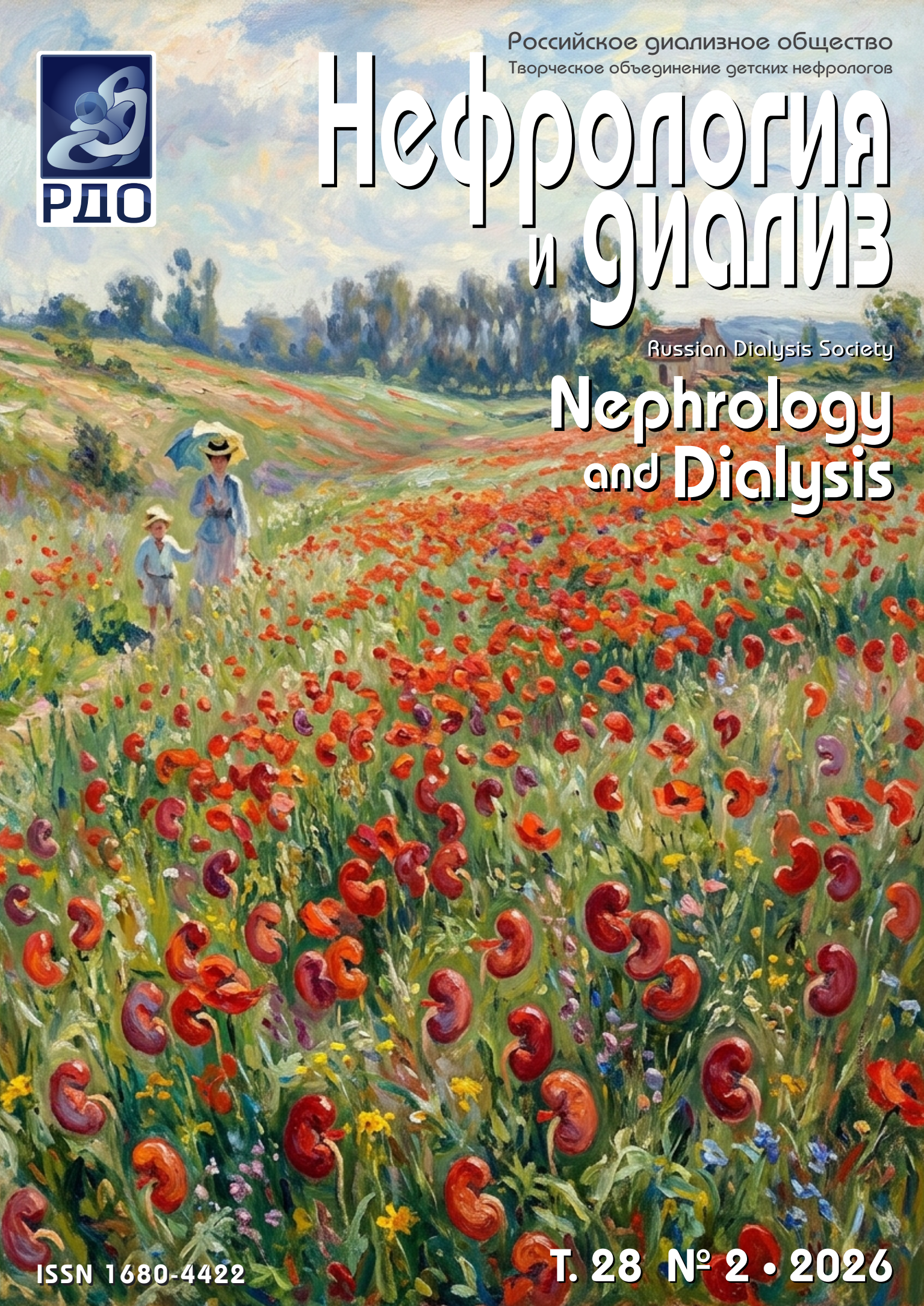
Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

РДО

Нефрология и диализ

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis



ISSN 1680-4422

Т. 28 № 2 • 2026

Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 28 № 2 • 2026

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

Нефрология и диализ

Т. 28, № 2 · 2026

Содержание

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
Е.В. Паршина
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".

120 Страница РДО

123 Клинические практические рекомендации KDIGO 2025 по ведению иммуноглобулин А нефропатии (IgA-N) и иммуноглобулин А васкулита (IgA-V)
Перевод на русский язык Е.В. Паршиной, Н.М. Буланова и А.А. Ефимовой под редакцией Е.В. Захаровой

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

187 Кишечная микробиота и ее метаболиты при IGA нефропатии
Обзор литературы
М.Л. Зубкин, И.Г. Ким, Н.В. Гудова, В.И. Червинко, Д.А. Солдатов, Е.В. Крюков, Н.Ф. Фролова

202 Общие патогенетические механизмы развития саркопении при хронической болезни почек и метаболических нарушениях
Л.И. Меркушева, Е.Н. Дудинская, Н.Л. Козловская, Л.А. Боброва

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

213 Кожный зуд и его влияние на качество жизни у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе
О.И. Лемешевская, А.Д. Толкач, Е.В. Паршина, Т.П. Никитина, А.Б. Зулькарнаев, А.П. Тутин, М.Н. Лисова, Т.И. Ионова

227 Результаты длительного наблюдения когорты пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом
Т.В. Блинова, А.Г. Столяр, Д.В. Блинов, С.С. Солодушкин

237 Микробиом кишечника у больных, получающих гемодиализ, и влияние синбиотика на его профиль
Е.В. Шутов, С.А. Большаков, Д.А. Теплюк, Ч.С. Павлов, С.М. Сороколетов

НЕФРОЛОГИЯ В КАРТИНКАХ

247 Комбинированный вариант поражения почек, ассоциированного с моноклональными иммуноглобулинами, как дебют множественной миеломы
О.А. Воробьева, Т.Е. Ничик, А.С. Николаева, С.В. Жулькова

252 Эмфизематозный пиелонефрит как осложнение рака почки с исходом в хроническую почечную недостаточность
Р.Н. Трушкин, С.А. Соколов, А.А. Соколов, Т.К. Исаев, И.В. Дмитриев

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

256 Клинико-морфологические особенности поражения почек при болезни Шегрена: серия наблюдений
А.В. Скворцов, С.А. Давтян, И.П. Половиков, Д.В. Стариков, Н.М. Буланов

267 Синдром непереносимости нефункционирующего почечного трансплантата: факторы риска, клинико-морфологические характеристики и возможности ультразвуковой диагностики
Н.И. Белавина, Е.С. Столяревич

280 Тезисы XXI Общероссийской конференции РДО (Объединение молодых нефрологов России и Новых Независимых государств)

298 Страница KDIGO

299 Страница ISN

300 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

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 "Видаль 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 25.06.26

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

Nephrology and Dialysis

Vol. 28, No. 2 · 2026

Content

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
E.V. Parshina
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".

120 Russian Dialysis Society page

123 KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV)
Translated into Russian by E.V. Parshina, N.M. Bulanov and A.A. Efimova, edited by E.V. Zakharova

REVIEWS AND LECTURES

187 Intestinal microbiota and its metabolites in IGA nephropathy
A literature review
M.L. Zubkin, I.G. Kim, N.V. Gudova, V.I. Chervinko, D.A. Soldatov, E.V. Kryukov, N.F. Frolova

202 Common pathogenetic pathways in the development of sarcopenia in patients with chronic kidney disease and metabolic disorders
L.I. Merkusheva, E.N. Dudinskaya, N.L. Kozlovskaya, L.A. Bobrova

ORIGINAL ARTICLES

213 Impact of chronic kidney disease-associated pruritus on quality of life in maintenance hemodialysis patients
O.I. Lemeshevskaya, A.D. Tolkach, E.V. Parshina, T.P. Nikitina, A.B. Zulkarnaev, A.P. Tutin, M.N. Lisova, T.I. Ionova

227 Results of long-term follow-up in patients cohort with atypical hemolytic-uremic syndrome
T.V. Blinova, A.G. Stolyar, D.V. Blinov, S.I. Soloduchkin

237 Gut microbiota in patients undergoing hemodialysis and the effect of synbiotic therapy on its composition
E.V. Shutov, S.A. Bolshakov, D.A. Teplyuk, Ch.S. Pavlov, S.M. Sorokoletov

Nephrology and Dialysis

IMAGES IN NEPHROLOGY

247 Combined variant of monoclonal immunoglobulin-associated kidney injury as a debut of multiple myeloma
O.A. Vorobyeva, T.E. Nichik, A.S. Nikolaeva, S.V. Zhulkova

252 Emphysematous pyelonephritis as a complication of kidney cancer leading to chronic renal failure
R.N. Trushkin, S.A. Sokolov, A.A. Sokolov, T.K. Isaev, I.V. Dmitriev

EDUCATIONAL MATERIALS

256 Clinical and pathological features of kidney involvement in Sjogren's disease: case series
A.V. Skvortsov, S.A. Davtian, I.P. Polovikov, D.V. Starikov, N.M. Bulanov

267 Graft intolerance syndrome: risk factors, clinical and pathological features, ultrasound diagnostics
N.I. Belavina, E.S. Stolyarevich

280 Abstracts of the XXI All-Russian Conference of the Russian Dialysis Society (Association of Young Nephrologists of Russia and the New Independent States)

298 KDIGO page

299 ISN page

300 ERA-EDTA page

ISSN 1680-4422

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
srvprint@mail.ru
www.srvprint.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)
Шило 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 2026 году принять участие в мероприятиях:

Даты	Место проведения	Название
05.09.2026	г. Москва	Нефрологическая конференция "Огни Столицы" (совместно с Боткинской больницей)
25.09.2026	г. Санкт-Петербург	Научно-практическая конференция для среднего медицинского персонала «Безопасность пациентов и персонала отделений диализа: теория и практика»
03.10.2026	г. Москва	V Клинико-индустриальный симпозиум «Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»
13.11.2026-14.11.2026	г. Самара	XIV научно-практическая конференция РДО для Приволжского Федерального Округа «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии
05.12.2026-06.12.2026	г. Санкт-Петербург	XVIII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»
12.12.2026	г. Санкт-Петербург	События в нефрологическом мире – Итоги 2026

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: _____

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-123-186

Клинические практические рекомендации KDIGO 2025 по ведению иммуноглобулин А нефропатии (IgA-H) и иммуноглобулин А васкулита (IgA-B)

KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV)



Перевод на русский язык Е.В. Паршиной, Н.М. Буланова и А.А. Ефимовой под редакцией Е.В. Захаровой

Перевод осуществлен по инициативе РДО и одобрен KDIGO

Translated into Russian by E.V. Parshina, N.M. Bulanov and A.A. Efimova, edited by E.V. Zakharova

Translation initiated by RDS and approved by KDIGO

Для цитирования: Клинические практические рекомендации KDIGO 2025 по ведению иммуноглобулин А нефропатии (IgA-H) и иммуноглобулин А васкулита (IgA-B). Перевод на русский язык Е.В. Паршиной, Н.М. Буланова и А.А. Ефимовой под редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):123-186. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-123-186

For citation: KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). Translated into Russian by E.V. Parshina, N.M. Bulanov and A.A. Efimova, edited by E.V. Zakharova. Nephrology and Dialysis. 2024. 2026. 28(2):123-186. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-123-186

СОДЕРЖАНИЕ

Клинические практические рекомендации KDIGO 2025 по ведению иммуноглобулин А нефропатии (IgA-H) и иммуноглобулин А васкулита (IgA-B)

125 Таблицы и рисунки

126 Исполнительный комитет KDIGO

127 Ключевые обозначения

128 Действующая номенклатура ХБП согласно KDIGO

129 Коэффициенты пересчета обычных единиц в единицы СИ

129 Соотношение между категориями альбуминурии и протеинурии

130 Список сокращений и акронимов

131 Уведомления

132 Предисловие

133 Состав рабочей группы

134 Резюме

135 Основные положения рекомендаций и практических советов

153 Иммуноглобулин А нефропатия

180 Иммуноглобулин А васкулит

184 Список литературы

Эта статья опубликована как часть выпуска журнала, спонсируемая Инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes/(KDIGO). Мнения и взгляды, высказанные в этой статье – это мнения и взгляды ее авторов, и они не обязательно отражают мнения или рекомендации Международного общества нефрологов (International Society of Nephrology) или издательства Elsevier. Дозировки, показания и методы использования продуктов, на которые ссылаются авторы статьи, могут отражать их клинический опыт или быть получены из медицинской литературы и других клинических источников. Вследствие различий между результатами, полученными *in vitro* и *in vivo,* и между лабораторными моделями на животных и клиническими данными, полученными у человека, данные *in vitro* и у животных не обязательно коррелируют с клиническими результатами.

ТАБЛИЦЫ

140 Таблица 1. Факторы, которые следует учитывать при выборе методов лечения и/или их комбинации для пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек
141 Таблица 2. Основные характеристики и критерии включения в недавних исследованиях, посвященных IgA-H, и в исследованиях с большим количеством пациентов с IgA-H
178 Таблица 3. Исследования 3 фазы по оценке новых методов лечения IgA-H, начатые в 2025

РИСУНКИ

136 Рисунок 1. Параметры, включенные в Международные шкалы прогнозирования исходов иммуноглобулин А нефропатии (IgA-H)
137 Рисунок 2. Первоначальная оценка и ведение пациентов с иммуноглобулин А нефропатией (IgA-H)
138 Рисунок 3. Цели лечения иммуноглобулин А нефропатии (IgA-H) и место препаратов, рассматриваемых в настоящих рекомендациях
144 Рисунок 4. Другие изученные методы фармакотерапии при иммуноглобулин А нефропатии (IgA-H)

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ KDIGO

Гарабед Экноян
Норбер Лемер
Сопредседатели – основатели KDIGO

Вольфганг Винкельмайер
Экс-сопредседатель KDIGO

Мишель Жадуль
Сопредседатель KDIGO

Морган Грэмс
Сопредседатель KDIGO

Сунита Бавандан
Роландо Клор-Дель Гранадо
Мишель Денбур
Вивекананд Джа
Мишель Джозефсон
Римейца Казанжиоглу
Холли Крамер
Адриан Льё
Реем Мустафа
Мишель О'Шонесси
Патрик Россиньоль
Марк Сарнак
Поль Сивенс
Рита Сури
Ифеома Уласи
Марк Вервлоет
Мотоко Янагита

Персонал KDIGO

Джон Дэвис, Главный исполнительный директор
Даниэлла Грин, Исполнительный директор
Мелисса Томпсон, Главный операционный директор
Майкл Чонг, Главный научный сотрудник
Эми Эрли, Директор по разработке рекомендаций
Дженифер Кинг, Директор по медицинским текстам
Таня Грин, Директор по образовательным мероприятиям
Корал Чижевски, Директор по программам
Кэтлин Конн, Директор по связям

Ключевые обозначения

НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНОК РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой Рекомендации её сила обозначена как **Уровень 1** или **Уровень 2**, а убедительность поддерживающих доказательств – как **A**, **B**, **C** или **D**.

Градация	Значение		
	Для пациентов	**Для клиницистов**	**Для организаторов**
Уровень 1 "Сильный" "Мы рекомендуем"	Большинство пациентов в вашей ситуации предпочли бы рекомендуемый курс лечения, и лишь небольшая часть этого не сделала бы.	Большинству пациентов следует провести рекомендованный курс лечения.	Рекомендацию можно рассматривать как аргумент в разработке политики с сфере организации здравоохранения и как критерий эффективности медицинской помощи.
Уровень 2 "Слабый" "Мы предлагаем"	Большая часть пациентов в вашей ситуации выбрали бы рекомендуемый курс лечения, но многие этого бы не сделали.	Разные варианты подойдут для разных пациентов. Каждому пациенту нужна помощь в принятии управленческого решения, соответствующего его ценностям и предпочтениям.	Рекомендация, вероятно, потребует серьезного обсуждения и участия заинтересованных сторон, прежде чем можно будет выработать организационные решения.

Градация	**Качество доказательств**	**Значение**
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта.
B	Умеренное	Истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается.
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта.
D	Очень низкое	Оценка эффекта очень неопределенна, и часто она будет далека от истинного эффекта.

Практические советы – это основанные на консенсусе положения, представляющие экспертное суждение Рабочей группы, и не подлежат градации. Они предлагаются в тех случаях, когда по какому-либо клиническому вопросу не проводился систематический обзор, чтобы помочь читателям применять имеющие градацию рекомендации (например, частота мониторирования, обеспечение стандартов оказания помощи [таких как регулярные визиты в клинику], и направление к специалистам), или чтобы обозначить «положения по наилучшей клинической практике» если альтернатива представляется абсурдной. Пользователям следует рассматривать Практические советы как экспертное руководство и использовать их так, как им представляется подходящим для обеспечения ведения пациентов. И хотя положения Практических советов разработаны на основе различных методологий, их не следует рассматривать как менее важные или менее значимые, чем рекомендации, имеющие градацию.

ТЕКУЩАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП), ИСПОЛЬЗУЕМАЯ KDIGO

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, которые существуют >3 месяцев и оказывают влияние на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), категории СКФ (GFR) и категории Альбуминурии (Albuminuria) – классификация ПСА (CGA).

KDIGO: прогноз ХБП на основании категорий СКФ и альбуминурии				Категории персистирующей альбуминурии Описание и уровень		
				A1	**A2**	**A3**
				Нормальный или слегка повышенный	Умеренно повышенный	Значительно повышенный
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м²) Описание и уровень	**C1**	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Слегка сниженная	60-89			
	C3a	Слегка-умеренно сниженная	45-59			
	C3b	Умеренно-значительно сниженная	30-44			
	C4	Значительно сниженная	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (если нет других маркеров болезни почек, то нет ХБП); желтый – умеренный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск. СКФ, скорость клубочковой фильтрации.

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕСЧЕТА ОБЫЧНЫХ ЕДИНИЦ В ЕДИНИЦЫ СИ

	Обычные единицы измерения	Коэффициент перевода	Единицы СИ
Альбумин	г/дл	10	г/л
Креатинин	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Клиренс креатинина	мл/мин	0,01667	мл/сек
Циклоспорин	нг/мл	0,832	нмоль/л
Микофеноловая кислота	мкг/мл	3,12	мкмоль/л
Отношение белка к креатинину	мг/г	0,113	мг/ммоль

Система СИ – международная система единиц
Примечание: обычная единица × коэффициент перевода = единица СИ.

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ КАТЕГОРИЯМИ АЛЬБУМИНУРИИ И ПРОТЕИНУРИИ

Показатель	Категории		
	Нормальный или слегка повышен (A1)	Умеренно повышен (A2)	Сильно повышен (A3)
СЭА (мг/день)	<30	30–300	>300
СЭБ (мг/день)	<150	150–500	>500
ОАК			
(мг/ммоль)	<3	3–30	>30
(мг/г)	<30	30–300	>300
ОБК			
(мг/ммоль)	<15	15–50	>50
(мг/г)	<150	150–500	>500
Полоска на выявление белка	отрицательно или следы	следы или +	+ или более

ОАК – отношение альбумина к креатинину; СЭА – скорость экскреции альбумина; ОБК – отношение белок-креатинин; СЭБ – скорость экскреции белка.
Соотношения между методами измерения внутри категории не совпадают точно. Например, соотношение между СЭА и ОАК, а также между СЭБ и ОБК основано на предположении, что средняя скорость экскреции креатинина составляет приблизительно 1,0 г/сут или 10 ммоль/сут. Преобразования округлены по прагматическим соображениям. (Для точного перевода из мг/г креатинина в мг/ммоль креатинина умножьте на 0,113.) Экскреция креатинина варьируется в зависимости от возраста, пола, расы и рациона питания; поэтому соотношение между этими категориями является лишь приблизительным. Взаимосвязь между результатами анализа мочи с помощью реагентов и другими показателями зависит от концентрации мочи.

Список сокращений и акронимов

ААВ	Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)
АНЦА	антитела к цитоплазме нейтрофилов
БМИ	болезнь минимальных изменений
БПГН	быстропрогрессирующий гломерулонефрит
БРА	блокатор рецептора ангиотензина II
ГБМ	гломерулярная базальная мембрана
гд-IgA1	галактозо-дефицитный IgA1
ДАРЭРА	двойной антагонист рецептора эндотелина и ангиотензина
ДИ	доверительный интервал
иАПФ	ингибитор(ы) ангиотензин-превращающего фермента
иНГЛТ2	Ингибитор натрий-глюкозного транспортера 2
иРАС	инибитор(ы) ренин-ангиотензиновой системы
КОД	команда обзора доказательств
НС	нефротический синдром
НЯВЛ	нежелательные явления, вызванные лечением
ОБК	отношение белок-креатинин
ОПП	острое повреждение почек
ОР	отношение рисков
РАС	Ренин-ангиотензиновая система
РКИ	рандомизированные контролированные исследования
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД	систолическое артериальное давление
СКр	сывороточный креатинин
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СНЯ	серьезные нежелательные явления
СПР	сумма полученных результатов
ХБП	хроническая болезнь почек
DAPA-CKD	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (Дапаглифлозин и предотвращение неблагоприятных исходов хронической болезни почек)
EMPA-KIDNEY	The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin (Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином)
FDA	Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Оценка, разработка и оценивание рекомендаций)
IgA	иммуноглобулин А
IgA-ИК	иммунные комплексы, содержащие иммуноглобулин А
IgA-H	иммуноглобулин А нефропатия
IgA-B	иммуноглобулин А васкулит
IgA-ВН	нефрит, ассоциированный с иммуноглобулин А васкулитом
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек)
MEST-C	mesangial [M] and endocapillary [E] hypercellularity, segmental sclerosis [S], interstitial fibrosis/tubular atrophy [T], and crescents [C] (Мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность, сегментарный склероз, интерстициальный фиброз/атрофия канальцев, и полулуния)
NEFIGAN	Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (Будесонид с таргетным высвобождением против плацебо у пациентов с IgA нефропатией)
NefIgArd	Efficacy and Safety of Nefecon in Patients With Primary IgA Nephropathy (Эффективность и безопасность нефекона у пациентов с первичной IgA нефропатией)
PICOD	Population, Intervention, Comparator, Outcomes, and study Design (Популяция, вмешательство, компаратор, исходы и дизайн исследований)
PROTECT	A Study of the Effect and Safety of Sparsentan in the Treatment of Patients with IgA Nephropathy (исследование эффективности и безопасности спарсентана при лечении пациентов с IgA нефропатией)
STOP-IgAN	Supportive Versus Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Progressive IgA Nephropathy (Поддерживающая против иммуносупрессивной терапии для лечения прогрессирующей IgA нефропатии)
TESTING	Therapeutic Effects of Steroids in IgA Nephropathy Global (Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире)

Уведомления

РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Эти Клинические практические рекомендации основаны на результатах поиска литературы, проведенного в апреле 2023 года, и обновленного в августе 2024 года. Рекомендации разработаны для того, чтобы помочь клиницистам в принятии решений. Рекомендации не предназначены для определения стандарта лечения и не должны интерпретироваться как предписывающие исключительный курс лечения. Различия в практике будут неизбежно и уместно возникать, когда врачи будут учитывать потребности отдельных пациентов, доступные ресурсы и ограничения, характерные только для конкретного учреждения или типа практики. Медицинские работники, использующие эти рекомендации, должны решить, как применить их в своей собственной клинической практике.

РАЗДЕЛ II: РАСКРЫТИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек (KDIGO) прилагает все усилия, чтобы избежать любых фактических или обоснованно предполагаемых конфликтов интересов, которые могут возникнуть из-за внешних отношений или личных, профессиональных или деловых интересов члена Рабочей группы. Все члены Рабочей группы должны были заполнить, подписать и представить форму раскрытия информации и подтверждения, в которой указаны все такие отношения, которые могут быть восприняты как фактические конфликты интересов. Этот документ обновляется ежегодно, и информация соответствующим образом корректируется. Вся представленная информация публикуется полностью в конце этого документа в разделе "Раскрытие информации членами Рабочей группы" и хранится в файле KDIGO.

