляторами [11, 12].

AGT: аланин-глиоксилатаминотрансфераза; GO: гликолатоксидаза; GRHPR: глиоксилатредуктаза/гидроксипируватредуктаза; LDH: лактатдегидрогеназа; HOG: 4-гидрокси-2-оксоголутарат; HOGA1: 4-гидрокси-2-оксоголутаратальдолаза.

Иллюстрация выполнена с помощью BioRender.com

Fig. 1. Oxalate metabolic pathways and therapeutic targets in liver cells. Primary hyperoxaluria type 1 results from a deficiency of the liver-specific enzyme AGT, caused by either translocation of AGT from peroxisomes to hepatocyte mitochondria or impaired synthesis. Type 2 arises from a deficiency of GRHPR enzyme, which is predominantly localized in the cytoplasm of liver cells with a smaller in the mitochondria. Type 3 results from functional loss of HOGA1, leading to hyperoxaluria through inhibition of GRHPR degradation of the substrate HOG via an yet unknown pathway. Current pharmacotherapy typically targets AGT, GO, and LDH enzymes, along their coding genes using genetically engineered drugs. Additional promising strategies for reducing oxaluria include stiripentol and chaperone therapy.

Stiripentol inhibits the neuronal isoenzyme lactate dehydrogenase 5 (LDH5) in the liver [10].

Chaperones are small molecules that bind specifically to target protein and stabilize their spatial conformation, thereby enhancing enzymatic activity. Such molecules are often, substrate analogs acting as competitive inhibitors, or allosteric modulators [11, 12].

AGT: alanine-glyoxylate aminotransferase; GO: glyoxylate oxidase; GRHPR: glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase; LDH: lactate dehydrogenase; HOG: 4-hydroxy-2-oxoglutarate; HOGA1: 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase.

Illustration is made by BioRender.com

реакции выступает пиридоксин [15], на чем основан один из методов лечения ПГО 1 типа. По результатам исследований с использованием полногеномного секвенирования распространенность ПГО 1 типа должна составлять 1 случай на 121 499, ПГО 2 типа – 1 на 196 952 и ПГО 3 типа – 1 из 79 499 [16]. В регионах с высоким уровнем кровнородственных браков, таких как Северная Африка и Ближний Восток, распространенность ПГО среди педиатрических случаев хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии может достигать 10% [13]. Клинически ПГО 1 типа

подразделяется на инфантильную форму, приводящую к ХБП 5 стадии на первом году жизни, и ювенильную форму, характеризующуюся более мягким фенотипом.

ПГО 2 типа обусловлена патогенными вариантами в гене *GRHPR*, который кодирует фермент глиоксилатредуктазу/гидроксипируватредуктазу. Этот фермент катализирует превращение гидроксипирувата в D-глицерат, а глиоксилата – в гликолат. ПГО 2 типа чаще проявляется изолированным конкrementобразованием, снижение функции почек

в детском возрасте не характерно, однако описаны случаи ХБП 5 стадии [17].

ПГО 3 типа вызывается вариантами в гене *HOGA1*, кодирующем 4-гидрокси-2-оксоглутаратальдолазу 1 типа, преимущественно экспрессирующуюся в печени и почках [18]. Для ПГО 3 типа характерен рецидивирующий уролитиаз с раннего детского возраста при сохранной функции почек [19, 20].

Диагноз может быть установлен клинически на основании наличия нефрокальциноза и/или рецидивирующего чаще билатерального конкрементообразования в сочетании с повышенной экскрецией оксалатов (более 0,5 ммоль/моль креатинина или 45 мг/1,73 м²/24 ч или более 0,46 ммоль/1,73 м²/24 ч) [5]. Чаще всего в составе конкремента превалирует кальция оксалат моногидрат (вевеллит). В Европе также используется определение концентрации оксалата в плазме (норма менее 20 мкмоль/л) [7], однако в России рутинно данное исследование пока не проводится. Для верификации диагноза требуется молекулярно-генетическая диагностика, преимущественно применяются технологии высокопроизводительного секвенирования (секвенирование панелей генов, клинического либо полного экзема).

До появления специфической патогенетической терапии единственным методом эффективной коррекции биохимических нарушений была трансплантация печени, которая проводится у пациентов с почечной недостаточностью одновременно или перед трансплантацией почки. Изолированная трансплантация почки у пациента с сохраняющейся гиперпродукцией оксалатов нецелесообразна в связи с высокими рисками быстрой потери функции на фоне возврата болезни в трансплантат. На сегодняшний день с учетом наличия таргетной терапии изолированная трансплантация печени с целью сохранения функции почек не рекомендована [21, 22].

С целью снижения уровня экскреции оксалатов и замедления прогрессирования ХБП проводились попытки терапии пиридоксином, являющегося кофактором AGT. Показано, что при определенных генетических вариантах *AGXT* (*G170R*, *G41A*, *F152I*, *I244T*, *P11L*) пиридоксин может приводить к частичному восстановлению активности фермента и приводить к снижению выработки оксалатов приблизительно на 30% [18, 23–25]. Пиридоксин не оказывает подобного эффекта при ПГО 2 и 3 типа.

Начальная суточная доза пиридоксина составляет 5 мг/кг, но не более 10 мг/кг, максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг [26]. При превышении дозы может отмечаться клиника периферической полинейропатии. Попытки терапии пиридоксином рекомендуются всем пациентам с клинически и лабораторно схожей симптоматикой до получения результатов молекулярно-генетического исследования. Кроме того, пиридоксин назначается всем па-

циентам с подтвержденной ПГО 1 типа, кроме тех, кто является заведомо не отвечающими на подобное лечение, до инициации терапии люмазираном.

На данный момент патогенетическая терапия, основанная на снижении выработки глиоксилата, разработана лишь для ПГО 1 типа.

Люмазиран – первый препарат для лечения ПГО 1 типа, относящийся к группе малых интерферирующих РНК и приводящий к снижению экспрессии гена гидроксикислотной оксидазы (*HAOI*), кодирующего глиоксилатоксидазу. Данный фермент отвечает за образование предшественника оксалата – глиоксилата из гликолата – см. рисунок 1.

На территории Российской Федерации на сегодняшний день не зарегистрированы препараты патогенетической терапии ПГО, их назначение возможно off label. Показанием к назначению является наличие генетически верифицированной ПГО 1 типа. Обеспечение всех российских детей с ПГО 1 типа с СКФ более 30 мл/мин/1,73 м² препаратом люмазиран осуществляется благотворительным фондом Круг добра.

К неспецифической терапии нефрокальциноза и оксалатно-кальциевого уролитиаза относится защелачивание мочи препаратами цитрата (целевые уровни рН мочи 6,8–7,2) [27], а также повышенная гидратация (2–3 л/м²/сутки [28]).

Цель исследования – описание одноцентровой выборки российских детей с ПГО и оценка эффективности терапии люмазираном при ПГО 1 типа.

Материалы и методы Дизайн исследования

Одноцентровое ретроспективное обсервационное когортное исследование, включившее 14 детей с ПГО, из них 12 – с ПГО 1 типа и 2 – с ПГО 3 типа, наблюдавшихся в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2014 по 2025 годы. Диагноз был подтвержден по результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного в лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (высокопроизводительное секвенирование панели таргетных областей генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных болезней почек, разработанной ранее [29], или секвенирование клинического экзема). Случаев с ПГО 2 типа среди наблюдаемых в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России не выявлено.

Проведена оценка эффективности консервативной терапии (цитратная смесь и повышенная гидратация для всех типов, пиридоксин – для ПГО 1 типа), направленной на предотвращение повторного конкрементообразования или прогрессирования нефрокальциноза, а также в отношении снижения клубоч-

ковой фильтрации в динамике. Таргетная терапия люмазираном проводилась всем детям с генетически подтвержденной ПГО 1 типа и функцией почек, соответствующей ХБП 1-3 стадий, с 2022 года. Расчет скорости клубочковой фильтрации осуществлялся с учетом сывороточного уровня креатинина с использованием формулы Шварца [30]. Оценка оксалурии проведена по данным биохимического исследования суточной мочи, в качестве верхней границы референсных значений принято $0,46 \text{ ммоль}/1,73 \text{ м}^2$ [5].

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26, вычисления проведены с использованием непараметрических методов. Качественные данные представлены в виде абсолютных, относительных значений. Для оценки распределения количественных показателей применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Показатели, распределение которых не отличалось от нормального, представлены в виде средней и стандартного отклонения (SD), а отличные – в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Для сравнения количественных показателей применялся U критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок, для связанных выборок применялся критерий Вилкоксона. Для сравнения медиан использован непараметрический медианный критерий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Критерии соответствия

В исследование вошли пациенты с рецидивирующим оксалатно-кальциевым уролитиазом и/или нефрокальцинозом и имеющие подтвержденную по результатам молекулярно-генетического исследования причину заболевания (биаллельные патогенные варианты в генах *AGXT*, *HOGA1*).

Результаты

За период 2014-2025 годов в отделении нефрологии наблюдалось 14 детей с ПГО: 12 – ПГО 1 типа (6 мальчиков – 50%), 2 – ПГО 3 типа (1 мальчик).

Возраст на момент первого описания изменений по УЗИ почек (нефрокальциноз и/или уролитиаз) составил 1 год 7 месяцев [2; 30 месяцев]. Возраст начала заболевания (первого визита к нефрологу) у большинства детей совпадает с обнаружением первых изменений по УЗИ, однако у двоих сибсов поводом для обращения послужили жалобы на полиурию/полидипсию (в 1 и 12 месяцев), не подтвердившиеся при обследовании.

Возраст детей на момент первого обращения к нефрологу НМИЦ здоровья детей составил 3 года 4 месяцев [15; 77 месяцев], на момент последнего наблюдения – 10 лет 3 месяца [80; 155 месяцев].

Нефрокальциноз отмечен лишь у детей с ПГО 1 типа – в 92% случаев (у 11 из 12 детей), из которых

27% приходится на нефрокальциноз УЗ-стадии 1, 27% – стадии 2, 45% – стадии 3. Лишь один ребенок с ПГО 1 типа (№4) не имел нефрокальциноза, однако отмечался рецидивирующий уролитиаз. Сочетание уролитиаза и нефрокальциноза отмечено у 7 детей (58%).

Мочекаменная болезнь отмечена у всех детей с ПГО 3 типа, а при ПГО 1 типа – в 67% случаев (у 8 из 12 пациентов). Монолатеральный уролитиаз отмечался у двоих детей (25%), билатеральный – у шестерых (75%). У всех детей он носил рецидивирующий характер, а конкременты состояли преимущественно из оксалата кальция моногидрата (вевеллит от 90 до 100% по результатам рентгенофазного анализа конкремента).

При первом обследовании рН мочи составляла 6 [5,5; 6].

Непостоянная кальциурия отмечена лишь у одного ребенка – у девочки, страдающей ПГО 3 типа, соотношение кальция к креатинину в разовой порции мочи максимально достигало $0,95 \text{ ммоль}/\text{ммоль}$ (при норме $0,04\text{--}0,7$). Суточная экскреция кальция с мочой у этого ребенка не превышала нормальные значения.

Оксалурия при первом измерении по данным анамнеза составляла $0,93 [0,28; 1,29] \text{ ммоль}/1,73 \text{ м}^2/\text{сут.}$, при этом в группе ПГО 1 типа – $1,09 [0,18; 1,33] \text{ ммоль}/1,73 \text{ м}^2/\text{сут.}$, 3 типа – $0,65 [0,37; 0,65] \text{ ммоль}/1,73 \text{ м}^2/\text{сут.}$, $p=0,4$.

На момент написания статьи средний возраст пациентов составил 10 лет 8 месяцев (SD 54 месяца), сохранившую функцию почек по клубочковой фильтрации имеют 6 детей (43%, дети №7, 8, 9, 10, 13 и 14), функция почек соответствует ХБП 2 стадии у 3 детей (21%, №4, 5, 11), ХБП 3 стадии у одного ребенка (7%, №1), ХБП 5 стадии достигли четыре ребенка (29%) – в возрасте 9 месяцев (№6, перитонеальный диализ), 9 лет 8 месяцев (№12, перитонеальный диализ), 12 лет (№2, гемодиализ) и 15 лет (№3, гемодиализ), из них один ребенок был диагностирован уже в ХБП 5 стадии (№12). Все дети со сниженной функцией почек (ХБП 5 стадии) не получали терапию люмазираном. Средний возраст начала заместительной почечной терапии составил 112 месяцев (SD 74 месяцев).

Двое детей трансплантированы (№6 и 12), в обоих случаях проведена последовательная трансплантация печени и почки. Пересадка почки выполнена в возрасте 2 года 11 месяцев (от посмертного донора) и 13 лет 7 месяцев (от живого родственного донора), соответственно.

За время наблюдения летальный исход наступил у двоих детей: ребенок №2 – в возрасте 12 лет 2 месяцев на фоне гиперкалиемии в рамках ХБП 5 стадии, ребенок №12 – в возрасте 15 лет 11 месяцев (через 2 года 4 месяца после трансплантации почки) вследствие полиорганной недостаточности на фоне COVID-19.

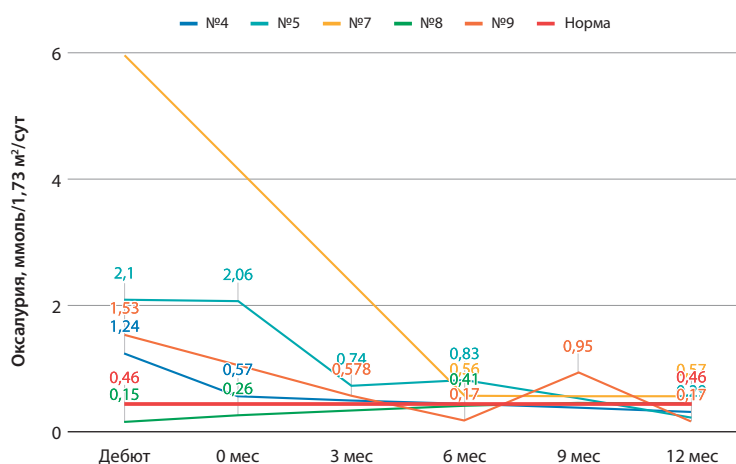


Рис. 2. Динамика оксалурии (ммоль/1,73 м²/сут.) у детей, получающих люмазиран, 0 месяцев – начало терапии люмазираном.

Ребенок №7 в дебюте и до начала терапии люмазираном имел гипероксалурию (в разовой порции мочи соотношение оксалатов к креатинину 2,17-0,9 ммоль/ммоль), терапию люмазираном получал непостоянно в связи со сменой места жительства.

Ребенку №8 инициирована терапия пиридоксином по месту жительства до госпитализации в Федеральный центр (все исследования оксалурии выполнены на фоне терапии пиридоксином).

Fig. 2. Dynamics of oxaluria (mmol/1.73 m²/day) in children receiving lumasiran, Time point 0 months indicates the initiation of lumasiran therapy. Child no. 7 presented with hyperoxaluria at baseline prior to starting lumasiran therapy (oxalate-to-creatinine ratio in a single urine portion was 2.17-0.9 mmol/mmol). Lumasiran therapy was administrated inconstantly due to a change of residence.

Child no. 8 has been started on pyridoxine therapy at the local prior to admission to the Federal center; all oxaluria assessments were performed on pyridoxine therapy.

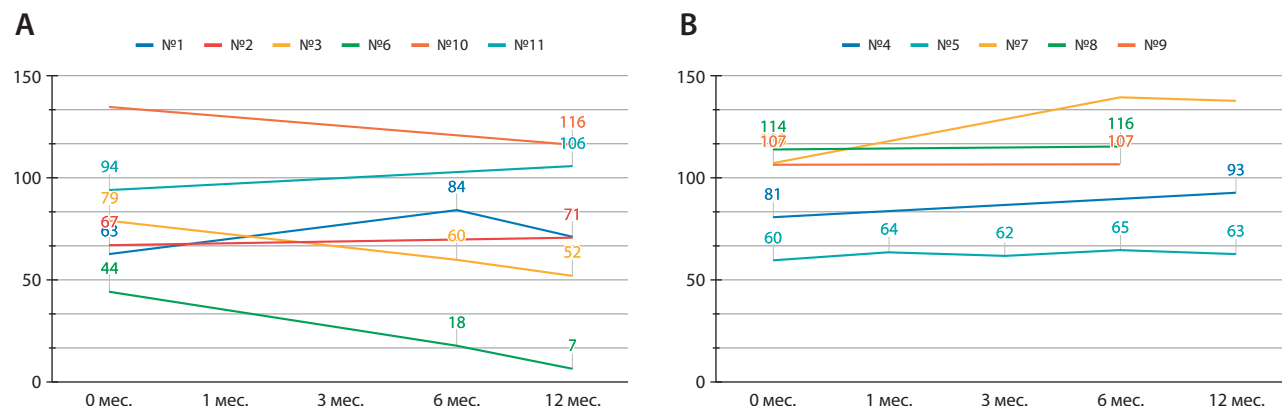


Рис. 3. Слева – динамика расчетной СКФ (мл/мин/1,73 м²) у детей, не получающих терапию люмазираном. Все пациенты получали терапию пиридоксином, ребенок №6, имевший наиболее значимое снижение СКФ в течение года, получал пиридоксин в крайне низкой дозировке – 3,5 мг/кг/сут. Ребенок №12 обратился к нефрологу уже в ХБП 5 стадии.

Справа – динамика расчетной СКФ (мл/мин/1,73 м²) у детей, получающих люмазиран, 0 месяцев – начало терапии люмазираном.

Fig. 3. Left panel: dynamics of estimated GFR (ml/min/1.73 m²) in children not receiving lumasiran therapy. All patients were treated with pyridoxine; child no. 6, who had the most significant decline in GFR over one year, received pyridoxine at a very low dose of 3.5 mg/kg/day. Child no. 12 was first evaluated by a nephrologist at CKD stage 5.

Right panel: dynamics of estimated GFR (ml/min/1.73 m²) in children receiving lumasiran. Time point 0 months indicates initiation of lumasiran therapy.

Пиридоксин в анамнезе получали 9 детей с ПГО 1 типа в дозе 10 [6,9; 10] мг/кг/сут. Цитратную смесь получали 11 детей из 14, доза цитратов составила 0,65 [0,6; 0,9] ммоль/кг/сут.

Из 12 детей с ПГО 1 типа лишь пятеро получали патогенетическую терапию люмазираном. Дозы и режим введений рассчитывались согласно инструкции.

Группы детей, получавших люмазиран и находившихся на традиционной терапии (гидратация в сочетании с цитратной смесью), имели достоверно не отличающиеся медианы оксалурии при первом измерении и перед терапией, $p=0,109$. На фоне терапии люмазираном через 12 месяцев у троих пациентов отмечено снижение оксалурии на фоне лечения: с 13 норм до 1,23 нормы (на 90%), с 4,57

до 1 нормы (на 88%), с 3,3 до 1 нормы (на 89%) и с 2,7 до 1 нормы (на 74%). Один ребенок получает препарат менее 1 года (см. рисунок 2). Длительность терапии люмазираном в настоящий момент составляет 3 года (ребенок №4), 3 года (ребенок №5), 2 года 9 месяцев (ребенок №7), 9 месяцев (ребенок №8), 1 год 3 месяца (ребенок №9). Средняя длительность терапии люмазираном составила 26 (SD 13) месяцев.

Все дети, получающие люмазиран, имеют стабильную функцию почек по клубочковой фильтрации на фоне проводимой терапии (рисунок 3). Для сравнения приведена динамика скорости клубочковой фильтрации за 1 год пациентов, не получавших терапию люмазираном. Динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) за год у детей, получавших и не получавших люмазиран, значимо не отличалась (медиана динамики СКФ 3 [2; 12] против -7 [-27; 8] мл/мин/1,73 м²/год, $p=0,329$, что можно объяснить малым количеством наблюдений).

Обсуждение

ПГО является причиной нефрокальциноза у детей в 7-14% и причиной развития ХБП 5 стадии в детском возрасте в 1-2 % случаев [31]. Среди пациентов с ПГО, достигших ХБП 5 стадии, на 1 тип приходится 57-64%, на 2 тип – 18-34%, 3 тип – менее 4% [16, 19, 32, 33]. Среди пациентов, описанных в настоящей статье, ПГО 1 типа составила 86%, ПГО 3 типа – 14%, пациентов с ПГО 2 типа не было диагностировано вовсе. Вероятно, отличие от мировых данных в нашем наблюдении обусловлено низкой настороженностью в отношении наследственных форм мочекаменной болезни и невысоким уровнем диагностики среди пациентов с более легким течением заболевания.

По мировым данным, у пациентов с ПГО 3 типа 50-89% первые проявления болезни фиксируются в виде конкрементов почек в возрасте младше 5 лет [18, 33], 14-29% имели снижение функции почек по клубочковой фильтрации в детском возрасте [19, 33, 34]. Оба пациента, наблюдающихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с ПГО 3 типа, направлены к нефрологу на первом месяце жизни, при этом никто не достиг ХБП 5 стадии к возрасту последнего визита (6 лет 8 месяцев и 10 лет 9 месяцев, соответственно).

В настоящее время известно по крайней мере 285 патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене AGXT (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>). Harambat J. et al. [35] провели анализ ДНК 140 пациентов из 116 семей и обнаружили три наиболее распространенных аллели AGXT: *p.G170R* (26%), *p.I244T* (20%) и *p.K12QfsX156* (12%). Среди них пациенты с первыми двумя вариантами встречаются по большей части в Западной Европе и Северной Африке. В Египте наиболее распространенным нуклеотидным вариантом является *p.G41R*, а мутации в экзонах

1 и 7 составляют >75% всех патогенных вариантов у египетских пациентов с ПГО 1 типа [36]. В ретроспективном исследовании [37] было обнаружено, что у пациентов с вариантами *p.G170R* и *p.F152I* был самый низкий риск почечной недостаточности. Эти же варианты считаются пиридоксин-чувствительными, что отчасти объясняет позитивный прогноз.

У 12 детей, наблюдающихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с ПГО 1 типа, обнаружено 11 патогенных вариантов в гене AGXT (См. таблицу 1), из них вариант *p.G170R* выявлен у 4 детей (33%), причем у 2 – в гомозиготном состоянии (поаллельно – 6/24 – 25%). У обоих детей на момент написания статьи функция почек по клубочковой фильтрации сохранна, однако в связи с относительно малым возрастом (3 года 8 месяцев и 5 лет 4 месяца), делать заключение о благоприятности варианта преждевременно. Оба ребенка получают терапию люмазираном, что также позволяет выразить надежду на стабильность функции почек.

Известно, что терапия пиридоксином в высоких дозах (5-10 мг/кг/сут.) может способствовать снижению оксалурии и, соответственно, замедлению прогрессирования нефрокальциноза и конкрементобразования. Выявлено, что чувствительным к данной терапии является вариант *c.508G>A*, *p.G170R* (пиридоксин увеличивает экспрессию, каталитическую активность и пероксисомальный транспорт). Частичный эффект пиридоксина также наблюдается у пациентов со следующими вариантами: *p.F152I* и *p.I244T* [25]. Все наши пациенты получали терапию пиридоксином (часть – до начала патогенетического лечения люмазираном), что также может объяснять относительную стабильность СКФ в течение года у части детей, представленную на рисунке 3.