Copyright © 2025, KDIGO. Опубликовано Elsevier Inc. от имени Международного общества нефрологов. Это статья размещена в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND (http:// creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). Отдельные копии могут быть сделаны для личного использования в соответствии с национальным законодательством об авторском праве. Для учебных заведений, желающих сделать ксерокопии для некоммерческого использования в образовательных целях, действуют специальные тарифы. Эта статья опубликована согласно условиям публичной лицензии Creative Commons с указанием авторства-некоммерческая-без производных версий (CC BY NC ND). В некоммерческих целях вы можете копировать и распространять эту статью, использовать части статьи и выдержки из нее в других работах, а также текст и данные из этой статьи, при условии что вы не вносите никаких изменений без разрешения издательства Elsevier или KDIGO. Вы можете также адаптировать эту статью, но только для своего личного пользования, и не распространять эти адаптации. Вы должны дать соответствующую ссылку на оригинальную статью, а также ссылку на формальную публикацию посредством соответствующего DOI, и ссылку на приведенную выше лицензию. Если адаптация разрешена, должно быть обозначено, что изменения внесены авторами адаптации, и они не должны быть истолкованы как одобренные или поддержанные авторами оригинальной работы. Разрешение не требуется для некоммерческого использования внесённых изменений. Подробную информацию о коммерческом использовании и том, как запросить репринт, разрешение на воспроизведение или перевод, а также дополнительную информацию о политике разрешений KDIGO можно получить, связавшись с Мелиссой Томпсон, главным операционным директором KDIGO, по адресу melissa.thompson@kdigo.org.

Ни KDIGO, ни журнал *Kidney International,* ни авторы, ни участники подготовки публикации или редакторы не несут и не могут нести никакой ответственности за любые прямые, непрямые, случайные или намеренные убытки (включая не ограниченные размером потери прибыли) или любой вред/ущерб, причиненный людям или их имуществу, вызванные по любой теории ответственности в результате контрактов, жестких обязательств или правонарушений (включая ответственность за качество продуктов, халатность или что-либо иное) и возникающие в результате любого использования или эксплуатации любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащиеся в данном материале.

Предисловие

Миссия KDIGO состоит в том, чтобы улучшать качество помощи и исходы для лиц с заболеваниями почек во всем мире, осуществляя координирование, сотрудничество и интеграцию инициатив по созданию и внедрению клинических практических рекомендаций. С момента публикации в 2008 году самых первых рекомендаций KDIGO, посвященных гепатиту С и хронической болезни почек, были опубликованы всесторонние рекомендации еще по многим конкретным темам. Клинические практические рекомендации по ведению гломерулярных болезней были опубликованы в 2021 году. Главы этих рекомендаций, посвященные волчаночному нефриту и васкулиту, ассоциированному с антителами к цитоплазме нейтрофилов, были обновлены в 2024 году. Обновленные в 2025 году рекомендации по нефротическому синдрому у детей и по IgA нефропатии (IgA-H) и IgA ассоциированному васкулиту (IgA-B) отражают быстрый рост доказательной базы по гломерулярным болезням в целом и по нефротическому синдрому и IgA-H в особенности. Вместе с тем, обзор доказательной базы для главы, посвященной болезни минимальных изменений, не выявил новых доказательств, и таким образом, соответствующая глава в рекомендациях 2021 года остается актуальной.

Частые обновления рекомендаций важны, поскольку опубликованы новые доказательства, однако эти обновления не должны производиться в ущерб качеству. KDIGO постоянно стремится поддерживать самые высокие стандарты совершенства и предоставлять работникам здравоохранения наиболее релевантные, основанные на доказательствах руководства, систематически совмещающие самые последние достижения с общепринятыми клиническими стандартами. Таким образом, обновления клинических рекомендаций включают сочетание имеющих градацию рекомендаций и практических советов, как это показано в пособии по методологии KDIGO.

Рекомендации основаны на результатах систематического обзора доказательств и имеют градацию по силе (уровень 1, «мы рекомендуем» или уровень 2, «мы предлагаем») и качеству доказательств (A, «высокое»; B, «среднее»; C, «низкое»; или D, «очень низкое»). Практические советы не имеют градации и представляют собой основанные на консенсусе положения, отражающие экспертное мнение Рабочей группы. Эти практические советы формулируются в случаях, когда не был проведен систематический обзор доказательств. Некоторые практические советы помогают читателю в вопросах применения имеющих градацию рекомендаций, и часто представлены в графическом формате. Читатели могут рассматривать практические советы как экспертное руководство или как «положения по наилучшей клинической практике» и использовать их, если находят подходящими для оказания помощи пациентам.

Мы еще раз благодарим Йоргена Флёге и Брэда Ровина, которые возглавили эту важную инициативу, и мы высоко ценим преданность делу членов Рабочей группы, в особенности лидера Рабочей группы обновления рекомендаций по IgA-H и IgA-B – Джонатана Баратта. Каждый член рабочей группы добровольно посвятил время и знания созданию настоящих Рекомендаций. Независимая Команда по обзору доказательств (КОД) из Школы общественного здоровья университета Брауна, возглавляемая Этаном Балком и Крейгом Гордоном, предоставила обновленный обзор доказательств, который и предоставил необходимую информацию для настоящей версии Рекомендаций.

Для обеспечения прозрачности и полноценности общественного обсуждения, согласно политике KDIGO, черновик Рекомендаций был предоставлен для комментирования в августе-сентябре 2024 года. Мы высоко ценим ту обратную связь, которую мы получили от научного сообщества. Все члены Рабочей группы рассмотрели и одобрили обновления перед выпуском Рекомендаций.

Таким образом, мы рады предоставить эти обновленные Клинические практические рекомендации 2025 по ведению IgA нефропатии (IgA-H) и IgA ассоциированному васкулиту (IgA-B), отражающие самые последние и самые современные доказательства по оказанию помощи лицам с этими состояниями во всем мире. Мы воодушевлены темпами научных достижений и бесконечно благодарны сопредседателям и членам Рабочей группы, комитету по Методологии, возглавляемому Реемом Мустафа, и всем, кто внес вклад в эту очень важную деятельность KDIGO.

Морган Грэмс
Мишель Жадуль
Сопредседатели KDIGO

Состав рабочей группы

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Йорген Флёге
Университетский госпиталь Аахена,
Аахен, Германия

Брэд Ровин
Медицинский колледж Университета штата Огайо,
Колумбус, Огайо, США

РАБОЧАЯ ГРУППА

Джонатан Баратт,
Университет Лестера,
Лестер, Великобритания

Юцуке Сузуки,
Университет Джунтендо,
Токио, Япония

Теренс Кук,
Лондонский королевский колледж,
Лондон, Великобритания

Сидней Танг,
Университет Гонконга,
Гонконг, Китай

Ирен Норона,
Медицинская школа университета Сан-Паулу,
Сан-Паулу, Бразилия

Хернан Тримарчи,
Британский госпиталь Буэнос-Айреса,
Буэнос-Айрес, Аргентина

Хизер Рейч,
Университет Торонто,
Торонто, Онтарио, Канада

КООРДИНАТОР ПО МЕТОДОЛОГИИ

Марчелло Тонелли
Университет Калгари,
Калгари, Альберта, Канада

КОМАНДА ОБЗОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

**Центр синтеза доказательств по вопросам здоровья,
Школа общественного здоровья университета Брауна,
Провиденс, Род-Айленд, США**

Этан Балк, директор проекта, директор команды обзора доказательств
Крейг Гордон, помощник директора проекта, содиректор команды обзора доказательств
Гален Адам, старший научный сотрудник, специалист по информации

РЕЗЮМЕ

Клинические практические рекомендации KDIGO («Инициативы по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек») 2025 по ведению иммуноглобулин А нефропатии (IgA-H) и иммуноглобулин А васкулита (IgA-B) представляют целенаправленное обновление Главы 2 Клинических практических рекомендаций KDIGO по ведению гломерулярных заболеваний 2021, посвященной иммуноглобулин А нефропатии (IgA-H) / иммуноглобулин А васкулиту (IgA-B). Их основная цель – помочь врачам, оказывающим помощь лицам с IgA-H или IgA-B. В ходе подготовки нового варианта были учтены результаты рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных с апреля 2023 года, с обновлением в августе 2024 года. Как и в 2021 году, рекомендации представляют руководство по диагностике, оценке прогноза, лечению и действиям в особых ситуациях. Будучи основано на новой доказательной базе, это обновление преимущественно сфокусировано на рекомендациях, относящихся к IgA-H. Разработка этих рекомендаций стала результатом детального анализа и оценки доказательной базы. Подходы к лечению и рекомендации основаны на систематическом обзоре релевантных исследований и оценке убедительности доказательной базы и силы рекомендаций по системе "Оценки, разработки и оценивания рекомендаций" (GRADE). В рекомендациях обсуждаются ограничения доказательной базы, а также представлены направления будущих исследований.

Ключевые слова: *основанный на доказательствах; гломерулярные болезни; рекомендации; IgA-H; IgA-B; KDIGO; систематический обзор*

ЦИТИРОВАНИЕ

При цитировании этого документа следует использовать следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) IgAN and IgAV Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immuno globulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int.* 2025;108(4S):S1–S71.

ABSTRACT

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV) represents a focused update of Chapter 2: Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) / Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV) from the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. The aim is to assist healthcare providers caring for people with IgAN or IgAV. The update takes into consideration evidence from randomized controlled trials published through April 2023 and updated in August 2024. As in 2021, this guideline provides guidance related to diagnosis, prognosis, treatment, and special situations. Based on the new evidence, this update is mostly related to the guidance relevant to IgAN. Development of this guideline followed an explicit process of evidence review and appraisal. Treatment approaches and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant studies, and appraisal of the certainty of the evidence and the strength of recommendations following the "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE) approach. Limitations of the evidence are discussed, and areas of future research are also presented.

Keywords: *evidence-based; glomerular diseases; guideline; IgAN; IgAV; KDIGO; systematic review*

CITATION

In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) IgAN and IgAV Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immuno globulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int.* 2025;108(4S):S1–S71.

Краткое изложение рекомендаций и практических советов

Иммуноглобулин А нефропатия

1.1 Глобальное внедрение рекомендаций KDIGO 2025 по IgA-H

[без рекомендаций или практических советов]

1.2 Диагностика

Практический совет 1.2.1: соображения относительно диагностики IgA нефропатии (IgA-H):

- **Диагноз IgA-H может быть установлен только с помощью биопсии почки, поскольку нет валидированных сывороточных и мочевых биомаркеров для диагностики заболевания.**
- **Для обеспечения ранней диагностики и быстрого начала лечения IgA-H следует рассмотреть возможность проведения биопсии почки у всех взрослых с протеинурией ≥0,5 г/сут (или эквивалентом), у которых вероятен диагноз IgA-H, и биопсия почки не противопоказана.**
- **Как только будет установлен диагноз IgA-H, оцените наличие причин вторичной природы заболевания.**
- **В случае первичной IgA-H определите баллы MEST-C (мезангиальная [M] и эндокапиллярная [E] гиперклеточность, сегментарный склероз [S], интерстициальный фиброз/тубулярная атрофия [T], полулуния [C]) в соответствии с пересмотренной Оксфордской классификацией.[3]**

1.3 Прогноз

Практический совет 1.3.1: соображения, касающиеся прогноза первичной IgA-H:

- **Для стратификации риска могут быть использованы клинические и гистологические данные на момент выполнения биопсии почки.**
- **Международная методика оценки прогноза IgA-H (International IgAN Prediction Tool) является ценным ресурсом для количественной оценки краткосрочного риска прогрессирования (до 7 лет после биопсии почки) и предоставления информации для совместного с пациентами принятия решений.**
  - **Международная методика оценки прогноза IgA-H на момент биопсии – Взрослые**
  - **Международная методика оценки прогноза IgA-H после биопсии – Взрослые**
  - **Международная методика оценки прогноза IgA-H на момент биопсии – Дети**
  - **Международная методика оценки прогноза IgA-H после биопсии – Дети**
- **Международная методика оценки прогноза IgA-H включает клиническую информацию на момент биопсии почки или через 1 или 2 года после биопсии (Рисунок 1).**
- **Не существует валидированных прогностических биомаркеров IgA-H в сыворотке крови или моче, кроме расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и протеинурии.**

Расчетная СКФ на момент биопсии	мл/мин/1,73 м^2
Систолическое АД на момент биопсии	мм рт.ст.
Диастолическое АД на момент биопсии	мм рт.ст.
Протеинурия на момент биопсии	г/сут
Возраст на момент биопсии	лет
Этническая популяция европеоидная китайская японская другая	
Прием иАПФ/БРА на момент биопсии Нет Да	
MEST M-оценка 0 1	
MEST E-оценка 0 1	
MEST S-оценка 0 1	
MEST T-оценка 0 1 2	
Иммуносупрессия на момент биопсии Нет Да	

Рисунок 1 | Параметры, включенные в Международные шкалы прогнозирования исходов IgA-нефропатии (IgA-H). Используя клинические и гистологические данные на момент биопсии или в течение 2 лет после биопсии почки, можно определить риск снижения рСКФ на 50% или развития почечной недостаточности у взрослых и детей в течение 7 лет после биопсии почки. АД, артериальное давление; БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; MEST-C, мезангиальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T), полулуния (C).

Практический совет 1.3.2: первоначальное обследование пациента с IgA-H показано на Рисунке 2.

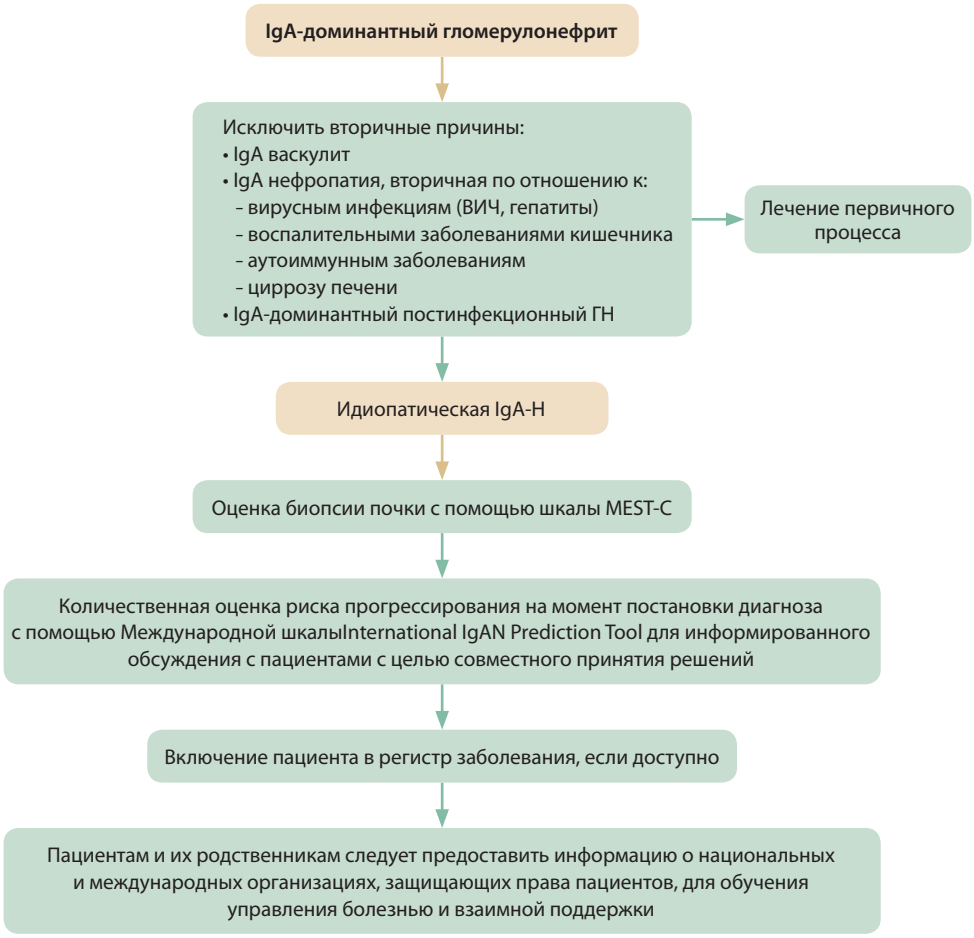


Рисунок 2 | Первоначальная оценка и ведение пациентов с IgA нефропатией (IgA-H). ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ГН, гломерулонефрит; MEST-C, мезангиальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T), полулуния (C).

1.4 Лечение

1.4.1 Выявление пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек, нуждающихся в лечении

Практический совет 1.4.1.1: поскольку пациенты с IgA-H подвержены риску прогрессирующей потери функции почек при наличии протеинурии ≥0,5 г/сут (или эквивалент) на фоне лечения или без него, во всех подобных случаях следует рассмотреть вопрос о начале терапии или дополнительной терапии.

1.4.2 Определение цели лечения у пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек

Практический совет 1.4.2.1: целью лечения у пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек является замедление скорости её снижения до физиологического уровня (т.е., до <1 мл/мин/год у большинства взрослых) до конца жизни пациента. Единственным валидированным ранним биомаркером, который может помочь в принятии клинических решений, является экскреция белка с мочой, которую следует удерживать на минимальном уровне <0,5 г/сут (или эквивалент), в идеале <0,3 г/сут (или эквивалент). При этом необходимо принимать во внимание, что у части пациентов с выраженным нефросклерозом достижение этой цели не всегда возможно, и для этого могут потребоваться множественные терапевтические стратегии, включая нефармакологические вмешательства.

Практический совет 1.4.2.2: лечение пациентов с IgA-H, имеющих риск прогрессирующей потери функции почек, не относящихся к особым клинико-морфологическим вариантам (Раздел 1.5) первичной IgA-H (Рисунок 3):

- **Тактика ведения большинства пациентов должна быть направлена *одновременно* на:**
  - **Предотвращение или снижение образования иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулин А (IgA-ИК), и опосредованного ими повреждения клубочков (требуется ли для этого пожизненное лечение или же периодическое – в настоящее время неизвестно).**
  - **Коррекцию последствий вызванной IgA-H и уже состоявшейся потери нефронов (вероятно, пожизненное).**
- **Снижение или предотвращение образования IgA-ИК должно включать методы лечения, доказавшие свою способность снижать уровень патогенных форм IgA (обычно измеряемых как галактозодефицитный IgA1 [гд-IgA1]).**
- **Профилактика опосредованного IgA-ИК повреждения должна включать методы лечения с доказанным противовоспалительным и/или антифибротическим действием и, в идеале, должна применяться в сочетании с терапией, предотвращающей или снижающей образование IgA-ИК, а не заменять её.**
- **Коррекция последствий вызванной IgA-H потери нефронов должна включать:**
  - **Рекомендации по изменению образа жизни, включающие ограничение потребления натрия с пищей (<2 г/сут), отказ от курения и вейпинга, контроль веса и аэробные физические нагрузки, если применимо.**
  - **Контроль артериального давления с целевым уровнем ≤120/70 мм рт.ст.**

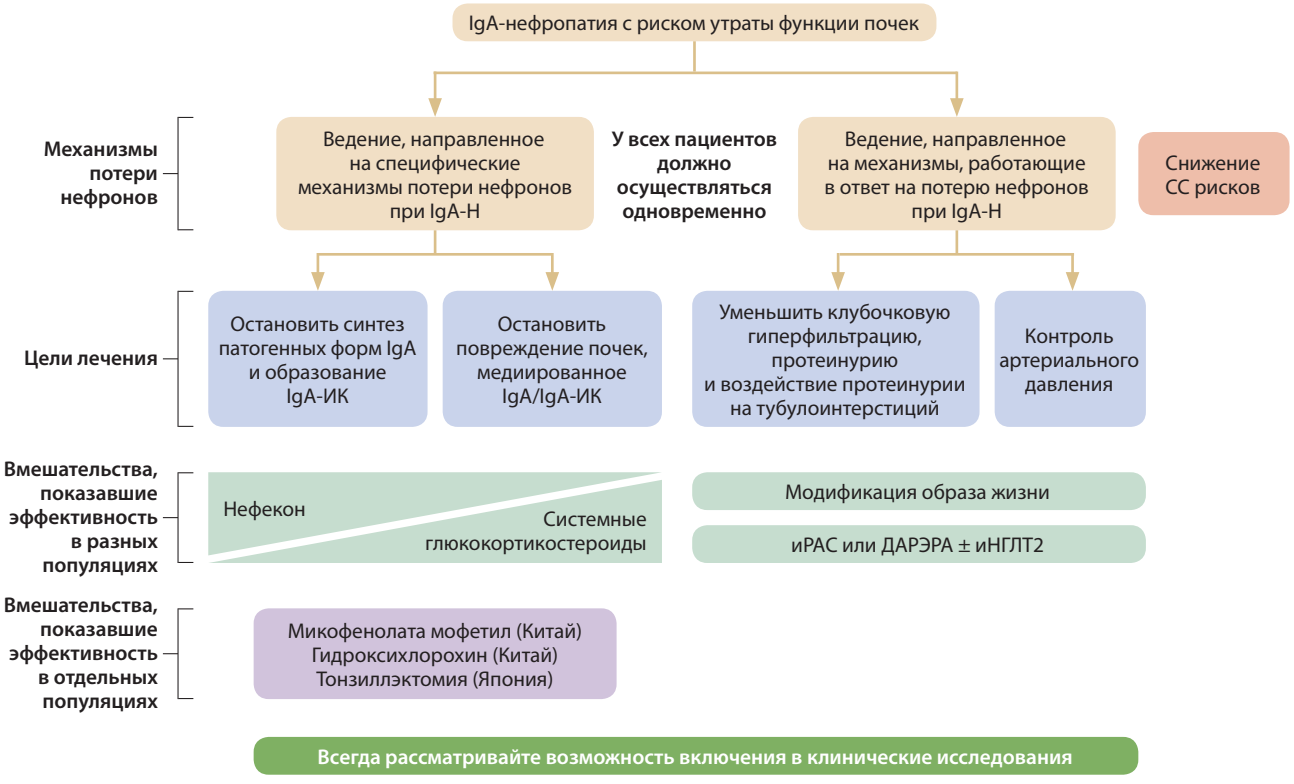


Рисунок 3 | Цели лечения иммуноглобулин А нефропатии (IgA-H) и место препаратов, рассматриваемых в настоящих рекомендациях. Согласно текущим представлениям, нефекон оказывает преимущественное влияние на выработку патогенных форм IgA и содержащих IgA иммунных комплексов (IgA-ИК), при этом прямое влияние системно всасываемого будесонида на почки не установлено. Системные глюкокортикоиды обладают хорошо описанным противовоспалительным действием на почки и неопределенным прямым влиянием на выработку патогенных форм IgA и IgA-ИК. Стратегии коррекции вторичного ответа на потерю нефронов, вызванную IgA-H, могут также включать применение ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статинов) у отдельных пациентов. ДАРЭРА, двойной антагонист рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина II; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; СС, сердечно-сосудистый.