На фоне терапии люмазираном по результатам III фазы клинического исследования [38] в группе люмазиран/люмазиран (36 месяцев терапии) и группе плацебо/люмазиран (30 месяцев терапии) среднее снижение оксалатов в суточном анализе мочи на поверхность тела по сравнению с исходным уровнем составило 63% и 58% соответственно. По полученным нами данным в течение 12 месяцев у пациентов, получавших люмазиран, оксалурия снизилась на 79%. Функция почек по клубочковой фильтрации остается стабильной у всех пациентов, как и по результатам III фазы международных клинических исследований. Дети, не получавшие специфическую терапию, снизили функцию почек до ХБП 3 стадии (1 ребенок) и 5 стадии (4 ребенка), еще двое пациентов были утрачены для наблюдения при сохранной СКФ. Следует отметить, что на фоне терапии люмазираном описана регрессия нефрокальциноза [39], что мы наблюдали у одного из наших детей спустя 1,5 года терапии люмазираном. Однако выявленный феномен дискуссионен в связи с отсутствием четких критериев диагностики

Таблица 1 | Table 1

Пациенты с первичной гипероксалурией, наблюдающиеся в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России
Patients with primary hyperoxaluria observed in the nephrology department of the Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation

№	Пол	Регион	Возраст дебюта	Возраст на конец наблюдения	Возраст изменений на УЗИ	УЗ-стадия нефрокальциноза	рСКФ на начало наблюдения	рСКФ на конец наблюдения	Ген	Нуклеотидный вариант, аллель 1	Нуклеотидный вариант, аллель 2	Описание	Частота минорного аллеля, gnomAD v.4	Аминокислотный вариант, аллель 1	Аминокислотный вариант, аллель 2	Описание	Частота минорного аллеля, gnomAD v.4	
1*	ж	Нижегородская область	1 г.	18 л.	2 г. 6 мес.	3	63	52	AGXT	c.33dup	p.K12QfsX156	PMID34082749	c.959_960del	p.T320fsX11	p.T320fsX11	PMID24385516	0,00006%	
2*	м	Нижегородская область	1 мес.	12 л. 2 мес.	2 г.	2	67	Диализ, смерть	AGXT	c.33dup	p.K12QfsX156	PMID34082749	c.959_960del	p.T320fsX11	p.T320fsX11	PMID24385516	0,00006%	
3	м	Краснодарский край	4 г. 3 мес.	18 л.	4 г. 3 мес.	3	79	Диализ	AGXT	ex.01-05del	-	-	-	-	p.D201E	p.D201E	PMID34082749	0,0007%
4	м	Воронежская область	5 л.	12 л. 11 мес.	5 л.	0	81	89	AGXT	c.508G>A	p.G170R	PMID38025235	c.33dup	p.K12QfsX156	p.K12QfsX156	PMID34082749	0,02%	
5	м	Москва	3 мес.	11 л. 5 мес.	3 мес.	3	60	70	AGXT	c.346G>A	p.G116 R	PMID38826567	c.603C>A	p.D201E	p.D201E	PMID34082749	0,0007%	
6	ж	Кировская область	1 мес.	9 л. 3 мес.	1 мес.	3	44	Транс-плантация	AGXT	c.331C>T	p.R111X	PMID37874369	c.508G>A	p.G170R	p.G170R	PMID38025235	0,1%	
7	м	Камчатский край	1 мес.	6 л. 1 мес.	1 мес.	1	108	128	AGXT	c.547G>A	p.D183N	PMID10862087	c.547G>A	p.D183N	p.D183N	PMID10862087	0,00006%	
8	м	Удмуртская республика	3 мес.	5 л. 4 мес.	3 мес.	2	114	116	AGXT	c.508G>A	p.G170R	PMID38025235	c.508G>A	p.G170R	p.G170R	PMID38025235	0,1%	
9	ж	Удмуртская республика	0 мес.	3 г. 8 мес.	1 мес.	1	107	117	AGXT	c.508G>A	p.G170R	PMID38025235	c.508G>A	p.G170R	p.G170R	PMID38025235	0,1%	
10	ж	Московская область	2 мес.	9 л.	2 мес.	2	135	96, утрачена из-под наблюдения	AGXT	c.1020A>G	p.I340M	PMID31142973	c.1020A>G	p.I340M	p.I340M	PMID31142973	18,9%	
11	ж	Московская область	1 г. 7 мес.	9 л. 9 мес.	1 г. 7 мес.	1	94	83, утрачена из-под наблюдения	AGXT	c.1020A>G	p.I340M	PMID31142973	c.1020A>G	p.I340M	p.I340M	PMID31142973	18,9%	
12	ж	Москва	1 г. 7 мес.	15 л. 11 мес.	1 г. 7 мес.	3	Потребность в ЗПТ	Транс-плантация, смерть	AGXT	c.364C>T	p.R122*	PMID29244539	c.364C>T	p.R122*	p.R122*	PMID29244539	0,0003%	
13	ж	Ставропольский край	2 г. 5 мес.	10 л. 9 мес.	2 г. 5 мес.	0	80	103	HOGA1	c.266G>A	p.R89H	PMID36260161	c.944_946del	p.E315del	p.E315del	PMID38602143	0,03%	
14	м	Московская область	6 л. 8 мес.	6 л. 8 мес.	6 л. 8 мес.	0	101	125	HOGA1	c.208C>T	p.R70X	PMID38737343	c.700+5G>T	-	-	PMID38737343	0,2%	

* – сибсы; Л. – лет; мес. – месяцев. Серым обозначены дети, получающие терапию левомиранином.

нефрокальциноза и вариабельностью интерпретации ультразвуковых исследований.

Стоит отметить, что со снижением функции почек по клубочковой фильтрации выраженность кальциурии и оксалурии снижается [40], в связи с чем имеет смысл оценивать соотношение оксалатов к креатинину в разовой порции мочи, а при сравнении пациентов учитывать функцию почек, что было выполнено в нашем исследовании. У детей с ранним снижением СКФ (младше 5 лет) с ПГО 1 типа наблюдается относительно более высокая экскреция оксалатов с мочой [41].

При высоких концентрациях оксалата в крови (более 35-50 ммоль/л) возможна его кристаллизация и системное отложение в тканях. Системный оксалоз может развиваться у детей с ХБП 5 стадии в связи со снижением экскреции солей. Отложения оксалатов в таких случаях наблюдаются в коже, костях, сетчатке и сердце, также может быть затронута центральная нервная система [13, 42]. Системный оксалоз является причиной ранней смерти при ПГО 1 типа приблизительно в 5% случаев [13, 43]. Среди описываемых детей системный оксалоз наблюдался лишь у 1 ребенка (№3).

Множество пациентов с ПГО остаются недиагностированными вплоть до наступления выраженного снижения функции почек. Так, по данным Mandrile G et al. у 43% пациентов с ПГО 1 типа на момент постановки диагноза расчетная скорость клубочковой фильтрации была снижена до значений, соответствующих ХБП 5 стадии, 14% пациентов умерли в течение периода наблюдения [24]. Среди наших детей одному ребенку диагноз поставлен уже после выхода в ХБП 5 стадии. К моменту написания статьи все пациенты с длительным сроком наблюдения, не получавшие терапию люмазираном, снизили функцию почек по клубочковой фильтрации до ХБП 5 стадии, из них один – во взрослом возрасте (в возрасте 18 лет СКФ соответствовала ХБП 3 стадии).

Таким образом, ранний скрининг и диагностика ПГО (особенно ПГО 1 типа в связи с имеющимися методами патогенетической терапии) существенно влияют не только на почечную, но и на общую выживаемость. Раннее проведение молекулярно-генетического исследования позволяет раньше начать терапию, сохранить функцию почек и избежать потенциально летального системного оксалоза.

Исследование обсуждено и одобрено на заседании локального этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ №12.05.12.2024.

The study was approved by the local independent ethical committee in the National Medical Research Center of Children's Health, protocol №12.05.12.2024.

Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии сторонней финансовой поддержки.

Funding source:

The authors declare no additional funding.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

Концепция работы – АММ, КВС, АНЦ, сбор данных – АММ, ПВА, ТВВ, ОИЗ, РАН, АРМ, ЕНЦ, ААП, анализ и интерпретация данных – АММ, ПВА, ТВВ, ААП, КВС, АНЦ, составление статьи – АММ, ПВА, итоговая переработка статьи – ТВВ, ОИЗ, окончательное утверждение версии для публикации – АНЦ, КВС.

Author's contribution:

Study concept and design – АММ (Milovanova), KVS, ANT's, data collection – АММ, PVA, TVV, OIZ, RAN, ARM, ENT's, AAP, statistical analysis and data interpretation – АММ, PVA, TVV, AAP, KVS, ANT's, manuscript writing – АММ, PVA, manuscript editing – TVV, OIZ, final editing and approving the manuscript – ANT's, KVS.

Информация об авторах:

Милованова Анастасия Михайловна – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>, e-mail: milovanova.am@nczd.ru

Вашурина Татьяна Валериевна – канд. мед. наук., врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>, e-mail: tvv-09@mail.ru

Зробок Ольга Исофатовна – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956>, e-mail: zrobochek@mail.ru

Николаева Расита Александровна – врач-нефролог консультативного отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-5739-574X>, e-mail: nikolaevarasita@mail.ru

Цыгина Елена Николаевна – д-р мед. наук, зав. Рентгеновского отделения с ангиографическим кабинетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, e-mail: tsygina@nczd.ru

Пушков Александр Алексеевич – канд. биол. наук, ст.н.с. лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>, pushkovgenetika@gmail.com

Савостьянов Кирилл Викторович – д-р биол. наук, начальник медико-генетического центра, зав. лабораторией медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: 7443333@gmail.com

Монахов Артем Рашидович – канд. мед. наук, зав. Хирургическим отделением №2 ФГАУ «НМИЦ трансплантации и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>, e-mail: a.r.monakhov@gmail.com

Ананьин Петр Владимирович – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>, e-mail: ananin.pv@gmail.com

Цыгин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. Нефрологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>, e-mail: a_tsygin@mail.ru

Author's information:

Anastasiia M Milovanova, <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>, e-mail: milovanova.am@nczd.ru

Tatiana V. Vashurina, <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>, e-mail: tvv-09@mail.ru

Olga I. Zrobok, <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956>, e-mail: zrobochek@mail.ru

Rasita A. Nikolaeva, <https://orcid.org/0000-0002-5739-574X>, e-mail: nikolaevarasita@mail.ru

Elena N. Tsygina, <https://orcid.org/0000-0002-0336-5449>, e-mail: tsygina@nczd.ru,

Alexandr A. Pushkov, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>, e-mail: pushkovgenetika@gmail.com

Kirill V. Savostyanov, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: 7443333@gmail.com

Artem R. Monakhov, <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>, e-mail: a.r.monakhov@gmail.com

Petr V. Ananin, <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>, e-mail: ananin.pv@gmail.com

Alexey N. Tsygin, <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>, e-mail: a_tsygin@mail.ru

Список литературы

1. *Lepoutre C.* Calculs Multiples Chez Un Enfant: Infiltration Du Parenchyme Rénal Par Des Dépôts Cristallins. *J Urol* 1925;20:424
2. *Elder TD, Wyngaarden JB.* The Biosynthesis and Turnover of Oxalate in Normal and Hyperoxaluric Subjects. *J Clin Invest* 1960;39:1337-1344 DOI: 10.1172/JCI104151
3. *Hautmann R, Osswald H.* Pharmacokinetic Studies of Oxalate in Man. *Investig Urol* 1979;16:395-398.
4. *Ermer T, Nazgal L, Tio MC et al.* Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol* 2023;19:123-138. DOI: 10.1038/s41581-022-00643-3
5. *Hoppe B, Beck BB, Milliner DS.* The primary hyperoxalurias. *Kidney Int* 2009;75:1264-1271. DOI: 10.1038/ki.2009.32
6. *Shee K, Stoller ML.* Perspectives in primary hyperoxaluria – historical, current and future clinical interventions. *Nat Rev Urol* 2022;19:137-146. DOI: 10.1038/s41585-021-00543-4
7. *Groothoff JW, Metry E, Deesker L et al.* Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol* 2023;19:194-211. DOI: 10.1038/s41581-022-00661-1
8. *Fargue S, Acquaviva Bourdain C.* Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin Kidney J* 2022;15:4-8. DOI: 10.1093/cjk/sfab217
9. *Demoulin N, Aydin S, Gillion V et al.* Pathophysiology and Management of Hyperoxaluria and Oxalate Nephropathy: A Review. *American Journal of Kidney Diseases* 2022;79:717-727. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.07.018
10. *Wyatt CM, Driieke TB.* Stiripentol for the treatment of primary hyperoxaluria and calcium oxalate nephropathy. *Kidney Int* 2020;97:17-19. DOI: 10.1016/j.kint.2019.06.011
11. *Pampalone G, Grottelli S, Gatticchi L et al.* Role of misfolding in rare enzymatic deficits and use of pharmacological chaperones as therapeutic approach. *Frontiers in Bioscience-Landmark* 2021;26. DOI: 10.52586/5056
12. *Grottelli S, Annunziato G, Pampalone G et al.* Identification of Human Alanine-Glyoxylate Aminotransferase Ligands as Pharmacological Chaperones for Variants Associated with Primary Hyperoxaluria Type 1. *J Med Chem* 2022;65:9718-9734. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00142
13. *Cochat P, Rumsby G.* Primary Hyperoxaluria. *New England Journal of Medicine* 2013;369:649-658. DOI: 10.1056/NEJMra1301564
14. *Danpure CJ, Jennings PR.* Peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase deficiency in primary hyperoxaluria type I. *FEBS Lett* 1986;201:20-34. DOI: 10.1016/0014-5793(86)80563-4
15. *Danpure CJ.* Advances in the enzymology and molecular genetics of primary hyperoxaluria type 1. Prospects for gene therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1995;10:24-29. DOI: 10.1093/ndt/10.suppl8.24
16. *Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ et al.* Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015;26:2559-2570. DOI: 10.1681/ASN.2014070698
17. *Webster KE, Ferree PM, Holmes RP, Cramer SD.* Identification of missense, nonsense, and deletion mutations in the GRHPR gene in patients with primary hyperoxaluria type II (PH2). *Hum Genet* 2000;107:176-185. DOI: 10.1007/s004390000351
18. *Monico CG, Rossetti S, Belostotsky R et al.* Primary Hy-

peroxaluria Type III Gene HOGA1 (Formerly DHGPSL) as a Possible Risk Factor for Idiopathic Calcium Oxalate Urolithiasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011;6:2289-2295. DOI: 10.2215/CJN.02760311

19. *Martin-Higuera C, Garrelfs SF, Groothoff JW et al.* A report from the European Hyperoxaluria Consortium (OxalEurope) Registry on a large cohort of patients with primary hyperoxaluria type 3. *Kidney Int* 2021;100:621-635. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.031

20. *Beck BB, Baasner A, Buescher A et al.* Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *European Journal of Human Genetics* 2013;21:162-172. DOI: 10.1038/ejhg.2012.139

21. *Sellier-Leclerc A-L, Metry E, Clave S et al.* Isolated kidney transplantation under lumasiran therapy in primary hyperoxaluria type 1: a report of five cases. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023;38:517-521. DOI: 10.1093/ndt/gfac295

22. *Breggmann MC, Gluck SL, Stoller ML, Lee MM.* A Case Report of Kidney-Only Transplantation in Primary Hyperoxaluria Type 1: A Novel Approach with the Use of Nedosiran. *Case Rep Nephrol Dial* 2023;13:63-69. DOI: 10.1159/000531053

23. *Singh P, Chebib FT, Cogal AG et al.* Pyridoxine Responsiveness in a Type 1 Primary Hyperoxaluria Patient With a Rare (Atypical) AGXT Gene Mutation. *Kidney Int Rep* 2020;5:955-958. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.04.004

24. *Mandril G, van Woerden CS, Berchiolla P et al.* Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney Int* 2014;86:1197-1204. DOI: 10.1038/ki.2014.222

25. *Fargue S, Rumsby G, Danpure CJ.* Multiple mechanisms of action of pyridoxine in primary hyperoxaluria type 1. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease* 2013;1832:1776-1783. DOI: 10.1016/j.bbadis.2013.04.010

26. *Michael M, Harvey E, Milliner DS et al.* Diagnosis and management of primary hyperoxalurias: best practices. *Pediatric Nephrology* 2024;39:3143-3155. DOI: 10.1007/s00467-024-06328-2

27. *Weigert A, Martin-Higuera C, Hoppe B.* Novel therapeutic approaches in primary hyperoxaluria. *Expert Opin Emerg Drugs* 2018;23:349-357. DOI: 10.1080/14728214.2018.1552940

28. *Zhu X, Cheung WW, Zhang A, Ding G.* Mutation Characteristics of Primary Hyperoxaluria in the Chinese Population and Current International Diagnosis and Treatment Status. *Kidney Diseases* 2024;10:313-326. DOI: 10.1159/000539516

29. *Савостьянов КВ.* Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов. 452 стр. Москва: ООО "Полиграфист и издатель"; 2022.

Savostyanov KV. Temporal algorithms for genetic diagnostics of rare hereditary diseases in Russian patients. 452 pp. Moscow: ООО "Poligrafist i izdatel"; 2022.

30. *Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al.* New equations

to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009. DOI: 10.1681/ASN.2008030287

31. *Hulton S-A.* The primary hyperoxalurias: A practical approach to diagnosis and treatment. *International Journal of Surgery* 2016;36:649-654. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.10.039

32. *Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H et al.* Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney Int* 2019;96:1389-1399. DOI: 10.1016/j.kint.2019.08.018

33. *Singh P, Viehman JK, Mehta RA et al.* Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2022;37:869-875. DOI: 10.1093/ndt/gfab027

34. *Allard L, Cochat P, Leclerc A-L et al.* Renal function can be impaired in children with primary hyperoxaluria type 3. *Pediatric Nephrology* 2015;30:1807-1813. DOI: 10.1007/s00467-015-3090-x

35. *Harambat J, Fargue S, Acquaviva C et al.* Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int* 2010;77:443-449. DOI: 10.1038/ki.2009.435

36. *Naguib S, Mansour LA, Soliman NA et al.* Expanding the Genetic Spectrum of AGXT Gene Variants in Egyptian Patients with Primary Hyperoxaluria Type I. *Genet Test Mol Biomarkers* 2024;28:151-158. DOI: 10.1089/gtmb.2023.0525

37. *Metry EL, Garrelfs SF, Deesker LJ et al.* Determinants of Kidney Failure in Primary Hyperoxaluria Type 1: Findings of the European Hyperoxaluria Consortium. *Kidney Int Rep* 2023;8:2029-2042. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.07.025

38. *Saland JM, Lieske JC, Groothoff JW et al.* Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1: Results from a Phase III Clinical Trial. *Kidney Int Rep* 2024;9:2037-2046. DOI: 10.1016/j.ekir.2024.04.048

39. *Kayal D, Sellier-Leclerc A-L, Acquaviva-Bourdain C et al.* Nephrocalcinosis can disappear in infants receiving early lumasiran therapy. *Pediatric Nephrology* 2024;39:2079-2082. DOI: 10.1007/s00467-023-06268-3

40. *Milliner DS, McGregor TL, Thompson A et al.* End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2020;15:1056-1065. DOI: 10.2215/CJN.13821119

41. *Sas DJ, Mara K, Mehta RA et al.* Natural history of urine and plasma oxalate in children with primary hyperoxaluria type 1. *Pediatric Nephrology* 2024;39:141-148. DOI: 10.1007/s00467-023-06074-x

42. *Harambat J, Fargue S, Bacchetta J et al.* Primary Hyperoxaluria. *Int J Nephrol* 2011;2011:1-11. DOI: 10.4061/2011/864580

43. *Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C et al.* Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012;27:1729-1736. DOI: 10.1093/ndt/gfs078

Дата получения статьи: 06.05.2025

Дата принятия к печати: 30.07.2025

Submitted: 06.05.2025

Accepted: 30.07.2025

Новые возможности имплантации туннельного катетера для программного гемодиализа у пациентов с ограниченным сосудистым доступом

Н.Л. Шахов, Р.Н. Трушкин, В.И. Вторенко, О.Н. Котенко, Н.Ф. Фролова, М.Ю. Богодаров, Е.С. Кудрявцева, Д.З. Тазетдинов, А.С. Киселев, А.А. Евдокимова

ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Шахов Н.Л., Трушкин Р.Н., Вторенко В.И. и соавт. Новые возможности имплантации туннельного катетера для программного гемодиализа у пациентов с ограниченным сосудистым доступом. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):318-328. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-318-328

New possibilities of tunnel catheter implantation for programmed hemodialysis in patients with limited vascular access

N.L. Shakhov, R.N. Trushkin, V.I. Vtorenko, O.N. Kotenko, N.F. Frolova, M.Yu. Bogodarov, E.S. Kudryavtseva, D.Z. Tazetdinov, A.S. Kiselev, A.A. Evdokimova

«Moscow Clinical Research Center Hospital 52 of the Moscow Health Department», 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

For citation: Shakhov N.L., Trushkin R.N., Vtorenko V.I. et al. New possibilities of tunnel catheter implantation for programmed hemodialysis in patients with limited vascular access. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):318-328. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-318-328

Резюме

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности нового способа установки туннельного центрального венозного катетера (тЦВК) в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом (ПГД), в сравнении с традиционным методом имплантации тЦВК во внутреннюю яремную вену.

Материалы и методы: в исследование включены 164 пациента, которым в период с августа 2022 г. по декабрь 2024 г. в ГКБ № 52 ДЗ Москвы был имплантирован тЦВК для проведения программного ГД. В группу 1 (основная) вошли 82 пациента с имеющейся окклюзией внутренней яремной вены, которым была выполнена постановка тЦВК в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены, во группу 2 (контрольную) – 82 пациента с тЦВК установленным стандартным методом во внутреннюю яремную вену. В данных группах оценивались результаты функционирования катетера, количество и структура осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде, а также возможность создания долговременного сосудистого доступа (АВФ) на стороне ранее установленного тЦВК.

Результаты: у пациентов с тЦВК, установленным по новой методике, обеспечивалась эффективность гемодиализа равная таковой в контрольной группе. Скорость потока (Me [IQR]) по тЦВК составила 300 [290; 300] мл/мин показатели забора крови и возврата крови по установленному катетеру: -140 [-140; -130] мм рт.ст. и 140 [140; 150] мм рт.ст., соответственно; показатель индекса Kt/V

Адрес для переписки: Николай Леонидович Шахов

e-mail: Nick-graft@rambler.ru

Corresponding author: Nikolay L. Shakhov

e-mail: Nick-graft@rambler.ru

https://orcid.org/0009-0005-5601-9792

в основной и контрольной группах составил 1,60 [1,40; 1,60] ($p=0,329$). Частота и структура осложнений, как интраоперационных, так и в раннем и позднем послеоперационном периоде в группах также не различались. В обеих группах со схожей частотой – у 54,9% в основной группе и 53,7% в контрольной ($p=0,875$) – формировались АВФ, у большинства пациентов сохранялась возможность установки АВФ на стороне тЦВК.

Заключение: предложенный альтернативный способ постановки тЦВК может использоваться у пациентов с ограниченным сосудистым доступом для гемодиализа (с окклюзией внутренней яремной вены) и позволяет избежать постановка тЦВК в подключичную и общую бедренную вену. При этом обеспечивается надлежащая эффективность проводимого гемодиализа и показатели безопасности, характерные для стандартной методики установки тЦВК.

Ключевые слова: туннельный центральный венозный катетер, гемодиализ, внутренняя яремная вена, место слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены

Abstract

Objective of the study: to evaluate the clinical efficacy and safety of a new method for implanting a tunneled central venous catheter (tCVC) at the confluence of the transverse cervical vein and the external jugular vein in patients undergoing programmed hemodialysis (PHD), compared with the traditional approach of placing the tCVC in the internal jugular vein.

Materials and methods: the study included 164 patients who underwent tCVC implantation for PHD in City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department between August 2022 and December 2024. Group 1 (study group, $n=82$) comprised patients with occlusion of the internal jugular vein who received tCVC placement at the transverse-external jugular vein confluence. Group 2 (control group, $n=82$) comprised patients who underwent standard tCVC placement in the internal jugular vein. In both groups, catheter function, incidence and types of complications in the early and late postoperative period, and the feasibility of creating long-term vascular access (AVF) on the side of the previously implanted tCVC were assessed.

Results: Hemodialysis efficiency in patients with tCVC placed with the new technique was comparable to that in the control group. The flow rate (Me [IQR]) through tCVC was 300 [290; 300] ml/min. Blood collection and blood return pressures were 140 [140; 150] mmHg and -140 [-140; -130] mmHg, respectively. The Kt/V index was 1.60 [1.40; 1.60] ($p=0.329$) in the main and control groups. The frequency and types of complications, intraoperative and postoperative, did not differ between groups. AVFs were formed with similar frequency (54.9% in the main group and 53.7% in the control group ($p=0.875$)), and in most patients the possibility of AVF formation on the same side as the tCVC was preserved.

Conclusion: The proposed alternative method of tCVC placement can be effectively used in patients with limited vascular access for hemodialysis, such as those with the internal jugular vein occlusion. It avoids the need for catheter placement in the subclavian or femoral vein, while maintaining adequate hemodialysis efficiency and safety compared to the standard tCVC technique.

Key words: tunnel central venous catheter, hemodialysis, internal jugular vein, angle (site) of confluence of the transverse vein of the neck and the external jugular vein

Введение

В настоящее время количество пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), неуклонно растет, возрастает количество центров для гемодиализа. Также значительно улучшилось качество гемодиализа и, соответственно, увеличивается продолжительность жизни пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП). При этом создание удовлетворительного сосудистого доступа для гемодиализа остается актуальной проблемой. Существуют три основных формы доступа для хронического гемодиализа: нативная артерио-венозная фистула (АВФ), синтетический сосудистый протез (ССП) и туннельные (манжеточные) центральные венозные катетеры (тЦВК) [1].

Согласно рекомендациям KDOQI, считается целесообразным наличие артерио-венозного доступа (АВФ или CCP) у пациента, которому требуется гемодиализ, если это соответствует его жизненному плану (Life-Plan) при тХБП и общим целям лечения. Однако в рекомендациях KDOQI также отмечена возможность при обоснованных клинических обстоятельствах у пациентов использовать тЦВК для кратковременного или длительного использования. [1]

Показания для имплантации туннельного центрального венозного катетера [2]:

1. Отсутствие должного созревания фистулы на время начала гемодиализа (несвоевременное обращение к сосудистому хирургу, позднее превентивное формирование АВФ).

2. Невозможность установки АВФ или ССП ввиду особенностей анатомии сосудов. Отсутствие поверхностных и глубоких вен необходимого диаметра для формирования АВФ или ССП.
3. Тяжелая сердечная недостаточность (значительно снижена фракция выброса ЛЖ) – создание АВФ приведет к дополнительной нагрузке на миокард, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН).
4. Пациентам, находящимся на перитонеальном диализе, временно имплантируется тЦВК для проведения гемодиализа при развитии катетер-ассоциированной инфекции;
5. Ожидаемая продолжительность жизни пациента <1 года, проводится кратковременный паллиативный диализ.
6. Трансплантация почки от живого донора запланирована в течение достаточно короткого периода времени.
7. Неопределенность в отношении восстановления функции почек при остром почечном повреждении.
8. Отказ пациента от формирования АВФ или ССП [1].

Противопоказания к имплантации туннельного центрального венозного катетера [2]:

1. Острое почечное повреждение, требующее экстренного гемодиализа.
2. Наличие инфекции тЦВК (в качестве мост-терапии/замены).
3. Кратковременная (менее 2 недель) мост-терапия/замена при нефункционирующей АВФ.
4. Продолжающаяся инфекция кровотока и необходимость срочного лечения гемодиализом.

Стратегии имплантации тЦВК и выбор места (локализации) катетера определяются, согласно рекомендациям KDOQI, после тщательного изучения жизненного плана пациента (Life-Plan), который включает в себя стратегию обеспечения сосудистым доступом для диализа у пациентов с хронической болезнью почек и разрабатывается командой специалистов совместно с пациентом. Выбор места определяется многими критериями: возрастом пациента, длительностью установки тЦВК (до 3-х или более 3-х месяцев), наличием АВФ, или планированием сформировать АВФ на стороне катетера, ожиданием пересадки почки (предполагает необходимость сохранить подвздошные сосуды нескомпрометированными). Место установки тЦВК может быть выбрано из следующего списка, в порядке предпочтения [1]:

1. Внутренние яремные вены;
2. Наружные яремные вены;
3. Бедренные вены;
4. Подключичные вены;
5. Поясничные вены.

При отсутствии противопоказаний, предшествующей патологии сосудов или вмешательства (например, установленного ранее кардиостимулятора)

предпочтительнее устанавливать тЦВК с правой стороны, нежели с левой, из-за более прямой анатомии сосудов. Если на одной стороне имеется патология, которая ограничивает создание артерио-венозного доступа, но позволяет устанавливать катетер, эта сторона должна использоваться для тЦВК, чтобы сохранить другую сторону для создания артерио-венозного доступа [1]. Однако, согласно результатам недавно опубликованного мета-анализа, не было выявлено взаимосвязи между односторонним расположением тЦВК и АВФ и сроками созревания фистулы, частотой ее дисфункции [3]. Что же касается тЦВК, то установка катетеров с левой стороны сопряжена с более высоким риском интраоперационных осложнений из-за более длинного и изогнутого венозного русла. Дисфункция тЦВК, имплантированных в правую внутреннюю яремную вену, встречается реже, чем в левую внутреннюю яремную вену. Исследования также показали более высокий риск их инфицирования. Решающее значение для адекватной работы левосторонних катетеров имеет оптимальное расположение наконечника в правом предсердии [4, 5].

При невозможности имплантации тЦВК в яремные вены рекомендуется устанавливать катетер в бедренную вену. Данная локализация является менее предпочтительной. Даже несмотря на то, что исследования продемонстрировали эквивалентные результаты в отношении тромбоза и инфекции при использовании бедренного тЦВК, его рекомендуют устанавливать только на короткое время [1].

Постановка катетера в правую или левую подключичные вены не рекомендуется, так как на фоне тЦВК в данной локализации часто развивается стеноз сосудов [1].

Однако в некоторых клинических ситуациях у пациента очень сложно, практически невозможно, найти подходящую локализацию для постановки тЦВК. Известны работы по имплантации тЦВК в наружную яремную вену [6, 7]. В литературе описаны случаи имплантации тЦВК в нижнюю полую вену в области слияния подвздошных вен у пациента с исчерпанным сосудистым доступом [8], а также транспеченочного введения катетера в нижнюю полую вену у пациента с исчерпанным сосудистым доступом и наличием кава-фильтра в нижней полой вене [4, 9].

В связи с вышеизложенным, нам представляется важным поиск новых вариантов обеспечения сосудистого доступа у пациентов, имеющих противопоказания или отсутствие возможности установки его «стандартным» методом. Новые методики установки тЦВК требуют подтверждения их эффективности для обеспечения адекватного гемодиализа, а также безопасности для пациентов.

Мы предложили метод имплантации тЦВК в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены. Данная методика позволяет уста-

навливать катетер как справа, так и слева. Данный метод подходит в ситуациях, когда имеет место окклюзия внутренней яремной вены справа и слева, что обычно предполагает установку тЦВК в общие бедренные вены. Однако мы стараемся избегать установки бедренных тЦВК ввиду наличия риска развития инфекции и тромбирования (вертикальное положение человека приводит к постоянному заполнению просвета катетера венозной кровью), что, как следствие, может приводить к снижению качества гемодиализа.

Основной гипотезой представленного исследования было определение, может ли новый способ имплантации тЦВК у пациентов с истощенным сосудистым доступом, находящихся на лечении программным гемодиализом, быть не менее эффективным (в отношении качества проводимого гемодиализа) в сравнении с традиционным методом имплантации тЦВК (во внутреннюю яремную вену).

Цель исследования

Оценить клиническую эффективность и безопасность нового способа имплантации тЦВК (в угол слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены справа) у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом, в сравнении с традиционным методом имплантации тЦВК во внутреннюю яремную вену; оценить возможность формирования артерио-венозных фистул на стороне установленного катетера.

Материалы и методы

Данное исследование является одноцентровым, когортным, проспективно-ретроспективным, контролируемым.

Критерии включения в исследование:

- проведение ПГД через туннельный центральный венозный катетер, установленный стандартным методом во внутреннюю яремную вену или через тЦВК, установленный по новой методике (угол слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены) ввиду наличия у пациента окклюзии внутренних яремных вен с двух сторон;

Критерии не включения:

1. Возраст менее 18 лет и более 90 лет;
2. Беременность;
3. Отсутствие доступных результатов обследования на основных контрольных точках исследования.

В исследование были включены пациенты, которым был установлен тЦВК в период с августа 2022 г. по декабрь 2024 г. Период наблюдения составил 6 месяцев. Сбор медицинских данных осуществлялся при анализе электронных историй болезни.

Первую группу составили 82 пациента, получающие ПГД через тЦВК, установленный по новой, раз-

работанной нами методике – в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены.

Во вторую (контрольную) группу были включены 82 пациента, получающие лечение ПГД через тЦВК, установленный стандартным методом – во внутреннюю яремную вену.

Сравнение эффективности и безопасности проведения ПГД через тЦВК, установленный по новой (группа 1) или стандартной методике (группа 2), проводилось с оценкой следующих показателей:

А – оценка эффективности гемодиализа по показателям:

- скорость потока крови по катетеру в 1-й день гемодиализа;
- сопротивление по катетеру на возврат крови;
- сопротивление по катетеру на забор крови;
- индекс адекватности диализа (K_t/V);

Б – оценка сохранения возможности и частоты формирования артерио-венозной фистулы на стороне установленного катетера.

В – оценка безопасности новой методики установки тЦВК проводилась с учетом частоты и структуры осложнений при постановке катетера, в раннем послеоперационном и в отдаленном периоде;

Методика установки тЦВК

Нами предложен метод имплантации тЦВК для пациентов с окклюзией внутренних яремных вен с обеих сторон в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены. Данная методика позволяет устанавливать катетер как справа, так и слева.

В качестве тЦВК использовался двухпросветный антеградный гемодиализный катетер. Длина катетера составляла 19,23 см от наконечника катетера до манжеты.

Дополнительные приспособления, необходимые для имплантации тЦВК: ультразвуковой диагностический сканер.

При окклюзии внутренней яремной вены имеет место компенсаторное расширение поперечной вены шеи и наружной яремной вены, также встречаются варианты с расширением только поперечной вены шеи или только наружной яремной вены. В данной работе мы использовали угол (место) слияния этих вен, так как он во всех случаях имел большой диаметр. В норме наружная яремная вена, поперечная вена шеи имеет диаметр по 2,5–3 мм, при окклюзиях внутренней яремной вены диаметры этих вен увеличиваются до 5 мм, а в области угла – до 7–8 мм (рис. 1).

При УЗ-исследовании вен шеи и надключичной области угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены хорошо визуализируется (рис. 2).

При проведении катетеризации данного участка под УЗ-контролем обычно не возникает технических

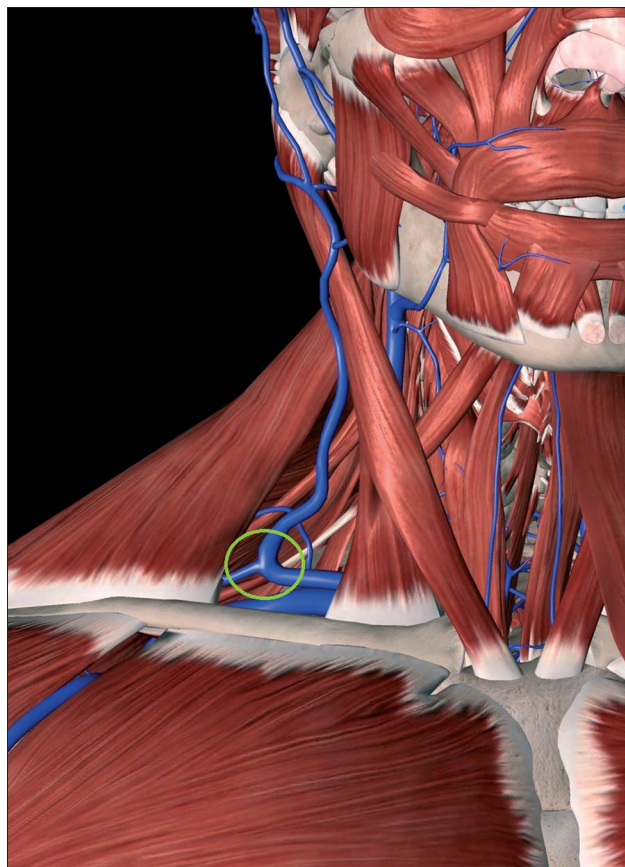
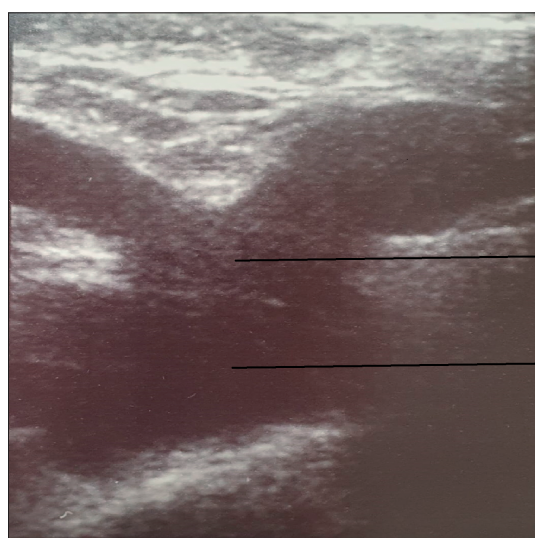


Рис. 1. Анатомия вен шеи. Указан угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены. Адаптировано из Essential anatomy 5 app.

Fig. 1. Anatomy of the neck veins. The confluence of the transverse cervical vein and the external jugular vein is indicated. Adapted from Essential anatomy 5 app.



Угол (место) слияния поперечной вены шеи
и наружной яремной вены

Подключичная вена

Рис. 2. УЗ-визуализация: угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены расположен над подключичной веной, слева – поперечная вена шеи, справа правая наружная яремная вена, в центре – место слияния вен.

Fig. 2. Ultrasonic image showing the confluence of the transverse cervical vein (left) and the external jugular vein (right), located above the subclavian vein. The confluence of the veins is visible in the center.

сложностей. Техника постановки тЦВК идентична таковой во внутреннюю яремную, бедренную или подключичную вены.

Статистический анализ выполнен на базе пакета IBM Statistics SPSS v.23. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (межквартильный размах – IQR). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона или теста Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

В первую группу были включены 82 пациента в возрасте от 22 до 87 лет, из них 42 (51,2%) – мужчины, 40 (48,8%) – женщины, у которых ПГД осуществлялся через тЦВК, установленный по новой методике (в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены); средний возраст пациентов (Me [IQR]) составил 63,00 [48,25; 70,00] лет. Распределение пациентов по этиологии тХБП в первой группе: сахарный диабет 17 (20,7%) (I тип – 4 (23,5%), II тип – 13 (76,5%)), артериальная гипертензия 32 (39,0%), мочекаменная болезнь 4 (4,9%), поликистоз почек 8 (9,8%).

Вторую группу составили 82 пациента в возрасте от 25 до 82 лет, из них 43 (52,4%) – мужчины, 39 (47,6%) – женщины, у которых ПГД осуществлялся через тЦВК, установленный по стандартной методике (во внутреннюю яремную вену); средний возраст пациентов (Me [IQR]) составил 61 [46,25; 71,00] год. Распределение пациентов по этиологии тХБП во второй группе: сахарный диабет 30 (36,6%) (I тип – 8 (26,7%), II тип – 22 (73,3%)), артериальная гипертензия 34 (41,5%), мочекаменная болезнь 6 (7,3%), поликистоз почек 5 (6,1%).

Обе группы были схожи по исходным клинико-демографическим характеристикам. Статистически значимых различий по полу, возрасту пациентов выявлено не было. В отношении основного диагноза, приведшего к развитию тХБП, группы были практически сопоставимы, только в контрольной (2-й) группе была достоверно выше доля пациентов с сахарным диабетом.

После постановки тЦВК в 1-й день гемодиализа выполнялась проверка катетеров на функциональность. В обеих группах показатели оценки проводимого гемодиализа свидетельствовали о его высокой эффективности (Таблица 1). Катетеры функционировали с высокой скоростью – более 290 мл/мин. Показатели сопротивления крови по катетеру на возврат крови и на забор крови были одинаково низкие.

Медиана [IQR] индекса адекватности диализа Kt/V в 1 и во 2 группе составляла 1,60 [1,40; 1,60] ($p=0,329$).

Артерио-венозные фистулы были сформированы более чем у половины пациентов с имплантирован-

ным тЦВК: у 54,9% пациентов в основной группе и 53,7% в контрольной. Из них, более чем у 70% пациентов АВФ была сформирована на ипсилатеральной стороне с катетером, у подавляющего большинства пациентов – справа (Таблица 2).

С целью оценки безопасности новой методики установки тЦВК, выполнен сравнительный анализ интра- и послеоперационных осложнений в группах имплантации туннельного центрального венозного катетера по стандартной и по новой методике (Таблица 3).

Как упоминалось выше, техника постановки тЦВК по новой методике (в угол слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены) идентична таковой при катетеризации внутренней яремной вены и проводится под УЗ-контролем. Кровотечение при установке катетера и в первые сутки после операции в обеих группах было редким осложнением и возникало с одинаковой частотой – примерно у каждого 20-го пациента (4,9% в каждой из групп, $p=1,00$). Пункций подключичной или сонной артерии в 1-й группе не наблюдалось, во 2-й группе при постановке тЦВК у одного пациента случайно выполнена пункция внутренней сонной артерии. Гематомы в раннем послеоперационном периоде (до 3-х суток), не требующие оперативного лечения, встречались у 8 (9,8%) пациентов в 1 группе и у 6 (7,3%) – во 2 группе ($p=0,781$).

В обеих группах не наблюдалось случаев развития гемоторакса, пневмоторакса или воздушной эмболии во время имплантации катетеров.

Таблица 1 | Table 1

Характеристики эффективности гемодиализа (1-й диализ после постановки тЦВК) в группах
Characteristics of hemodialysis efficiency (1st dialysis after tCVC placement) in groups

Показатели	Группа (1 vs 2)		p
	Группа 1	Группа 2	
Скорость потока крови по катетеру на гемодиализе (1-й диализ после постановки) в мл/мин, Me [IQR]	300,00 [290,00; 300,00]	300,00 [290,00; 300,00]	0,286
Сопротивление по катетеру на возврат крови (1-й гемодиализ после постановки), мм рт.ст., Me [IQR]	140,00 [140,00; 150,00]	140,00 [140,00; 150,00]	0,386
Сопротивление по катетеру на забор крови (1-й диализ после постановки), мм рт.ст., Me [IQR]	-140,00 [-140,00; -130,00]	-140,00 [-140,00; -120,00]	0,436
Kt/V – индекс адекватности гемодиализа, Me [IQR]	1,60 [1,40; 1,60]	1,60 [1,40; 1,60]	0,329

Таблица 2 | Table 2

Показатели установки артерио-венозных фистул в группах пациентов
Rates and characteristics of arteriovenous fistula placement in patient groups

Показатели	Категории	Группа (1 vs 2)		p
		Группа 1	Группа 2	
Артерио-венозные фистулы, абс. (%)	Наличие	45 (54,9%)	44 (53,7%)	0,875
Расположение, абс. (%)	слева	4 (4,9%)	0 (0,0%)	0,120
	справа	78 (95,1%)	82 (100,0%)	
Фистула АВФ на стороне катетера, абс. (%)	Наличие	33 (73,3%)	33 (75,0%)	0,857

Таблица 3 | Table 3

Структура и частота осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах в группах зависимости от методики имплантации тЦВК

The structure and frequency of complications in the early and late postoperative period in groups depending on the method of tCVC implantation

Показатели	Группа (1 vs 2)		p
	Группа 1	Группа 2	
Кровотечения при установке тЦВК/в 1-е сутки после операции, абс. (%)	4 (4,9%)	4 (4,9%)	1,000
Гематомы в раннем послеоперационном периоде, абс. (%)	8 (9,8%)	6 (7,3%)	0,781
Повреждение артерии, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1,000
Инфекция места выхода катетера в течение 6 месяцев, абс. (%)	12 (14,6%)	10 (12,2%)	0,647
КАИК, в течение 6 месяцев, абс. (%)	5 (6,1%)	5 (6,1%)	1,000
Тромбоз просвета катетера, замена катетера, абс. (%)	3 (3,7%)	3 (3,7%)	1,000

В течение 6 месяцев наблюдения, частота возникновения инфекции места выхода катетера была сопоставима, катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) развивалась редко, также с одинаковой частотой в обеих группах. Только у 3 из 82 (3,7%) пациентов в каждой из групп наблюдался тромбоз просвета катетера, требующий его замены. Случаев самодислокации (выпадения) катетера не зафиксировано в обеих группах.

Обсуждение

Количество пациентов, находящихся на терминальной стадии ХБП и нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ), неуклонно растет. В течение последних десятилетий возросло количество центров для гемодиализа, также значительно улучшилось качество гемодиализа, что, соответственно, способствует увеличению продолжительности жизни пациентов с терминальной стадией ХБП. Создание адекватного сосудистого доступа для гемодиализа остается актуальной проблемой, в особенности учитывая тот факт, что пациенты с тХБП зачастую имеют сопутствующую патологию, осложняющую выбор лучшей опции сосудистого доступа и его формирование.

Согласно рекомендациям KDOQI, предпочтительным считается наличие артерио-венозного доступа (АВФ или ССП) у пациента, которому требуется программный гемодиализ, если это соответствует его жизненному плану (Life-Plan) и общим целям лечения. Однако у некоторых пациентов существуют обоснованные клинические обстоятельства, при которых целесообразно использовать тЦВК как в течение короткого периода, так и долговременно [1].