  - **Меры по снижению клубочковой гиперфильтрации и влияния протеинурии на тубулоинтерстиций с использованием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) или двойного антагониста рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина, в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2).**
  - **Тщательную оценку сердечно-сосудистого риска и начало соответствующих вмешательств в соответствии с локальными рекомендациями и по мере необходимости.**
- **Для всех пациентов с IgA-H всегда следует рассматривать возможность включения в клинические исследования. С увеличением числа недавно одобренных препаратов, дизайн клинических исследований должен трансформироваться по сравнению с текущим двухлетним плацебо-контролируемым подходом, чтобы соответствовать меняющимся стандартам лечения IgA-H.**

Практический совет 1.4.2.3: выбор терапии IgA-H:

- **Ключевые факторы, которые следует учитывать при выборе терапии, суммированы в Таблицах 1 и 2.**
- **Трудности, связанные с доступностью и стоимостью недавно одобренных препаратов для лечения IgA-H, наряду с необходимостью постоянного или периодического их приема, означают, что их применение маловероятно в условиях ограниченных ресурсов, где будут использоваться более дешевые и легкодоступные препараты.**
- **Международные методики оценки прогноза IgA-H не валидированы для определения возможного влияния конкретных схем лечения, поэтому в настоящее время не должны применяться для выбора специфических видов терапии.**
- **В клинической практике для принятия решений о терапии IgA-H часто используют данные биопсии почки. Однако биопсия предоставляет лишь «моментальный снимок» сравнительно небольшого образца ткани, а данные клинических исследований, демонстрирующих лучшие клинические исходы при рандомизации пациентов в группы конкретной терапии на основе их оценки по Оксфордской классификации MEST-C, отсутствуют. В частности:**
  - **Недостаточно доказательств для того, чтобы основывать лечебную тактику исключительно на наличии и количестве клеточных или фиброзно-клеточных полулуний в биоптате почки. Гистопатологические признаки должны интерпретироваться в контексте клинических особенностей, в частности, скорости изменения рСКФ.**
  - **Хотя может казаться логичным, что выраженные пролиферативные или воспалительные изменения могут быть более чувствительны к лечению препаратами, подавляющими воспаление, чем склеротические или фиброзные изменения, это не доказано в проспективных клинических исследованиях.**
- **В связи с отсутствием данных близкой по времени биопсии почки во всех клинических исследованиях 3 фазы по IgA-H, в которых многие пациенты были рандомизированы спустя много лет после её выполнения, невозможно определить, следует ли отдавать предпочтение какому-либо из новых препаратов для лечения IgA-H на основе оценки по Оксфордской классификации MEST-C или гистологической картины в целом.**
- **С течением времени следует проводить динамическую оценку риска для пациента, так как решения относительно сравнительных преимуществ различных препаратов могут меняться.**

Таблица 1 | Факторы, которые следует учитывать при выборе методов лечения и/или их комбинации для пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек

Вопрос	Соображения
Является ли популяция участников клинического испытания, в котором изучался препарат, репрезентативной в отношении всех пациентов, получающих лечение (табл. 2)?	**Возраст:** в исследованиях иНГЛТ2 пациенты были в среднем на 6-8 лет старше, чем пациенты, включенные в исследования NefIgArd и PROTECT, и на 15-17 лет старше, чем пациенты, включенные в исследования STOP-IgAN и TESTING.
	Раса: исследование TESTING проводилось почти исключительно на пациентах азиатского происхождения. Исследование STOP-IgAN проводилось исключительно на европейцах. В исследованиях NefIgArd и PROTECT пациенты азиатского происхождения были представлены в меньшей степени по сравнению с пациентами, участвовавшими в исследованиях иНГЛТ2 и системных глюкокортикоидов.
	рСКФ: в исследованиях иНГЛТ2 средняя рСКФ на момент включения была на 12-14 мл/мин на 1,73 м^2 ниже, чем у пациентов, включенных в исследования NefIgArd, PROTECT, STOP-IgAN, и TESTING.
	Сопутствующие лекарственные препараты: во всех недавних исследованиях по IgA-H пациенты должны были принимать стабильную оптимизированную дозу иРАС в течение 90 дней до включения в исследование. Оптимизированная максимально переносимая доза не требовалась в испытаниях иНГЛТ2.
	Оптимизация блокады РАС: единственным исследованием, в котором проводилось формализованное повышение дозы иРАС, было исследование PROTECT. В исследованиях NefIgArd и TESTING участники должны были принимать оптимизированную, максимально переносимую дозу иРАС, подтвержденную местным врачом.
Каково зарегистрированное показание для применения препарата?	В связи с внедрением новых схем регистрации препаратов для лечения IgA-H, зарегистрированные показания могут различаться в зависимости от страны, а также от типа одобрения – ускоренного или условного (когда эффективность оценивалась на основании динамики протеинурии) либо полного (когда одобрение основано на доказанном влиянии препарата на темпы снижения функции почек).
Каковы основные преимущества доступных вариантов лечения?	Нефекон – единственный на сегодняшний день лекарственный препарат, доказавший свою способность снижать уровни патогенных форм IgA и содержащих IgA иммунных комплексов (IgA-ИК).
	Системные глюкокортикоиды являются высокоэффективными противовоспалительными препаратами, но не оказывают доказанного влияния на уровни патогенных форм IgA или IgA-ИК в дозах, рекомендованных в данном руководстве.
	Было показано, что иНГЛТ2 не только снижают скорость прогрессирующей потери функции почек, но и снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно у лиц с диабетом. Также они обычно хорошо переносятся.
	Препарат из класса ДАРЭРА, спарсентан – единственное лекарственное средство, продемонстрировавшее более высокую эффективность, чем проводимое в рамках исследования титрование иРАС до максимальных доз. Примечательно, что в исследование PROTECT было включено больше пациентов, чем во все исследования иРАС при IgA-H, вместе взятые.
	иРАС эффективно снижают протеинурию и имеют обширные данные по эффективности и безопасности при ХБП и сердечно-сосудистых заболеваниях.
Каковы основные риски доступных вариантов лечения?	Учитывая частичную системную абсорбцию будесонида, пациенты и медицинские работники должны знать о возможности развития некоторых системных побочных эффектов, характерных для глюкокортикоидов, на фоне приема Нефекона. Обычно они имеют легкую степень тяжести и обратимы после отмены препарата.
	При использовании системных глюкокортикоидов следует придерживаться протокола с ограниченной дозой. Следует проводить антимикробную профилактику против пневмоцистной пневмонии и противовирусную профилактику у носителей гепатита В, а также информировать пациента о рисках желудочно-кишечного кровотечения, инфекции и метаболических, косметических и нейропсихиатрических побочных эффектов, наряду с потенциальным воздействием на здоровье костей.
	Как и в случае со всеми антагонистами рецепторов эндотелина, существует значительный риск эмбриофетальной токсичности, и женщины детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции и ежемесячно проходить тестирование на беременность.

иРАС, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2; РАС, ренин-ангиотензиновая система; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП, хроническая болезнь почек; ДАРЭРА, двойной антагонист рецепторов эндотелина-ангиотензина; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; NefIgArd, Эффективность и безопасность Нефекона у пациентов с первичной IgA-нефропатией; PROTECT, Исследование эффективности и безопасности спарсентана при лечении пациентов с IgA-нефропатией; STOP-IgAN, поддерживающая или иммуносупрессивная терапия для лечения прогрессирующей IgA нефропатии; TESTING, Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире.

Таблица 2 | Основные характеристики и критерии включения в недавних исследованиях, посвященных IgA-H, и в исследованиях с большим количеством пациентов с IgA-H

Характеристика	DAPA-CKD		EMPA-KIDNEY	NefIgArd		PROTECT		STOP-IgAN		TESTING	
	Дапаглифлозин (*n*=137)	Плацебо (*n*=133)	Эмпаглифлозин (*n*=817)	Нефекон (*n*=182)	Плацебо (*n*=182)	Спарсентан (*n*=202)	Плацебо (*n*=202)	Поддерживающая терапия (*n*=80)	Иммуносупрессия (*n*=82)	Метилпреднизолон (*n*=257)	Плацебо (*n*=246)
Возрастные критерии включения	≥18 лет		≥18 лет	≥18 лет		≥18 лет		≥18 лет		≥18 лет	
Возраст, лет, среднее ± СО	52,2 ± 13,1	50,1 ± 13,1	50,6 ± 12,7	Медиана: 43 (IQR: 36–50)	Медиана: 42 (IQR: 34–49)	46,6 ± 12,8	45,4 ± 12,1	45,8 ± 12,5	42,8 ± 13,1	Медиана: 35,6 (IQR: 29,4–46,3)	Медиана: 36,6 (IQR: 29,0–45,9)
Женщины, *n* (%)	44 (32,1)	44 (33,1)	282 (34,5)	65 (36)	59 (32)	63 (31)	59 (29)	15 (19)	19 (24)	102 (40)	96 (39)
Раса, *n* (%)											
Европейцы	54 (39,4)	54 (40,6)	361 (44,2)	138 (76)	137 (75)	130 (64)	142 (70)	80 (100)	82 (100)	13 (5)	12 (5)
Афроамериканцы	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Азиаты	82 (59,9)	77 (57,9)	442 (54,1)	43 (24)	40 (22)	67 (33)	48 (24)	0 (0)	0 (0)	244 (95)	233 (95)
Другие	1 (0,7)	1 (0,8)	13 (1,6)	1 (1)	5 (3)	4 (2)	10 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
ИМТ, кг/м^2, среднее ± СО	26,3 ± 4,2	27,6 ± 6,1	26,8 ± 5,5	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	28,6 ± 5,3	27,0 ± 5,0	Медиана: 24,2 (IQR: 21,6–26,7)	Медиана: 24,7 (IQR: 22,0–28,0)
Артериальное давление, мм рт.ст., среднее ± СО											
Систолическое	127,7 ± 16,2	127,0 ± 13,9	131,8 ± 15,1	Медиана: 126 (IQR: 121–132)	Медиана: 124 (IQR: 117–130)	128,0 ± 14,4	129,9 ± 12,4	127 ± 8,5	124 ± 9,7	Медиана: 123,8 (IQR: 115,0–132,5)	Медиана: 125,0 (IQR: 115,5–131,0)
Диастолическое	78,7 ± 11,8	79,5 ± 10,1	82,5 ± 10,4	Медиана: 79 (IQR: 76–84)	Медиана: 79 (IQR: 74–84)	81,6 ± 10,6	83,2 ± 10,6	78 ± 7,0	77 ± 7,0	Медиана: 80,0 (IQR: 73,5–85,0)	Медиана: 80,0 (IQR: 74,0–86,0)
Критерий включения рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	25–75		≥20 до <45, или ≥45 до <90 и ОАК: ≥200 мг/г [20 мг/ммоль] или ОБК: ≥300 мг/г [30 мг/ммоль]	≥35 и ≤90		>30		30–90		≥30 и ≤120	
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2, среднее ± СО	44,3 ± 12,4	43,2 ± 12,0	43,3 ± 17,5	Медиана: 56,14 (IQR: 45,50–70,97)	Медиана: 55,11 (IQR: 45,96–67,74)	56,8 ± 24,3	57,1 ± 23,6	57,4 ± 24,9	61,1 ± 29,0	Медиана: 56,1 (IQR: 43,2–75,0)	Медиана: 59,0 (IQR: 42,0–77,6)
Критерий включения ОАК, мг/г	200–5000		Смотрите критерии рСКФ	Н/П		Н/П		Н/П		Н/П	
ОАК, мг/г, медиана (Q1–Q3)	889,5 (557,5–1472,0)	902,5 (500,5–1633,0)	662 (331–1265)	990 (680–1400)	980 (660–1420)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
Критерии включения в исследование по экскреции белка с мочой	Н/П		Смотрите критерии рСКФ	>1 г/сут		>1 г/сут		>0,75 г/сут		>1 г/сут	
Экскреция белка с мочой, г/24 ч, медиана (Q1–Q3)	Н/П	Н/П	Н/П	2,29 (1,61–3,14)	2,17 (1,53–3,39)	1,8 (1,2–2,9)	1,8 (1,3–2,6)	Среднее (СО): 1,6 (0,7)	Среднее (СО): 1,8 (0,8)	1,99 (1,36–3,09)	1,93 (1,38–2,88)

(Продолжение на следующей странице)

Таблица 2 | (Продолжение) **Основные характеристики и критерии включения в недавних исследованиях, посвященных IgA-H, и в исследованиях с большим количеством пациентов с IgA-H**

Характеристика	DAPA-CKD		EMPA-KIDNEY	NefIgArd		PROTECT		STOP-IgAN		TESTING	
	Дапаглифлозин (*n*=137)	Плацебо (*n*=133)	Эмпаглифлозин (*n*=817)	Нефекон (*n*=182)	Плацебо (*n*=182)	Спарсентан (*n*=202)	Плацебо (*n*=202)	Поддерживающая терапия (*n*=80)	Иммуносупрессия (*n*=82)	Метилпреднизолон (*n*=257)	Плацебо (*n*=246)
Диагностированный сахарный диабет 2 типа, *n* (%)	24 (17,5)	14 (10,5)	58 (7,1)	16 (9)	8 (4)	Н/П	Н/П	0 (0)	0 (0)	7 (3)	10 (4)
Исходная терапия, *n* (%)											
иАПФ	44 (32,1)	41 (30,8)	770 (94,2)	179 (98)	179 (98)	202 (100)	202 (100)	27 (34)	40 (49)	140 (54,5)	128 (52,0)
БРА	89 (65,0)	96 (72,2)						24 (30)	12 (15)	119 (46,3)	120 (48,8)
иАПФ + БРА	-	-	-	-	-	-	-	26 (32)	30 (36)		
Дозы иРАС в процентах от максимально допустимой при скрининге, *n* (%)											
<50%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	34 (19)	0	0	Н/П	Н/П	30 (11,7)	35 (14,2)
>50%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	145 (81)	202 (100)	202 (100)	Н/П	Н/П	222 (86,4)	201 (81,7)
100%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	130 (64)	125 (62)	61 (76)	58 (71)	Н/П	Н/П
Иммуносупрессия	0 (0)	0 (0)	53 (6,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

БРА, блокатор рецепторов ангиотензина; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; ИМТ, индекс массы тела; Н/П, неприменимо; ОАК, Отношение альбумин-креатинин; ОБК, отношение белок-креатинин; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; DAPA-CKD, Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек; EMPA-KIDNEY, Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; IQR, межквартильный диапазон; NefIgArd, Эффективность и безопасность Нефекона у пациентов с первичной IgA нефропатией; PROTECT, Исследование эффективности и безопасности Спарсентана. при лечении пациентов с IgA-нефропатией; STOP-IgAN, Поддерживающая или иммуносупрессивная терапия для лечения прогрессирующей IgA нефропатии; TESTING, Терапевтических эффектов стероидов при IgA-нефропатии по всему миру; Q1, квартиль 1; Q3, квартиль 3.

1.4.3 Управление специфичными для IgA-H механизмами потери нефронов

Рекомендация 1.4.3.1: мы предлагаем проводить 9-месячный курс лечения нефеконом пациентам с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек *(2B)*.

Практический совет 1.4.3.1: факторы, которые следует учитывать перед применением нефекона у пациентов с IgA-H:

- **9-месячный курс лечения нефеконом (форма выпуска будесонида с таргетным высвобождением) может не привести к устойчивому клиническому ответу в виде снижения протеинурии или стабилизации рСКФ.**
- **Данные о безопасности и эффективности дополнительных курсов нефекона еще не получены.**
- **Статус одобрения, зарегистрированные показания и доступность нефекона варьируют в разных странах.**

Рекомендация 1.4.3.2: при отсутствии доступа к нефекону мы предлагаем проводить лечение пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек с применением системных глюкокортикоидов в ограниченных дозах в сочетании с антимикробной профилактикой *(2B)*.

Практический совет 1.4.3.2: схема применения системных глюкокортикоидов в ограниченной дозе:

- **Метилпреднизолон (или эквивалент) в дозе 0,4 мг/кг/сут (максимум 32 мг/сут) в течение 2 месяцев с последующим снижением дозы на 4 мг/сут каждый месяц, общая продолжительность лечения 6-9 месяцев.**
- **Конверсия дозы метилпреднизолона в часто используемые формы системных глюкокортикоидов осуществляется следующим образом: 1 мг метилпреднизолона эквивалентен 1,25 мг преднизона или преднизолона.**
- **Лечение системными глюкокортикоидами должно включать антимикробную профилактику против Pneumocystis jirovecii и противовирусную профилактику у носителей вируса гепатита B, а также гастропротективную терапию и профилактику остеопороза в соответствии с национальными рекомендациями.**

Практический совет 1.4.3.3: факторы, повышающие риск токсичности системных глюкокортикоидов:

- **рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2**
- **Сахарный диабет и предиабет**
- **Ожирение**
- **Латентные инфекции (например, вирусные гепатиты и туберкулез)**
- **Язвенная болезнь в стадии обострения**
- **Неконтролируемые психические заболевания**
- **Остеопороз**
- **Катаракта**

Практический совет 1.4.3.4: другие изученные методы фармакотерапии IgA-H:

- **Эффективность ряда препаратов изучалась, как правило, в небольших исследованиях с ограниченными выборками, и убедительных доказательств их пользы при IgA-H получено не было (Рисунок 4).**

Препараты	Предложения по использованию	Примечания
Антиагреганты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Антикоагулянты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Азатиоприн	Не рекомендуется	Нет доказательств эффективности ни в качестве монотерапии, ни в комбинации с глюкокортикоидами
Циклофосфамид	Не рекомендуется	За исключением быстропрогрессирующей IgA-H
Ингибиторы кальциневрина	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Ритуксимаб	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Рыбий жир	Не рекомендуется	Пациентам, желающим принимать рыбий жир, следует рекомендовать дозу и форму препарата, которые применялись в опубликованных клинических исследованиях, продемонстрировавших его эффективность.
Микофенолата мофетил (ММФ)	**Китайские пациенты** У тех, у кого рассматривается применение глюкокортикоидов,ММФ может использоваться в качестве стероид-сберегающего средства	В Китае было проведено три РКИ: первое из Гонконга (n=40, eGFR ~51 мл/мин/1,73 м^2) показало значительное снижение средневременной протеинурии после добавления ММФ (1,5–2,0 г/сут в течение 6 месяцев) к СМП у пациентов с протеинурией >1 г/сут. [1] Шестилетнее наблюдение показало меньший уклон снижения рСКФ и более низкую вероятность развития почечной недостаточности у пациентов, получавших ММФ. [2] Второе исследование, проведенное в провинции Цзянсу (n=176, рСКФ >90 мл/мин/1,73 м^2), показало, что ММФ в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (0,4-0,6 мг/кг/сут преднизона) в течение 6 месяцев не уступает стандартным дозам глюкокортикоидов (0,8-1,0 мг/кг/сут) для лечения IgA-H с пролиферативными гистологическими поражениями (поражения E или C с некрозом или без него) при биопсии почки и протеинурией >1,0 г/сут. [3] В группе комбинированной терапии было значительно меньше побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами. Третье исследование из Гуандуна (n=170, рСКФ 50 мл/мин/1,73 м^2) показало, что ММФ (первоначально 1,5 г/сут в течение 12 месяцев, затем 0,75-1,0 г/сут в течение не менее 6 месяцев) и СМП снижали частоту первичного комбинированного исхода (удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность или смерть по почечной или сердечно-сосудистой причине, aHR 0,23; 95% ДИ, 0,09-0,63) и прогрессирования ХБП (aHR 0,23; 95% ДИ, 0,1-0,57) по сравнению с монотерапией СМП. [4] МФМ хорошо переносился во всех 3 испытаниях.
	Пациенты не-китайского происхождения Недостаточно данных в поддержку использования ММФ	В трех небольших РКИ по применению ММФ у пациентов не-китайского происхождения не было получено доказательств эффективности монотерапии ММФ: эти исследования были проведены в Бельгии (n = 34, клиренс инулина ~71 мл/мин/1,73 м^2), [5] Нью-Йорке (n=32, рСКФ ~39 мл/мин/1,73 м^2 и присутствие гломерулосклероза или тубулоинтерстициальной атрофии и фиброза в биоптате почки, отражающих уже сравнительно продвинутую ХБП)[6] и США/Канаде (n=44, рСКФ >90 мл/мин/1,73 м^2, ММФ по сравнению с омега-3 жирными кислотами). [7]
Гидроксихлорохин	**Китайские пациенты** У пациентов с сохраняющимся высоким риском прогрессирования несмотря на оптимальную поддерживающую терапию	В небольшом краткосрочном РКИ, проведенном в Китае, гидроксихлорохин применяли у пациентов с протеинурией 0,75-3,5 г/сутки на фоне оптимизированной терапии иАПФ/БРА, к 6 месяцам протеинурия снижалась на 48% в группе лечения по сравнению с 10% в группе плацебо. [8]
	Пациенты не-китайского происхождения Недостаточно данных в поддержку использования в этой популяции	Применение гидроксихлорохина у пациентов не-китайского происхождения не исследовалось.

Рисунок 4 | Другие изученные методы фармакотерапии иммуноглобулин при IgA нефропатии (IgA-H). [1]Tang и др. [43], [2]Tang и др. [44], [3]Hou и др. [38], [4]Hou и др. [45], [5]Maes и др. [46], [6]Frisch и др. [47], [7]Hogg и др. [48], [8]Liu и др. [49]. БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; ДИ, доверительный интервал; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СМП, стандарт медицинской помощи; ХБП, хроническая болезнь почек; aHR, скорректированный коэффициент риска.

Практический совет 1.4.3.5: тонзиллэктомия при IgA-H:

- **Согласно многочисленным, преимущественно ретроспективным, японским исследованиям, тонзиллэктомия сама по себе или в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами может увеличивать почечную выживаемость и повышать вероятность достижения частичной или полной ремиссии гематурии и протеинурии (Дополнительная Таблица S5 [50-54]) [40, 50-52, 54, 55].**
- **Японское общество нефрологов рекомендует тонзиллэктомию как саму по себе, так и в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами для лечения пациентов с IgA-H.**
- **Тонзиллэктомию не следует применять для лечения IgA-H у пациентов не-японского происхождения.**

1.4.4 Коррекция последствий вызванной IgA-H потери нефронов

Практический совет 1.4.4.1: рекомендации по модификации образа жизни и целевым уровням артериального давления для всех пациентов с IgA-H приведены в Практическом совете 1.4.2.2.

Рекомендация 1.4.4.1: всем пациентам с IgA-H следует назначать оптимизированную максимально переносимую дозу ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА) *(1B)*.

Практический совет 1.4.4.2: факторы, которые следует учитывать перед назначением иАПФ или БРА:

- **Всем пациентам с IgA-H следует назначать иАПФ или БРА в максимально переносимой дозе при отсутствии противопоказаний, таких как низкое артериальное давление, двусторонний стеноз почечных артерий или гиперкалиемия (особенно на поздних стадиях ХБП).**
- **Поскольку иАПФ и БРА не воздействуют на специфические для IgA-H механизмы потери нефронов, их применение не должно препятствовать одновременному назначению терапии, направленной на эти механизмы или на воспалительный процесс в клубочках, как указано в разделе 1.4.3, у пациентов, которым эта терапия, вероятно, принесет пользу.**

Рекомендация 1.4.4.2: мы предлагаем назначать спарсентан пациентам с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек *(2B)*.

Практический совет 1.4.4.3: факторы, которые следует учитывать перед назначением спарсентана пациентам с IgA-H:

- **Спарсентан является двойным антагонистом рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина II (ДАРЭРА) и не должен назначаться одновременно с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), поскольку спарсентан уже сочетает в одной молекуле иРАС и антагонист эндотелиновых рецепторов.**
- **Регистрационный статус спарсентана, зарегистрированные показания и доступность различаются в разных странах.**

Рекомендация 1.4.4.3: мы предлагаем назначать иНГЛТ2 пациентам с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек *(2B)*.