Правая внутренняя яремная вена является предпочтительным местом для введения как нетуннелированных, так и туннелированных ЦВК, поскольку она обеспечивает прямой путь в верхнюю полую вену, сводя к минимуму трудности во время постановки катетера, в отличие от левой внутренней яремной вены, при установке в которую тЦВК делает 2 прямых

угловых изгибов и передне-задний изгиб над легочной дугой, прежде чем достичь верхней полой вены. [10] Также было обнаружено, что тЦВК, установленные в левую внутреннюю яремную вену, имеют более высокие показатели инфицирования и дисфункции катетера по сравнению с правосторонними катетерами [11]. Общая бедренная вена может рассматриваться для постановки тЦВК у пациентов с окклюзией яремных вен. Также бедренный доступ кратковременно может использоваться в ситуации, когда пациенты срочно начинают диализ и не являются кандидатами на трансплантацию. В этом случае, при условии, что центральные вены ранее не были повреждены или стенозированы, они сохраняются для обеспечения возможности формирования АВФ [1]. Однако бедренного доступа следует избегать у пациентов с более высоким индексом массы тела, поскольку бедренная локализация может значительно увеличить частоту колонизации катетера, что было показано в исследовании с участием пациентов с индексом массы тела >28,4 [12]. Катетеризации бедренной вены следует особенно избегать у пациентов с морбидным ожирением. Инфекция ПЖК может распространяться на место установки катетера и способствовать развитию инфекции кожи и КАИК [13]. Наконец, следует избегать катетеризации подключичной вены для проведения ПГД, поскольку риск развития стеноза вены при использовании подключичных катетеров в 4 раза выше, чем при установке тЦВК во внутренние яремные вены, что ставит под угрозу потенциальное формирование постоянного артериовенозного доступа для ПГД [14].

Все выше изложенные обстоятельства заставляют сосудистого хирурга искать наиболее оптимальный сосудистый доступ для каждого конкретного пациента на ПГД, с учетом его «жизненного плана» и, конечно, сопутствующей патологии.

Предложенная нами методика позволяет использовать ранее не рассматриваемый анатомический «ресурс» сосудов шеи: в месте слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены, при окклюзии внутренней яремной вены, сосуды обычно компен-

саторно расширены до приемлемого для катетризации диаметра. В то же время эта методика является технически идентичной постановке тЦВК в другие сосуды шеи под УЗ контролем.

Нашей задачей было определить, насколько эффективным будет гемодиализ, проводимый через тЦВК, установленный по новой методике, по сравнению с катетером, стандартно установленным во внутреннюю яремную вену. Для этого во время проведения первого сеанса ГД после установки тЦВК в основной и контрольной группах определялись показатели скорости потока крови по катетеру, сопротивления по катетеру на возврат крови, и на забор крови, индекс адекватности гемодиализа (Kt/V) и получены практически идентичные результаты. В обеих группах катетеры функционировали с высокой скоростью – более 290 мл/мин, сопротивление крови на забор и возврат было низким, и медиана индекса Kt/V в 1 и во 2 группе составила 1,60 [1,40; 1,60], что соответствует норме.

При невозможности изначального формирования доступа для ГД через АВФ KDOQI рекомендует последующее переключение с тЦВК на АВ доступ (АВФ или ССП) [1]. Изменение доступа с ЦВК на АВФ или ССП, как показали многочисленные исследования, связано с благоприятными последствиями, а именно снижением частоты госпитализации, [15] и смертности [16, 17]. Однако, по данным исследований и регистров, тЦВК все равно используют в качестве основного доступа от 40% до 68,3% пациентов на гемодиализе [18, 19]. Также в исследованиях было показано, что не только сам по себе переход с тЦВК на АВФ (ССП) имеет положительное прогностическое значение в отношении смертности, но и более ранний переход способствует лучшим результатам [16, 20, 21].

В нашем исследовании частота формирования АВФ в течение периода наблюдения была сопоставима в обеих группах и составила 54,9% в основной группе и 54,7% – в контрольной. У большинства пациентов АВФ была сформирована на ипсилатеральной стороне с катетером (73,3% и 75% пациентов в 1 и 2 группах соответственно), практически у всех пациентов – справа (95,1% – в группе 1 и 100% – в группе 2).

При установке и использовании тЦВК необходимо соблюдать осторожность, поскольку на разных этапах существует риск осложнений [22]. Частота осложнений, связанных с установкой тЦВК, варьирует от 5% до 19% [23, 24]. При установке ЦВК могут встречаться повреждение сосудов (артериальная пункция, псевдоаневризма), гематома, воздушная эмболия, пневмоторакс и неправильное положение катетера. Как правило, при использовании ультразвукового контроля, спектр возможных осложнений ограничивается случайной артериальной пункцией [25, 26].

В нашем исследовании при установке тЦВК по новой методике не наблюдалось интраоперационных осложнений; в группе 2 при постановке тЦВК во внутреннюю яремную вену у одного пациента, ввиду низкого наполнения вен (ЦВД – 0 мм вод.ст.) случайно выполнена пункция внутренней сонной артерии, не потребовавшая впоследствии дополнительного оперативного вмешательства. Кровотечение при установке катетера и в первые сутки после операции в обеих группах было редким осложнением и возникало с одинаковой частотой – 4,9% в каждой из групп ($p=1,00$). Частота возникновения гематом в раннем послеоперационном периоде (до 3-х суток), не требующих оперативного лечения, также достоверно не различалась в группах сравнения и составила 9,8 пациентов в группе 1 и 7,3% в группе 2 ($p=0,781$). Некоторые пациенты – 7 (8,5%) в группе 1 и 5 (6,1%) в группе 2 – получали антикоагулянтную терапию (препараты низко-молекулярного гепарина) менее чем за 12 часов до установки тЦВК или постоянную дезагрегантную терапию с приемом последней дозы менее чем за сутки перед операцией – 4 (4,9%) и 1 (1,2%) пациент в группах 1 и 2, соответственно, что также могло способствовать развитию гематом и кровотечений в раннем послеоперационном периоде.

Осложнениями, связанными с длительным использованием тЦВК, являются инфекции (места установки катетера и инфекция кровотока), тромбоз, дисфункция катетера (связанная с его дислокацией/перекручиванием/изломом) с возможной эмболизацией. Классически тромбоз более вероятен там, где есть сочетание низкой скорости кровотока, его турбулентности и повышенной свертываемости.

В представленном исследовании тромбоз просвета катетера, требующий его замены, встречался с одинаковой частотой в группах сравнения – у 3,7% пациентов. Случаев самодислокации (выпадения) катетера не зафиксировано в обеих группах.

В общем, пациенты с тЦВК, находящиеся на ПГД, подвержены повышенному риску инфекции. Инфекция является причиной удаления около 30%-60% ЦВК у таких пациентов [27]. Кроме того, риск смерти от инфекции у пациентов на ПГД с тЦВК на 41% выше, чем у пациентов с АВФ [28].

В течение 6 месяцев наблюдения в рамках исследования частота возникновения инфекции места выхода катетера была сопоставима в группах и составила 14,6% и 12,2% соответственно ($p=0,647$); катетер-ассоциированная инфекция кровотока развивалась с одинаковой частотой в обеих группах – у 6,1% пациентов ($p=1,0$).

Таким образом, в ходе проведенного исследования нами получены результаты, подтверждающие возможность использования новой методики установки тЦВК (в место слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены) у пациентов, нахо-

дящихся на ПГА с ограниченным сосудистым доступом, которая обеспечивает оптимальные показатели эффективности проводимого гемодиализа, сравнимые с таковыми при установке тЦВК по стандартной методике (во внутреннюю яремную вену). Также было подтверждено сохранение возможности формирования АВФ, в том числе на ипсилатеральной стороне с ЦВК. Показатели краткосрочной и долгосрочной безопасности установки тЦВК по новой и стандартной методике достоверно не отличались.

Ограничениями настоящего исследования являются небольшая выборка пациентов и относительно короткий период наблюдения. С учетом наличия других возможных локализаций установки тЦВК для ГА в дальнейших исследованиях можно сравнить показатели эффективности гемодиализа и безопасности сосудистого доступа у пациентов с бедренным тЦВК, который рекомендован и также часто используется.

Информированное согласие:

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации и изображений.

Informed consent:

The patient's informed consent to the publication of clinical information and images was obtained.

Источник финансирования:

Исследование проведено без финансовой поддержки.

Funding source:

Investigational work was done without any financial support.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

НЛШ – общая концепция работы, лечение пациентов, написание текста, редактирование рукописи; РНТ – контроль за выполнением работы, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта текста; ВИВ – контроль за организацией всего лечебного процесса, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта текста; ОНК – контроль за выполнением работы, утверждение окончательного варианта текста, НФФ – контроль за выполнением работы, организация и контроль лечебного процесса, МЮБ – организация лечебного процесса во 2-м хирургическом отделении (отделение сосудистого доступа), ответственность за целостность всех частей статьи; ЕСК – лечение пациентов, помощи в операциях (формирование АВФ, имплантации ССП), редактирование рукописи; ДЗТ – помощи в операциях (формирование АВФ, имплантации ССП), редактирование рукописи; АСК – лечение пациентов, помощь в операциях (имплантация тЦВК, формирование АВФ, имплантации ССП), редактирование рукописи; ААЕ – лечение пациентов, помощь в операциях (имплантация тЦВК, формирование АВФ), сбор и обработка материала (фотографии), обработка данных, редактирование рукописи.

Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, оперативному лечению пациентов, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Author's contribution:

NLSH – the general concept of the work, writing the text, treating patients, editing the manuscript; RNT – control over the work, editing the manuscript, approving the final version of the text; VIV – control over the organization of the entire treatment process, editing the manuscript, approving the final version of the text; ONK – control over the performance of the work, approval of the final version of the text, NFF – control over the performance of the work, organization and control of the treatment process, MYuB – organization of the treatment process in the 2nd surgical department (vascular access department), responsibility for the integrity of all parts of the article; ESK – treatment of patients, assistance in operations (AVF formation, implantation of AVF prosthesis), editing of the manuscript; DZT – assistance in operations (formation of AVF, implantation of AVF prosthesis), editing of the manuscript; ASK – treatment of patients, assistance in operations (tCVC implantation, AVF formation, AVF prosthesis implantations), editing of the manuscript; AAE – treatment of patients, assistance in operations (tCVC implantation, AVF formation, implantation of AVF prosthesis), collection and processing of material (photographs), data processing, editing of the manuscript.

Заключение

Предложенный альтернативный способ постановки тЦВК для проведения гемодиализа может использоваться у пациентов со стенозом внутренней яремной вены и позволяет избежать постановки тЦВК в подключичную или общую бедренную вены. Для пациентов с ограниченным сосудистым доступом, которым планируется в будущем сформировать артерио-венозную фистулу или ССП на верхней конечности, постановка тЦВК по предложенной методике позволяет сохранить подключичную вену от механического повреждения и стеноза. Также данная методика позволяет избежать имплантации тЦВК в общую бедренную вену, сохраняя тем самым в будущем место для имплантации ССП на бедро и, как следствие, наружную подвздошную вену, тем самым сохраняя возможность пересадки почки на данную сторону.

All the authors made a significant contribution to the preparation of the article, the surgical treatment of the patient, read and approved the final version of the article before publication.

Информация об авторах:

Шахов Николай Леонидович – врач-хирург 2-го хирургического отделения, ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0009-0005-5601-9792>, e-mail: Nick-graft@rambler.ru

Трушкин Руслан Николаевич – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», д-р мед. наук, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии Медицинского института Российского Университета Дружбы Народов, <https://orcid.org/0009-0002-3108-0539>, e-mail: Uro52@mail.ru

Вторенко Владимир Иванович – Президент ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», д-р мед. наук, <https://orcid.org/0000-0002-8697-2841>, e-mail: gkb@zdrav.mos.ru

Котенко Олег Николаевич – д-р мед. наук, главный внештатный специалист нефролог ДЗМ, руководитель Научно практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», г. Москва, <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru.

Фролова Надия Фятовна – заместитель главного врача по нефрологии, заведующая межклубным нефрологическим центром ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», канд. мед. наук, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Богодаров Михаил Юрьевич – Заведующий 2-м хирургическим отделением ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», канд. мед. наук, <https://orcid.org/0009-0000-9059-9077>, e-mail: mbogodarov@mail.ru

Кудрявцева Елена Сергеевна – врач-хирург 2-го хирургического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0009-0005-4078-2283>, e-mail: persik2203@rambler.ru

Тазетдинов Дамир Зуфарович – врач-хирург 2-го хирургического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0009-0008-1303-6500>, e-mail: leod2008@mail.ru

Киселев Алексей Сергеевич – врач-хирург 2-го хирургического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0009-0007-6227-3150>, e-mail: lexik1@yandex.ru

Евдокимова Алина Андреевна – врач-хирург 2-го хирургического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0009-0003-9871-465X>, e-mail: alishka_18@bk.ru

Author's information:

Nikolay L. Shakhov, <https://orcid.org/0009-0005-5601-9792>, e-mail: Nick-graft@rambler.ru

Ruslan N. Trushkin, <https://orcid.org/0009-0002-3108-0539>, e-mail: Uro52@mail.ru

Vladimir I. Vtorenko, <https://orcid.org/0000-0002-8697-2841>, e-mail: gkb@zdrav.mos.ru

Oleg N. Kotenko, <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

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

Mikhail Y. Bogodarov, <https://orcid.org/0009-0005-4078-2283>, e-mail: mbogodarov@mail.ru

Elena S. Kudryavtseva, <https://orcid.org/0009-0005-4078-2283>, e-mail: persik2203@rambler.ru

Damir Z. Tazetdinov, <https://orcid.org/0009-0008-1303-6500>, e-mail: leod2008@mail.ru

Alexey S. Kiselyov, <https://orcid.org/0009-0007-6227-3150>, e-mail: lexik1@yandex.ru

Alina A. Evdokimova, <https://orcid.org/0009-0003-9871-465X>, e-mail: alishka_18@bk.ru

Список литературы

1. Lok C.E., Huber T.S., Lee T., et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. Am J Kidney Dis. 2020; 75(4): S1-S164. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001

2. Schröppel B, Bettac L, Schulte-Kemna L et al. Placement of tunnelled haemodialysis catheters-interventional standard. Nephrol Dial Transplant 2025; 40, 264-272. DOI:10.1093/ndt/gfae181

3. Koudounas G, Giannopoulos S, Volteas P et al. Arteriovenous fistula maturation in patients with ipsilateral versus contralateral tunneled dialysis catheter: a systematic review and metaanalysis. Ann Vasc Surg 2024; 103:14-21. DOI: 10.1016/j.avsg.2023.11.048

4. Khudari H, Ozen M, Kowalczyk B et al. Hemodialysis Catheters: Update on Types, Outcomes, Designs and Complications. Semin Intervent Radiol. 2022; 39(1):90-102. DOI: 10.1055/s-0042-1742346.

5. Kanchanasuttirak W, Lekhavat V, Kanchanasuttirak P. Long-Term Tunneled Hemodialysis Catheters: Achieving Effi-

ciency Through Tip Position Optimization. Ann Vasc Surg. 2024; 105:158-164. DOI: 10.1016/j.avsg.2024.01.018.

6. Beigi A, Sharifi A, Gaberi H et al. Placement of long-term hemodialysis catheter (permcath) in patients with end-stage renal disease through external jugular vein. Advanced Biomedical Research 2024;3(1):252. DOI: 10.4103/2277-9175.146381

7. Wang P, Wang Y, Qiao Y, Zhou S et al. Retrospective Study of Preferable Alternative Route to Right Internal Jugular Vein for Placing Tunneled Dialysis Catheters: Right External Jugular Vein versus Left Internal Jugular Vein. PLoS One. 2016;11(1):e0146411. DOI: 10.1371/journal.pone.0146411.

8. Янковой А.Г., Зулкарнаев А.Б. Хирургическая имплантация туннельного диализного катетера в нижнюю полую вену. Клиническое наблюдение. Нефрология и диализ. 2023;25(1):111-115.

Yankovoy A.G., Zulkarnaev A.B. Surgical implantation of a tunnel dialysis catheter into the inferior vena cava. Clinical observation. Nephrology and dialysis. 2023;25(1):111-115. DOI

:10.28996/2618-9801-2023-1-111-115

9. *Hien M, Raeeha S, Mohammad A.* Inferior Vena Cava Placement of a Transhepatic Tunneled Dialysis Catheter in a Patient with Atypical Hepatic Venous Anatomy: A Case Report. 2024; 16(9):e69365. DOI: 10.7759/cureus.69365.

10. *Salik E, Daftary A, Tal MG.* Three-dimensional anatomy of the left central veins: implications for dialysis catheter placement. J Vasc Interv Radiol. 2007;18:361-364. DOI:10.1016/j.jvir.2006.12.721

11. *Engstrom BI, Horvath JJ, Stewart JK, et al.* Tunneled internal jugular hemodialysis catheters: impact of laterality and tip position on catheter dysfunction and infection rates. J Vasc Interv Radiol. 2013; 24:1295-1302. DOI:10.1016/j.jvir.2013.05.035.

12. *Parienti JJ, Thirion M, Mégarbane B, et al.* Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; 299:2413-2422. DOI:10.1001/jama.299.20.2413.

13. *Hillenbrand A, Henne-Bruns D, Wolf AM.* Panniculus, giant hernias and surgical problems in patients with morbid obesity. GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW. 2012;1: Doc05. DOI:10.3205/iprs000005.

14. *Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R, Milcent T.* Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. Nephrol Dial Transplant. 1991;6(10):722-4. DOI: 10.1093/ndt/6.10.722.

15. *Lacson E, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM.* Change in vascular access and hospitalization risk in long-term hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:1996-2003. DOI: 10.2215/CJN.08961209

16. *Bradbury BD, Chen F, Furniss A, et al.* Conversion of vascular access type among incident hemodialysis patients: Description and association with mortality. Am J Kidney Dis. 2009; 53:804-814. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.031

17. *Lacson E Jr, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM.* Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2009;54:912-921 DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.008

18. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute

of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2016.

19. *Dolores Arenas M, Cañar R, Cordon A, et al.* Is it possible to reach the catheter target proposed by the guidelines? Reasons for catheter use in prevalent hemodialysis patients. Nefrologia 2024;44(5):700-708 DOI:10.1016/j.nefro.2023.12.004.

20. *Allon M, Daugirdas J, Depner TA, et al.* Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2006;47:469-477. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.11.023

21. *Raimann JG, Barth C, Usryat LA, et al.* Dialysis access as an area of improvement in elderly incident hemodialysis patients: Results from a cohort study from the international monitoring dialysis outcomes initiative. Am J Nephrol. 2017; 45:486-496. DOI: 10.1159/000476003.

22. *Hameeteman M, Bode AS, Peppelenbosch AG, et al.* Ultrasound-guided central venous catheter placement by surgical trainees: a safe procedure? Vasc Access. 2010;11(4):288-292. DOI: 10.5301/jva.2010.2372.

23. *McGee DC, Gould MK.* Preventing complications of central venous catheterization. N Engl J Med. 2003;348(12):1123-1133. DOI: 10.1056/NEJMr011883.

24. *Kusminsky RE.* Complications of central venous catheterization. J Am Coll Surg. 2007;204(4):681-696. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.039.

25. *Lamperti M, Bodenham AR, Pittiruti M, et al.* International evidence-based recommendations on ultrasound-guided vascular access. Intensive Care Med. 2012;38(7):1105-1117. DOI: 10.1007/s00134-012-2597-x.

26. *Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, et al.* Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. Int J Lab Hematol. 2007;29(4):261-278. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2007.00931.x.

27. *McCann M, Moore ZEH.* Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD006894. DOI: 10.1002/14651858.CD006894.pub2.

28. *Astor BC, Eustace JA, Powe NR, et al.* Study Type of vascular access and survival among incident hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) Study. J Am Soc Nephrol. 2005;16(5):1449-1455. DOI: 10.1681/ASN.2004090748.

Дата получения статьи: 16.02.2025

Дата принятия к печати: 06.07.2025

Submitted: 16.02.2025

Accepted: 06.07.2025

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-3-329-332

Successful pregnancy in a patient with crossed iliac dystopia of the left hypoplastic kidney and chronic pyelonephritis

N.V. Bychkova¹, E.I. Prokopenko^{1,2}, I.G. Nikolskaya²

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute,
61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

² V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology,
22A Pokrovka str., Moscow, 101000, Russian Federation

For citation: Bychkova N.V., Prokopenko E.I., Nikolskaya I.G. Successful pregnancy in a patient with crossed iliac dystopia of the left hypoplastic kidney and chronic pyelonephritis. *Nephrology and Dialysis*. 2025. 27(3):329-332. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-329-332

Key words: congenital anomaly of the urinary tract, pregnancy, chronic pyelonephritis



Fig. 1. Crossed iliac dystopia of the left hypoplastic kidney. Excretory urogram of patient B supine and upright positions, along with a descending cystogram demonstrating visualization of the left ureter.

Рис. 1. Перекрестная подвздошная дистопия левой гипоплазированной почки. Экскреторная урограмма пациентки Б. в положении лежа и стоя, нисходящая цистограмма с визуализацией левого мочеточника.

Introduction

Anomalies of the urinary system in pregnant women often pose challenges in accessing the degree of urodynamic disturbance during gestation. Therefore, a thorough urological evaluation at the preconception stage is essential to clarify the characteristics of these anomalies with to assess the risk of active urinary infection during pregnancy, when upper urinary tract drainage may be required under difficult anatomical conditions during an attack of pyelonephritis [1, 2, 3]. Gestational changes – such as hypotonia of the upper urinary tract (UUT) musculature and the development vesicoureteral reflux – can aggravate preexisting signs of congenital, often complex, urinary tract anomalies. These factors may lead to acute exacerbation of chronic pyelonephritis, posing serious risk to both maternal and fetal health. In the described case, preconception counseling was conducted, and a multidisciplinary approach was applied throughout pregnancy management.

Clinical case

We observed patient B., 24 years old, diagnosed with a congenital anomaly of the urinary system: crossed iliac dystopia with hypoplasia of left hydronephrotic kidney. She also had chronic pyelonephritis and CKD G1A1. Her history included laparoscopic resection of the right ovary. Prior to conception, pharmacoultrasound examination with furosemide (10 mg) revealed hydronephrosis with dilation of the left renal pelvis to 2 cm, parenchyma thinning to 1.4 cm, and a reduced left kidney size to 8×4 cm. Serum creatinine was 64.5 $\mu\text{mol/l}$, and GFR was 114.4 ml/min/1.73 m² (Reberg-Tareev test). During preconception preparation, urinary infection was treated, and the



Fig. 2. Crossed iliac dystopia of the left hypoplastic kidney. Multispiral computed tomography with reconstruction and sagittal projection of patient B. in various phases of radiocontrast elimination. A congenital "urovasal conflict" of the left crossed-dystopic kidney led to its hydronephrotic transformation.

Рис. 2. Перекрестная подвздошная дистопия левой гипоплазированной почки. Мультиспиральная компьютерная томография с реконструкцией и сагиттальной проекцией пациентки Б. в различные фазы элиминации рентгенконтрастного препарата. Врожденный «уровазальный конфликт» левой перекрестно-дистопированной почки, обусловивший её гидронефротическую трансформацию.

initial condition of the renal pelvis and ureters was evaluated with ultrasound, excretory urography, and multispiral computed tomography (*Figures 1, 2*). Planned surgical correction of the renal pelvis and ureters of the left crossed-dystopic kidney was deemed inappropriate by the multidisciplinary council due to the absence of significant clinical manifestations, the complexity of the angioarchitecture, and degree of parenchyma thinning. Nephrectomy was also not indicated.

The pregnancy, which occurred during remission of chronic pyelonephritis, progressed without complications. However, serial ultrasound examinations showed an progressive dilation of the renal pelvis in the left crossed-dystopic kidney. Given the high risk of pyelonephritis exacerbation associated with gestational changes and congenital anatomical abnormalities, preventing measures against recurrent urinary infection implemented. These includes maintain a fluid intake of at least 2 l/day, scheduled voiding, and the use of herbal uroseptics. By the 3rd trimester, the maximum size of the left renal pelvis reached 2.5 cm, and ureteral dilation was noted, however, pyelonephritis exacerbation was successfully avoided, eliminating the need for ureter stenting under anatomically challenging conditions. The patient delivered spontaneously at 39-40 weeks, giving birth to healthy boy weighing 3460 g and measuring 50 cm, with Apgar scores of 8-9. The child continues to develop normally.

Conclusion

The case highlights the importance of thorough preconception evaluation and preparation in patients with congenital anomalies of the urinary system to properly assess urodynamic status during pregnancy and to minimize the risk of unnecessary urethral stenting. During pregnancy, close monitoring is essential including frequent urine cultures – at least every 2-3 weeks – along with adherence to a scheduled voiding regimen, adequate fluid intake, and treatment of asymptomatic bacteriuria. These measures help prevent severe pyelonephritis exacerbations that could otherwise necessitate invasive drainage procedures.

Informed patient consent for publication of clinical information and images was obtained.

The authors declare no conflict of interest.

Author's contribution:

NVB – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing; EIP – manuscript writing and editing, supervision; IGN – manuscript editing.

Author's information:

Natalia Viktorovna Bychkova, <https://orcid.org/0000-0001-9082-5978>, e-mail: nat.uro@mail.ru

Elena Ivanovna Prokopenko, <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>, e-mail: renalnefron@gmail.com

Irina Georgievna Nikolskaya, <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>, e-mail: nikolskaya.55@bk.ru

Успешная беременность у пациентки с перекрестной подвздошной дистопией левой гипоплазированной почки и хроническим пиелонефритом

Н.В. Бычкова¹, Е.И. Прокопенко^{1,2}, И.Г. Никольская²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского», 101000, Москва, ул. Покровка, 22А, Российская Федерация

Для цитирования: Бычкова Н.В., Прокопенко Е.И., Никольская И.Г. Успешная беременность у пациентки с перекрестной подвздошной дистопией левой гипоплазированной почки и хроническим пиелонефритом. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):329-332. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-329-332

Ключевые слова: врожденная аномалия развития мочевой системы, беременность, хронический пиелонефрит

Введение

Врожденные аномалии мочевой системы у беременных нередко создают трудности в определении степени нарушения уродинамики в период гестации. По этой причине необходимо тщательное урологическое обследование на прегравидарном этапе для выявления/уточнения особенностей аномалий мочевой системы с оценкой риска активной мочевой инфекции во время беременности, когда должен быть решен вопрос о необходимости дренирования верхних мочевых путей (ВМП) в сложных анатомических условиях на фоне атаки пиелонефрита [1, 2, 3]. Гестационно обусловленные изменения – мышечная гипотония ВМП, появление пузырно-мочеточникового рефлюкса могут усугублять исходные признаки врожденной, часто сочетанной аномалии мочевой системы, приводить к обострению хронического пиелонефрита, что является угрозой жизни для будущей матери и плода. В представленном наблюдении проводилась прегравидарная подготовка, и на всех этапах ведения беременности использовался мультидисциплинарный подход.

Клиническое наблюдение

Мы наблюдали пациентку Б. 24 лет с диагнозом: Врожденная аномалия мочевыделительной системы – перекрестная подвздошная дистопия и гипоплазия левой гидронефротически измененной почки. Хронический пиелонефрит. ХБП С1А1. Лапароскопическая резекция правого яичника в анамнезе. До наступления беременности по данным фармакоультразвукового исследования с применением фуросемида в дозе 10 мг – признаки гидронефроза с расширением чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) слева до 2 см, истончение паренхимы до 1,4 см, уменьшение размеров левой почки до 8×4 см. Креатинин сыворотки 64,5 мкмоль/л, СКФ 114,4 мл/мин/1,73 м² в пробе Реберга-Тареева. В ходе прегравидарной подготовки было проведено лечение мочевой инфекции, оценено исходное состояние ЧЛС при экскреторной урографии и мультиспиральной компьютерной томографии (Рис. 1, 2). Плановое оперативное лечение (коррекция лоханочно-мочеточникового сегмента левой перекрестно-дистошированной почки) консилиумом признано нецелесообразным из-за отсутствия значимых клинических проявлений, сложности ангиоархитектоники, истончения паренхимы этой почки. Показаний к нефрэктомии слева не было.

На фоне достигнутой ремиссии хронического пиелонефрита наступила беременность, которая протекала удовлетворительно, однако при контрольных УЗИ было отмечено нарастание дилатации ЧЛС левой перекрестно-дистошированной почки. Учитывая высокий риск обострения пиелонефрита на фоне гестационных

изменений и врожденных анатомических особенностей, проводилась профилактика рецидива мочевой инфекции: потребление жидкости не менее 2 л/сут, частое мочеиспускание по графику, использование фитоуросептиков. Максимальный размер лоханки перекрестно дистопированной левой почки в 3 триместре составил 2,5 см, мочеточники также были дилатированы, однако удалось избежать обострения пиелонефрита, при котором с высокой вероятностью потребовалось бы стентирование мочеточников в сложных анатомических условиях.

У пациентки произошли самостоятельные роды в 39-40 недель, родился живой доношенный мальчик с весом 3460 г и ростом 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Ребенок здоров, развивается соответственно возрасту.

Заключение

Обращаем внимание на необходимость тщательного обследования до беременности и прегравидарной подготовки пациенток с врожденными аномалиями мочевой системы с целью корректной оценки состояния уродинамики в процессе гестации и отказа от неоправданного стентирования мочеточников. При беременности необходимы частое выполнение микробиологического исследования мочи – не реже 1 раза в 2-3 недели, режим мочеиспусканий, достаточное потребление жидкости, лечение бессимптомной бактериурии во избежание тяжелых обострений пиелонефрита с необходимостью дренирующих операций.

Получено информированное согласие пациентки на публикацию клинической информации и изображений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

НВБ – сбор, обработка материала, написание текста, ЕИП – написание и коррекция текста, общее руководство, ИГН – коррекция текста.

Информация об авторах:

Наталья Викторовна Бычкова – старший научный сотрудник отделения урологии, доцент кафедры урологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0001-9082-5978>, e-mail: nat.uro@mail.ru

Елена Ивановна Прокопенко – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, нефролог отделения антенатальной охраны плода и здоровья женщин ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского, <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>, e-mail: renalnefron@gmail.com

Ирина Георгиевна Никольская – д-р мед. наук, ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского, <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>, e-mail: nikolskaya.55@bk.ru

References | Список литературы:

1. Никольская И.Г., Базаев В.В., Прокопенко Е.И. и др. Осложнения беременности у пациентки с врожденной аномалией мочевыделительной системы: рефлюксирующим мегауретером и рецидивом пузырно-мочеточникового рефлюкса. *Анналы хирургии*. 2017;22(5):293-303. [Nikolskaya I.G., Bazaev V.V., Prokopenko E.I. et al. Complications of pregnancy in a patient with a congenital anomaly of the urinary system: refluxing megaurether and recurrent vesico-uretral reflux. *Annals of Surgery*. 2017;22(5):293-303.] DOI: 10.18821/1560-9502-2017-22-5-293-303 (In Russian)
2. Peres N., Da Costa J.O., Marchão N., Godinho I. Pregnancy outcomes in patients with congenital abnormality of the urinary tract: experience of a tertiary Portuguese center. *Nephrol Dial Transplant*. 2024; 39(Suppl.1). DOI :10.1093/ndt/gfae069.599
3. Tamura D., Narita S., Yamauchi M. et al. Perinatal management in a pregnant woman with ureteropelvic junction obstruction: case report and literature review. *Diagnostics*. 2022; 12(4): 913. DOI: 10.3390/diagnostics12040913

Submitted: 24.04.2025

Дата получения статьи: 24.04.2025

Accepted: 15.07.2025

Дата принятия к печати: 15.07.2025

Corresponding author: Natalia V. Bychkova
e-mail: nat.uro@mail.ru

Адрес для переписки: Наталья Викторовна Бычкова
e-mail: nat.uro@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9082-5978>

Редкий случай сочетанного поражения почек при нейрофиброматозе 2 типа

Е.С. Столяревич^{1,3}, В.В. Майоров², Д.В. Стариков¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

² ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» 115446, Москва, Коломенский проезд, д. 4, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российская Федерация

Для цитирования: Столяревич Е.С., Майоров В.В., Стариков Д.В. Редкий случай сочетанного поражения почек при нейрофиброматозе 2 типа. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):333-339. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-333-339

A rare case of combined kidney damage in a patient with neurofibromatosis type 2

E.S. Stolyarevich^{1,3}, V.V. Mayorov², D.V. Starikov¹

¹ Moscow Clinical Research Center «Hospital 52» of the Moscow Healthcare Department, 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

² S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, 4, Kolomensky drive, Moscow, 115446, Russian Federation

³ Russian university of medicine, Chair of Nephrology, 4, Dolgorukovskaya, Moscow, 127473, Russian Federation

For citation: Stolyarevich E.S., Mayorov V.V., Starikov D.V. A rare case of combined kidney damage in a patient with neurofibromatosis type 2. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):333-339. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-333-339

Резюме

Нейрофиброматоз 2 типа (НФ2) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся образованием множественных опухолей в центральной и периферической нервной системе. Поражение почек с формированием специфических склерозирующих перитубулярных узелков (СПТУ) протекает как правило субклинически и описано лишь в единичных случаях, преимущественно по результатам аутопсийного исследования пациентов, умерших от НФ2. В статье представлен клинический случай сочетанного поражения почек (СПТУ в сочетании с IgA-нефропатией) у пациента 21 года с верифицированным диагнозом НФ2, получавшего терапию бевацизумабом. Поражение почек проявлялось персистирующим мочевым синдромом (протеинурия 1,0-3,6 г/с без формирования нефротического синдрома, эритроцитурия – до всех п/зр), развившимся через 14 месяцев от начала терапии. По данным биопсии наряду со специфическими склерозирующими перитубулярными узелками была выявлена IgA-нефропатия с картиной фокального пролиферативного и склерозирующего гломерулонефрита. Трудности дифференциальной диагностики в данном случае определялись необходимостью оценить вклад каждого из процессов в прогрессирование заболевания, а также верифицировать природу гломерулонефрита, который мог быть как первичным, так и вторичным по отношению к основному заболеванию либо к проводимой терапии. Несмотря на возможную связь почечной патологии с проводимым лечением, полностью прекратить терапию

Адрес для переписки: Столяревич Екатерина Сергеевна

e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Corresponding author: Ekaterina S Stolyarevich

e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

бевацизумабом не удалось в связи с ухудшением клинических проявлений основного заболевания. На фоне продолжающегося лечения отмечалось прогрессирование поражения почек с постепенным снижением их функции (креатинин 128–303 мкмоль/л) и увеличения распространенности гломерулосклероза и интерстициального фиброза по данным повторной биопсии почек. Представленный случай является первым описанием сочетанной патологии почек у пациента с НФ2.

Ключевые слова: биопсия почки, нейрофиброматоз 2 типа, склерозирующие перитубулярные узелки, IgA-нефропатия, бевацизумаб

Abstract

Background: neurofibromatosis type 2 (NF2) is a rare autosomal dominant disorder characterized by the formation of multiple tumors in the central and peripheral nervous system. Kidney involvement in NF2, including the formation of renal sclerosing peritubular nodules (RSPN), is uncommon and typically subclinical. Most of previous descriptions of this renal changes are based on the results of autopsy studies of patients who died from NF2.

Case presentation: we report a 21-year-old patient with a confirmed diagnosis of NF2 treated with bevacizumab who developed combined kidney injury. Renal involvement was detected during a routine follow-up 14 months after initiating bevacizumab therapy and manifested as persistent proteinuria (1.0–3.6 g/day) and significant hematuria. Kidney biopsy revealed a combined lesion consisting of RSPN and IgA nephropathy with focal proliferative and sclerosing features. Morphological interpretation required evaluating the contribution of each lesion to disease progression and determining whether the glomerulonephritis was primary or secondary to the underlying disorder or therapy. Despite the potential association of renal pathology with ongoing bevacizumab therapy, treatment could not be discontinued due to the worsening clinical manifestations of NF2.

Over time, renal function gradually declines (serum creatinine 128–303 mmol/L). Second kidney biopsy demonstrated increased glomerulosclerosis and interstitial fibrosis.

Conclusion: this case illustrates previously unreported combined kidney damage – renal sclerosing peritubular nodules and IgA nephropathy – in a patient with NF2 undergoing bevacizumab therapy.

Key words: kidney biopsy, neurofibromatosis type 2, renal sclerosing peritubular nodules, IgA nephropathy, anti-vascular endothelial growth factor therapy, bevacizumab

Введение

Нейрофиброматоз 2 типа (НФ2) – редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, развивающееся при наследовании аномальной аллели NF2 от одного из родителей или при возникновении патогенного генетического варианта «de novo». Характеризуется образованием множественных доброкачественных опухолей, преимущественно шванном и менингиом, локализующихся в центральной нервной системе и по ходу периферических нервов. С 2022 г. номенклатура была изменена и в настоящее время используется термин нейрофиброматоз 2 типа и шванноматоз или NF2-ассоциированный шванноматоз [1].

Ген NF2 локализуется на длинном плече 22 хромосомы (22q12) и кодирует синтез белка мерлина – супрессора опухолевого роста.

В отличие от нейрофиброматоза 1 типа, кожные проявления нехарактерны, однако опухоли центральной и периферической нервной системы более агрессивны и характеризуются быстрым ростом и распространением, по мере которого опухоли могут сдавливать периферические и черепные нервы, вызывая соответствующие клинические симптомы.

Поражение почек при нейрофиброматозе в целом встречается достаточно редко, не превышая 1–2% случаев. Изменения сосудов с их стенозированием за счет мюинтимальной пролиферации, часто в сочетании с артерио-венозными мальформациями и аневризмами, как и периаартериальные нейрофибромы более характерны для нейрофиброматоза 1 типа и могут проявляться артериальной гипертензией [2, 3]. Единичные случаи гломерулярной патологии были описаны также лишь у пациентов с НФ1 [4]. Патогномоничным же для НФ2 считается выявление склерозирующих перитубулярных узелков, впервые описанных в 1981 г. Mandybur ТП с соавторами по материалам аутопсийного исследования 3 членов одной семьи, страдавших НФ2 [5].

Описание случая

Пациент К., 21 года. В 2012 г. впервые отметил снижение зрения и появление экзофтальма, в связи с чем в 2014 году выполнено микрохирургическое удаление краниоорбитальной опухоли слева (гистологическое описание отсутствует). В 2016 году по данным МРТ выявлено множественное поражение ЦНС. Установлен диагноз нейрофиброматоза 2 типа.

12.11.2020 выполнено повторное микрохирургическое удаление краниоорбитальной опухоли слева. По данным гистологического исследования – менингиома смешанного (переходного) типа с участками инфильтративного роста в мягкие ткани.

04.2021 г. выявлена гетерозиготная мутация в гене NF 2: NM_000268: exon2: c.C193T:p.Q65X, ассоциированная с нейрофиброматозом 2 типа.

В 2021 году проведена стереотаксическая радиотерапия без эффекта. В течение 2021 г. отмечался продолженный рост менингиом, экстра- и интрамедуллярных опухолей в шейном, грудном поясничном отделах.

С 29.03.22 года начата терапия бевацизумабом с удовлетворительной переносимостью и незначительным положительным эффектом в виде регресса кистозного компонента и уменьшения размеров некоторых опухолевых образований. Проведено 16 курсов.

В мае 2023 г. в связи с появлением протеинурии (1 г/л) и гематурии (эритроциты все поля зрения) пациент консультирован врачом-нефрологом. Установлен диагноз хронического тубулоинтерстициального нефрита неясной этиологии без нарушения азотовыделительной функции почек (без морфологической верификации диагноза), назначена нефропротективная терапия. Пациенту была продолжена терапия бевацизумабом, до 24 курсов. В связи проведением полного курса запланированного лечения, а также подозрением на лекарственную нефротоксичность бевацизумаба, лечение было прекращено.

В отсутствие терапии отмечалось ухудшение клинической симптоматики: значительное снижение слуха, а также увеличение частоты эпизодов ощущения заложенности, шума и пульсации в правом ухе. Рекомендована реиндукция терапии бевацизумабом после уточнения причины поражения почек и исключения лекарственной нефротоксичности.

08.07.24 г. пациент поступил в нефрологическое отделение ГKB им. Юдина для морфологической верификации диагноза.

При поступлении: креатинин 125 мкмоль/л, мочевина 9,9 ммоль/л, мочевая кислота 410 мкмоль/л,

общий белок 71,7 г/л, альбумин 41,4 г/л, холестерин 4,95 ммоль/л, калий 5,1 ммоль/л, гемоглобин 113 г/л, тромбоциты 499 тыс., лейкоциты 13,1 тыс. В анализе мочи: белок 3,6 г/л, лейкоциты 6 в п/зр, эритроциты 18-6 в п/зр. Показатели коагулограммы в норме. АТ к МПО, ПР-3, ДНК, РФ, АНФ блот, С3 и С4 – в пределах референсных значений.

09.07.24 г. пациенту была выполнена пункционная нефробиопсия (рис. 1, 2).

В препарате 16 клубочков, один из них полностью склерозирован. Клубочки не увеличены в размерах, в части из них отмечается небольшая мезангиальная пролиферация (до 4-5 клеток на зону мезангия) и сегментарная эндокapиллярная (в 2 клубочках) пролиферация с сопутствующей экстракапиллярной реакцией и образованием сегментарного фиброзно-клеточного полулуния в одном из них. В 4 клубочках определяются участки сегментарного склероза капиллярных петель с образованием грубых сращений с капсулой Боумена по типу сегментарных фиброзных полулуний в 2 из них. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 40-50% площади паренхимы. Неспецифическая инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах фиброза без явлений тубулита. В просвете отдельных канальцев определяются белковые и эритроцитарные цилиндры. В интерстиции коркового слоя имеются многочисленные округлые образования со слоистой структурой, образованные фибробластами и коллагеновыми волокнами. Некоторые из них расположены вокруг проксимальных канальцев, другие не имеют какой-либо связи со структурами почечной паренхимы. Артерии и артериолы – без особенностей.

Иммунофлюоресценция: в препарате для иммунофлюоресценции клубочки отсутствуют.

Заключение: фокальный пролиферативный и склерозирующий гломерулонефрит с 19% сегментарных фиброзных и фиброзно-клеточных полулуний. Перитубулярные узелки, как проявление специфического поражения почек при нейрофиброматозе 2 типа.

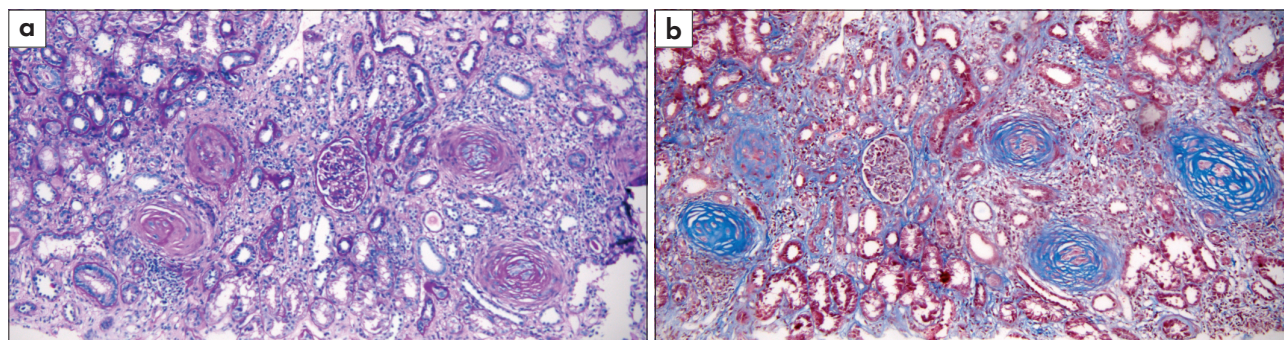


Рис. 1. Склерозирующие перитубулярные узелки: а) Окраска PAS x40; б) Окраска Трихром по Массону x40

Fig. 1. Renal sclerosing peritubular nodules (RSPN): а) PAS stain, x100 magnification; б) Masson's trichrome stain, x40 magnification

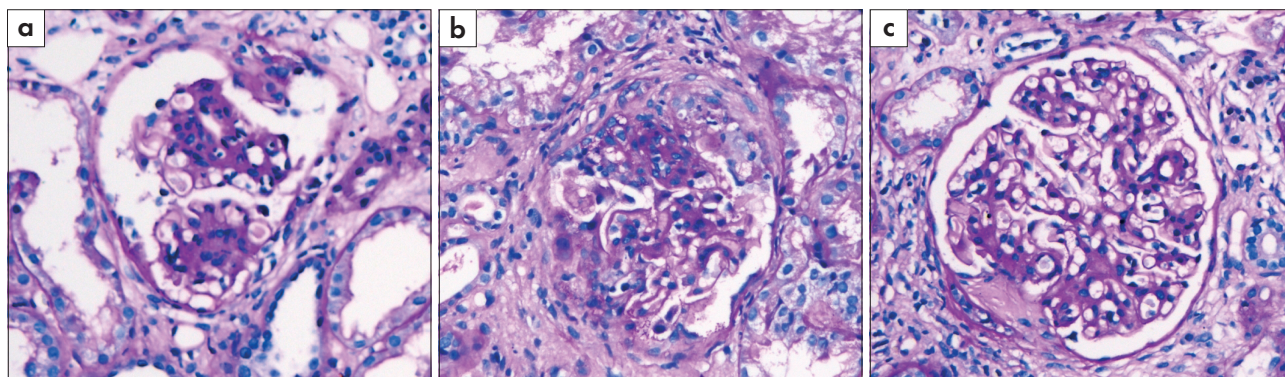


Рис. 2. Гломерулярные изменения: **а)** клубочек с расширением мезангия и мезангиальной гиперклеточностью (окраска PAS x100); **б)** клубочек с сегментарной эндокапиллярной гиперклеточностью и фибрино-клеточным полулунием (окраска PAS x100); **с)** участок сегментарного склероза по типу небольшого фиброзного полулуния (окраска PAS x200)

Fig. 2. glomerulus lesions: **a)** widening of the mesangial region with mesangial proliferation (PAS stain, x100 magnification); **b)** segmental endocapillary hypercellularity with fibro-cellular crescent (PAS stain, x100 magnification); **c)** glomerulus with segmental scarring lesion (PAS stain, x200 magnification)

Комментарии: морфологическая картина гломерулопатии наиболее характерна для IgA-нефропатии, однако в отсутствие данных иммунофлюоресценции верифицировать диагноз не представляется возможным.

В связи с отсутствием клинико-лабораторных признаков нефротического синдрома и быстро прогрессирующего гломерулонефрита, а также доказательств иммуноопосредованного генеза поражения почек, иммуносупрессивная терапия не проводилась. Рекомендована нефропротекция в течении 1 месяца с последующим лабораторным контролем и решением вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента. После выписки из стационара проведен 1 курс терапии бевацизумабом.