Практический совет 1.4.4.4: факторы, которые следует учитывать перед назначением иНГЛТ2 пациентам с IgA-H:

- **Для включения в исследования EMPA-KIDNEY (Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином) или DAPA-CKD (Дапаглифлозин и предотвращение неблагоприятных исходов хронической болезни почек) не требовалось, чтобы пациенты с IgA-H не менее 3 месяцев находились на оптимизированной максимально переносимой дозе иРАС.**
- **Пациенты с IgA-H, включенные в исследования EMPA-KIDNEY и DAPA-CKD, судя по их возрасту и уровню рСКФ на момент рандомизации вероятно имели длительно протекающее заболевание, поэтому существует неопределенность в отношении ценности иНГЛТ2, особенно для более молодых пациентов с IgA-H и относительно сохранной функцией почек (рСКФ >60 мл/мин/1,73 м^2) (см. Таблицу 2).**

1.5 Особые ситуации

Практический совет 1.5.1: IgA-H с нефротическим синдромом:

- **В редких случаях первым проявлением IgA-H является нефротический синдром (включая отеки и сочетание гипоальбуминемии и протеинурии нефротического уровня >3,5 г/сут).**
- **В таких случаях отложение IgA в мезангии может сочетаться со светооптическими и электронно-микроскопическими признаками, соответствующими подоцитопатии, напоминающей болезнь минимальных изменений (БМИ).**
- **Остается неясным, является ли это специфическим "подоцитопатическим" вариантом IgA-H или сочетанием БМИ и IgA-H у одного пациента.**
- **Пациенты, у которых были выявлены депозиты IgA в мезангии, а также светооптические и электронно-микроскопические признаки соответствующие БМИ, должны получать лечение согласно рекомендациям по БМИ в главе 5 Клинических практических рекомендаций KDIGO по лечению гломерулярных болезней 2021 [15].**
- **Пациенты с нефротическим синдромом, у которых при морфологическом исследовании выявлена также картина мезангиопролиферативного гломерулонефрита, должны получать лечение в соответствии с теми же принципами, что и пациенты в группе высокого риска прогрессирующей потери функции почек вследствие IgA-H.**
- **Кроме того, у пациентов с IgA-H может наблюдаться протеинурия нефротического уровня без развития нефротического синдрома, что зачастую отражает сочетание IgA-H с вторичным фокальным и сегментарным гломерулосклерозом (например, при ожирении или плохо контролируемой артериальной гипертензии, или формирование выраженного гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.**

Практический совет 1.5.2: IgA-H с острым повреждением почек (ОПП):

- **ОПП может развиться у пациентов с IgA-H на фоне выраженной макрогематурии, которая нередко ассоциирована с инфекциями верхних дыхательных путей. При отсутствии улучшения функции почек в течение 2 недель после разрешения гематурии следует рассмотреть вопрос о выполнении повторной биопсии почки. Ведение пациентов с ОПП и макрогематурией в острый период должно быть направлено на поддерживающее лечение ОПП.**
- **IgA-H может манифестировать развитием ОПП как *de novo* (в дебюте), так в ходе естественного течения заболевания вследствие формирования быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), часто с формированием большого числа полулуний, обычно в отсутствие макрогематурии. После исключения других причин БПГН, например ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) васкулита (ААВ), или ассоциированной с антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) болезни, а также обратимых причин развития ОПП (например нефротоксичности лекарственных препаратов, а также частых причин преренального и постренального повреждения), биопсию почки следует выполнить как можно быстрее.**

Практический совет 1.5.3: IgA-H с БПГН:

- **Быстропрогрессирующей называют IgA-H, протекающую со снижением рСКФ на ≥50% за ≤3 месяца при условии, что другие причины БПГН (например ААВ и анти-ГБМ болезнь), а также обратимые причины (например нефротоксичность препаратов, а также частые причины развития пре- и постренального ОПП), были исключены.**
- **В таких случаях выполнение биопсии почки абсолютно необходимо, а морфологическое исследование обычно демонстрирует картину мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности, а также большую долю клубочков с полулуниями и участками фокального некроза.**
- **Наличие в биоптате почки полулуний в отсутствие сопутствующего изменения уровня сывороточного креатинина не указывает на развитие быстропрогрессирующей IgA-H; однако таким пациентам показано тщательное динамическое наблюдение для своевременного выявления снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При его выявлении следует рассмотреть выполнение повторной биопсии почки.**
- **Пациентам с быстропрогрессирующей IgA-H следует предложить лечение циклофосфамидом и системными глюкокортикоидами в соответствии с ёклиническими практическими рекомендациями KDIGO по ведению АНЦА-ассоциированного васкулита 2024 [87].**

- **Необходимые меры профилактики осложнений иммуносупрессивной терапии представлены в главе 1 Клинических практических рекомендаций KDIGO по лечению гломерулярных болезней 2021 [15].**
- **Доказательная база применения ритуксимаба для лечения быстропрогрессирующей IgA-H недостаточна, чтобы рекомендовать такой метод лечения.**

Практический совет 1.5.4: IgA-H и планирование беременности:

- **IgA-H – заболевание, развивающееся у молодых взрослых, поэтому всем женщинам, способным к деторождению, должно быть предложено прегравидарное консультирование, когда это применимо.**
- **Консультация перед планированием беременности должна включать обсуждение необходимости отмены иРАС, иНГЛТ2, спарсентана, нефекона и системных глюкокортикоидов. Оптимальный контроль артериального давления должен быть достигнут до зачатия с использованием альтернативных антигипертензивных препаратов.**
- **Женщинам в группе риска прогрессирующей потери функции почек, может быть предпочтительным до зачатия провести пробное лечение препаратами, направленными на подавление иммунопатогенеза IgA-H, и такую возможность следует обсудить с пациентами.**
- **Ни иНГЛТ2, ни спарсентан не следует использовать в период грудного вскармливания. Использование эналаприла допустимо при наличии клинических показаний к назначению иРАС.**
- **Существующая в настоящее время доказательная база указывает на то, что применение системных глюкокортикоидов в первом триместре беременности может вносить небольшой вклад в увеличение риска формирования «заячьей губы» с «волчьей пастью» или без нее. Однако данные противоречивы, а вклад заболевания матери в развитие аномалии неизвестен. Применение системных глюкокортикоидов во время беременности не повышает риск преждевременных родов, низкой массы тела при рождении или преэклампсии.**
- **Применение нефекона во время беременности не рекомендовано, однако в исследованиях не было зарегистрировано нежелательных эффектов от применения будесонида у беременных женщин, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника. Будесонид относится к категории риса C по классификации FDA, поэтому полностью исключить риск, связанный с его применением, невозможно.**

Практический совет 1.5.5: IgA-H у детей:

Общие соображения, касающиеся IgA-H у детей.

- **Более подробный обзор ведения IgA-H у детей представлен в Клинических практических рекомендациях Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению IgA нефропатии и нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом 2025 [1].**
- **В этих рекомендациях мы называем детьми лиц моложе 18 лет, однако признано, что течение и ответ на лечение IgA-H у детей в постпубертатном периоде сходны с таковыми у взрослых. Однако в настоящее время недостаточно данных, для того чтобы рекомендовать лечение этой категории пациентов по тем же принципам, что и взрослых с IgA-H.**
- **Макрогематурия чаще развивается у детей, чем у взрослых, что может объяснять более раннее установление диагноза у детей [42].**
- **В целом на момент установления диагноза у детей рСКФ выше, гематурия более выражена, а экскреция белка с мочой – меньше, чем у взрослых [41].**

Биопсия почки у детей с IgA-H

- **Биопсию почки обычно выполняют в момент появления симптомов заболевания (гематурия, протеинурия, нормальный уровень C3 компонента комплемента) для подтверждения диагноза и исключения других заболеваний, а также с целью оценки выраженности воспалительных изменений и наличия некроза.**
- **В частности, биопсия почки должна быть незамедлительно выполнена у детей с персистирующей (>2-3 недель) или рецидивирующей гематурией и протеинурией нефротического уровня и/или сниженной рСКФ [88].**

- **Биопсия почки также должна быть выполнена у детей с персистирующей ли рецидивирующей гематурией и отношением белок-креатинин (ОБК) в моче >500 мг/г (50 мг/ммоль) в ≥2 анализах, выполненных с интервалом 1-2 недели.**
- **Вопрос о выполнении биопсии почки следует рассмотреть у детей с персистирующей или рецидивирующей гематурией и ОБК 200-500 мг/г (20-50 мг/ммоль) в ≥3 анализах светлой мочи с интервалом 1-2 недели.**
- **Воспалительные изменения, мезангиальная пролиферация и эндокапиллярная гиперклеточность обычно более выражены при IgA-H у детей, чем у взрослых [89-92].**

Лечение детей с IgA-H

- **Существует сильная доказательная база, свидетельствующая о пользе блокады РАС у детей [64]. Всем детям с IgA-H и протеинурией >200 мг/сут или ОБК >200 мг/г (>20 мг/ммоль) должны быть назначены блокаторы РАС, даны рекомендации по ограничению потребления соли с пищей не более 3-5 г/сут, а также по модификации образа жизни и поддержанию оптимального артериального давления (систолическое артериальное давление [САД] <90-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста).**
- **Общепринято, что подходы к иммуносупрессивной терапии IgA-H у детей и взрослых отличаются, при этом детям иммуносупрессанты, в частности системные глюкокортикоиды, назначают чаще. Однако рандомизированные контролируемые исследования и консенсусные заключения экспертов в отношении показаний к их назначению отсутствуют.**
- **Данные, полученные преимущественно в ретроспективных исследованиях, указывают на то, что лечение глюкокортикоидами (а также иммуносупрессивная терапия препаратами второй линии) ассоциированы с лучшей почечной выживаемостью.**
- **Следует принять во внимание соотношение риска и пользы назначения глюкокортикоидов и их нежелательных эффектов. В дополнение к блокаде РАС системные глюкокортикоиды для приема внутрь назначают в отдельных случаях детям с риском прогрессирования заболевания, на который указывает наличие хотя бы одного из следующих проявлений: (i) ОБК 500-1000 мг/г (50-100 мг/ммоль), несмотря на прием иРАС в течение 3-6 месяцев, (ii) ОБК >1000 мг/г (>100 мг/ммоль), несмотря на прием иРАС в течение 4 недель, или (iii) признаки активности по шкале MEST-C (одно и более среди перечисленных далее значений: M1, E1, S1 с повреждением подоцитов и/или C1) и/или стойкое, например, сохраняющееся в течение 2-3 недель в ≥2 анализах с интервалом 1-2 недели, повышение ОБК >1000 мг/г (100 мг/ммоль).**
  - **Оптимальная продолжительность лечения не установлена, однако обычно назначают преднизон или преднизолон (или эквивалент) в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/м^2/сут) в течение не более чем 4 недель с последующим переходом на прием по альтернирующей схеме с постепенным снижением дозы до полной отмены через 5-6 месяцев.**
  - **В некоторых случаях может быть оправданным пролонгирование курса лечения. В таких случаях следует рассмотреть более низкие дозы, которые использовались у взрослых в исследовании TESTING (Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире): преднизон или преднизолон [или эквивалент] 0,4 мг/кг/сут в течение 2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 6 месяцев.**
- **Схемы с использованием внутривенного введения метилпреднизолона также назначают по индивидуальным показаниям пациентам с высоким клиническим или гистологическим риском прогрессирования, например, (i) детям с острым дебютом IgA-H и ухудшением функции почек (рСКФ <90 мл/мин/1,73 м^2) и/или ОБК >1000 мг/г (>100 мг/ммоль), с признаками активности по шкале MEST-C (два и более среди перечисленных далее значений: M1, E1, S1 с повреждением подоцитов и/или C1) или (ii) детям с экстракапиллярными формами IgA-H (C2).**
  - **При выявлении значений C1 или C2 в отсутствие значений >0 в других категориях шкалы MEST-C следует принять во внимание уровень протеинурии [41, 89, 91, 98].**
  - **При выявлении значения C2, независимо от показателей протеинурии, мы предлагаем проводить такое же лечение, как при быстропрогрессирующей IgA-H (см. далее). Схемы лечения в такой ситуации могут быть следующими: три внутривенных введения метилпреднизолона в дозе 15 мг/кг/сут каждое (максимальная доза 500 мг) в течение трех**

дней подряд или в альтернирующем режиме – через день, с последующим переходом на прием преднизона/преднизолона внутрь по схеме, указанной выше.

- **В качестве альтернативы внутривенные пульсы могут быть проведены повторно в виде трех циклов с интервалом 2 месяца, а в 2-месячных промежутках между внутривенными введениями назначен преднизон/преднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут внутрь, общая продолжительность лечения составляет 6 месяцев [99, 100].**

- **Дети с IgA-H, у которых не удается добиться эффекта с помощью адекватной диеты, блокады РАС и монотерапии глюкокортикоидами, должны быть при возможности включены в клинические исследования. Другим возможным подходом к лечению таких пациентов является назначение иммуносупрессантов, например ингибиторов кальциневрина, циклофосфамида, мизорибина при его доступности, микофенолата мофетила или ритуксимаба, в дополнение к глюкокортикоидам.**
- **Как и у взрослых, у детей может быть обнаружено сочетание IgA-H с БМИ, лечение в таких случаях следует проводить в соответствии с протоколами терапии стероид-чувствительного нефротического синдрома (Клинические практические рекомендации KDIGO по ведению нефротического синдрома у детей 2025) [100a].**
- **Как и у взрослых, быстропрогрессирующая IgA-H у детей характеризуется неблагоприятным прогнозом, и, несмотря на ограниченную доказательную базу, этим пациентам следует предложить лечение системными глюкокортикоидами (обычно с внутривенными пульсами метилпреднизолона) и циклофосфамидом [89,91,101].**

Динамическое наблюдение за детьми с IgA-H

- **Целью лечения является достижение протеинурии ≤200 мг/сут (≤400 мг/1,73 м^2 в сутки) или ОБК ≤200 мг/г (≤20 мг/ммоль).**
- **Целевые значения САД составляют <90-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста.**
- **Динамическое наблюдение за пациентами должно быть продолжено после достижения полной ремиссии, поскольку обострения заболевания могут развиться даже через много лет [102]. В частности, пациентам с анамнестическими указаниями на IgA-H в детском возрасте необходим ежегодный мониторинг артериального давления и общего анализа мочи.**

1.6 Оценка перспектив одобрения новых лекарственных препаратов и обновления рекомендаций

[без рекомендаций или практических советов]

Иммуноглобулин А васкулит

1.7 Диагностика

Практический совет 1.7.1: соображения, касающиеся диагностики нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом (IgA-B-H):

- **Общепринятые международные критерии диагностики IgA-B у взрослых отсутствуют.**
- **У детей диагноз IgA-B может быть установлен на основании международных критериев [103-105].**
- **Диагноз IgA-B-H может быть установлен только при выполнении биопсии почки.**
- **Биопсию почки следует выполнять у взрослых с подозрением на IgA-B при наличии значимых признаков поражения ткани почек: протеинурии ≥0,5 г/сут, сохраняющейся на протяжении >4 недель, нарушения функции почек или БПГН.**
- **Все взрослые пациенты с IgA-B и IgA-B-H должны быть обследованы на предмет вторичной природы заболевания, а также на онкологические заболевания с использованием методов скрининга, соответствующих возрасту и полу.**

1.8 Прогноз

Практический совет 1.8.1: соображения, касающиеся прогноза IgA-B-H:

- **Ретроспективные данные ограниченного числа небольших регистров позволили установить в качестве предикторов неблагоприятного почечного исхода у взрослых пациентов с IgA-B неконтролируемую артериальную гипертензию и величину протеинурии на момент дебюта, а также артериальную гипертензию и среднее значение протеинурии в период дальнейшего наблюдения [106-108].**
- **В недавнем исследовании была изучена прогностическая роль шкалы MEST-C (Оксфордской классификации) [109]. Была продемонстрирована сильная ассоциация категории E1 с первоначальным улучшением и последующим прогрессирующим снижением функции почек у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию.**
- **Международная методика оценки прогноза IgA-H (IgAN Prediction Tools) [12] не предназначен для оценки прогноза IgA-B-H.**

1.9 Лечение

1.9.1 Профилактика нефрита у пациентов с IgA-B

Рекомендация 1.9.1.1: мы рекомендуем не использовать системные глюкокортикоиды для профилактики развития нефрита у пациентов с изолированным внепочечным IgA-B *(1B)*.

Практический совет 1.9.1.1: соображения по ведению всех пациентов с IgA-B-H, находящихся в группе риска прогрессирующей потери функции почек, но без БПГН:

- **Протеинурия ≥0,5 г/сут (независимо от того, проводится терапия IgA-B-H или нет) указывает на повышенный риск прогрессирующей потери функции почек у пациента с IgA-B-H.**
- **Целью лечения пациентов с IgA-B-H, как и при IgA-H, должно быть одновременное:**
  - **Предотвращение образования IgA-ИК, их отложения в мезангии и опосредованного IgA-ИК повреждения клубочков**
  - **Лечение последствий индуцированной IgA-ИК потери нефронов**
- **В отличие от IgA-H, препараты, которые доказано предотвращают или снижают образование IgA-ИК при IgA-B, отсутствуют.**
- **Профилактика опосредованного IgA-ИК повреждения должна включать методы лечения с доказанным противовоспалительным действием и, в идеале, должна применяться в сочетании с терапией, предотвращающей или снижающей образование IgA-ИК, а не заменять её.**

  - **При рассмотрении вопроса о назначении системных глюкокортикоидов с каждым пациентом следует провести беседу о риске и пользе каждого препарата.**
  - **Пациентам, согласившимся на лечение системными глюкокортикоидами, следует назначать схему со сниженной дозой, описанную для IgA-H, а также антимикробную профилактику.**
- **Коррекция последствий вызванной IgA-H потери нефронов должна включать:**
  - **Рекомендации по изменению образа жизни, включающие ограничение потребления натрия с пищей (<2 г/сут), отказ от курения и вейпинга, контроль веса и аэробные физические нагрузки, если применимо.**
  - **Контроль артериального давления с целевым уровнем ≤120/70 мм рт.ст. с помощью иРАС в качестве терапии первой линии**
  - **Меры по снижению клубочковой гиперфильтрации и влияния протеинурии на тубулоинтерстиций с использованием РАС и иНГЛТ2 в режиме монотерапии или в комбинации**
  - **Тщательную оценку сердечно-сосудистого риска и начало соответствующих вмешательств по мере необходимости.**
- **Предложите участие в клиническом исследовании, если это возможно.**
- **Доказательная база для использования Оксфордской классификации (шкалы MEST-C) для выбора препарата для лечения пациентов с IgA-B-H недостаточна.**
- **Доказательная база для принятия терапевтических решений на основании наличия и числа полулуний в биоптате недостаточна.**
- **Международная методика оценки прогноза IgA-H не может быть использована для оценки возможного эффекта какого-либо метода лечения.**
- **С течением времени следует проводить динамическую оценку риска, поскольку решения, касающиеся назначения иммуносупрессивной терапии, могут измениться.**

1.10 Особые ситуации

Практический совет 1.10.1: IgA-B с БПГН:

- **Потенциальные риски и польза назначения иммуносупрессивной терапии требуют индивидуальной оценки и обсуждения с пациентом.**
- **Пациенты, согласившиеся на лечение, должны получать лечение в соответствии с Клиническими практическими рекомендациями KDIGO по ведению АНЦА-ассоциированного васкулита 2024 [87].**
- **IgA-B-H с БПГН, как и другие формы IgA-B-H, может быть ассоциирован с выраженными внепочечными проявлениями заболевания (поражением легких, желудочно-кишечного тракта, кожи), которые могут требовать выбора альтернативных стратегий иммуносупрессивной терапии.**
- **Доказательная база недостаточна для оценки эффективности плазмообмена у пациентов с IgA-B-H и БПГН. Однако в неконтролируемых сериях наблюдений была продемонстрирована потенциальная польза назначения плазмообмена в дополнение к лечению глюкокортикоидами в отношении более быстрого достижения ремиссии у пациентов с жизне- или органоугрожающими внепочечными проявлениями IgA-B [116].**

1.10.1 IgA-B-H у детей

Практический совет 1.10.1.1: в этих рекомендациях мы называем детьми лиц моложе 18 лет, однако признано, что течение и ответ на лечение IgA-H у детей в постпубертатном периоде сходны с таковыми у взрослых. Однако в настоящее время недостаточно данных, для того чтобы рекомендовать лечение этой категории пациентов по тем же принципам, что и взрослых с IgA-H.

Практический совет 1.10.1.2: более подробный обзор ведения детей с IgA-B-H можно найти в Клинических практических рекомендациях Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению IgA нефропатии и нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом у детей 2025 [1].

Краткое изложение:

- **У большинства детей, у которых развивается нефрит, это происходит в течение первых 3 месяцев от дебюта заболевания. Мониторинг анализов мочи необходим в дебюте васкулита, а затем по меньшей мере ежемесячно в течение ≥6 месяцев от первых проявлений системного заболевания.**
- **Биопсию почки следует безотлагательно выполнить у детей с протеинурией нефротического уровня или с нарушением функции почек (СКФ <90 мл/мин/1,73 м^2).**
- **У детей с IgA-B и ОБК 1000-2000 мг/г (100-200 мг/ммоль), сохраняющемся в течение 2-4 недель, или ОБК 200-500 мг/г (20-50 мг/ммоль) в течение >4 недель, следует рассмотреть вопрос о выполнении биопсии почки.**
- **Дети с установленным диагнозом IgA-B-H должны быть проконсультированы детским нефрологом.**
- **У детей с IgA-B-H и сохраняющейся в течение >3 месяцев протеинурией следует рассмотреть назначение иАПФ или БРА.**
- **Данные в пользу применения глюкокортикоидов для профилактики развития нефрита у детей с IgA-B в отсутствие признаков поражения почек или же с изолированной микрогематурией отсутствуют [117, 118].**
- **У детей с IgA-B-H и протеинурией нефротического уровня (ОБК >2000 мг/г или >200 мг/ммоль) или БПГН и гистологическим риском прогрессирования (критерии Международного исследования заболеваний почек у детей [ISKDC] ≥II) следует рассмотреть назначение преднизона/преднизолона внутрь в течение 3-6 месяцев или внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном.**
- **Назначение других иммуносупрессивных препаратов в дополнение к глюкокортикоидам, например ингибиторов кальциневрина, циклофосфамида, мизорибина при его доступности, микофенолата мофетила или ритуксимаба, следует рассмотреть по следующим показаниям: для снижения дозы глюкокортикоидов и/или при ОБК >2000 мг/г (200 мг/ммоль) и/или если ответ на глюкокортикоиды недостаточный.**
- **Детей с IgA-B-H и нефротическим синдромом и/или быстрым снижением функции почек следует лечить так же, как и детей с быстропрогрессирующей IgA-H.**
- **Следует рассмотреть продолжение динамического наблюдения за детьми с IgA-B-H с контролем анализов мочи, рСКФ и артериального давления в течение ≥5 лет после первого эпизода. Пожизненное наблюдение, персонализированное с учетом тяжести заболевания и ответа на лечение, представляется оправданным у детей, которые получали терапию для лечения IgA-B-H.**

Иммуноглобулин А нефропатия

Иммуноглобулин А (IgA) нефропатия (IgA-H), является наиболее распространенной формой первичного гломерулярного заболевания во всем мире и остается одной из ведущих причин развития хронической болезни почек (ХБП) и почечной недостаточности. Несмотря на то, что IgA-H характеризуется единственным гистопатологическим критерием – преобладанием или кодоминированием депозитов IgA в биоптате почки, в настоящее время хорошо известно, что это «заболевание» характеризуется выраженной гетерогенностью клинических и морфологических проявлений. Имеются убедительные доказательства того, что эпидемиология, клиническая картина, прогрессирование заболевания и отдаленные исходы IgA-H различаются у разных этнических групп по всему миру. IgA-H наиболее распространена и чаще приводит к почечной недостаточности у лиц восточноазиатского происхождения, несколько реже – у лиц европейского происхождения, и относительно редко встречается у лиц африканского происхождения. Остается неясным, связаны ли это с различиями в патогенезе и/или с влиянием различных генетических факторов и окружающей среды.

На момент установления диагноза у большинства пациентов уже имеет место значительная потеря нефронов, при этом средняя расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) колеблется от 50 до 60 мл/мин/1,73 м^2. Поскольку средний возраст на момент установления диагноза составляет 30-40 лет, а ожидаемая продолжительность жизни в странах с высокой распространённостью IgA-H – 70-80 лет, необходимо немедленно сосредоточить усилия на внедрении методов лечения, направленных на сохранение всех оставшихся нефронов, для того чтобы избежать развития почечной недостаточности в течение жизни пациента.

В настоящее время впервые стало возможным одновременно воздействовать на два основных фактора, определяющие продолжающуюся потерю нефронов при IgA-H. Первый фактор включает специфические для IgA-H механизмы, ведущие к образованию патогенных форм IgA, формированию иммунных комплексов, содержащих IgA (IgA-ИК), накоплению IgA-ИК в клубочках и последующей активации провоспалительных и профибротических патогенетических путей в почках. Как и при всех формах прогрессирующей болезни почек, второй фактор включает многосторонний внутрипочечный ответ на опосредованную IgA-H потерю нефронов, включая развитие клубочковой гипертензии/гиперфильтрации, тубулоинтерстициальный ответ на персистирующую протеинурию, а также возникновение и/или усугубление системной гипертензии.

Поскольку у большинства людей к моменту установления диагноза уже успевает сформироваться ХБП, для замедления или предотвращения продолжающейся потери нефронов чаще всего требуется двойной подход. После публикации Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по ведению гломерулярных болезней, в различных странах был одобрен ряд новых лекарственных препаратов для лечения как ХБП, так и IgA-H. В течение ближайших 5 лет, вероятно, будут одобрены и другие препараты, что предоставит нефрологам новые возможности для замедления или предотвращения потери функции почек при IgA-H. Для включения в настоящее руководство результаты клинических исследований должны были быть опубликованы в рецензируемых журналах, а данные – быть общедоступными на момент подготовки рекомендаций.

Настоящее руководство содержат рекомендации по лечению взрослых пациентов с IgA-H, а также практические советы по применению этих рекомендаций у детей в возрасте от 1 до 18 лет. Более детальный обзор ведения детей с IgA-H и IgA-васкулитом был подготовлен Международной ассоциацией детских нефрологов (IPNA) [1]. Там, где это было возможно, указаны потенциальные расовые различия в ответе на отдельные схемы лечения.

IgA-васкулит (пурпура Геноха-Шенляйна) рассмотрен в последнем разделе этого руководства.

1.1 Глобальное внедрение рекомендаций KDIGO 2025 по IgA-H

На момент завершения обновления данных рекомендаций ряд новых методов терапии ХБП и IgA-H был одобрен в ограниченном числе стран и включён в настоящий документ. Однако рабочая группа признает, что стоимость или ограниченный статус одобрения этих методов лечения во многих странах с низкими ресурсами, в которых наблюдается высокая распространенность IgA-H, будут означать, что многие нефрологи не смогут в полной мере внедрить обновленные рекомендации KDIGO в свою клиническую практику.