При контрольном обследовании через месяц протеинурия 1,3 г/сут, креатинин 123 мкмоль/л. Продолжена нефропротективная терапия. В течение последующих 9 месяцев отмечалось постепенное нарастание протеинурии 1,8-2,8-4,0 г/сут, персистирование микрогематурии и прогрессирующее ухудшение функции почек – креатинин 128-188-234-303 мкмоль/л.

Для решения вопроса о необходимости патогенетической терапии больной госпитализирован для повторной биопсии почки (рис. 3).

В препарате 9 клубочков, 2 из них полностью склерозированы. Клубочки не увеличены в размерах, в 6 из них отмечается расширение мезангия с сопутствующей мезангиальной пролиферацией до 4-6 клеток на зону мезангия. В 4 клубочках определяются участки сегментарного склероза капиллярных петель с образованием грубых сращений с капсулой Боумена по типу сегментарных фиброзных полулуний в 2 из них. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 50% площади паренхимы. Неспецифи-

ческая инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах фиброза без явлений тубулиты. В просвете отдельных канальцев определяются PAS-позитивные белковые цилиндры. В интерстиции коркового слоя имеются многочисленные округлые образования со слоистой структурой, образованные фибробластами и коллагеновыми волокнами. Артерии и артериолы – артериосклероз

Заключение: IgA-нефропатия с картиной фокального склерозирующего гломерулонефрита (M1 E0 S1 T1-2 C0). Фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия 2-3 ст.

Принимая во внимание распространённость гломерулосклероза и интерстициального фиброза, от иммуносупрессивной терапии решено воздержаться.

Обсуждение

Склерозирующие перитубулярные узелки (СПТУ) являются редким вариантом поражения почечной ткани, патогномоничным для НФ 2 типа. Поскольку данная морфологическая находка не сопровождается клинической симптоматикой, большинство случаев описаны по результатам аутопсийного исследования. Так первое упоминание о СПТУ относится к 1981 г., когда Mandybur ТП с соавторами описали характерные округлые узелки со слоистой структурой, образованные веретенообразными клетками и коллагеновыми волокнами, окружающими канальцы. Авторы также оценили эволюцию данных образований, выделив 4 стадии с постепенным уменьшением и исчезновением структур канальцевого эпителия и фибробластов и соответствующим увеличением числа коллагеновых волокон и кальцинатов [5]. В дальнейшем описание СПТУ было дополнено Gökden с соавторами, которые

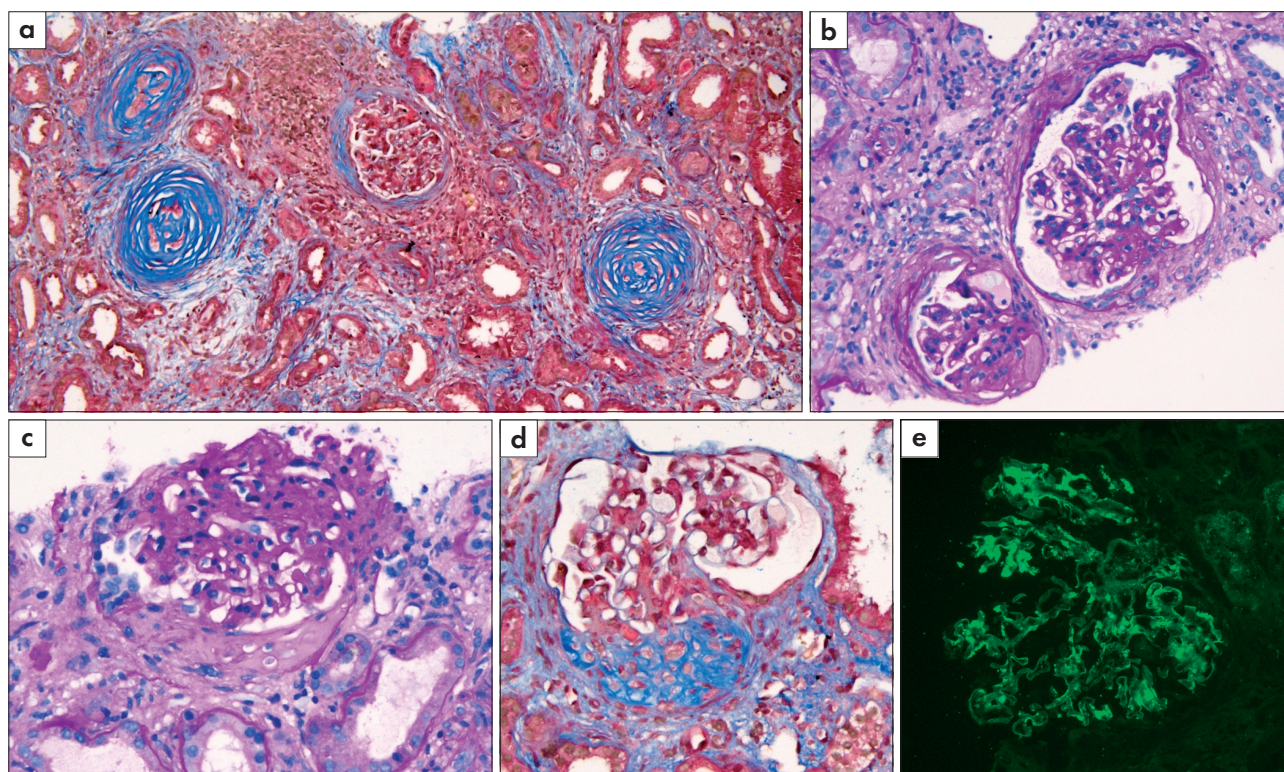


Рис. 3. а) Склерозирующие перитубулярные узелки, распространенный фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Окраска трихром по Массону x40; б) Клубочки с мезангиальной гиперклеточностью различной выраженности и участками сегментарного склероза. Окраска PAS x100; в) Клубочек с сегментарным фиброзным полулунием. Окраска PAS x200; г) Клубочек с небольшой мезангиальной гиперклеточностью и участком сегментарного склероза. Окраска трихромом по Массону x200; е) Свечение IgA в мезангии. Иммунофлуоресцентное исследование с IgA x200

Fig. 3. Renal histopathology: а) renal sclerosing peritubular nodules (RSPN) with interstitial fibrosis and tubular atrophy (Masson's trichrome stain, x40 magnification); б) glomeruli with mesangial hypercellularity and segmental sclerosis (PAS stain, x100); в) glomerulus with segmental fibrous crescent (PAS stain, x200); г) glomerulus with mild mesangial hypercellularity and segmental glomerulosclerosis. (Masson's trichrome stain, x200); е) immunofluorescence showing mesangial deposition of IgA (Stain IgA, x200)

по данным ИГХ-исследования и ЭМ подтвердили наличие миофибробластов и коллагена IV типа в составе этих структур [6]. Первое описание СПТУ по данным биопсии было представлено Thomas S. с соавторами лишь в 2013 г. Биопсия была выполнена в связи с прогрессирующим ухудшением функции почек у пациента 53 лет с НФ2. Наряду с СПТУ, авторы описывают незначительное интерстициальное воспаление и артериосклероз, которые расценивают как проявление интерстициального нефрита (неуточненной природы) и гипертонического нефроангиосклероза. Вклад специфических изменений в развитие прогрессирующего снижения функции почек остается неясным [7]. Помимо СПТУ у пациентов с НФ2 может развиваться поражение почек, связанное с нефротоксическим действием Бевацизумаба, блокатора VEGF, часто применяемого для лечения НФ2 [8]. Значимая протеинурия развивается в 2,2% случаев в среднем через 5,6 месяцев от начала терапии [9]. Казуистически редкие случаи гломерулярной патологии, преимущественно мембранозной нефропатии, IgA-нефропатии и ФСГС до настоящего времени были описаны лишь при

НФ1. Убедительно доказать их взаимосвязь с основным заболеванием не представляется возможным, однако в описании случая IgA-нефропатии у пациента с НФ1 Rhee H с соавторами высказывают предположение, что развитие и ускоренное прогрессирование IgA-нефропатии при НФ1 может быть опосредовано активацией mTOR, связанной с воздействием aberrантного белка нейрофибромина, кодируемого геном NF-1 [4]. Однако в нашем случае имела место доказанная мутация в гене NF-2, отвечающего за синтез белка мерлина, что делает такую возможность маловероятной. Другим возможным механизмом развития IgA-нефропатии потенциально может выступать терапия Бевацизумабом. Так в литературе описано несколько случаев развития IgA-нефропатии у пациентов, получавших терапию Бевацизумабом, который увеличивает проницаемость слизистых оболочек и продукцию секреторного IgA [10, 11]. По данным крупного исследования, включавшего пациентов, получавших терапию Бевацизумабом, в 100 случаях отмечалось поражение почек, которое было морфологически верифицировано. Наиболее частым вариантом поражения была ати-

пичная тромботическая микроангиопатия (73% случаев). Гломерулонефриты, преимущественно подоцитопатии, выявлялись в 27% случаев. У 2 пациентов (2%) была диагностирована IgA-нефропатия [12]. Взаимосвязь между приемом Бевацизумаба и развитием IgA-нефропатии была доказана значительным уменьшением количества и размеров депозитов по данным повторной биопсии через 11 месяцев после прекращения терапии. Протеинурия за это время снизилась с 3,5 г/л до 0 [10]. В нашем случае поражение почек развилось через 14 месяцев с момента начала терапии бевацизумабом, что в целом согласуется с представлениями о сроках проявления его нефротоксического действия [9]. Отсутствие улучшения после отмены препарата может объясняться достаточно продвинутой стадией заболева-

ния и большой распространенностью гломерулосклероза и интерстициального фиброза на момент первой биопсии. Последующее прогрессирование происходило без эпизодов активации процесса, о чем свидетельствует отсутствие значимой гематурии и по-видимому, отражало эволюцию нефросклероза.

Заключение

Представленный случай демонстрирует редкую форму специфического поражения почек при нейрофиброматозе 2 типа, а также трудности дифференциальной диагностики природы гломерулонефрита у пациента с нейрофиброматозом, получавшего терапию бевацизумабом.

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:

СЕС – разработка концепции и общее руководство, анализ и интерпретация данных, подготовка обзора литературы, составление и редактирование текста рукописи. МВВ – обсуждение концепции, анализ и интерпретация клинических данных, редактирование текста рукописи. СДВ – морфологическое исследование, подготовка иллюстраций.

Author's contribution:

SES – general concept and overall coordination, data analysis and interpretation, literature review, editing the manuscript. MVV – concept discussion, data analysis and interpretation, SDV – kidney pathology processing and interpretation, illustrations preparation.

Информация об авторах:

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, врач патологоанатомического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», проф. кафедры нефрологии ФПДО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: stolyarevich@yandex.ru

Майоров Василий Владимирович – заведующий нефрологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» <https://orcid.org/0000-0001-5094-1261>, e-mail: vasso88-88@bk.ru

Стариков Дмитрий Валерьевич – врач патологоанатомического отделения ГБУЗ МКНИЦ «Больница 52» Департамента здравоохранения г. Москвы» <https://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Author's information:

Ekateryna Stolyarevich, <http://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Vasily Mayjorov, <https://orcid.org/0000-0001-5094-1261>, e-mail: vasso88-88@bk.ru

Dmitrii Starikov, <http://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Список литературы

1. Plotkin SR, Messiaen L, Legius E et al. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. *Genet Med*. 2022;24(9):1967-1977. DOI: 10.1016/j.gim.2022.05.007
2. Colvin R B, Chang A, Cornell L.D. Diagnostic Pathology Diseases 4e Copyright © 2023 by Elsevier ISBN: 978-0-443-10717-7
3. Han M, Criado E. Renal artery stenosis and aneurysms associated with neurofibromatosis. *J Vasc Surg*. 2005;41(3):539-543. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.12.021.
4. Rhee H, Kim S, Lee W et al. Immunoglobulin A nephrop-

athy in a patient with neurofibromatosis type 1: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(42):e27572. DOI: 10.1097/MD.00000000000027572.

5. *Mandybur TI, Weiss MA*. Sclerosing peritubular nodules: a hereditary renal abnormality in von Recklinghausen's disease. *Hum Pathol* 1981; 12: 704-712

6. *Gökden N, El Jamal S, Gökden M, Lamps LW*. Renal sclerosing peritubular nodules in a patient with neurofibromatosis type 2: a case report with immunohistochemical and electron microscopic studies. *Hum Pathol*. 2009;40(11):1650-1654. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.04.014.

7. *Thomas S, Paboff C, McChymont K, Parnham A*. Renal sclerosing peritubular nodule-how rare is it? *Clin Kidney J*. 2013;6(4):426-428. DOI: 10.1093/ckj/sft056.

8. *Salman LA, Kallis C, Palmer M et al*. New-Onset Proteinuria in a Patient With Schwannoma. *American Journal of Kidney Diseases*, 2021;78(3):A12-A15, ISSN 0272-6386, DOI: 10.1053/j.

ajkd.2021.03.031.

9. *Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X*. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(8):1381-1389. DOI: 10.1681/ASN.2010020167.

10. *Yabata M, Nakaya I, Sakuma T et al*. Immunoglobulin A nephropathy with massive paramesangial deposits caused by anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic rectal cancer: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2013; 6: 450. DOI: 10.1186/1756-0500-6-450

11. *Endo Y, Negishi K, Hirayama K et al*. Bevacizumab-induced immunoglobulin A vasculitis with nephritis: A case report. *Medicine* 2019;98(45):p e17870. DOI: 10.1097/MD.00000000000017870

12. *Izçedine H, Escudier B, Lhomme C et al*. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): an 8-year observational study at a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(24):333-339. DOI: 10.1097/MD.0000000000000207.

Дата получения статьи: 16.07.2025

Дата принятия к печати: 03.08.2025

Submitted: 16.07.2025

Accepted: 03.08.2025

Клинический случай успешной имплантации синтетического сосудистого протеза на правом плече у пациента с установленным центральным туннельным венозным катетером в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены справа

Н.Л. Шахов, Р.Н. Трушкин, В.И. Вторенко, М.Ю. Богодаров, Е.С. Кудрявцева, Д.З. Тазетдинов, А.С. Киселев, А.А. Евдокимова

ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Шахов Н.Л., Трушкин Р.Н., Вторенко В.И. и соавт. Клинический случай успешной имплантации синтетического сосудистого протеза на правом плече у пациента с установленным центральным туннельным венозным катетером в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены справа. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):340-346. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-340-346

A clinical case of successful implantation of a avf prosthesis on the right shoulder of a patient with a central tunneling venous catheter installed in the corner (place) of the confluence of the transverse vein of the neck and the external jugular vein on the right

N.L. Shakhov, R.N. Trushkin, V.I. Vtorenko, M.Yu. Bogodarov, E.S. Kudryavtseva, D.Z. Tazetdinov, A.S. Kiselev, A.A. Evdokimova

GBUZ «Moscow Clinical Research Center Hospital 52 of the Moscow Health Department», 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

For citation: Shakhov N.L., Trushkin R.N., Vtorenko V.I. et al. A clinical case of successful implantation of a avf prosthesis on the right shoulder of a patient with a central tunneling venous catheter installed in the corner (place) of the confluence of the transverse vein of the neck and the external jugular vein on the right. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):340-346. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-340-346

Резюме

Пациентка А. с терминальной стадией хронической болезни почек в исходе мочекаменной болезни, хронического тубулоинтерстициального нефрита получает лечение программным гемодиализом длительное время (с 2021 г.), в анамнезе неоднократные оперативные вмешательства по созданию постоянного сосудистого доступа: артериовенозные фистулы (АВФ) на левой и правой верхних конечностях, синтетический сосудистый протез (ССП) на левом плече, 4 раза имплантировался туннельный центральный венозный катетер (тЦВК). Поступила с очередным тромбозом АВФ на левом

Адрес для переписки: Шахов Николай Леонидович

e-mail: Nick-graft@rambler.ru

Corresponding author: Nikolay Leonidovich Shakhov

e-mail: Nick-graft@rambler.ru

https://orcid.org/0009-0005-5601-9792

плече. При ультразвуковом обследовании выявлено, что внутренние яремные вены окклюзированы с обеих сторон, наружные яремные вены стенозированы до 2 мм, подключичные вены проходимы. Пациентке имплантирован тЦВК по новой методике – в угол (место) слияния поперечной вены и наружной яремной вены справа. Послеоперационный период без осложнений, катетер функционировал удовлетворительно. Через 14 дней имплантирован ССП на правое предплечье с анастомозами на плече по типу “петли на предплечье”. В послеоперационном периоде отмечено нарастание отека правой верхней конечности. Через 21 день выполнено удаление тЦВК и фистулография: выявлена субокклюзия правого плечевого ствола (стеноза/окклюзии в месте имплантации тЦВК не выявлено). Выполнена баллонная ангиопластика правого плечевого ствола; отек верхней конечности и правой половины грудной клетки регрессировал. За время наблюдения в течение 60 дней состояние пациентки стабильное, гемодиализ выполняется на синтетическом сосудистом протезе.

Ключевые слова: артерио-венозная фистула, синтетический сосудистый протез, туннельный центральный венозный катетер, баллонная ангиопластика, угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены

Abstract

Patient A. with end-stage chronic renal failure secondary to urolithiasis and chronic tubulointerstitial nephritis has been undergoing programmed hemodialysis since 2021. Her medical history includes multiple surgeries for permanent vascular access: arteriovenous fistulas (AVF) in both upper limbs, arteriovenous grafts (AVG, synthetic prosthesis) in the left shoulder, and four tunnel central venous catheter (tCVC). She was admitted with AVF thrombosis on the left shoulder. Ultrasound examination revealed occlusions in both internal jugular veins, stenosis of the external jugular veins to 2 mm, and patients subclavian veins. A tCVC was implanted at the confluence of the transverse vein and the external jugular. The postoperative period was uneventful, and the catheter function was satisfactorily. After 14 days, an AVG was implanted in the right forearm with shoulder anastomoses, using a "forearm loop" configuration. In the postoperative period, an edema of the right upper limb appeared. After 21 days, the tCVC was removed, and fistulography revealed subocclusion of the right brachiocephalic trunk, with no stenosis or occlusion at the tCVC implantation site. Balloon angioplasty of the right brachiocephalic trunk was performed, resulting in regression of swelling in the right upper limb and chest. Over a 60 day follow-up period, the patient's condition remained, and hemodialysis was successfully performed via the AVG.

Key words: arterio-venous fistula, arteriovenous graft, tunnel central venous catheter, balloon angioplasty, the angle (location) of the confluence of the transverse vein of the neck and the external jugular vein

Введение

Артерио-венозный сосудистый доступ (артерио-венозная фистула (АВФ) или синтетический сосудистый протез (ССП)) является предпочтительным у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД), в связи с высокими показателями качества диализа и безопасности. При невозможности сформировать АВФ или ССП пациенту имплантируется туннельный центральный венозный катетер (тЦВК). Оптимальным местом имплантации тЦВК считается правая внутренняя яремная вена. При невозможности установить в правую внутреннюю яремную вену катетер устанавливается в левую внутреннюю яремную вену. Далее, согласно рекомендациям KDOQI, место установки тЦВК может быть выбрано из следующего списка, в порядке предпочтения: наружные яремные вены, бедренные вены, подключичные вены, поясничные вены [1].

При постановке тЦВК в подключичную вену зачастую происходит травматизация ее стенки и, как следствие, стеноз/окклюзия просвета сосуда, нарушается отток венозной крови от верхней конечности [2]. При отсутствии сформированного сосудистого

доступа на стороне стеноза, он может не проявляться клинически. Формирование АВФ/ ССП на данной конечности приводит к увеличению венозного притока на подключичную вену и при наличии стеноза развивается венозная гипертензия, что требует проведения баллонной ангиопластики/стентирования подключичной вены [1]. Известны работы по имплантации тЦВК в наружную яремную вену [3, 4]. Постановка тЦВК в бедренную вену обычно рассматривается у пациентов с окклюзией яремных вен. Однако данная локализация сопряжена с более высоким риском тромбирования и инфекционных осложнений (особенно у пациентов с ожирением) [1, 5]. Также при установке тЦВК в общие бедренные вены может формироваться стеноз наружных подвздошных вен, что влечет за собой технические трудности при трансплантации почки. Поиск локализации для установки тЦВК у пациентов с исчерпанным сосудистым доступом всегда сложен. В литературе описаны случаи имплантации тЦВК в нижнюю полую вену в области слияния подвздошных вен [6]; транспеченочно в нижнюю полую вену у пациента с наличием кава-фильтра в нижней полой вене [7, 8]. Нами же предложен способ постановки тЦВК в угол

(место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены у пациентов с окклюзией внутренних яремных вен и стенозом наружных яремных вен. Такая локализация позволяет сохранить целостность и проходимость подключичных и бедренных сосудов. Место пункции располагается примерно в двух сантиметрах от подключичной вены, что позволяет избежать травмы и, как следствие, стеноза подключичной вены.

Планировать этапы формирования диализного доступа необходимо с учетом особенностей пациента (конституция тела, коморбидность, возможность и противопоказания к формированию АВФ/ССП, ожидаемая пересадка почки).

В описанном клиническом случае представлена новая методика имплантации тЦВК, сохраняющая сосудистый ресурс у «сложного» пациента, которая позволила сформировать долговременный сосудистый доступ на плече с ипсилатеральной стороны.

Клинический случай

Пациентка А., 50 лет, получающая лечение программным гемодиализом в течение 3-х лет, поступила 03.09.2024 г. во 2-е хирургическое отделение ГКБ №52 с тромбозом АВФ на левом плече. В анамнезе пациентке неоднократно формировался сосудистый доступ: 4 раза артериовенозная фистула (АВФ) на обеих верхних конечностях, 4 раза имплантация туннельного центрального венозного катетера (тЦВК) во внутренние яремные вены с обеих сторон, 6 раз имплантация временного центрального венозного катетера (вЦВК) во внутренние яремные вены

с 2-х сторон, 1 раз – ССП в области левого плеча; все доступы впоследствии тромбировались.

Основной клинический диагноз: Мочекаменная болезнь. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит.

Осложнение основного: Хроническая болезнь почек 5А. Программный гемодиализ с 05.08.2021 г.

Сопутствующий: Сахарный диабет 2 типа.

Объективно: АВФ на левом плече тромбирована.

Лабораторно: гемоглобин 94 г/л, лейкоциты $7,92 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $293 \cdot 10^9/\text{л}$, калий – 4,6 ммоль/л, натрий – 138 ммоль/л, креатинин – 715 мкмоль/л, мочевины – 20 ммоль/л; коагулограмма: АЧТВ – 37,0 сек., МНО – 1,13, протромбиновое время 12,3 сек., фибриноген 5,19 г/л.

Совместно с нефрологами было принято решение о необходимости имплантации тЦВК. Бедренные вены решено не использовать в связи с ожидаемой трансплантацией почки, подключичные вены – в связи с планируемой имплантацией ССП. Проведена предоперационная антибиотикопрофилактика: ванкомицин 1 г внутривенно. При проведении интраоперационно ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) выявлена окклюзия правой и левой внутренних яремных вен (рис. 1). Наружные яремные вены стенозированы до 2 мм, подключичные вены проходимы. Принято решение имплантировать тЦВК в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены справа. Данный участок имел диаметр 10 мм. Схема направления металлического проводника и последующей установки тЦВК (рис. 2). Произведена имплантация тЦВК. С целью контроля осложнений выполнена рентгенография



Рис. 1. УЗДГ угла (места) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены, направление пункции иглы для последующей установки катетера указано стрелкой.

Fig. 1. Ultrasound image of the confluence of the transverse cervical vein of the neck and the external jugular vein. The arrow indicates the direction of needle puncture for subsequent catheter insertion.

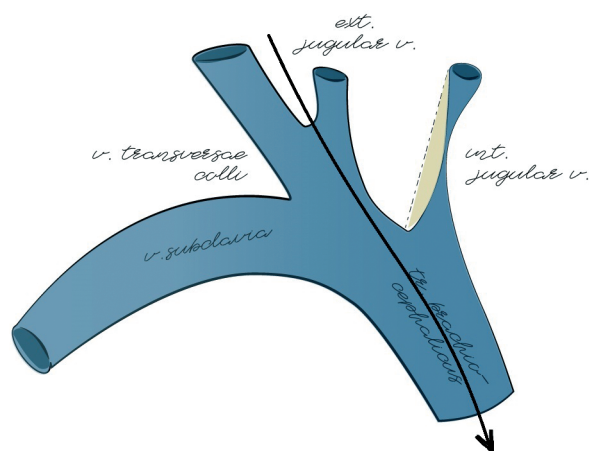


Рис. 2. Схема направления металлического проводника и последующей установки катетера.

Fig. 2. The direction of the metal conductor and the subsequent installation of the catheter.

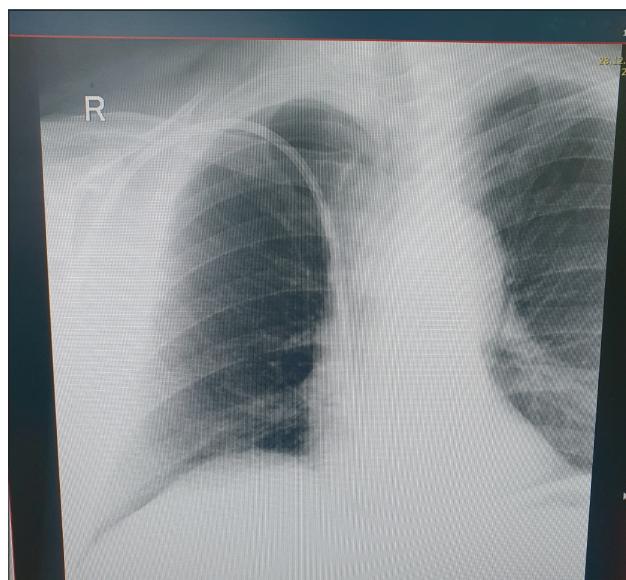


Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки, через 2 часа после установки тЦВК.

Fig. 3. Chest X-ray taken 2 hours after tCVC placement.

органов грудной клетки (рис. 3). Внешний вид имплантированного тЦВК в угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены справа (рис. 4). Ранний послеоперационный период без особенностей, осложнений в виде кровотечения, отека конечности, шеи, лица не отмечено.

За время госпитализации выполнено 3 сеанса гемодиализа. Показатели функции тЦВК: скорость потока крови по катетеру на гемодиализе 290-300 мл/мин, сопротивление по катетеру на возврат крови 140 мм рт.ст., сопротивление по катетеру на забор крови – 120 мм.рт.ст., показатель индекса адекватности диализа Kt/V – 1,6. Состояние па-

циентки стабилизировалось, азотемия снизилась, нормализовались показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС).

Пациентка консультирована кардиологом, выполнена эхо-кардиография в связи с необходимостью формирования АВФ/ССП. Противопоказаний к операции не выявлено. По данным УЗИ: на левом плече диаметр плечевой артерии 4 мм, поверхностные вены: базилярная – 2,3 мм, головная тромбирована до верхней трети плеча, сопровождающие плечевые вены – 2 мм в диаметре. На правом плече диаметр плечевой артерии – 5,5 мм, поверхностные вены – 2 мм в диаметре, сопровождающие плечевые вены – 2 и 5 мм в диаметре. Принято решение имплантировать ССП на правое плечо в петлевой конфигурации на предплечье. 29.10.2024 г. под общей анестезией выполнена имплантация ССП. В раннем послеоперационном периоде, на 3 сутки отмечено развитие отека всей правой верхней конечности, на 7 сутки появился венозный рисунок на передней грудной стенке.

Пациентке назначена антиагрегантная терапия (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота), вено-тоники. Несмотря на консервативное лечение, отек правой верхней конечности сохранялся; на 14-е сутки сняты швы, на 21-е сутки пациентка повторно госпитализирована. После проведенного сеанса гемодиализа удален тЦВК. На следующий день пациентке была выполнена фистулография: при контрастировании ССП, плечевой вены, подключичной вены, правого плечеголового ствола, выявлена субокклюзия места перехода правого плечеголов-



Рис. 4. Внешний вид имплантированного тЦВК во угол (место) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены справа.

Fig. 4. View of the tCVC implanted at the confluence of the transverse cervical vein and the external jugular vein.

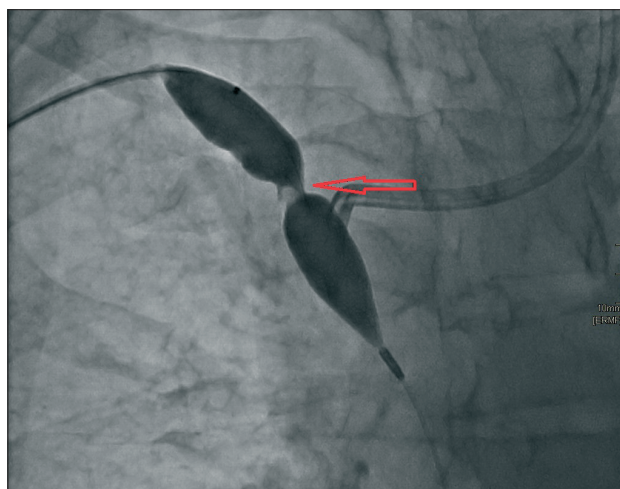
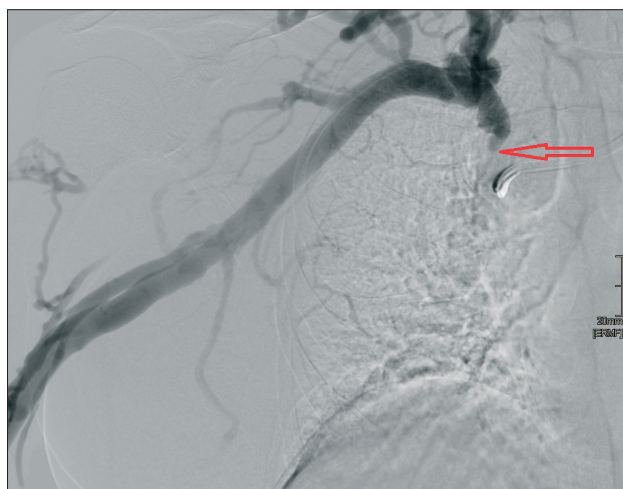


Рис. 5, 6. Субокклюзия правого плечевого ствола и баллонная ангиопластика указаны стрелками.

Fig. 5, 6. Subocclusion of the right brachiocephalic trunk and the site balloon angioplasty, indicated by arrows.

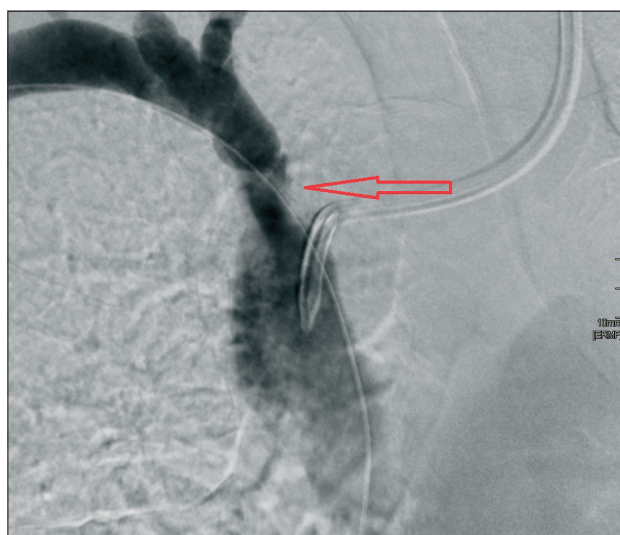
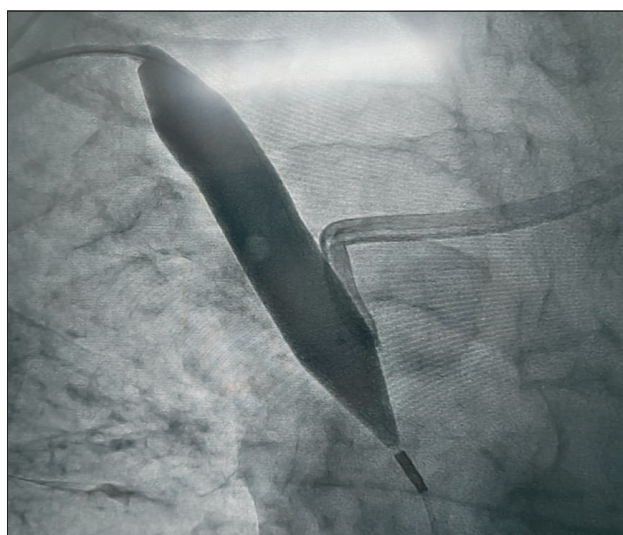


Рис. 7, 8. Баллонная ангиопластика и контроль (стрелкой указано место субокклюзии после выполнения баллонной ангиопластики).

Fig. 7, 8. Balloon angioplasty and control. The arrow indicates the site of subocclusion following balloon angioplasty.

ного ствола в верхнюю полую вену (рис. 5, 6) (подключичная вена на всем протяжении – без признаков стеноза).

Выполнена баллонная ангиопластика: баллонным катетером 2,0-15 мм выполнена предилатация места стеноза, далее выполнена смена интродьюсера с 6F до 8F. Баллонными катетерами 7-60 мм (давлением 11 атм., с экспозицией 5-6 мин.) и 12-40 мм (давлением 11 атм., с экспозицией 5-6 мин.) выполнена ангиопластика с хорошим ангиографическим результатом (рис. 7, 8).

На третьи сутки отмечен регресс отека, выполнен гемодиализ через ССП, пациентка выписана на амбулаторное лечение. Через 60 дней после операции при контрольном осмотре отмечено отсутствие

отека правой верхней конечности и венозного рисунка на передней грудной стенке.

Обсуждение

Создание адекватного сосудистого доступа для гемодиализа остается актуальной проблемой, особенно у пациентов с сопутствующей патологией или с уже имеющимися осложнениями, которые делают выбор лучшей опции сосудистого доступа и его формирование более сложным. У многих пациентов имеются обоснованные причины для использования тЦВК (как кратковременно, так и долговременно), однако формирование артериально-венозного доступа (АВФ или ССП) является предпочтительным для пациентов на программном гемодиализе [1]. Также

обязательно необходимо учитывать анатомические и клинические особенности пациента (конституция тела, возможность формирования АВФ/ССП, сопутствующие заболевания), а также индивидуальный «жизненный план» (life plan), в том числе возможность пересадки почки. [1]

Представленный клинический случай демонстрирует сложности, которые могут возникать у пациентов, длительно находящихся на ПГД, такие как окклюзия/стеноз внутренних и наружных яремных вен, которые определяют необходимость оптимального использования сосудистого русла. Пациентке неоднократно формировались различные виды сосудистого доступа, в том числе 4 раза тЦВК во внутренние яремные вены с обеих сторон, 4 раза – АВФ и ССП, причем последние два доступа – ССП и АВФ – были установлены слева. Можно предположить, что субокклюзия плечевого ствола справа, которая была выявлена у пациентки после установки ССП на правом плече, явилась результатом более ранней имплантации тЦВК справа, однако клинически она не проявлялась, т.к. использовались артерио-венозные доступы на контралатеральной конечности.

Информированное согласие:

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации и изображений.

Informed consent:

The patient's informed consent to the publication of clinical information and images was obtained.

Источник финансирования:

Работа проведена без финансовой поддержки.

Funding source:

No financial support was provided.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

НЛШ – общая концепция работы, написание текста, лечение пациента, редактирование рукописи; РНТ – контроль за выполнением работы, редактирование рукописи; ВИБ – контроль за организацией всего лечебного процесса, редактирование рукописи; МЮБ – организация лечебного процесса во 2-м хирургическом отделении (отделение сосудистого доступа), утверждение окончательного варианта текста, ответственность за целостность всех частей статьи; ЕСК – лечение пациента, редактирование рукописи; ДЗТ – помощь в операции (имплантации ССП), редактирование рукописи; АСК – помощь в операции (имплантации тЦВК), редактирование рукописи; ААЕ – сбор и обработка материала (фотографии), обработка данных, редактирование рукописи.

Все авторы внесли значимый вклад в подготовку статьи, оперативное лечение пациента, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Author's contribution:

NLSH – general concept of the work, writing the text, treating the patient, editing the manuscript; RNT – control over the execution of the work, editing the manuscript; VIV – control over the organization of the entire treatment process, editing of the manuscript; MYB – organization of the treatment process in the 2nd surgical department (vascular access department), approval of the final version of the text, responsibility for the integrity of all parts of the article; ESK – treatment of the patient, editing the manuscript; DZT – assistance in surgery (SSP implantation), editing of the manuscript; ASK – assistance in surgery (tCVC implantation), editing of the manuscript; AAE – collection and processing of material (photographs), data processing, editing of the manuscript.

В описанном клиническом случае использована новая, предложенная нами методика – установка тЦВК в угол слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены, которая позволяет сохранять сосудистый ресурс у «сложного» пациента, избегая имплантации катетера в подключичные и бедренные вены. Такой подход в данном случае позволил сформировать долговременный сосудистый доступ на плече у пациентки, ожидающей пересадку почки.

Заключение

Предложенная нами методика установки тЦВК в область угла (места) слияния поперечной вены шеи и наружной яремной вены используется нами у пациентов, находящихся на ПГД, имеющих окклюзию наружной яремной вены. Она позволяет избежать использования подключичных вен (и тем самым предотвращает их стенозы и окклюзии), а также бедренных вен (что важно для сохранения сосудов для последующей пересадки почки). Также в этом случае сохраняется возможность создания долгосрочного сосудистого доступа на инсультальной с тЦВК верхней конечности.

All the authors made a significant contribution to the preparation of the article, the surgical treatment of the patient, read and approved the final version of the article before publication.

Информация об авторах:

Шахов Николай Леонидович – врач-хирург высшей квалификационной категории 2 хирургического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0009-0005-5601-9792>, e-mail: Nick-graft@rambler.ru,

Трушкин Руслан Николаевич – заведующий урологическим отделением ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», д-р мед. наук, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии Медицинского института Российского Университета Дружбы Народов <https://orcid.org/0009-0002-3108-0539>, e-mail: Uro52@mail.ru

Вторенко Владимир Иванович – Президент ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», д-р мед. наук, <https://orcid.org/0000-0002-8697-2841>, e-mail: gkb@zdrav.mos.ru

Богодаров Михаил Юрьевич – заведующий 2-м хирургическим отделением ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», канд. мед. наук, <https://orcid.org/0009-0000-9059-9077>, e-mail: mbogodarov@mail.ru

Кудрявцева Елена Сергеевна – врач-хирург 2-го хирургического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0009-0005-4078-2283>, e-mail: persik2203@rambler.ru

Тазетдинов Дамир Зуфарович – врач-хирург 2-го хирургического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0009-0008-1303-6500>, e-mail: leod2008@mail.ru

Киселев Алексей Сергеевич – врач-хирург 2-го хирургического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0009-0007-6227-3150>, e-mail: lexik1@yandex.ru

Евдокимова Алина Андреевна – врач-хирург 2-го хирургического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», <https://orcid.org/0009-0003-9871-465X>, e-mail: alishka_18@bk.ru

Author's information:

Nikolay L. Shakhov, <https://orcid.org/0009-0005-5601-9792>, e-mail: Nick-graft@rambler.ru

Ruslan N. Trushkin, <https://orcid.org/0009-0002-3108-0539>, e-mail: Uro52@mail.ru

Vladimir I. Vtorenko, <https://orcid.org/0000-0002-8697-2841>, e-mail: gkb@zdrav.mos.ru

Mikhail Y. Bogodarov, <https://orcid.org/0009-0005-4078-2283>, e-mail: mbogodarov@mail.ru

Elena S. Kudryavtseva, <https://orcid.org/0009-0005-4078-2283>, e-mail: persik2203@rambler.ru

Damir Z. Tazetdinov, <https://orcid.org/0009-0008-1303-6500>, e-mail: leod2008@mail.ru

Alexey S. Kiselyov, <https://orcid.org/0009-0007-6227-3150>, e-mail: lexik1@yandex.ru

Alina A. Evdokimova, <https://orcid.org/0009-0003-9871-465X>, e-mail: alishka_18@bk.ru

Список литературы

1. Lok C.E., Huber T.S. Lee T., et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. Am J Kidney Dis. 2020; 75(4):S1-S164 DOI:10.1053/j.ajkd.2019.12.001
2. Алферов С.В., Карпов С.А., Гринёв К.М., Васильев А.Н. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные представления. Нефрология. 2013;17(6):56-70.
Alferov S.V., Karpov S.A., Grinev K.M., Vasilyev A.N. Permanent vascular access for hemodialysis: a modern view. Nephrology (Saint-Petersburg). 2013; 17(6):56-70. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-6-56-70
3. A.A. Beigi, A.Sharifi, H.Gaberi et al. Placement of long-term hemodialysis catheter (permcath) in patients with end-stage renal disease through external jugular vein. 2014; Advanced Bio-medical Research 3(1):252. DOI: 10.4103/2277-9175.146381
4. Wang P, Wang Y, Qiao Y et al. Retrospective Study of Preferable Alternative Route to Right Internal Jugular Vein for Placing Tunneled Dialysis Catheters: Right External Jugular Vein versus Left Internal Jugular Vein. PLoS One. 2016; 11(1):e0146411. DOI: 10.1371/journal.pone.0146411
5. Parienti JJ, Thirion M, Mégarbane B et al. Femo-
ral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; 299:2413-2422. DOI:10.1001/jama.299.20.2413
6. Янковой А.Г., Зулкарнаев А.Б. Хирургическая имплантация туннельного диализного катетера в нижнюю полую вену. Клиническое наблюдение. Нефрология и диализ. 2023; 25(1):111-115.
Yankovoy A.G., Zulkarnayev A.B. Surgical implantation of a tunnel dialysis catheter into the inferior vena cava. Clinical observation. Nephrology and dialysis. 2023; 25(1):111-115. DOI:10.28996/2618-9801-2023-1-111-115
7. H. ElKhudari, M. Ozen, B. Kowalczyk et al. Hemodialysis Catheters: Update on Types, Outcomes, Designs and Complications. Semin Intervent Radiol.2022;39(1):90-102. DOI: 10.1055/s-0042-1742346.
8. Hieu M Vo, Raeeba Syeda, Mohammad Ali. Inferior Vena Cava Placement of a Transhepatic Tunneled Dialysis Catheter in a Patient with Atypical Hepatic Venous Anatomy: A Case Report. 2024; 16(9): e69365. DOI: 10.7759/cureus.69365

Дата получения статьи: 16.02.2025

Дата принятия к печати: 27.07.2025

Submitted: 16.02.2025

Accepted: 27.07.2025

Аневризморрафия как актуальный метод лечения истинных аневризм, артериовенозных фистул

А.Г. Янковой

*Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ),
Хирургическое отделение трансплантации почки,
129110, Москва, Щепкина 61/2, Российская Федерация*

Для цитирования: Янковой А.Г. Аневризморрафия как актуальный метод лечения истинных аневризм, артериовенозных фистул. Нефрология и диализ. 2025. 27(3):347-353. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-347-353

Aneurysmorraphy as an actual method of treatment of true aneurysms by arteriovenous fistulas

A.G. Yankovoy

*Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Surgical department of kidney transplantation,
61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation*

For citation: Yankovoy A.G. Aneurysmorraphy as an actual method of treatment of true aneurysms by arteriovenous fistulas. Nephrology and Dialysis. 2025. 27(3):347-353. doi: 10.28996/2618-9801-2025-3-347-353

Резюме

Одним из осложнений аутогенной артериовенозной фистулы (АВФ) при проведении гемодиализа является образование истинной аневризмы артериализованной вены (ВА). Последствия образования артерио-венозной фистульной аневризмы, включая инфекцию, кожные изменения в месте образования аневризмы, кровотечение, разрыв, тромбоз и нарушение кровотока, приводят к неадекватному гемодиализу. Среди этих осложнений, связанных с аневризмой, наиболее важным показанием, требующим немедленного вмешательства, является опасное для жизни кровотечение. Лечение массивной аневризмы АВФ обычно включает перевязку или резекцию с использованием протезной интерпозиции. При наличии показаний первым хирургическим вмешательством должен быть план по сохранению естественного доступа, в идеале без протезирования, формирования новых сосудистых анастомозов или перевязки фистулы. Для лечения такого вида осложнения АВФ была предложена частичная аневризмэктомия с редукционной венопластикой или без нее, позволяющая сохранить полностью аутогенный доступ. В статье описывается простой хирургический метод коррекции двойной аневризматически изменённой АВФ, возникшей у больного через 7 лет после формирования АВФ из нативных сосудов в средней трети предплечья, не требовавший имплантации центрального катетера после операции. В связи с опасностью частичного тромбоза фистулы, нагноения её, возможным возникновением профузного кровотечения в связи с разрывом АВФ выполнена реконструктивная операция на патологически изменённой фистульной вене, а именно, частичное иссечение изменённых участков вены – аневризморрафию, с сохранением функции АВФ. Преимуществом аневризморрафии по сравнению с другими вмешательствами являются: проста в исполнении; безопасна под местной анестезией; эффективна при удалении пораженных тканей; сохраняет функцию АВФ. Эта методика сохраняет преимущества аутогенной АВФ, сберегая при этом места проведения диализа в будущем. Аневризморрафия, описываемая как редукционная аневризмопластика, частичная аневризмэктомия и восстановление или перекалибровка стенки

Адрес для переписки: Янковой Андрей Григорьевич

e-mail: 48yankovoy@mail.ru

Corresponding author: Andrey G Yankovoy

e-mail: 48yankovoy@mail.ru

https://orcid.org/0000-0002-5884-5597

сосуда, может считаться подходящим хирургическим планом, особенно при мегафистулах и фокусируется на восстановлении доступа собственными силами, но при этом допускает вариативность хирургической техники в зависимости от конкретной ситуации.