Согласно недавнему глобальному опросу нефрологов из стран с низким и средним уровнем дохода, где проживает более 75% населения мира и где ХБП наиболее распространена (преимущественно Азия, Южная Америка и Африка), менее 30% центров включали пациентов с IgA-H в клинические исследования. При этом системные глюкокортикоиды, являющиеся доступным и широко применяемым классом препаратов, оставались наиболее частым методом лечения пациентов с IgA-H и персистирующей протеинурией [2]. В Латинской Америке и странах Карибского бассейна только в 5 из 33 стран (15%) есть

центры, в которых проходят клинические испытания методов лечения IgA-H, что подчеркивает слабую репрезентацию этих групп населения в отчетах о результатах клинических исследований. В Азии участие в клинических исследованиях IgA-H принимают только пациенты из Китая, Японии, Гонконга, Южной Кореи, Тайваня и небольшого числа стран Юго-Восточной Азии, при крайне ограниченном представительстве Ближнего Востока и Южной Азии, в частности Индии. IgA-H является высоко гетерогенным заболеванием, и отсутствие клинических испытаний в значительной части стран с более высокой распространенностью IgA-H, чем в большинстве стран с высокими ресурсами, создает проблемы для переноса результатов новых клинических исследований на значительную часть общемировой популяции, относящейся к группе риска.

Причины недостаточной активности клинических исследований во многих странах с ограниченными ресурсами многогранны и включают нехватку подготовленного персонала и инфраструктуры, скептицизм в отношении ценности клинических исследований, а также административные и законодательные барьеры. Особая и насущная проблема во многих странах с ограниченными ресурсами, в том числе тех, где проводили клинические исследования IgA-H, заключается в том, что после завершения клинических испытаний спонсоры могут не уделять первоочередного внимания получению одобрения препарата или маркетингу в этих регионах. Это становится серьезным сдерживающим фактором для многих исследователей из стран с ограниченными ресурсами, которые ставят под сомнение этичность применения к пациентам методов лечения с неизвестным профилем безопасности и, вероятно, недоступных после завершения испытаний по финансовым причинам.

Рабочая группа по разработке рекомендаций признает многочисленные трудности, возникающие в странах с низким и средним уровнем доходов при лечении ХБП в целом и IgA-H в частности, включая ограниченный доступ к выполнению биопсии почки или её интерпретации. Глобальное внедрение настоящих рекомендаций будет различаться в разных регионах в зависимости от доступности лекарственных препаратов, их стоимости и инфраструктуры здравоохранения. Отсутствие доступа к недавно одобренным препаратам также остается проблемой и странах с традиционно высоким уровнем доходов при отсутствии универсального субсидирования лекарственного обеспечения. Затраты также могут быть неприемлемо высокими для общественных систем здравоохранения, пытающихся сбалансировать растущую стоимость лечения хронических заболеваний.

Нефрологическое сообщество должно взаимодействовать с медицинскими работниками, правительствами и разработчиками лекарственных средств для обеспечения проведения клинических исследований IgA-H в репрезентативных группах риска и гарантировать доступность по всему миру препаратов, способных изменить перспективы для пациентов с IgA-H.

1.2 Диагностика

Практический совет 1.2.1: соображения относительно диагностики IgA нефропатии (IgA-H):

- **Диагноз IgA-H может быть установлен только с помощью биопсии почки, поскольку нет валидированных сывороточных и мочевых биомаркеров для диагностики заболевания.**
- **Для обеспечения ранней диагностики и быстрого начала лечения IgA-H следует рассмотреть возможность проведения биопсии почки у всех взрослых с протеинурией ≥0,5 г/сут (или эквивалентом), у которых вероятен диагноз IgA-H, и биопсия почки не противопоказана.**
- **Как только будет установлен диагноз IgA-H, оцените наличие причин вторичной природы заболевания.**
- **В случае первичной IgA-H определите баллы MEST-C (мезангиальная [M] и эндокапиллярная [E] гиперклеточность, сегментарный склероз [S], интерстициальный фиброз/тубулярная атрофия [T], полулуния [C]) в соответствии с пересмотренной Оксфордской классификацией [3].**

1.3 Прогноз

Для прогнозирования почечных исходов при IgA-H было разработано несколько прогностических шкал. Более ранние системы оценки включали различные схемы патоморфологической классификации в когортах с однородным расовым и географическим происхождением [4-9]. Сравнительно недавно стандартизированная гистологическая оценка по шкале MEST-C, определенная в соответствии с пересмотренной Оксфордской классификацией, была включена в прогностические инструменты [10], а для отбора прогностических переменных также применяли методы машинного обучения [11]. Данные крупнейшего на сегодняшний день исследования, в котором приняли участие более 4000 человек, включая значительные обучающие и контрольные выборки, были использованы для разработки метода прогностической оценки в многонациональной и мультирасовой когорте [12]. Первоначальная методика оценки прогноза позволяет рассчитать риск снижения рСКФ на 50% или прогрессирования до почечной недостаточности у взрослых на сроки до 5 лет после выполнения биопсии почки. Она включает в себя гистологические показатели MEST-C и клинические показатели, оцененные на момент биопсии

почки. Методика была адаптирована для использования у детей и расширена для применения через 1 или 2 года после биопсии [13,14]. Эти методики (инструменты) доступны в виде онлайн-калькуляторов, которые помогают при обсуждении с пациентами возможных исходов. В настоящее время они не могут быть использованы для выбора терапии, однако предполагается их применение при планировании и анализе данных клинических исследований в будущем. Переменные, включенные в методики оценки прогноза, перечислены на Рисунке 1.

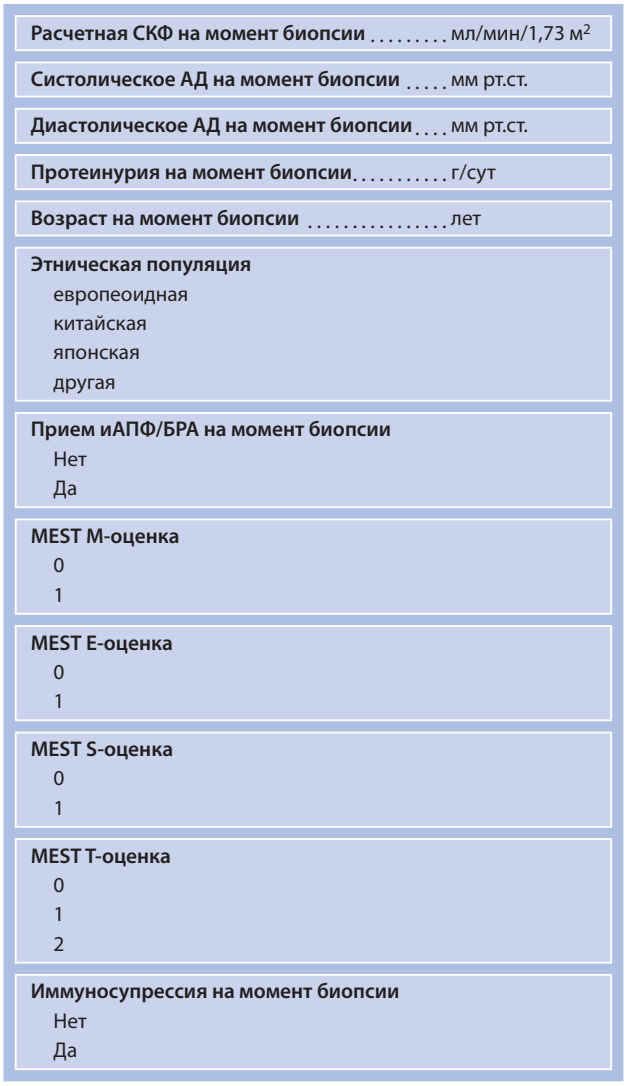


Рисунок 1 | Параметры, включенные в Международные шкалы прогнозирования исходов IgA-нефропатии (IgA-H). Используя клинические и гистологические данные на момент биопсии или в течение 2 лет после биопсии почки, можно определить риск снижения рСКФ на 50% или развития почечной недостаточности у взрослых и детей в течение 7 лет после биопсии почки. АД, артериальное давление; БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; MEST-C, мезангиальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T), полулуния (C).

Практический совет 1.3.1: соображения, касающиеся прогноза первичной IgA-H:

- **Для стратификации риска могут быть использованы клинические и гистологические данные на момент выполнения биопсии почки.**
- **Международная методика оценки прогноза IgA-H (International IgAN Prediction Tool) является ценным ресурсом для количественной оценки краткосрочного риска прогрессирования (до 7 лет после биопсии почки) и предоставления информации для совместного с пациентами принятия решений.**
  - **Международная методика оценки прогноза IgA-H на момент биопсии – Взрослые**
  - **Международная методика оценки прогноза IgA-H после биопсии – Взрослые**
  - **Международная методика оценки прогноза IgA-H на момент биопсии – Дети**
  - **Международная методика оценки прогноза IgA-H после биопсии – Дети**
- **Международная методика оценки прогноза IgA-H включает клиническую информацию на момент биопсии почки или через 1 или 2 года после биопсии (Рисунок 1).**
- **Не существует валидированных прогностических биомаркеров IgA-H в сыворотке крови или моче, кроме расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и протеинурии.**

Практический совет 1.3.2: первоначальное обследование пациента с IgA-H показано на Рисунке 2.

1.4 Лечение

С разработкой и недавним одобрением новых препаратов для лечения IgA-H, после публикации Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по ведению гломерулярных болезней [15] произошел фундаментальный сдвиг в подходах к лечению этого опосредованного иммунокомплексным механизмом гломерулярного заболевания. Появление препаратов, способных влиять на выработку патогенных форм IgA и снижать образование IgA-ИК означает, что стало возможным одновременно воздействовать на два основных фактора, определяющих продолжающуюся потерю нефронов при IgA-H: (i) опосредованное IgA-ИК повреждение клубочков и (ii) ответные реакции почек на вызванную IgA-H потерю нефронов. В большинстве стран диагноз IgA-H устанавливается на поздних стадиях естественного течения болезни. Поэтому при первичном обращении и определении тактики лечения крайне важно учитывать обе эти причины продолжающейся потери нефронов. В странах с действующими программами популяционного скрининга с выполнением анализа мочи (например, Япония, Южная Корея и Тайвань) выявление пациентов

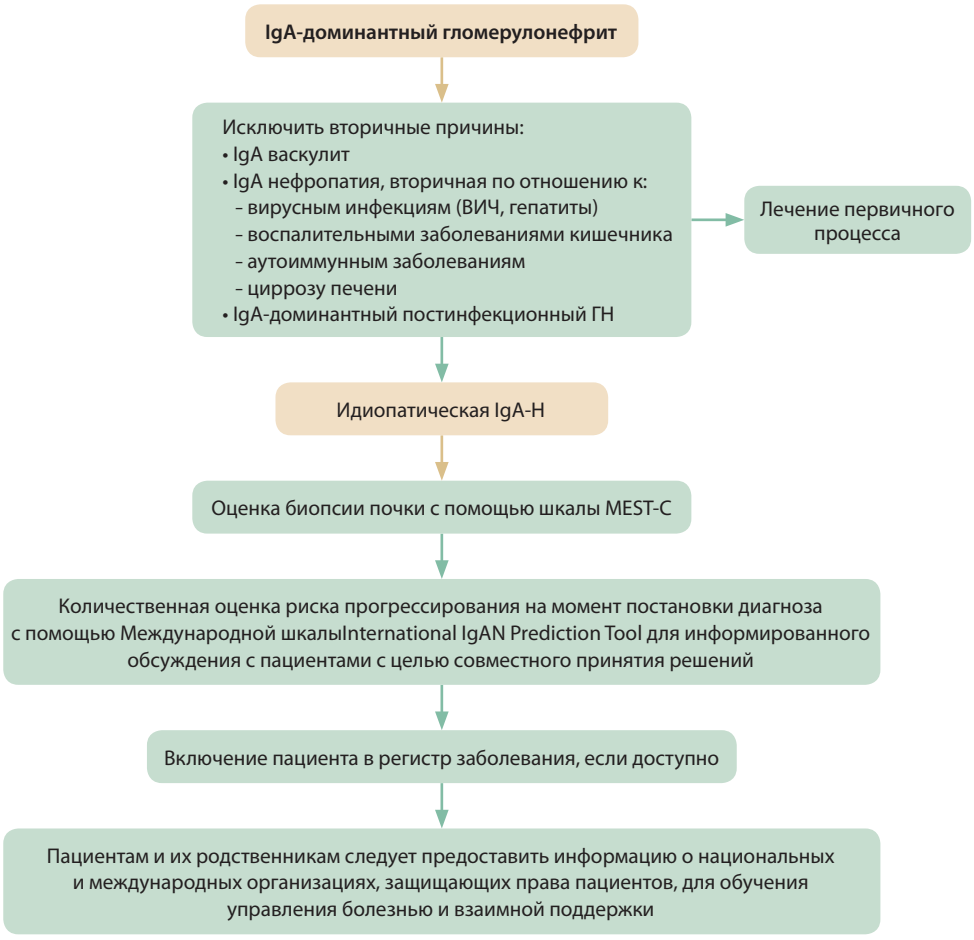


Рисунок 2 | Первоначальная оценка и ведение пациентов с IgA нефропатией (IgA-H). ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ГН, гломерулонефрит; MEST-C, мезангиальная (M) и эндокапиллярная (E) гиперклеточность, сегментарный склероз (S), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T), полулуния (C).

обычно происходит на более ранних этапах естественного течения болезни, когда основное внимание в лечении сосредоточено скорее на снижении опосредованного IgA-ИК повреждения клубочков, нежели на коррекции компенсаторного ответа почек на вызванную IgA-H потерю нефронов, который к этому моменту еще не успевает развиться.

1.4.1 Выявление пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек, нуждающихся в лечении

Практический совет 1.4.1.1: поскольку пациенты с IgA-H подвержены риску прогрессирующей потери функции почек при наличии протеинурии ≥0,5 г/сут (или эквивалент) на фоне лечения или без него, во всех подобных случаях следует рассмотреть вопрос о начале терапии или дополнительной терапии.

Международные методики оценки прогноза IgA-H являются ценным инструментом для количественной оценки краткосрочного (до 7 лет) риска прогрессирования, а также принятия информированного совместного решения с пациентом, однако они были валидированы для применения лишь в течение первых двух лет после биопсии почки. Более того, отсутствуют данные о том, какое пороговое значение краткосрочного риска прогрессирования заболевания почек может являться показанием для начала специфического лечения. Важно понимать, что даже низкий риск почечной недостаточности в течение 5 лет может трансформироваться в очень высокий риск в течение ≥15 лет [16].

Традиционно критерием для выявления пациентов с IgA-H, имеющих риск прогрессирования болезни почек и нуждающихся в лечении на протяжении большей части естественного течения заболевания, являлось наличие стойкой протеинурии. Как правило, для определения повышенного риска прогрессирования болезни почек использовалось пороговое значение протеинурии ≥1 г/сут [17]; однако существует множество исследований, в поддержку более низкого порогового уровня протеинурии (≥0,5 г/сут) в качестве биомаркера повышенного риска прогрессирования IgA-H [16, 18, 19].

В исследовании с участием 1155 китайских пациентов кумулятивная почечная выживаемость через 10, 15 и 20 лет, рассчитанная при помощи метода Каплана-Мейера, составила 83%, 74% и 64% соответственно. Пациенты с усредненной по времени протеинурией <0,5 г/сут имели более высокую почечную выживаемость по сравнению с пациентами с усредненной по времени протеинурией 0,5-1,0 г/сут (риск развития почечной недостаточности в ходе наблюдения у которых был выше в 9,1 раз; *P*<0,001) или >1,0 г/сут (повышение риска в 46,5 раз; *P*<0,001) [19]. Исследование когорты IgA-H Национального Регистра редких заболеваний почек Великобритании (2299 взрослых и 140 детей) показало, что почечная недостаточность в течение 10 лет после установления диагноза развилась у 30% пациентов с усредненной по времени протеинурией 0,5-<1,0 г/сут. и примерно у 20% пациентов с усредненной по времени протеинурией <0,5 г/сут [16]. Эти данные подтверждаются Европейским валидационным исследованием Оксфордской классификации IgA-нефропатии (VALIGA), включавшим 1147 взрослых и детей с IgA-H из 13 европейских стран. В нем было показано значительное увеличение риска снижения рСКФ на 50% и/или развития почечной недостаточности с повышением уровня усредненной по времени протеинурии: <0,5 г/сут по сравнению с 0,5-0,9 г/сут (*P*<0,001); 0,5-0,9 г/сут по сравнению с 1,0-1,4 г/сут (*P*=0,001); и 1,0-1,4 г/сут по сравнению с 1,5-1,9 г/сут (*P*=0,04) [18].

Эти выводы, с учетом того, что средний возраст на момент установления диагноза составляет 30-40 лет, а ожидаемая продолжительность жизни в странах с высокой распространенностью IgA-H – 70-80 лет, позволяют предположить, что стойкая экскреция белка с мочой ≥0,5 г/сут (на фоне лечения IgA-H или без него) указывает на значительный риск прогрессирующей утраты функции почек в течение жизни и, в конечном итоге, развития почечной недостаточности у лиц с IgA-H.

Важно различать повышенный риск прогрессирования, имеющий значение в клинической практике (т.е., протеинурия ≥0,5 г/сут) в контексте риска почечной недостаточности в течение жизни, и «высокий риск» прогрессирования (например, протеинурия ≥1,0 г/сут на фоне приема иРАС), который обычно является критерием включения в клинические исследования. Эти исследования нацелены на выявление изменения скорости ухудшения функции почек за короткий промежуток времени (например, 2 года) у сравнительно небольшого числа участников. Следствием проведения таких краткосрочных клинических исследований является то, что многие люди с повышенным риском прогрессирующей утраты функции почек при IgA-H оказались исключены из клинических испытаний.

Диагноз IgA-H может быть установлен только с помощью биопсии почки, при этом установление диагноза необходимо для обоснования применения как недавно одобренных препаратов, так и тех, что вероятно будут одобрены в ближайшие годы. Таким образом, показанием для проведения биопсии почки у взрослых с IgA-H при наличии признаков поражения органа-мишени (протеинурия с микрогематурией или без неё, снижение рСКФ и/или артериальная гипертензия) должен служить пороговый уровень протеинурии ≥0,5 г/сут, который определяет пациента с IgA-H как имеющего риск прогрессирующей потери функции почек.

1.4.2 Определение цели лечения у пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек

Практический совет 1.4.2.1: целью лечения у пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек является замедление скорости её снижения до физиологического уровня (т.е., до <1 мл/мин/год у большинства взрослых) до конца жизни пациента. Единственным валидированным ранним биомаркером, который может помочь в принятии клинических решений, является экскреция белка с мочой, которую следует удерживать на минимальном уровне <0,5 г/сут (или эквивалент), в идеале <0,3 г/сут (или эквивалент). При этом необходимо принимать во внимание, что у части пациентов с выраженным нефросклерозом достижение этой цели не всегда возможно, и для этого могут потребоваться множественные терапевтические стратегии, включая нефармакологические вмешательства.

В настоящее время единственным валидированным модифицируемым биомаркером, динамика которого в краткосрочном периоде указывает на будущий риск снижения функции почек, является протеинурия. Снижение протеинурии в наблюдательных исследованиях было независимо связано с улучшением почечных исходов безотносительно характера вмешательства [20]. Мета-анализ на уровне отдельных пациентов, объединивший доступные данные из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировал связь между влиянием терапии на протеинурию и её влиянием на почечную выживаемость (композитная конечная точка: время до удвоения уровня сывороточного креатинина [СКр]), развитие почечной недостаточности или смерть) [21]. Это позволяет рассматривать снижение протеинурии в качестве обоснованно вероятной суррогатной конечной точки для оценки влияния лечения на прогрессирование до почечной недостаточности при IgA-H [21].

Нарастание протеинурии может быть обусловлен как специфичными для IgA-H иммуноопосредованными механизмами потери нефронов и компенсаторными реакциями сохранных нефронов на эту потерю (на оба этих процесса возможно положи-

тельно влиять при помощи терапии), так и необратимым склерозом клубочков и утратой способности нефрона реабсорбировать белок вследствие гибели канальцев (на что терапевтические вмешательства повлиять не могут) [22]. Таким образом, протеинурия не может служить единственным критерием для определения необходимого терапевтического подхода у конкретного пациента.

Новые данные позволяют предполагать, что нефропротективный эффект, связанный со снижением протеинурии на фоне применения препаратов с преимущественным гемодинамическим действием на клубочек, может отличаться от эффекта препаратов, действующих через уменьшение образования IgA-ИК [23-26]. Подавление протеинурии исключительно за счёт гемодинамического воздействия, вероятно, снижает способность этого показателя отражать текущее повреждение клубочков, опосредованное IgA-ИК. Это может объяснять, почему пациенты в глобальных когортах с протеинурией <0,5 г/сут, большинство из которых получали иРАС, оставались в группе повышенного риска развития почечной недостаточности [18, 19].

Практический совет 1.4.2.2: лечение пациентов с IgA-H, имеющих риск прогрессирующей потери функции почек, не относящихся к особым клинико-морфологическим вариантам (Раздел 1.5) первичной IgA-H (Рисунок 3):

- **Тактика ведения большинства пациентов должна быть направлена *одновременно* на:**
  - **Предотвращение или снижение образования иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулин А (IgA-ИК), и опосредованного ими повреждения клубочков (требуется ли для этого пожизненное лечение или же периодическое – в настоящее время неизвестно).**
  - **Коррекцию последствий вызванной IgA-H и уже состоявшейся потери нефронов (вероятно, пожизненное).**
- **Снижение или предотвращение образования IgA-ИК должно включать методы лечения, доказавшие свою способность снижать уровень патогенных форм IgA (обычно измеряемых как галактозодефицитный IgA1 [гд-IgA1]).**

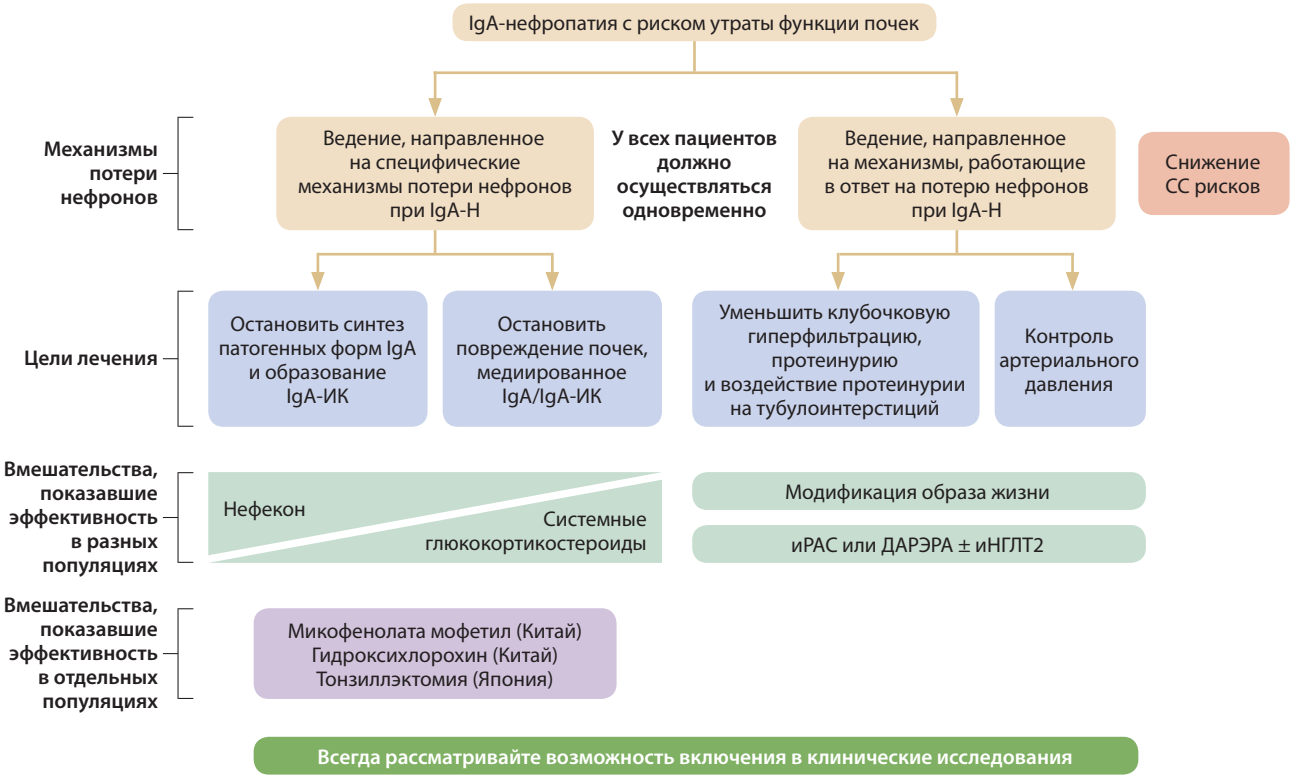


Рисунок 3 | Цели лечения иммуноглобулин А нефропатии (IgA-H) и место препаратов, рассматриваемых в настоящих рекомендациях. Согласно текущим представлениям, нефекон оказывает преимущественное влияние на выработку патогенных форм IgA и содержащих IgA иммунных комплексов (IgA-ИК), при этом прямое влияние системно всасываемого будесонида на почки не установлено. Системные глюкокортикоиды обладают хорошо описанным противовоспалительным действием на почки и неопределенным прямым влиянием на выработку патогенных форм IgA и IgA-ИК. Стратегии коррекции вторичного ответа на потерю нефронов, вызванную IgA-H, могут также включать применение ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статинов) у отдельных пациентов. ДАРЭРА, двойной антагонист рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина II; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; СС, сердечно-сосудистый.

- **Профилактика опосредованного IgA-ИК повреждения должна включать методы лечения с доказанным противовоспалительным и/или антифибротическим действием и, в идеале, должна применяться в сочетании с терапией, предотвращающей или снижающей образование IgA-ИК, а не заменять её.**
- **Коррекция последствий вызванной IgA-H потери нефронов должна включать:**
  - **Рекомендации по изменению образа жизни, включающие ограничение потребления натрия с пищей (<2 г/сут), отказ от курения и вейпинга, контроль веса и аэробные физические нагрузки, если применимо.**
  - **Контроль артериального давления с целевым уровнем ≤120/70 мм рт.ст.**
  - **Меры по снижению клубочковой гиперфильтрации и влияния протеинурии на тубулоинтерстиций с использованием блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) или двойного антагониста рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина, в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2).**
  - **Тщательную оценку сердечно-сосудистого риска и начало соответствующих вмешательств в соответствии с локальными рекомендациями и по мере необходимости.**
- **Для всех пациентов с IgA-H всегда следует рассматривать возможность включения в клинические исследования. С увеличением числа недавно одобренных препаратов, дизайн клинических исследований должен трансформироваться по сравнению с текущим двухлетним плацебо-контролируемым подходом, чтобы соответствовать меняющимся стандартам лечения IgA-H.**

Практический совет 1.4.2.3: Выбор терапии IgA-H

- **Ключевые факторы, которые следует учитывать при выборе терапии, суммированы в Таблицах 1 и 2.**
- **Трудности, связанные с доступностью и стоимостью недавно одобренных препаратов для лечения IgA-H, наряду с необходимостью постоянного или периодического их приема, означают, что их применение маловероятно в условиях ограниченных ресурсов, где будут использоваться более дешевые и легкодоступные препараты.**
- **Международные методики оценки прогноза IgA-H не валидированы для определения возможного влияния конкретных схем лечения, поэтому в настоящее время не должны применяться для выбора специфических видов терапии.**
- **В клинической практике для принятия решений о терапии IgA-H часто используют данные биопсии почки. Однако биопсия предоставляет лишь «моментальный снимок» сравнительно небольшого образца ткани, а данные клинических исследований, демонстрирующих лучшие клинические исходы при рандомизации пациентов в группы конкретной терапии на основе их оценки по Оксфордской классификации MEST-C, отсутствуют. В частности:**
  - **Недостаточно доказательств для того, чтобы основывать лечебную тактику исключительно на наличии и количестве клеточных или фиброзно-клеточных полулуний в биоптате почки. Гистопатологические признаки должны интерпретироваться в контексте клинических особенностей, в частности, скорости изменения рСКФ.**
  - **Хотя может казаться логичным, что выраженные пролиферативные или воспалительные изменения могут быть более чувствительны к лечению препаратами, подавляющими воспаление, чем склеротические или фиброзные изменения, это не доказано в проспективных клинических исследованиях.**
- **В связи с отсутствием данных близкой по времени биопсии почки во всех клинических исследованиях 3 фазы по IgA-H, в которых многие пациенты были рандомизированы спустя много лет после её выполнения, невозможно определить, следует ли отдавать предпочтение какому-либо из новых препаратов для лечения IgA-H на основе оценки по Оксфордской классификации MEST-C или гистологической картины в целом.**
- **С течением времени следует проводить динамическую оценку риска для пациента, так как решения относительно сравнительных преимуществ различных препаратов могут меняться.**

Таблица 1 | Факторы, которые следует учитывать при выборе методов лечения и/или их комбинации для пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек

Вопрос	Соображения
Является ли популяция участников клинического испытания, в котором изучался препарат, репрезентативной в отношении всех пациентов, получающих лечение (табл. 2)?	**Возраст:** в исследованиях иНГЛТ2 пациенты были в среднем на 6-8 лет старше, чем пациенты, включенные в исследования NefIgArd и PROTECT, и на 15-17 лет старше, чем пациенты, включенные в исследования STOP-IgAN и TESTING.
	Раса: исследование TESTING проводилось почти исключительно на пациентах азиатского происхождения. Исследование STOP-IgAN проводилось исключительно на европейцах. В исследованиях NefIgArd и PROTECT пациенты азиатского происхождения были представлены в меньшей степени по сравнению с пациентами, участвовавшими в исследованиях иНГЛТ2 и системных глюкокортикоидов.
	рСКФ: в исследованиях иНГЛТ2 средняя рСКФ на момент включения была на 12-14 мл/мин на 1,73 м^2 ниже, чем у пациентов, включенных в исследования NefIgArd, PROTECT, STOP-IgAN, и TESTING.
	Сопутствующие лекарственные препараты: во всех недавних исследованиях по IgA-H пациенты должны были принимать стабильную оптимизированную дозу иРАС в течение 90 дней до включения в исследование. Оптимизированная максимально переносимая доза не требовалась в испытаниях иНГЛТ2.
	Оптимизация блокады РАС: единственным исследованием, в котором проводилось формализованное повышение дозы иРАС, было исследование PROTECT. В исследованиях NefIgArd и TESTING участники должны были принимать оптимизированную, максимально переносимую дозу иРАС, подтвержденную местным врачом.
Каково зарегистрированное показание для применения препарата?	В связи с внедрением новых схем регистрации препаратов для лечения IgA-H, зарегистрированные показания могут различаться в зависимости от страны, а также от типа одобрения – ускоренного или условного (когда эффективность оценивалась на основании динамики протеинурии) либо полного (когда одобрение основано на доказанном влиянии препарата на темпы снижения функции почек).
Каковы основные преимущества доступных вариантов лечения?	Нефекон – единственный на сегодняшний день лекарственный препарат, доказавший свою способность снижать уровни патогенных форм IgA и содержащих IgA иммунных комплексов (IgA-ИК).
	Системные глюкокортикоиды являются высокоэффективными противовоспалительными препаратами, но не оказывают доказанного влияния на уровни патогенных форм IgA или IgA-ИК в дозах, рекомендованных в данном руководстве.
	Было показано, что иНГЛТ2 не только снижают скорость прогрессирующей потери функции почек, но и снижают частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, особенно у лиц с диабетом. Также они обычно хорошо переносятся.
	Препарат из класса ДАРЭРА, спарсентан – единственное лекарственное средство, продемонстрировавшее более высокую эффективность, чем проводимое в рамках исследования титрование иРАС до максимальных доз. Примечательно, что в исследование PROTECT было включено больше пациентов, чем во все исследования иРАС при IgA-H, вместе взятые.
	иРАС эффективно снижают протеинурию и имеют обширные данные по эффективности и безопасности при ХБП и сердечно-сосудистых заболеваниях.
Каковы основные риски доступных вариантов лечения?	Учитывая частичную системную абсорбцию будесонида, пациенты и медицинские работники должны знать о возможности развития некоторых системных побочных эффектов, характерных для глюкокортикоидов, на фоне приема Нефекона. Обычно они имеют легкую степень тяжести и обратимы после отмены препарата.
	При использовании системных глюкокортикоидов следует придерживаться протокола с ограниченной дозой. Следует проводить антимикробную профилактику против пневмоцистной пневмонии и противовирусную профилактику у носителей гепатита В, а также информировать пациента о рисках желудочно-кишечного кровотечения, инфекции и метаболических, косметических и нейропсихиатрических побочных эффектов, наряду с потенциальным воздействием на здоровье костей.
	Как и в случае со всеми антагонистами рецепторов эндотелина, существует значительный риск эмбриофетальной токсичности, и женщины детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции и ежемесячно проходить тестирование на беременность.

иРАС, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы; иНГЛТ2, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2; РАС, ренин-ангиотензиновая система; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП, хроническая болезнь почек; ДАРЭРА, двойной антагонист рецепторов эндотелина-ангиотензина; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; NefIgArd, Эффективность и безопасность Нефекона у пациентов с первичной IgA-нефропатией; PROTECT, Исследование эффективности и безопасности спарсентана при лечении пациентов с IgA-нефропатией; STOP-IgAN, поддерживающая или иммуносупрессивная терапия для лечения прогрессирующей IgA нефропатии; TESTING, Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире.

Таблица 2 | Основные характеристики и критерии включения в недавних исследованиях, посвященных IgA-H, и в исследованиях с большим количеством пациентов с IgA-H

Характеристика	DAPA-CKD		EMPA-KIDNEY	NefIgArd		PROTECT		STOP-IgAN		TESTING	
	Дапаглифлозин (*n*=137)	Плацебо (*n*=133)	Эмпаглифлозин (*n*=817)	Нефекон (*n*=182)	Плацебо (*n*=182)	Спарсентан (*n*=202)	Плацебо (*n*=202)	Поддерживающая терапия (*n*=80)	Иммуносупрессия (*n*=82)	Метилпреднизолон (*n*=257)	Плацебо (*n*=246)
Возрастные критерии включения	≥18 лет		≥18 лет	≥18 лет		≥18 лет		≥18 лет		≥18 лет	
Возраст, лет, среднее ± СО	52,2 ± 13,1	50,1 ± 13,1	50,6 ± 12,7	Медиана: 43 (IQR: 36–50)	Медиана: 42 (IQR: 34–49)	46,6 ± 12,8	45,4 ± 12,1	45,8 ± 12,5	42,8 ± 13,1	Медиана: 35,6 (IQR: 29,4–46,3)	Медиана: 36,6 (IQR: 29,0–45,9)
Женщины, *n* (%)	44 (32,1)	44 (33,1)	282 (34,5)	65 (36)	59 (32)	63 (31)	59 (29)	15 (19)	19 (24)	102 (40)	96 (39)
Раса, *n* (%)											
Европейцы	54 (39,4)	54 (40,6)	361 (44,2)	138 (76)	137 (75)	130 (64)	142 (70)	80 (100)	82 (100)	13 (5)	12 (5)
Афроамериканцы	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Азиаты	82 (59,9)	77 (57,9)	442 (54,1)	43 (24)	40 (22)	67 (33)	48 (24)	0 (0)	0 (0)	244 (95)	233 (95)
Другие	1 (0,7)	1 (0,8)	13 (1,6)	1 (1)	5 (3)	4 (2)	10 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
ИМТ, кг/м^2, среднее ± СО	26,3 ± 4,2	27,6 ± 6,1	26,8 ± 5,5	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	28,6 ± 5,3	27,0 ± 5,0	Медиана: 24,2 (IQR: 21,6–26,7)	Медиана: 24,7 (IQR: 22,0–28,0)
Артериальное давление, мм рт.ст., среднее ± СО											
Систолическое	127,7 ± 16,2	127,0 ± 13,9	131,8 ± 15,1	Медиана: 126 (IQR: 121–132)	Медиана: 124 (IQR: 117–130)	128,0 ± 14,4	129,9 ± 12,4	127 ± 8,5	124 ± 9,7	Медиана: 123,8 (IQR: 115,0–132,5)	Медиана: 125,0 (IQR: 115,5–131,0)
Диастолическое	78,7 ± 11,8	79,5 ± 10,1	82,5 ± 10,4	Медиана: 79 (IQR: 76–84)	Медиана: 79 (IQR: 74–84)	81,6 ± 10,6	83,2 ± 10,6	78 ± 7,0	77 ± 7,0	Медиана: 80,0 (IQR: 73,5–85,0)	Медиана: 80,0 (IQR: 74,0–86,0)
Критерий включения рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	25–75		≥20 до <45, или ≥45 до <90 и ОАК: ≥200 мг/г [20 мг/ммоль] или ОБК: ≥300 мг/г [30 мг/ммоль]	≥35 и ≤90		>30		30–90		≥30 и ≤120	
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2, среднее ± СО	44,3 ± 12,4	43,2 ± 12,0	43,3 ± 17,5	Медиана: 56,14 (IQR: 45,50–70,97)	Медиана: 55,11 (IQR: 45,96–67,74)	56,8 ± 24,3	57,1 ± 23,6	57,4 ± 24,9	61,1 ± 29,0	Медиана: 56,1 (IQR: 43,2–75,0)	Медиана: 59,0 (IQR: 42,0–77,6)
Критерий включения ОАК, мг/г	200–5000		Смотрите критерии рСКФ	Н/П		Н/П		Н/П		Н/П	
ОАК, мг/г, медиана (Q1–Q3)	889,5 (557,5–1472,0)	902,5 (500,5–1633,0)	662 (331–1265)	990 (680–1400)	980 (660–1420)	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
Критерии включения в исследование по экскреции белка с мочой	Н/П		Смотрите критерии рСКФ	>1 г/сут		>1 г/сут		>0,75 г/сут		>1 г/сут	
Экскреция белка с мочой, г/24 ч, медиана (Q1–Q3)	Н/П	Н/П	Н/П	2,29 (1,61–3,14)	2,17 (1,53–3,39)	1,8 (1,2–2,9)	1,8 (1,3–2,6)	Среднее (СО): 1,6 (0,7)	Среднее (СО): 1,8 (0,8)	1,99 (1,36–3,09)	1,93 (1,38–2,88)

(Продолжение на следующей странице)

Таблица 2 | (Продолжение) **Основные характеристики и критерии включения в недавних исследованиях, посвященных IgA-H, и в исследованиях с большим количеством пациентов с IgA-H**

Характеристика	DAPA-CKD		EMPA-KIDNEY	NefIgArd		PROTECT		STOP-IgAN		TESTING	
	Дапаглифлозин (*n*=137)	Плацебо (*n*=133)	Эмпаглифлозин (*n*=817)	Нефекон (*n*=182)	Плацебо (*n*=182)	Спарсентан (*n*=202)	Плацебо (*n*=202)	Поддерживающая терапия (*n*=80)	Иммуносупрессия (*n*=82)	Метилпреднизолон (*n*=257)	Плацебо (*n*=246)
Диагностированный сахарный диабет 2 типа, *n* (%)	24 (17,5)	14 (10,5)	58 (7,1)	16 (9)	8 (4)	Н/П	Н/П	0 (0)	0 (0)	7 (3)	10 (4)
Исходная терапия, *n* (%)											
иАПФ	44 (32,1)	41 (30,8)	770 (94,2)	179 (98)	179 (98)	202 (100)	202 (100)	27 (34)	40 (49)	140 (54,5)	128 (52,0)
БРА	89 (65,0)	96 (72,2)						24 (30)	12 (15)	119 (46,3)	120 (48,8)
иАПФ + БРА	-	-	-	-	-	-	-	26 (32)	30 (36)		
Дозы иРАС в процентах от максимально допустимой при скрининге, *n* (%)											
<50%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	34 (19)	0	0	Н/П	Н/П	30 (11,7)	35 (14,2)
>50%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	145 (81)	202 (100)	202 (100)	Н/П	Н/П	222 (86,4)	201 (81,7)
100%	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	130 (64)	125 (62)	61 (76)	58 (71)	Н/П	Н/П
Иммуносупрессия	0 (0)	0 (0)	53 (6,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

БРА, блокатор рецепторов ангиотензина; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; иРАС, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы; ИМТ, индекс массы тела; Н/П, неприменимо; ОАК, Отношение альбумин-креатинин; ОБК, отношение белок-креатинин; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; DAPA-CKD, Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек; EMPA-KIDNEY, Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; IQR, межквартильный диапазон; NefIgArd, Эффективность и безопасность Нефекона у пациентов с первичной IgA нефропатией; PROTECT, Исследование эффективности и безопасности Спарсентана. при лечении пациентов с IgA-нефропатией; STOP-IgAN, Поддерживающая или иммуносупрессивная терапия для лечения прогрессирующей IgA нефропатии; TESTING, Терапевтических эффектов стероидов при IgA-нефропатии по всему миру; Q1, квартиль 1; Q3, квартиль 3.

1.4.3 Управление специфичными для IgA-H механизмами потери нефронов

Основными факторами, ведущими к потере нефронов при IgA-H являются: (i) выработка патогенных форм IgA и образование IgA-ИК; отложение этих иммунных комплексов в мезангиальном пространстве с запуском (ii) воспалительных и (iii) профибротических реакций внутри клубочка. Можно ожидать, что в конечном итоге подавление выработки патогенного IgA будет прерывать все дальнейшие пути патогенеза. Однако для этого, вероятно, потребуется время, а к моменту обращения у пациентов уже может сформироваться выраженное гломерулярное воспаление и фиброз, выявляемые при данным биопсии почки.

Рекомендация 1.4.3.1: Мы предлагаем проводить 9-месячный курс лечения нефеконом пациентам с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек *(2B)*.

Практический совет 1.4.3.1: Факторы, которые следует учитывать перед применением нефекона у пациентов с IgA-H:

- **9-месячный курс лечения нефеконом (форма выпуска будесонида с таргетным высвобождением) может не привести к устойчивому клиническому ответу в виде снижения протеинурии или стабилизации рСКФ.**
- **Данные о безопасности и эффективности дополнительных курсов нефекона еще не получены.**
- **Статус одобрения, зарегистрированные показания и доступность нефекона варьируют в разных странах.**

Нефекон, препарат с локальным высвобождением будесонида в терминальном отделе подвздошной кишки, направлен на подавление синтеза IgA лимфоидной тканью слизистой оболочкой кишечника, и, тем самым, на снижение уровня патогенного IgA1 в сыворотке и уменьшение образования IgA-ИК. Проведено единственное РКИ 3 фазы по применению нефекона при IgA-H – исследование «Эффективность и безопасность нефекона у пациентов с первичной IgA нефропатией» (NefIgArd). На основании достижения первичной конечной точки по эффективности – статистически значимого снижения протеинурии через 9 месяцев лечения по сравнению с плацебо – нефекон получил ускоренное одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения при IgA-H в 2021 году, и условное регистрационное удостоверение Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) в 2022 году. Анализ за 2 года, включавший 15 месяцев наблюдения, продемонстрировал замедление темпа снижения рСКФ в группе нефекона по сравнению с плацебо, и в 2023 году нефекон получил полное одобрение FDA. С тех пор нефекон был одобрен или рассматривается для получения одобрения в некоторых других странах. Частота нежелательных явлений при применении нефекона была низкой, как правило, они были легкой или умеренной степени тяжести, обратимыми после отмены препарата, что ожидаемо для будесонида с локальным высвобождением и действием.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Польза. В исследовании NefIgArd 364 взрослых пациента с IgA-H, рСКФ 35-90 мл/мин/1,73 м^2 и персистирующей протеинурией (отношение белка к креатинину в моче [ОБК] ≥0,8 г/г [80 мг/ммоль] или протеинурия ≥1 г/сут) на фоне оптимальной по мнению врача терапии иРАС, были рандомизированы (1:1) для получения 16 мг/сут нефекона или плацебо в течение 9 месяцев с последующим 15-месячным периодом наблюдения после отмены исследуемого препарата. Девятимесячный курс нефекона на фоне продолжающейся терапии иРАС привёл к снижению протеинурии к 9 месяцу на 27% по сравнению с плацебо [27]. Это согласуется со снижением протеинурии, наблюдавшимся в исследовании фазы 2b «Будесонид с таргетным высвобождением против плацебо у пациентов с IgA нефропатией» (NEFIGAN) [28]. В исследовании NefIgArd, проводившемся в течение 2 лет, 9-месячный курс нефекона привел к статистически значимому преимуществу в отношении функции почек в группе лечения по сравнению с плацебо (разность средних: 5,05 мл/мин/1,73 м^2, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,24-7,38 мл/мин/1,73 м^2; P<0,0001), при этом средневзвешенное по времени изменение рСКФ составило -2,47 мл/мин/1,73 м^2 (95% ДИ: -3,88; -1,02 мл/мин/1,73 м^2) в группе нефекона по сравнению с -7,52 мл/мин/1,73 м^2 (95% ДИ: -8,83; -6,18 мл/мин/1,73 м^2) в группе плацебо [24]. Спустя 2 года изменение рСКФ от исходного уровня составило -6,11 мл/мин/1,73 м^2 (95% ДИ: -8,04; -4,11 мл/мин/1,73 м^2) в группе нефекона по сравнению с -12,00 мл/мин/1,73 м^2 (95% ДИ: -13,76; -10,15 мл/мин/1,73 м^2) в группе плацебо. Эти изменения соответствовали разности в общих темпах снижения рСКФ за 2 года в 2,95 мл/мин/1,73 м^2 в год (95% ДИ: 1,67-4,58 мл/мин/1,73 м^2 в год; P<0,0001) в пользу нефекона. Время от рандомизации до подтвержденного снижения рСКФ на 30% или развития почечной недостаточности было статистически значимо дольше в группе нефекона по сравнению с плацебо (отношение рисков [ОР]: 0,45; 95% ДИ: 0,26-0,75; P=0,0014); подтвержденное событие интереса произошло у 12% пациентов в группе нефекона и у 21% пациентов в группе плацебо.

Вред. В течение 9-месячного периода лечения серьёзные нежелательные явления (СНЯ), связанные с лечением, были зарегистрированы у 10% пациентов в группе нефекона и у 5% пациентов

в группе плацебо. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными явлениями вызванными лечением (НЯВЛ), при терапии нефеконом были периферические отёки (17% против 4%), артериальная гипертензия (12% против 3%), судороги мышц (12% против 4%), акне (11% против 1%) и головная боль (10% против 8%). Прекращение терапии вследствие НЯВЛ произошло у 9% пациентов в группе нефекона и у 2% пациентов в группе плацебо. В течение 15-месячного периода наблюдения частота НЯВЛ и вызванных лечением СНЯ не различались между группами; частота наиболее распространенных НЯВЛ также была одинаковой в обеих группах лечения. У четырёх участников, исходно имевших предиабет и получавших нефекон, в течение 9-месячного периода лечения развился манифестный диабет [24].

Качество доказательств. Доказательства среднего качества подтверждают пользу лечения пациентов с IgA-H нефеконом при его использовании вместе с оптимизированной по мнению врача, максимально переносимой терапией иРАС (Дополнительная таблица S4). В двух исследованиях – NEFIGAN и NefIgArd – нефекон сравнивали с плацебо в течение 9 месяцев, на протяжении которых все пациенты получали оптимизированную по мнению врача, максимально переносимую терапию иРАС [24, 28]. Эти исследования продемонстрировали согласованные результаты в общей сложности у 480 пациентов. В обоих исследованиях получены высокого качества доказательства того, что лечение нефеконом в течение 9 месяцев замедляет снижение рСКФ (разность средних: 5,4 мл/мин/1,73 м^2) и оказывает существенное влияние на снижение протеинурии (разность средних: 29%). В одном из исследований в дополнение к снижению протеинурии получены доказательства умеренного качества в отношении предотвращения снижения рСКФ, включая предотвращение развития почечной недостаточности или снижения рСКФ на ≥30% [28].

Из-за малого числа событий и, следовательно, невысокой точности оценки, имеются низкого качества доказательства того, что нефекон может незначительно влиять или вообще не влиять на риск тяжёлых инфекций или инфекций верхних дыхательных путей.

Ценности и предпочтения. Рабочая группа сочла, что большинство пациентов высоко оценит лечение, снижающее протеинурию, замедляющее потерю функции почек, и, как правило, хорошо переносится. Тем не менее, до начала приема нефекона медицинским работникам следует информировать пациентов о потенциальных нежелательных явлениях, связанных с системной абсорбцией будесонида.