Ключевые слова: артериовенозный доступ, гемодиализ, аневризма, аневризморфия, венозная аневризма

Abstract

One of the complications of autogenous arteriovenous fistula (AVF) used for hemodialysis is the development of a true arteriovenous vein (VA) aneurysm. The consequences of aneurysm formation – including infection – skin changes at the aneurysm site, bleeding, rupture, thrombosis, and impaired blood flow – can result in inadequate hemodialysis. Among these complications, the most critical indication requiring urgent intervention is life-threatening bleeding. The standard treatment for a massive AVF aneurysm often involves ligation or resection with prosthetic interposition. Whenever possible, the first surgical intervention should aim to preserve natural access ideally without prosthetic grafting, creation of new vascular anastomoses or fistula ligation. Partial aneurysmectomy with or without reductive venoplasty, has been proposed as a method of managing this complication while maintaining fully autogenic access. The article describes a simple surgical technique for correcting a double aneurysmally altered AVF in a patient 7 years after the creation of an AVF mid-forearm. The procedure did not require postoperative central catheter implantation. Given the risk of partial fistula thrombosis, suppuration, and potentially fatal hemorrhage due to rupture, reconstructive surgery was performed. The operation consisted of partial excision of the diseased venous segments (aneurysmorrhaphy), while preserving AVF function. The advantages of aneurysmorrhaphy include technical simplicity, safety under local anesthesia, effective removal of diseased tissues; and preservation of AVF function. This approach maintains inherent benefits of an autogenous AVF, while conserving vascular access site for future use. Aneurysmorrhaphy – also referred as reductive aneurysmoplasty, partial aneurysmectomy, or restoration/recalibration – represents a valuable surgical option, particularly for megafistules. It emphasized preservation of native access while allowing flexibility in surgical technique tailoring individual case.

Key words: haemodialysis, arteriovenous fistula, aneurysm, aneurysmorrhaphy, venous aneurysms

Артерио-венозная фистула (АВФ) является лучшей для формирования сосудистого доступа, обеспечивая проведение адекватного гемодиализа. АВФ долговечны, менее подвержены инфицированию и тромбозу, чем синтетические сосудистые трансплантаты. Поэтому, целесообразно создавать и сохранять аутогенную АВФ, когда это возможно. Однако аутогенная АВФ не свободна от осложнений. Одним из таких осложнений является формирование венозных аневризм (ВА), частота которых колеблется от 0% до 6% [1]. Образование фистульных аневризм при гемодиализе – обычное явление, которое, как правило, связывают с неоднократными, повторяющимися проколами фистульной иглой артериализированной вены и другими возможными механизмами. Большинство из этих аневризм не влияют на функцию АВФ и не требуют специального вмешательства. Однако аневризмы могут быть связаны с многочисленными осложнениями, которые увеличивают риск кровотечения из АВФ, ее разрыв и даже смерти пациента. Последствия образования артерио-венозной фистульной аневризмы, включая инфекцию, кожные изменения в месте образования аневризмы, кровотечение, разрыв, тромбоз и нарушение кровотока, приводят к неадекватному гемодиализу [2, 3].

Клиническая картина этих осложнений может включать боль в месте формирования аневризмы, истончение стенки аневризмы, некроз и эрозию

тканей, местную инфекцию, синдром обкрадывания или длительное и чрезмерное кровотечение из мест прокола фистульными иглами, опасное для жизни кровотечение из фистулы в связи с разрывом её стенки и, в редких случаях, смерть пациента. Среди этих осложнений, связанных с аневризмой, наиболее важным показанием, требующим немедленного вмешательства, является опасное для жизни кровотечение.

При осложненном сосудистом доступе связанным с формированием фистульной аневризмы, необходимо хирургическое вмешательство. Стратегии лечения включают перевязку АВФ, установку синтетических сосудистых протезов в местах образования аневризм или, в последнее время, использование чрескожной установки стент-графтов [4]. Эти методы могут привести к частичному или полному тромбозу АВФ. Альтернативой является частичная или редукционная аневризмэктомия (аневризморфия), методика, при которой уменьшается диаметр просвета за счёт удаления лишней стенки аневризмы. Эта методика сохраняет преимущества аутогенной АВФ, сберегая при этом места проведения диализа в будущем [5, 6].

Целью исследования было описать мой опыт применения этого метода – аневризморфии и оценить его осуществимость, исход и влияние на проходимость фистулы.

Описание случая из практики.

Больной 64 лет, поступил в отделение с диагнозом: мочекаменная болезнь, коралловидный камень правой почки, хронический пиелонефрит, ХБП – 5 д., правосторонняя нефрэктомия в 2023 году по поводу коралловидного нефролитиаза.

В 2017 году в связи с уремической интоксикацией больному имплантирован в правую внутреннюю яремную вену (ПВЯВ) диализный катетер для начала лечения программным гемодиализом. В том же году больному сформирована из аутогенных сосудов АВФ на левом предплечье. Через 1,5 месяца больному стал проводиться гемодиализ при помощи АВФ на предплечье. Диализный катетер удалён. С 2023 года, через 6 лет после формирования АВФ, больной стал отмечать увеличение фистульной вены в двух местах, периодически боли в области образований, длительную кровоточивость из мест пункции фистульными иглами после их удаления. При осмотре отмечается увеличение артериализированной фистульной вены в двух местах, в области пункции фистульными иглами. Размер образований 10 см × 4 см и 7 см × 3 см. АВФ функционирует. При пальпации образования безболезненные, мягкие, несколько напряжённые, гиперемии нет. Диагностирована истинная аневризма артериализированной фистульной вены (Рис. 1).

В связи с опасностью частичного тромбоза фистулы, нагноения её, возможным возникновением профузного кровотечения в связи с разрывом АВФ решено выполнить реконструктивную операцию на патологически изменённой фистульной вене, а именно, частичное иссечение изменённых участков вены – аневризморрафию, с сохранением функции АВФ. План хирургической тактики был такой: сначала выполнить аневризморрафию на более из-



Рис. 1. Две истинные аневризмы артериализированной фистульной вены в средней и верхней трети на предплечье.

Fig. 1. Two true aneurysms of the arterIALIZED fistula vein in the middle and upper third of the forearm.

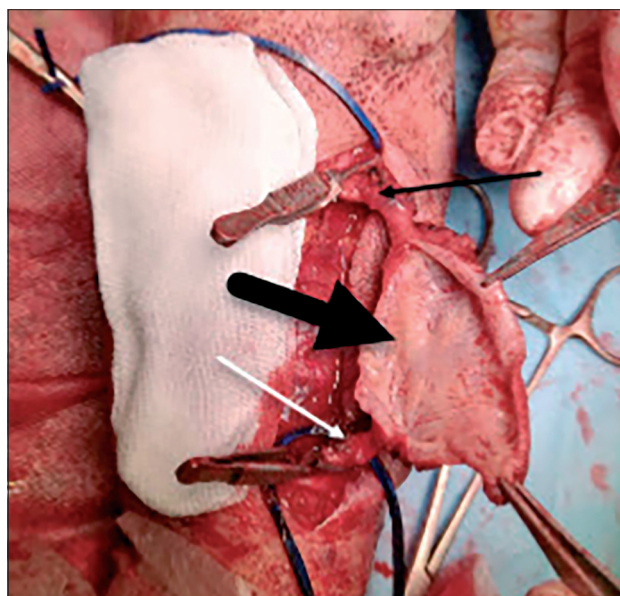


Рис. 2. Продольное рассечение аневризмы. Белой стрелкой отмечена дистальная часть артериализированной вены. Черной стрелкой отмечена полость вскрытой артериализированной вены. Толстой черной стрелкой просвет аневризмы.

Fig. 2. Longitudinal dissection of the aneurysm. The white arrow marks the distal part of the arterIALIZED vein. The black arrow marks the cavity of the opened arterIALIZED vein. The lumen of the aneurysm is marked with a thick black arrow.

менённом аневризматическом участке вены. А после заживления раны выполнить вторую операцию – иссечения второго аневризматического образования. Перед оперативным вмешательством было выполнено УЗИ. Пред- и постаневризматических стенозов не выявлено. Скорость кровотока по АВФ составила 1450 мл/мин.

Операция проводилась под местной анестезией. После инфильтрации кожи вокруг аневризмы местным анестетиком S. Novocaini 0,5% – 60,0, кожа полностью отслоена от аневризматически изменённой вены. Выделены проксимальная и дистальная части артериализированной вены, подходящий к аневризме. Аневризма полностью мобилизована. Сосуды пережаты. Кровоток в области аневризмы остановлен. Выполнено проксимальное и дистальное продольное рассечение аневризматической вены, проксимальный и дистальный концы артериализированной вены промыты раствором гепарина 2500 ЕД (Рис. 2).

Далее вена смоделирована примерно до 8 мм, в диаметре. Осуществлено иссечение излишних тканей артериализированной вены до предполагаемой линии сшивания стенок сосуда, аневризморрафия. Выполнен обвивной сосудистый шов – Prolen № 5 (Рис. 3).

После закрытия дефекта аневризмы, сняты сосудистые зажимы с дистального и проксимального концов аневризмы и кровоток в реконструированной вене восстановлен (Рис. 4).

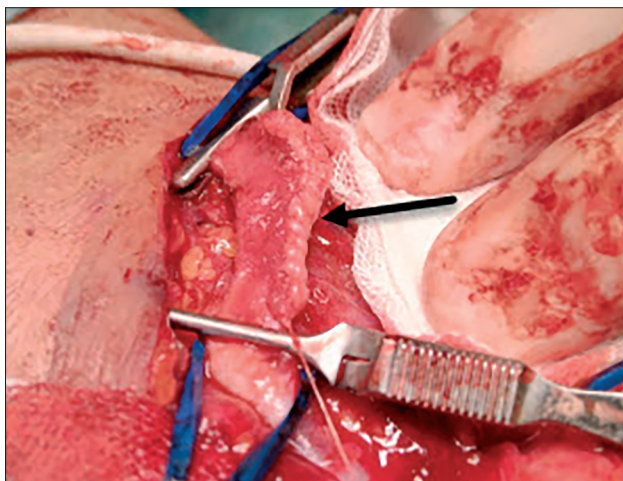


Рис. 3. Ушивание иссечённой артериализированной вены. Черной стрелкой показан сформированный обвивной сосудистый шов после аневризморрафии.

Fig. 3. Suturing of an excised arterIALIZED vein. The black arrow shows the formed convoluted vascular suture after aneurysmorrhaphy.

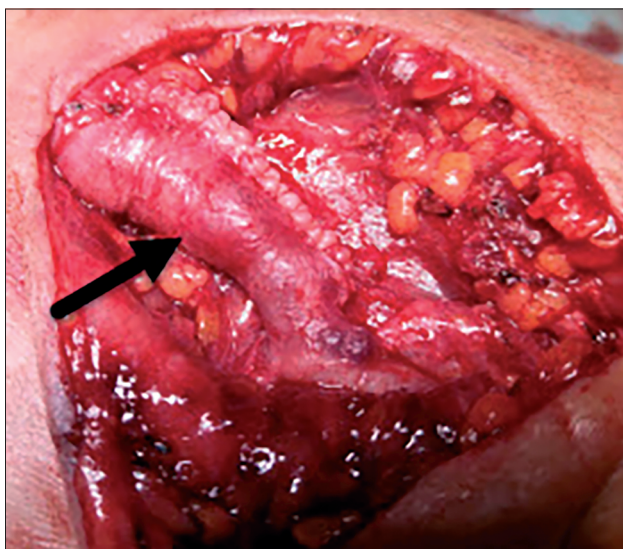


Рис. 4. Восстановленный кровоток в оперированной вене. Черной стрелкой указана вена после её реконструкции и восстановления кровотока.

Fig. 4. Restored blood flow in the operated vein. The black arrow indicates the vein after its reconstruction and restoration of blood flow.

Общий вид руки после ушивания раны (Рис. 5).

Очередной сеанс гемодиализа проведён через 3 суток после операции с использованием проксимального и дистального концов ранее умеренно расширенной фистульной вены.

После заживления раны, через 20 суток после операции выполнена вторая аневризморрафия. Кровоток по фистульной вене полностью восстановлен. Больному не потребовалась имплантация диализного венозного катетера.



Рис. 5. Вид руки после ушивания раны. Черной стрелкой указан послеоперационный шов.

Fig. 5. Postoperative view of the hand after wound closure. The black arrow indicates the suture line.

Обсуждение

Аневризморрафия описывается как редукционная аневризмопластика, частичная аневризмэктомия или рекалибрация стенки сосуда и может рассматриваться как подходящее хирургическое вмешательство при истинных аневризмах артериовенозных фистул (АВФ), позволяющее применять динамический подход к реконструкции аневризм АВФ различной степени тяжести, обеспечивая сохранение естественного доступа [7]. Лечение АВФ-аневризм индивидуально, и поскольку аневризмы имеют различную морфологию, что приводит к различным нарушениям их работоспособности, невозможно разработать единый консервативный или хирургический план для всех патологически изменённых фистульных вен [8].

Показания к операции в основном связаны с такими осложнениями как риск разрыва аневризмы, тромбоза, инфекции или постаневризматический стеноз фистульной вены, ставящие под угрозу адекватный программный гемодиализ и, помимо опасных для жизни последствий, имеются опасения за качество жизни пациента и его повседневную работоспособность, которые могут быть серьезно снижены из-за многочисленных послеоперационных кровотечений, боли и дискомфорта. При наличии показания первым хирургическим приоритетом должно быть сохранение естественного доступа, в идеале без протезирования, формирования новых сосудистых анастомозов или перевязки фистулы [9]. Аневризморрафия, описываемая как редукционная аневризмопластика, частичная аневризмэктомия и восстановление или перекалибровка стенки сосуда, может считаться подходящим хирургическим подходом, особенно при мегафистулах, она фокусируется на восстановлении доступа собственными силами, но при этом допускает вариативность хирургической техники в зависимости от конкретной ситуации.

Аневризмы при АВФ часто образуются в связи с наличием пост-аневризматических стенозов, создающих повышенное давление в фистульных венах.

В связи с этим, рекомендуется венография перед неотложной операцией, если позволяет клиническая ситуация [10]. Одним из существенных преимуществ аневризморрафии является то, что для продолжения гемодиализной терапии, как правило, не требуется имплантация центрального диализного катетера. Кроме того, этот подход не предполагает использования каких-либо протезных сосудистых материалов для восстановления просвета АВФ.

Для лечения аневризм и связанных с ними осложнений применялись различные вмешательства, такие как наложение шва на аневризму или скрепок без удаления патологической ткани [6], лигирование, для уменьшения размера аневризмы проленовой сеткой [11] или армирование трансплантационным политетрафторэтиленом (ПТФЭ) [12], резекция аневризмы с последующим формированием венозного или артериовенозного анастомоза [13], пластическая или баллонная ангиопластика стеноза [3], эндоваскулярные стент-графты, обширная реконструкция фистулы [10] и перевязка фистулы с резекцией аневризмы или без нее и заменой патологического участка вены сосудистым протезом [14]. Каждое из вышеупомянутых вмешательств имеет свои достоинства и ограничения. Однако все вышеперечисленные оперативные вмешательства обширны и сложны и требуют определенной квалификации хирурга. Кроме того, для продолжения терапии гемодиализом в течение нескольких недель после операции нередко требуется имплантация диализного катетера.

Потенциальные преимущества аневризморрафии по сравнению с другими вмешательствами следующие: проста в исполнении; безопасна под местной анестезией; эффективна при удалении пораженных тканей; сохраняет функцию АВФ; не препятствует канюляции АВФ, что избавляет от необходимости использования диализного катетера; не используется протезный сосудистый материал, что исключает возможные осложнения; отличная первичная проходимость восстановленных участков аневризмы; участки, расположенные проксимальнее и дистальнее оперированной фистулы, как правило, пригодны для пункции диализными иглами сразу после операции [15].

В нашем случае выполнена простая аневризморрафия. Больному не потребовалось делать пластику проксимального конца фистульной вены из-за предполагаемого стеноза. УЗИ показало отсутствие постаневризматического стеноза. Кроме того, не потребовалась калибровка вены полихлорвиниловой трубкой до 8 мм, как рекомендуют некоторые клиницисты. Как правило, потребность данной манипуляции возникает при формировании нового АВ анастомоза – при пересечении фистульной вены. Протезирования фистульной вены сосудистым протезом также не потребовалось в связи с адекватным формированием просвета вены. Восстановление кровотока произошло сразу, после снятия сосуди-

стых зажимов с проксимального и дистального концов оперированной вены. В дальнейшем в фистуле поддерживался адекватный кровоток до 950 мл/мин.

При выборе или сравнении различных вмешательств для лечения фистульных аневризм и связанных с ними осложнений необходимо учитывать несколько факторов. Идеальное вмешательство, по видимому, должно обладать следующими характеристиками: простое, легкодоступное и безопасное в выполнении, эффективное для сохранения функции АВФ, надежное, с предсказуемыми результатами и экономичное по затратам. Кроме того, предпочтительно, чтобы вмешательство не приводило к появлению сосудистого протезного материала и не влияло на функцию АВФ (т.е. не требовало использования диализного катетера).

Редукционная аневризмопластика уменьшает напряжение в стенке аневризмы за счёт уменьшению диаметра вены (закон Лапласа) и таким образом предотвращает в дальнейшем образование аневризмы на фистульной вене. Однако операцию нельзя считать лечебной процедурой. Какие бы факторы, гемодинамические или другие, ни привели к образованию аневризмы в первую очередь, операция не исправляет и не устраняет их, и в свое время можно было бы ожидать, что в оттоковой вене АВФ возникнут новые аневризмы [1]. Операция аневризморрафия восстанавливает фистульную вену до состояния, предшествующего аневризме, и значительно продлевает срок ее службы без использования синтетического сосудистого протеза, обладающего повышенной тромбогенностью и склонностью к инфекции. Операция относительно проста и понятна и может быть выполнена с низким риском и без ущерба для долгосрочной проходимости АВФ [16, 17].

Заключение

Аневризморрафия является простым и эффективным вмешательством для лечения осложнений, связанных с аневризмой, и сохранением функции АВ фистулы. Аневризморрафию можно считать приемлемым, применимым и гибким методом спасения АВФ-аневризм, с высокими показателями проходимости и минимальными осложнениями, особенно в тех случаях, когда другие методы лечения не подходят для лечения сложной мегафистулы. Восстановление АВФ с помощью аневризморрафии позволяет проводить динамическую реконструкцию аневризматически изменённых и расширенных вен, обеспечивая уверенную проходимость нативной АВФ. Этот метод позволяет сохранить, возможность проведения гемодиализа сразу после реконструкции без имплантации диализного катетера в центральные вены. Аневризморрафия должна быть первой линией лечения осложнений, связанных с аневризмой фистульной вены.

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:

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования.

Funding source:

The study was performed without external funding.

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The author declares no conflict of interest.

Информация об авторе:

Янковой Андрей Григорьевич – д-р. мед. наук, ст. н. с. хирургического отдела отделения трансплантации почки Московского областного научно-исследовательского институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), <https://orcid.org/0000-0002-5884-5597>; e-mail: 48yankovoy@mail.ru

Author's information:

Yankovoy Andrey Grigor'evich, <https://orcid.org/0000-0002-5884-5597>; e-mail: 48yankovoy@mail.ru

Список литературы

1. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L. Understanding the pathophysiology of hemodialysis access problems as a prelude to developing innovative therapies. *Nat Clin Pract Nephrol*.2008;4:628-638. DOI: 10.1038/ncpneph0947
2. Woo K, Cook PR, Garg J, Hye RJ. Midterm results of a novel technique to salvage autogenous dialysis access in aneurysmal arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg*. 2010;51:921-925. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.10.122
3. National Kidney Foundation: Clinical practice guidelines for vascular access. *AmJ Kidney Dis*. 2006;48(Suppl 1):S176–S247. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.04.029
4. Barsbes NR, Annambhotla S, Bechara C, Koungias P. Endovascular repair of hemodialysis graft-related pseudoaneurysm: an alternative treatment strategy in salvaging failing-dialysis access. *Vasc Endovasc Surg*. 2008;42:228-234. DOI: 10.1177/1538574408314443
5. Almekhi A, Wang S. Partial aneurysmectomy is effective in managing aneurysm-associated complications of arteriovenous fistulae for hemodialysis: case series and literature review. *Semin Dial*. 2012;25:357-364. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2011.00990.x
6. Pierce GE, Thomas JG, Fenton JR. Novel repair of venous aneurysms secondary to arteriovenous dialysis fistulae. *Vasc Endovasc Surg*. 2007; 41:55-60. DOI: 10.1177/1538574406294592
7. Homa Pourriyabi, Homayoun Pourriyabi, Hossein Najd Sepas. Salvage Aneurysmorrhaphy as an Adaptable and Still Pertinent Technique in the Management of Challenging True Aneurysms of Arteriovenous Fistulas: A Case Series of Different Variations, With Illustrative Surgical Pictures. *EJVES Vascular Forum* 2024;61:126-131. DOI: 10.1016/j.ejvsf.2024.05.002
8. Inston N, Mistry H, Gilbert J, Kingsmore D, et al. Aneurysms in vascular access: state of the art and future developments. *J Vasc Access*. 2017;18:464-472. DOI: 10.5301/jva.5000828
9. Nezakatgoo N, Kozusko SD, Watson JT, Empting R, et al. A technique for the salvage of megafistulas allowing immediate dialysis access. *J Vasc Surg*. 2018;68:843-848. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.12.068
10. Berard X, Brizzi V, Mayeux S, Sassoust G, Biscay D, Ducasse E, et al. Salvage treatment for venous aneurysm complicating vascular access arteriovenous fistula: use of an exoprosthesis to reinforce the vein after aneurysmorrhaphy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.2010;40:100-106. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.01.021
11. Grauban O, Zurbrugg HR, Hetzer R. Management of aneurysmal arteriovenous fistula by a perivascular metal mesh. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001; 21:274-275. DOI: 10.1053/ejvs.2001.1265
12. Balaz P, Rokosny S, Klein D, Adamec M: Aneurysmorrhaphy is an easy technique for arteriovenous fistula salvage. *J Vasc Access*. 2008;9:81-84. PMID: 18609522
13. Mantha ML, Baer R, Bailey GS, Wu RL. Endovascular repair of a hemodialysis fistula aneurysm with covered stents. *Kidney Int*.2009; 76:918. DOI: 10.1038/ki.2009.239
14. Pasklinsky G, Meisner RJ, Labropoulos N, Leon L et al. Management of true aneurysms of hemodialysis access fistulas. *J Vasc Surg*. 2011; 53:1291-1297. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.11.100
15. Ammar Almekhi, Shouwen Wang. Partial Aneurysmectomy is Effective in Managing Aneurysm-associated Complications of Arteriovenous Fistulae for Hemodialysis: Case Series and Literature Review. *Seminars in Dialysis*. 2012;25.3:357-364. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2011.00990.x
16. George EP, James HT, James RF. Novel Repair of Venous Aneurysms Secondary to Arteriovenous Dialysis Fistulae. *Vascular and Endovascular Surgery* 2007; 41:55-60. DOI: 10.1177/1538574406294592
17. Байков Б.В., Зилькарнаев А.Б., Янковой А.Г., Стру-

гайло Е.В. Реконструкция аневризматически измененной артериовенозной фистулы после аррозивного кровотечения. Клиническое наблюдение. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;8:107-109. [Baykov BV, Zulkarnaev AB, Yankovoy AG, Strugailo EV. Reconstruction of aneurismal arteriovenous fistula after arrosive bleeding. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2020;8:107-109]. (In Russian). DOI 10.17116/hirurgia2020081107

Дата получения статьи: 25.04.2025

Дата принятия к печати: 14.07.2025

Submitted: 25.04.2025

Accepted: 14.07.2025



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 Саришвили (Грузия) –
представитель аффилированного общества
Абдужаппар 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
Исмон 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-полюсников).

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 [perphro_rus](https://t.me/perphro_rus): чат. Координатором является Н.М. Буланов.

Председатель РДО
Е.В. Захарова

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research
- Regional Training Centers



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: _____