Использование ресурсов и затраты. На момент написания этих Рекомендаций нефекон был одобрен к применению лишь в ограниченном числе стран с высокой распространенностью IgA-H. Более того, стоимость нефекона такова, что его широкое использование в условиях ограниченных ресурсов маловероятно, и поэтому глобальное внедрение данной рекомендации, вероятно, будет крайне неоднородным. Другие, менее дорогостоящие формы будесонида не изучались в соответствии со строгими стандартами РКИ и поэтому не могут быть рекомендованы для лечения IgA-H.

Соображения, касающиеся внедрения. Лечение нефеконом не требует специального мониторинга, однако ввиду потенциальной частичной системной абсорбции будесонида, медицинским работникам следует знать о возможности развития нежелательных явлений, связанных с системным действием глюкокортикоидов. Как правило, это легкие нежелательные явления и они полностью обратимы после отмены нефекона. У лиц с предиабетом может ухудшаться контроль гликемии, поэтому целесообразен более интенсивный мониторинг уровня глюкозы в крови во время лечения нефеконом. Следует исключить латентные инфекции, например, вирусный гепатит и туберкулёз. После прекращения лечения нефеконом наблюдались увеличение протеинурии и снижение рСКФ. Варианты лечения включают повторный 9-месячный курс или поддерживающий прием нефекона в низкой дозе, однако данные о продленном применении нефекона на сегодняшний день отсутствуют. В качестве альтернативы пациентам можно предложить другой препарат для лечения IgA-H или участие в клиническом исследовании.

Обоснование

Существует обширная доказательная база, подтверждающая патогенетическую связь между лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми оболочками, в особенности слизистой кишечника, и продукцией патогенных форм IgA и образованием иммунных комплексов при IgA-H [29].

В клинических исследованиях NEFIGAN и NefIgArd было показано, что 9-месячный курс нефекона в дополнение к иРАС приводит к значительному снижению протеинурии, а исследование NefIgArd продемонстрировало, что это снижение протеинурии ассоциировано с положительным эффектом в отношении рСКФ через 2 года. В работе, изучавшей изменение биомаркеров в рамках исследования NEFIGAN, было показано, что прием нефекона в дозе 16 мг/сут приводит к значительному снижению уровня патогенных форм IgA (измеряли содержание гд-IgA1) и IgA-ИК, а также к изменению паттерна сывороточных цитокинов, хемокинов и маркеров активации лимфоцитов, что согласуется с воздействием на иммунную систему кишечника, участвующую в продукции IgA [30].

Благоприятный эффект в отношении патогенных форм IgA и IgA-ИК, экскреции белка с мочой

и скорости снижения рСКФ означает, что нефекон может модулировать ранние этапы патогенеза IgA-H. Кроме того, нежелательные явления при приеме нефекона в исследовании NefIgArd были в основном легкими и обратимыми, что согласуется с частичной системной абсорбцией будесонида. Остается неясным вклад этой системной абсорбции в модуляцию IgA-H, включая потенциальное системное противовоспалительное действие. Рабочая группа полагает, что потенциальное воздействие нефекона на ранние этапы иммунопатогенеза IgA-H служит достаточным основанием для рассмотрения вопроса о его применении у большинства пациентов с IgA-H, имеющих риск прогрессирующей потери функции почек. Воздействие на иммунопатогенез заболевания является целью ведения всех иммуноопосредованных гломерулярных болезней, включая IgA-H.

Увеличение протеинурии и снижение рСКФ, наблюдавшиеся в исследовании NefIgArd после отмены нефекона, позволяют предположить, что IgA-H, как и большинство других иммуноопосредованных гломерулярных болезней, вероятно, требует более длительной иммуномодуляции. Остается неясным, означает ли это необходимость повторных курсов лечения тем или иным препаратом или поддерживающей терапии, которая часто применяется при других гломерулярных болезнях.

Рекомендация 1.4.3.2: При отсутствии доступа к нефекону мы предлагаем проводить лечение пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек с применением системных глюкокортикоидов в ограниченных дозах в сочетании с антимикробной профилактикой *(2B)*.

Практический совет 1.4.3.2: Схема применения системных глюкокортикоидов в ограниченной дозе:

- **Метилпреднизолон (или эквивалент) в дозе 0,4 мг/кг/сут (максимум 32 мг/сут) в течение 2 месяцев с последующим снижением дозы на 4 мг/сут каждый месяц, общая продолжительность лечения 6-9 месяцев.**
- **Конверсия дозы метилпреднизолона в часто используемые формы системных глюкокортикоидов осуществляется следующим образом: 1 мг метилпреднизолона эквивалентен 1,25 мг преднизона или преднизолона.**
- **Лечение системными глюкокортикоидами должно включать антимикробную профилактику против *Pneumocystis jirovecii* и противовирусную профилактику у носителей вируса гепатита В, а также гастропротективную терапию и профилактику остеопороза в соответствии с национальными рекомендациями.**

Практический совет 1.4.3.3: Факторы, повышающие риск токсичности системных глюкокортикоидов:

- **рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2**
- **Сахарный диабет и предиабет**
- **Ожирение**
- **Латентные инфекции (например, вирусные гепатиты и туберкулез)**
- **Язвенная болезнь в стадии обострения**
- **Неконтролируемые психические заболевания**
- **Остеопороз**
- **Катаракта**

Крупнейшим доступным РКИ системных глюкокортикоидов является исследование TESTING (Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире). Все 503 участника этого исследования были пациентами с высоким риском прогрессирования заболевания. На момент рандомизации средний уровень протеинурии на фоне оптимизированной поддерживающей терапии у пациентов составлял 2,46 г/сут, средняя рСКФ – 61,5 мл/мин/1,73 м^2; 95% из них имели азиатское происхождение. Применение полной дозы метилпреднизолона в соответствии с первоначальным протоколом исследования TESTING было связано с неприемлемым риском нежелательных явлений, особенно инфекций. Исследование пришлось приостановить, в оставшейся части исследования применялась более низкая доза метилпреднизолона в сочетании с антимикробной профилактикой. Около половины участников исследования получали стандартную полную дозу; среди остальных пациентов большинство получили ограниченную дозу. Применение сниженной дозы метилпреднизолона было связано со значительно меньшей, по сравнению с плацебо, частотой следующих событий: снижения рСКФ на 40%, почечной недостаточности или смерти от заболевания почек. Частота СНЯ, включая меньшую частоту инфекций, требующих госпитализации, при применении ограниченной дозы метилпреднизолона в сочетании с антимикробной профилактикой была ниже, чем при применении полной дозы, однако 1 пациент умер от инфекционных осложнений.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. *Польза.* В группе участников исследования TESTING, получавших метилпреднизолон в ограниченной дозе, было отмечено значительное снижение частоты достижения комбинированной первичной конечной точки (снижение рСКФ на 40%, почечная недостаточность или смерть от заболевания почек) по сравнению с получавшими плацебо (7/121 событий против 22/120 событий; HR: 0,24; 95% ДИ: 0,10-0,58; *P*=0,002) [31]. В целом среднегодовой темп снижения рСКФ составил -0,7 мл/мин/1,73 м^2 в год в группе ограниченной дозы метилпреднизолона и -3,0 мл/мин/1,73 м^2 в год в группе плацебо (разность средних: 2,3 мл/мин/1,73 м^2 в год; 95% ДИ: 0,0-4,6 мл/мин/1,73 м^2 в год; *P*=0,05). Средняя межгрупповая

разница в общей скорости снижения рСКФ за 3 года, рассчитанная с использованием линейной сплайн-модели, составила 2,9 мл/мин/1,73 м^2 в год (95% ДИ: 0,6-5,2 мл/мин/1,73 м^2 в год; *P*=0,01). Средняя разница в снижении протеинурии и рСКФ от исходного уровня между двумя группами через 12 месяцев составила -1,15 г/сут и 7,9 мл/мин/1,73 м^2 (*P*<0,001), соответственно. Положительный эффект в отношении протеинурии и рСКФ нивелировался со временем после отмены метилпреднизолона. Эти данные расходятся с отсутствием пользы от системных глюкокортикоидов (метипреднизолон в/в в дозе 1 г/сут в течение 3 дней в начале 1, 3 и 5 месяцев и преднизолон перорально в дозе 0,5 мг/кг/48 ч в остальные дни) в исследовании STOP-IgAN (Поддерживающая против иммуносупрессивной терапии для лечения прогрессирующей IgA нефропатии) в отношении времени до первого достижения той же комбинированной конечной точки, что и в исследовании TESTING, при медиане наблюдения 7,4 года (межквартильный диапазон: 5,7-8,3 года) [32, 33]. Два других небольших исследования, опубликованных в 2009 г., включали в общей сложности 160 пациентов, в обоих оценивалась терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с преднизоном или без него [34, 35]. В каждом из этих исследований было обнаружено, что у лиц, получавших преднизон, риск прогрессирования заболевания был ниже.

Вред. Протокол исследования TESTING был пересмотрен, когда стало очевидно, что применение более высокой дозы метилпреднизолона (0,6-0,8 мг/кг/сут в течение 2 месяцев, максимум 48 мг/сут, со снижением на 8 мг/сут каждый месяц до достижения общей продолжительности лечения 6-8 месяцев) связано с неприемлемым риском вреда [36]. Количество пациентов, имевших хотя бы одно СНЯ, было больше в группе метилпреднизолона по сравнению с плацебо (11% против 3%), главным образом из-за большего числа госпитализаций (10% против 3%) и серьезных инфекций (7% против 1%) [36]. Увеличение доли пациентов, имевших хотя бы одно СНЯ, происходило преимущественно за счет группы с полной дозой метилпреднизолона (16% против 3% в группе плацебо), нежели группы с ограниченной дозой (5% против 3% в группе плацебо). Четыре случая СНЯ закончились летальным исходом; все они наблюдались в группе метилпреднизолона (1,6%) и были связаны с инфекционными осложнениями, в том числе три СНЯ в группе полной дозы (2,2%), и одно – в группе ограниченной дозы (0,8%). За 3 года исследования STOP-IgAN у большего числа пациентов в группе системных глюкокортикоидов по сравнению с группой поддерживающей терапии наблюдались тяжелые инфекции, нарушение толерантности к глюкозе и увеличение веса >5 кг в первый год лечения [32, 37].

Качество доказательств. Доказательства среднего качества подтверждают пользу терапии системными глюкокортикоидами, хотя качество доказательств в отношении риска инфекций оценивается как низкое (Дополнительная Таблица S6 [31-37]). Различные схемы назначения системных глюкокортикоидов у пациентов с IgA-H оценивались в четырех исследованиях (за исключением исследований нефекона) [33-37]. Крупнейшее из них, исследование TESTING (n=503), было проведено в основном на китайской популяции (75% пациентов, плюс еще 19% пациентов из Южной и Юго-Восточной Азии), тогда как ранние исследования проводились в более расово разнообразных популяциях. В целом на основании этих исследований получены доказательства среднего качества в пользу того, что терапия системными глюкокортикоидами снижает риск развития почечной недостаточности (отношение рисков, ОР: 0,42; 95% ДИ: 0,17-1,03; 4 исследования), снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на ≥50% (ОР: 0,62; 95% ДИ: 0,45-0,84; исследование TESTING) и удвоения уровня сывороточного креатинина (ОР: 0,22; 95% ДИ: 0,07-0,76; 2 исследования), наряду с доказательствами высокого качества в пользу того, что системные глюкокортикоиды в сочетании с поддерживающей терапией замедляют ежегодное снижение СКФ (разность средних: 5,4 мл/мин/1,73 м^2 в год; 95% ДИ: 2,3-8,6 мл/мин/1,73 м^2 в год; 2 исследования). Ввиду малого числа событий и связанной с этим низкой точности оценок, качество доказательств в отношении влияния системных глюкокортикоидов на общую смертность (при среднем периоде наблюдения около 2,5 лет) оценивается как очень низкое. Существуют доказательства низкого качества в отношении того, что системные глюкокортикоиды могут увеличивать частоту полных ремиссий (ОР: 1,78; 95% ДИ: 1,09-2,89; с серьезной несогласованностью между 4 исследованиями). Доказательства в отношении влияния глюкокортикоидов (в ограниченной дозе) на риск инфекций, согласно исследованию TESTING, также характеризуются низкой степенью качества (ОР: 2,31; 95% ДИ: 0,61-8,74).

Ценности и предпочтения. Рабочая Группа сочла, что большинство пациентов высоко оценит лечение, которое снижает протеинурию, замедляет потерю функции почек и в целом хорошо переносится. Рекомендуемая схема ограниченных доз системных глюкокортикоидов в сочетании с соответствующей антимикробной профилактикой позволила снизить частоту инфекций и госпитализаций по сравнению с более высокими дозами в исследовании TESTING; тем не менее, несмотря на эти меры, был зарегистрирован один летальный исход, связанный с инфекцией. Рабочая Группа обращает внимание на то, что в исследовании TESTING не наблюдалось характерных для системных глюкокортикоидов метаболических, косметических и нейропси-

хиатрических осложнений, однако они отмечены в других исследованиях применения системных глюкокортикоидов при IgA-H [32, 37, 38]. По мнению Рабочей Группы, эти хорошо известные побочные эффекты могут обуславливать выбор пациентами других методов лечения, отличных от применения системных глюкокортикоидов, при их наличии и доступности. Медицинским работникам следует подробно обсуждать риски и преимущества системных глюкокортикоидов, принимая во внимание индивидуальные особенности пациента, которые могут повышать риск токсичности (см. Практический совет 1.4.3.3). Также необходимо информировать пациентов о том, что для поддержания ремиссии заболевания вероятно потребуются повторные курсы системных глюкокортикоидов, поскольку в исследовании TESTING после отмены метилпреднизолона наблюдалось увеличение протеинурии и снижение рСКФ.

Использование ресурсов и затраты. Системные глюкокортикоиды включены в Примерный перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (2019 [39]) и, как правило, широко доступны и недороги во всех странах с высокой распространенностью IgA-H. Вследствие этого их использование вероятнее в условиях ограниченных ресурсов, где зачастую ограничен доступ к недавно одобренным методам лечения.

Соображения, касающиеся внедрения. Медицинские работники должны проводить индивидуальную оценку риска прогрессирования заболевания и риска токсичности, связанной с лечением системными глюкокортикоидами. Медицинские работники могут принять решение не рассматривать системные глюкокортикоиды в качестве варианта лечения для пациентов с определенными клиническими характеристиками, которые подвергают их более высокому риску токсичности, связанной с лечением (см. Практический совет 1.4.3.3), особенно если есть другие легкодоступные варианты. Медицинские работники должны учитывать, что, как и в ситуации с нефеконом, в исследовании TESTING наблюдалось увеличение протеинурии и снижение рСКФ после отмены метилпреднизолона. Это позволяет предположить, что IgA-H, как и большинство других иммуноопосредованных гломерулярных болезней, вероятно требует более длительной иммуномодуляции. Остается неясным, означает ли это в случае IgA-H необходимость повторных курсов лечения тем или иным препаратом или поддерживающей терапии, которая применяется при других гломерулярных болезнях. Повторные курсы системных глюкокортикоидов, даже в ограниченной дозе, использовавшейся в исследовании TESTING, помимо острых метаболических, косметических и нейропсихиатрических побочных эффектов, подвергают пациентов риску отдаленных осложнений, связанных с воздействием системных стероидов, таких как заболевания костей и метаболический синдром.

Обоснование

Первоначальная серия небольших плацебо-контролируемых РКИ подтвердила большее снижение протеинурии при применении системных глюкокортикоидов по сравнению с поддерживающей терапией, с унифицированным применением иРАС или без него [40-42]. Однако достоверность оценок эффективности и токсичности в этих исследованиях низка из-за малого размера выборки. Исследование STOP-IgAN, в которое включали лиц европейского происхождения, не смогло продемонстрировать пользу системных глюкокортикоидов (или комбинированной иммуносупрессии) в отношении конечных точек по СКФ [32, 33], в то время как более крупное исследование TESTING, проведенное на почти исключительно азиатской популяции, показало значительное снижение частоты достижения комбинированной первичной почечной конечной точки (снижение рСКФ на 40%, почечная недостаточность или смерть от заболевания почек) при применении метилпреднизолона [31]. Исходные характеристики пациентов, включенных в эти два исследования, различаются (см. Таблицу 2), что может объяснять различия как в темпах снижения рСКФ от исходного уровня, зарегистрированных в ходе исследований, так и в полученных показателях эффективности системных глюкокортикоидов.

Ряд факторов повлиял на решение Рабочей Группы рекомендовать нефекон в качестве препарата первой линии для лечения IgA-H, несмотря на то, что результаты исследования TESTING продемонстрировали убедительную краткосрочную пользу системных глюкокортикоидов при IgA-H. Значимым ограничением стало отсутствие популяционного разнообразия в исследовании TESTING, а также расхождение его результатов с данными других исследований эффективности системных глюкокортикоидов при IgA-H. Кроме того, хотя системные глюкокортикоиды, бесспорно, относятся к эффективным противовоспалительным средствам, их способность модулировать ранние этапы иммунопатогенеза IgA-H остается неподтверждённой. Рабочая Группа полагает, что снижение уровней патогенных форм IgA и IgA-ИК является желаемой целью терапии IgA-H. И, наконец, было принято во внимание, что хорошо известные многочисленные острые и хронические побочные эффекты системных глюкокортикоидов являются тем, чего большинство пациентов, вероятно, предпочли бы избежать при наличии такой возможности.

Вместе с тем Рабочая Группа признает, что во многих регионах мира системные глюкокортикоиды могут оставаться единственным доступным для большинства пациентов методом лечения.

Практический совет 1.4.3.4: другие изученные методы фармакотерапии IgA-H:

- **Эффективность ряда препаратов изучалась, как правило, в небольших исследованиях с ограниченными выборками, и убедительных доказательств их пользы при IgA-H получено не было (Рисунок 4).**

Препараты	Предложения по использованию	Примечания
Антиагреганты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Антикоагулянты	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Азатиоприн	Не рекомендуется	Нет доказательств эффективности ни в качестве монотерапии, ни в комбинации с глюкокортикоидами
Циклофосфамид	Не рекомендуется	За исключением быстропрогрессирующей IgA-H
Ингибиторы кальциневрина	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Ритуксимаб	Не рекомендуется	Нет документированных доказательств эффективности
Рыбий жир	Не рекомендуется	Пациентам, желающим принимать рыбий жир, следует рекомендовать дозу и форму препарата, которые применялись в опубликованных клинических исследованиях, продемонстрировавших его эффективность.
Микофенолата мофетил (ММФ)	**Китайские пациенты** У тех, у кого рассматривается применение глюкокортикоидов,ММФ может использоваться в качестве стероид-сберегающего средства	В Китае было проведено три РКИ: первое из Гонконга (n=40, eGFR ~51 мл/мин/1,73 м^2) показало значительное снижение средневременной протеинурии после добавления ММФ (1,5–2,0 г/сут в течение 6 месяцев) к СМП у пациентов с протеинурией >1 г/сут. [1] Шестилетнее наблюдение показало меньший уклон снижения рСКФ и более низкую вероятность развития почечной недостаточности у пациентов, получавших ММФ. [2] Второе исследование, проведенное в провинции Цзянсу (n=176, рСКФ >90 мл/мин/1,73 м^2), показало, что ММФ в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов (0,4-0,6 мг/кг/сут преднизона) в течение 6 месяцев не уступает стандартным дозам глюкокортикоидов (0,8-1,0 мг/кг/сут) для лечения IgA-H с пролиферативными гистологическими поражениями (поражения E или C с некрозом или без него) при биопсии почки и протеинурией >1,0 г/сут. [3] В группе комбинированной терапии было значительно меньше побочных эффектов, связанных с глюкокортикоидами. Третье исследование из Гуандуна (n=170, рСКФ 50 мл/мин/1,73 м^2) показало, что ММФ (первоначально 1,5 г/сут в течение 12 месяцев, затем 0,75-1,0 г/сут в течение не менее 6 месяцев) и СМП снижали частоту первичного комбинированного исхода (удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность или смерть по почечной или сердечно-сосудистой причине, aHR 0,23; 95% ДИ, 0,09-0,63) и прогрессирования ХБП (aHR 0,23; 95% ДИ, 0,1-0,57) по сравнению с монотерапией СМП. [4] МФМ хорошо переносился во всех 3 испытаниях.
	Пациенты не-китайского происхождения Недостаточно данных в поддержку использования ММФ	В трех небольших РКИ по применению ММФ у пациентов не-китайского происхождения не было получено доказательств эффективности монотерапии ММФ: эти исследования были проведены в Бельгии (n = 34, клиренс инулина ~71 мл/мин/1,73 м^2), [5] Нью-Йорке (n=32, рСКФ ~39 мл/мин/1,73 м^2 и присутствие гломерулосклероза или тубулоинтерстициальной атрофии и фиброза в биоптате почки, отражающих уже сравнительно продвинутую ХБП)[6] и США/Канаде (n=44, рСКФ >90 мл/мин/1,73 м^2, ММФ по сравнению с омега-3 жирными кислотами). [7]
Гидроксихлорохин	**Китайские пациенты** У пациентов с сохраняющимся высоким риском прогрессирования несмотря на оптимальную поддерживающую терапию	В небольшом краткосрочном РКИ, проведенном в Китае, гидроксихлорохин применяли у пациентов с протеинурией 0,75-3,5 г/сутки на фоне оптимизированной терапии иАПФ/БРА, к 6 месяцам протеинурия снижалась на 48% в группе лечения по сравнению с 10% в группе плацебо. [8]
	Пациенты не-китайского происхождения Недостаточно данных в поддержку использования в этой популяции	Применение гидроксихлорохина у пациентов не-китайского происхождения не исследовалось.

Рисунок 4 | Другие изученные методы фармакотерапии иммуноглобулин при IgA нефропатии (IgA-H). [1]Tang и др. [43], [2]Tang и др. [44], [3]Hou и др. [38], [4]Hou и др. [45], [5]Maes и др. [46], [6]Frisch и др. [47], [7]Hogg и др. [48], [8]Liu и др. [49]. БРА, блокатор рецепторов ангиотензина II; ДИ, доверительный интервал; иАПФ, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; РКИ, рандомизированное контролируемое исследование; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СМП, стандарт медицинской помощи; ХБП, хроническая болезнь почек; aHR, скорректированный коэффициент риска.

Практический совет 1.4.3.5: тонзиллэктомия при IgA-H:

- **Согласно многочисленным, преимущественно ретроспективным, японским исследованиям, тонзиллэктомия сама по себе или в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами может увеличивать почечную выживаемость и повышать вероятность достижения частичной или полной ремиссии гематурии и протеинурии (Дополнительная Таблица S5 [50-54]) [40, 50-52, 54, 55].**
- **Японское общество нефрологов рекомендует тонзиллэктомию как саму по себе, так и в сочетании с пульс-терапией глюкокортикоидами для лечения пациентов с IgA-H.**
- **Тонзиллэктомию не следует применять для лечения IgA-H у пациентов не-японского происхождения.**

1.4.4 Коррекция последствий вызванной IgA-H потери нефронов

Прогрессирующая и значительная потеря нефронов вне зависимости от вызвавшей ее причины запускает и поддерживает в сохранившихся нефронах каскад реакций, которые изначально носят адаптивный, а впоследствии – дезадаптивный характер, что ускоряет дальнейшую гибель нефронов [56]. Кроме того, протеинурия, возникающая вследствие повреждения клубочков, ускоряет потерю нефронов за счет прямой активации и последующего повреждения клеток канальцевого эпителия, что способствует развитию тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [57]. Эти процессы усугубляют повышенный риск системной артериальной гипертензии, и в совокупности указанные механизмы обусловливают существенное возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний [58].

Практический совет 1.4.4.1: рекомендации по модификации образа жизни и целевым уровням артериального давления для всех пациентов с IgA-H приведены в Практическом совете 1.4.2.2.

Рекомендация 1.4.4.1: всем пациентам с IgA-H следует назначать оптимизированную максимально переносимую дозу ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецептора ангиотензина II (БРА) *(1B)*.

Практический совет 1.4.4.2: Факторы, которые следует учитывать перед назначением иАПФ или БРА:

- **Всем пациентам с IgA-H следует назначать иАПФ или БРА в максимально переносимой дозе при отсутствии противопоказаний, таких как низкое артериальное давление, двусторонний стеноз почечных артерий или гиперкалиемия (особенно на поздних стадиях ХБП).**
- **Поскольку иАПФ и БРА не воздействуют на специфические для IgA-H механизмы потери нефронов, их применение не должно препятствовать одновременному назначению терапии, направленной на эти механизмы или на воспалительный процесс в клубочках, как указано в разделе 1.4.3, у пациентов, которым эта терапия, вероятно, принесет пользу.**

Данная рекомендация основана на обширной доказательной базе, полученной для протеинурической ХБП и свидетельствующей о том, что терапия иРАС снижает риск прогрессирования до почечной недостаточности. Данные, полученные непосредственно для IgA-H, хотя и не столь обширны, но согласуются с этими наблюдениями. По мнению Рабочей Группы, рекомендация уровня 1 оправдана, так как эффективность иРАС последовательно продемонстрирована для различных заболеваний почек, при этом профиль безопасности препаратов данной группы характеризуется низким риском вреда, а основания для иного подхода именно при IgA-H отсутствуют.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. *Польза.* Эпидемиологические исследования крупных когорт пациентов с IgA-H в Северной Америке, Азии и Европе неизменно определяют стойкое увеличение протеинурии как независимый фактор риска прогрессирования заболевания [17-19]. Согласно ретроспективным данным из крупных регистров, у пациентов с IgA-H, получавших иАПФ, ежегодная скорость снижения функции почек была ниже, чем у таких же пациентов, не получавших иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [17]. Антипротеинурический эффект БРА у пациентов с нормальным артериальным давлением и протеинурией был оценен в мета-анализе восьми исследований с участием 866 пациентов с ХБП. По сравнению с контрольной группой, применение БРА было связано со значительным снижением экскреции белка с мочой как у пациентов с диабетом и умеренно повышенной альбуминурией, так и у пациентов без диабета с нефропатией и явной протеинурией. Этот эффект неизменно воспроизводился как в западных, так и в азиатских популяциях [59]. Во включенном в мета-анализ небольшом исследовании 32 пациента с IgA-H в возрасте 18-54 лет, с нормальным артериальным давлением, протеинурией 1-3 г/сут и нормальной функцией почек (клиренс креатинина >80 мл/мин) были рандомизированы в четыре группы лечения: верапамил 120 мг/сут, трандолаприл 2 мг/сут, кандесартан 8 мг/сут и плацебо [60]. Антипротеинурический ответ в группах трандолаприла и кандесартана был сходным (-38% и -40% соответственно) и значительно превышал таковой в группе верапамила (P<0,01). В РКИ с участием

44 пациентов с IgA-H была продемонстрирована польза иАПФ (эналаприла) в отношении замедления прогрессирования заболевания почек (лучшая почечная выживаемость и снижение протеинурии) по сравнению с эквивалентным контролем артериального давления с помощью альтернативных антигипертензивных препаратов (нифедипин, амлодипин, атенолол, диуретики и доксазозин) [17]. В РКИ с участием 109 азиатских пациентов с IgA-H было показано большее снижение протеинурии и меньшая степень ухудшения функции почек на фоне приема БРА (валсартан) по сравнению с плацебо [61]. В мета-анализе индивидуальных данных 830 пациентов из 11 РКИ было установлено, что снижение протеинурии при IgA-H связано с меньшим риском удвоения уровня сывороточного креатинина, наступления почечной недостаточности или смерти, причем этот эффект был неизменным во всех исследованиях и не зависел от наличия или отсутствия артериальной гипертензии [20]. Снижение протеинурии также уменьшает сердечно-сосудистый риск в общей популяции пациентов с ХБП [62, 63].

Вред. Нет доказательств того, что профиль безопасности иРАС (например, частота развития ангионевротического отека, ортостатической гипотензии или нежелательных лекарственных реакций) у пациентов с IgA-H отличается от такового у пациентов с другими формами ХБП; более того, имеются данные, свидетельствующие об их сходстве. Пациентам с исходно нормальным артериальным давлением иРАС следует назначать с осторожностью, возможный подход изложен в разделе «Соображения, касающиеся внедрения».

Качество доказательств. Доказательства среднего качества подтверждают, что снижение протеинурии на фоне терапии иРАС замедляет прогрессирование ХБП у пациентов с IgA-H. Для общей популяции пациентов с ХБП имеются доказательства высокого качества, подтверждающие пользу снижения протеинурии для замедления прогрессирования болезни почек [81]. Рабочая Группа не видит априорных оснований полагать, что этот обширный массив доказательств неприменим к пациентам с IgA-H. Ограниченные данные, специфичные для пациентов с IgA-H, предоставляют доказательства низкого качества в отношении клинических эффектов иРАС и доказательства низкого или среднего качества в отношении улучшения промежуточных результатов (Дополнительная Таблица S7). В одном исследовании с малым числом событий, обусловившим низкую точность оценок, получены доказательства низкого качества в отношении отсутствия влияния иРАС на риск развития почечной недостаточности или удвоения уровня сывороточного креатинина (ОР: 0,25; 95% ДИ: 0,03-2,21) [61]. Еще в одном небольшом исследовании получены доказательства низкого качества (также ввиду низкой точности) отсутствия влияния иРАС на частоту достижения полной ремиссии протеинурии (ОР: 5,29; 95% ДИ: 0,27-102,49) [64]. Вместе с тем три исследования предоставили доказательства среднего качества в отношении того, что иРАС приводят к снижению протеинурии (разность средних: –0,73 г/сут; 95% ДИ: от -1,06 до -0,39 г/сут), и доказательства низкого качества (с низкой точностью) того, что иРАС могут способствовать поддержанию клиренса креатинина (разность средних: 7,0 мл/мин; 95% ДИ: от 0,6 до 14,5 мл/мин) [60, 61, 64].

Ценности и предпочтения. По мнению Рабочей Группы, большинство пациентов выше оценит потенциальные преимущества антипротеинурической терапии, нежели связанные с лечением возможные риски. Вместе с тем более молодые пациенты с исходно низким или нормальным артериальным давлением могут ниже оценить ожидаемую пользу иРАС ввиду опасений развития ортостатической гипотензии.

Использование ресурсов и затраты. Согласно данным Глобальной обсерватории здравоохранения ВОЗ, иАПФ широко, хотя и не равномерно, доступны в регионах с высокой распространенностью IgA-H [65]. Вместе с тем важно отметить, что в некоторых странах назначение иРАС нормотензивным пациентам с протеинурией хотя и является широко распространенной практикой, не всегда покрывается страховыми компаниями.

Соображения, касающиеся внедрения. При назначении иРАС пациентам с нормальным артериальным давлением крайне важно начинать терапию с низких доз и повышать их под контролем, стремясь к достижению максимально переносимой дозы иАПФ или БРА. Это необходимо для достижения максимального антипротеинурического эффекта при минимизации побочных эффектов, в первую очередь ортостатической гипотензии. Максимально переносимая доза зачастую оказывается ниже рекомендованной максимальной дозы. Данные РКИ об эффективности или безопасности двойной блокады РАС с использованием комбинации иАПФ и БРА при IgA-H отсутствуют. Анализ *post hoc* исследования STOP-IgAN не выявил дополнительных преимуществ двойной блокады [66].

Обоснование

Основная масса проанализированных доказательств свидетельствует о том, что применение иРАС для контроля артериального давления и протеинурии у пациентов с протеинурической ХБП обеспечивает преимущества в отношении долгосрочной почечной выживаемости [67-75]. Хотя исследований, проведенных именно на пациентах с IgA-H, меньше, в целом они подтверждают ценность применения иРАС при IgA-H. В двух исследованиях не обнаружена польза иРАС у пациентов с IgA-H в отношении развития почечной недостаточности, удвоения уровня креа-

тинина сыворотки или полной ремиссии, при этом доказательства характеризуются низким качеством [61, 64]. Однако эти же два исследования, наряду с еще одним исследованием [60], предоставляют доказательства среднего качества того, что иРАС приводят к снижению протеинурии у пациентов с IgA-H. Также важным соображением для применения иРАС у пациентов с IgA-H, которым может рассматриваться назначение новых препаратов, является то, что во всех исследованиях IgA-H новые препараты назначались в дополнение к базисной терапии иРАС. Остается открытым важный вопрос, нуждаются ли новые препараты в обязательной комбинации с иРАС, учитывая, что в настоящее время именно их сочетание служит основой для одобрения регулирующими органами.

Рекомендация 1.4.4.2: мы предлагаем назначать спарсентан пациентам с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек *(2B)*.

Практический совет 1.4.4.3: Факторы, которые следует учитывать перед назначением спарсентана пациентам с IgA-H

- **Спарсентан является двойным антагонистом рецепторов эндотелина и рецептора ангиотензина II (ДАРЭРА) и не должен назначаться одновременно с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (иРАС), поскольку спарсентан уже сочетает в одной молекуле иРАС и антагонист эндотелиновых рецепторов.**
- **Регистрационный статус спарсентана, зарегистрированные показания и доступность различаются в разных странах.**

Данная рекомендация основана на результатах единственного глобального рандомизированного двойного слепого исследования с активным контролем, включавшего 406 пациентов с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек на фоне подтвержденной врачом оптимизированной терапии иРАС в максимально переносимой дозе. В исследовании сравнивали влияние спарсентана в дозе 400 мг и ирбесартана в дозе 300 мг на протеинурию и темп снижения рСКФ в течение 2 лет. На основании достижения первичной конечной точки – снижения протеинурии через 9 месяцев лечения спарсентаном по сравнению с ирбесартаном – спарсентан получил ускоренное одобрение FDA (США) в 2023 г. и условное регистрационное удостоверение EMA (Европа) в 2024 г. Результаты полного двухлетнего периода наблюдения подтвердили, что терапия спарсентаном приводит к замедлению темпа снижения рСКФ по сравнению с ирбесартаном.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Польза. В исследование PROTECT (Исследование эффективности и безопасности спарсентана при лечении пациентов с IgA нефропатией) [26, 76] было включено 406 пациентов (Таблица 2) с гистологически подтвержденной первичной IgA-H, протеинурией ≥1,0 г/сут на фоне подтвержденной врачом оптимизированной терапии иРАС в максимально переносимой дозе (все участники должны были получать как минимум половину от максимальной дозы иРАС) не менее 12 недель, исходной рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м^2 и контролируемым артериальным давлением [26, 76]. Дизайн исследования предусматривал оценку эффективности и безопасности спарсентана в дозе 400 мг один раз в сутки по сравнению с ирбесартаном в дозе 300 мг один раз в сутки для подтверждения гипотезы о том, что спарсентан приводит к большему снижению протеинурии и риска прогрессирования ХБП. Снижение отношения белок-креатинин мочи (ОБК) к 36-й неделе было статистически значимо выше в группе спарсентана (-49,8%) по сравнению с группой ирбесартана (-15,1%) (отношение скорректированных средних: 0,59; 95% ДИ: 0,51-0,69; P<0,0001). К 110-й неделе изменение ОБ/Кр от исходного уровня составило -42,8% (95% ДИ: от -49,8% до -35,0%) в группе спарсентана и -4,4% (95% ДИ: от -15,8% до 8,7%) в группе ирбесартана (отношение скорректированных средних: 0,60; 95% ДИ: 0,50-0,72). Терапия спарсентаном также замедляла темп снижения рСКФ по сравнению с ирбесартаном (-5,8 мл/мин/1,73 м^2 за 110 недель против -9,5 мл/мин/1,73 м^2 за 110 недель). Темп снижения рСКФ в отдаленном периоде за 2 года (недели 6-110) составил -2,7 мл/мин/1,73 м^2 в год (95% ДИ: от -3,4 до -2,1 мл/мин/1,73 м^2 в год) в группе спарсентана, что было статистически значимо меньше, чем в группе ирбесартана (-3,8 мл/мин/1,73 м^2 в год; 95% ДИ: от -4,6 до -3,1 мл/мин/1,73 м^2 в год) (разность: 1,1 мл/мин/1,73 м^2 в год; 95% ДИ: 0,1-2,1 мл/мин/1,73 м^2 в год; P=0,037). Общий темп снижения рСКФ за 2 года (день 1 – неделя 110) составил -2,9 мл/мин/1,73 м^2 в год (95% ДИ: от -3,6 до -2,2 мл/мин/1,73 м^2 в год) в группе спарсентана и -3,9 мл/мин/1,73 м^2 в год (95% ДИ: от -4,6 до -3,1 мл/мин/1,73 м^2 в год) в группе ирбесартана (разность: 1,0 мл/мин/1,73 м^2 в год; 95% ДИ: от -0,03 до 1,94 мл/мин/1,73 м^2 в год; P=0,058). Частота достижения комбинированной почечной конечной точки (снижение рСКФ на 40%, почечная недостаточность или смерть от всех причин) в группе спарсентана была ниже, чем в группе ирбесартана.

Вред. В исследовании PROTECT НЯВЛ были зарегистрированы у 93% пациентов в группе спарсентана и у 88% в группе ирбесартана. НЯВЛ, наблюдавшиеся чаще при приеме спарсентана (разница ≥5 процентных пунктов), включали головокружение (15% против 6%) и гипотензию (13% против 4%). Серьезные НЯВЛ отмечены у 37% пациентов в группе спарсентана и у 35% в группе ирбесартана; прекращение лечения в связи с НЯВЛ потребовалось 10% и 9% пациентов соответственно. Частота

периферических отеков и применения диуретиков была сопоставима в обеих группах, увеличения массы тела не наблюдалось. Что касается функции печени, то повышение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз ≥3 верхних границ нормы зарегистрировано у 2% пациентов, получавших спарсентан, и у 3% пациентов, получавших ирбесартан. Случаев лекарственного повреждения печени не выявлено ни в одной из групп.

Качество доказательств. В отношении эффекта спарсентана по сравнению с БРА (ирбесартаном) у пациентов с IgA-H получены доказательства среднего качества в единственном исследовании 3 фазы (Дополнительная Таблица S9 [26, 76]). Из-за малого числа событий качество доказательств в отношении влияния спарсентана на смертность от всех причин и развитие почечной недостаточности оценивается как очень низкое ввиду крайне низкой точности оценок. Вместе с тем получены доказательства среднего качества в отношении способности спарсентана существенно увеличивать вероятность достижения полной ремиссии (ОР: 2,70; 95% ДИ: 1,74-4,17); снижение качества доказательств обусловлено наличием данных из единственного исследования. Также получены доказательства среднего качества в отношении способности спарсентана снижать протеинурию (разность средних: -40%; 95% ДИ: от -50% до -28%). Что касается замедления темпа ежегодного снижения СКФ, то доказательства характеризуются низким качеством ввиду недостаточной точности оценок (разность средних: 1,0; 95% ДИ: от -0,03 до 1,94). Кроме того, получены доказательства низкого качества в отношении того, что риск нежелательных явлений при приеме спарсентана может не отличаться от такового при приеме ирбесартана (ОР: 1,06; 95% ДИ: 0,81-1,37). Снижение качества обусловлено непрямым характером доказательств: включение в анализ случаев коронавирусной инфекции в 2019, вероятно, нивелировало возможные различия в частоте нежелательных явлений, связанных с лечением.

Ценности и предпочтения. По мнению Рабочей Группы, большинство пациентов высоко оценят возможность лечения, которое снижает протеинурию, замедляет прогрессирование почечной недостаточности и в целом хорошо переносится. Вместе с тем медицинским работникам следует информировать женщин о повышении риска фетотоксичности, о необходимости контрацепции, если это актуально, и регулярного тестирования на беременность.

Использование ресурсов и затраты. По состоянию на 2024 г. спарсентан одобрен к применению лишь в ограниченном числе стран с высокой распространенностью IgA-H. Высокая стоимость препарата в сочетании с необходимостью его пожизненного приема, вероятно, будут существенно ограничивать его доступность в условиях низких ресурсов.

Соображения, касающиеся внедрения. В США в рамках стратегии оценки и смягчения рисков FDA предписывает определять уровень трансаминаз и билирубина у всех пациентов, получающих спарсентан: перед началом терапии, ежемесячно в течение первых 12 месяцев и далее каждые 3 месяца на фоне лечения. В Европе такое требование отсутствует. Также необходимо тестирование на беременность до начала лечения, во время лечения и через месяц после его завершения. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции до начала лечения, во время лечения и через месяц после завершения лечения спарсентаном.

Обоснование

При IgA-H активируется система эндотелина, индуцирующая патофизиологический ответ, который в свою очередь усиливает реакции, связанные с активацией РАС [77]. Обе системы участвуют в развитии повреждения почек с помощью таких механизмов, как изменение внутриклубочковой гемодинамики, воспаление и фиброз. Соответственно, антагонисты эндотелиновых рецепторов в сочетании с иРАС приводят к снижению протеинурии и замедлению прогрессирования болезни почек, что было продемонстрировано в многочисленных доклинических моделях, включая мышиную модель IgA-H, а также в исследованиях на людях [78, 79].

В исследовании PROTECT лечение спарсентаном привело к более выраженному и устойчивому снижению протеинурии, чем применение только БРА [26, 76]. Использование в отчетах двух различных показателей изменения рСКФ было продиктовано требованиями разных регуляторных органов. В исследовании PROTECT были представлены темп снижения рСКФ в отдаленном периоде (т.е. скорость изменения рСКФ в период с 6-й по 110-ю неделю, запрошенный EMA) и общий темп снижения рСКФ за весь период двойного слепого лечения (т.е. с 1-го дня по 110-ю неделю, запрошенный FDA). Продолжаются дискуссии относительно выбора наиболее подходящего показателя, особенно для препаратов, способных вызывать острое транзиторное снижение рСКФ – в противоположность их благоприятному эффекту в отдаленном периоде, как это наблюдается при использовании иРАС, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ2) и спарсентана. Мета-регрессионный анализ индивидуальных данных из 66 РКИ показал, что общий темп снижения рСКФ обладал большей предсказательной ценностью и точностью в отношении удвоения уровня сывороточного креатинина, снижения рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 или развития почечной недостаточности, потребовавшей заместительной терапии [80]. В симуляционных исследованиях, однако, было показано, что при наличии острого транзиторного снижения рСКФ темп снижения в отдаленном периоде обладает более высокой стати-

стической мощностью для выявления эффекта, чем общий темп снижения. Это может объяснять, почему в исследовании PROTECT применение спарсентана привело к статистически значимому различию в темпах снижения рСКФ в отдаленном периоде, но не в общих темпах снижения рСКФ.

Критерием включения в исследование PROTECT было наличие персистирующей протеинурии, несмотря на предшествующую оптимизированную максимально переносимую терапию иРАС. Более выраженное снижение протеинурии и лучшее сохранение рСКФ на фоне двойной блокады ренин-ангиотензиновой и эндотелиновой систем с помощью ДАРЭРА позволяют предположить, что этот подход можно рассматривать как терапию первой линии для коррекции последствий вызванной IgA-H потери нефронов – в отличие от стратегии, при которой лечение начинают с монотерапии иРАС.

Рекомендация 1.4.4.3: мы предлагаем назначать иНГЛТ2 пациентам с IgA-H и риском прогрессирующей потери функции почек *(2B)*.

Практический совет 1.4.4.4: Факторы, которые следует учитывать перед назначением иНГЛТ2 пациентам с IgA-H:

- **Для включения в исследования EMPA-KIDNEY (Исследование защиты сердца и почек эмпаглифлозином) или DAPA-CKD (Дапаглифлозин и предотвращение неблагоприятных исходов хронической болезни почек) не требовалось, чтобы пациенты с IgA-H не менее 3 месяцев находились на оптимизированной максимально переносимой дозе иРАС.**
- **Пациенты с IgA-H, включенные в исследования EMPA-KIDNEY и DAPA-CKD, судя по их возрасту и уровню рСКФ на момент рандомизации, вероятно имели длительно протекающее заболевание, поэтому существует неопределенность в отношении ценности иНГЛТ2, особенно для более молодых пациентов с IgA-H и относительно сохранной функцией почек (рСКФ >60 мл/мин/1,73 м^2) (см. Таблицу 2).**

Данная рекомендация основана на обширной доказательной базе, полученной в общей популяции пациентов с ХБП, и по своей сути согласуется с Клиническими практическими рекомендациями KDIGO 2024 по оценке и ведению хронической болезни почек [81]. Хотя данные по иНГЛТ2, специфичные для IgA-H, существуют, они были получены в популяции пациентов с IgA-H, не сопоставимой с пациентами, включаемыми в текущие сфокусированные на IgA-H клинические исследования 3 фазы. Эти данные относятся к в целом к популяции пациентов более старшего возраста с ХБП более поздних стадий, к которым предъявлялись менее строгие требования в отношении соблюдения режима оптимизированной максимально переносимой терапии иРАС.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. ***Польза.*** В общей популяции пациентов с ХБП преимущества иНГЛТ2 включают снижение риска прогрессирования болезни почек и острого повреждения почек (ОПП) [81]. В объединенном мета-анализе было также показано, что применение иНГЛТ2 у пациентов с ХБП связано со снижением риска достижения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности) на 23%, хотя число сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП без диабета было ограниченным [82, 83]. В исследованиях EMPA-KIDNEY [83, 84] и DAPA-CKD [85] применение иНГЛТ2 у пациентов с IgA-H приводило к снижению частоты потери функции почек. Однако пациенты в обоих исследованиях были в целом старше, имели ХБП более поздних стадий, и к ним предъявлялись менее строгие требования в отношении оптимизированной максимально переносимой терапии иРАС по сравнению с пациентами, обычно включаемыми в клинические исследования по IgA-H (Таблица 2).

Вред. В целом иНГЛТ2 хорошо переносятся. Риска гипогликемии нет, однако существует повышенный риск инфекций, особенно грибковых инфекций половых органов (как у мужчин, так и у женщин).

Качество доказательств. Доказательства высокого качества подтверждают пользу иНГЛТ2 в общей популяции пациентов с ХБП, что изложено в Клинических практических рекомендациях KDIGO 2024 по оценке и ведению хронической болезни почек [81]. Данные, касающиеся лечения непосредственно IgA-H, ограничены пациентами с IgA-H, включенными в исследования EMPA-KIDNEY и DAPA-CKD. Эти пациенты, судя по возрасту на момент рандомизации, вероятно, имели длительно протекающее заболевание и ХБП более поздних стадий; кроме того, данные о приверженности к оптимизированной максимально переносимой терапии иРАС не были точно известны (Таблица 2) [83, 86]. Таким образом, для пациентов с IgA-H в целом имеются доказательства среднего качества, основанные на экстраполяции данных высокого качества из общей популяции с ХБП, а также на прямых доказательствах среднего качества, полученных в подгруппе пациентов с IgA-H (Дополнительная Таблица S8). Данные, полученные в двух исследованиях иНГЛТ2, свидетельствуют о среднем качестве доказательств в отношении снижения риска прогрессирования заболевания почек (определяемого как снижение

рСКФ на 50%, стойко сниженная рСКФ, почечная недостаточность или смерть от почечной недостаточности) и о высоком качестве доказательств в отношении замедления ежегодного снижения СКФ (разность средних: 1,7 мл/мин/1,73 м^2 в год; 95% ДИ: 1,1-2,3 мл/мин/1,73 м^2 в год). В единственном исследовании дапаглифлозина получены доказательства среднего качества в отношении снижения вероятности развития почечной недостаточности (ОР: 0,30; 95% ДИ: 0,11-0,80) и протеинурии (разность средних: -26%; 95% ДИ: от -37% до -14%) [86]. Доказательства в отношении меньшего количества нежелательных явлений при приеме дапаглифлозина по сравнению с плацебо характеризуются низким качеством ввиду недостаточной точности оценок (ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,39-1,02).

Ценности и предпочтения. По мнению Рабочей Группы, большинство пациентов с IgA-H, имеющих показания к назначению иНГЛТ2, предпочтут эту терапию благодаря доказанному снижению риска прогрессирования ХБП, ОПП и сердечно-сосудистых осложнений, а также благоприятному профилю безопасности. Вместе с тем медицинским работникам следует информировать пациентов о повышенном риске инфекций, прежде всего грибковых инфекций половых органов.

Использование ресурсов и затраты. Доступность иНГЛТ2 в мире существенно различается, особенно в странах с ограниченными ресурсами и высокой распространенностью IgA-H. Ожидается, что выход на рынок препаратов-дженериков иНГЛТ2 в ближайшие годы повысит их доступность и экономическую приемлемость.

Соображения, касающиеся внедрения. Начало приема иНГЛТ2 может сопровождаться обратимым снижением рСКФ, но не связано с риском ОПП или гиперкалиемии.

Обоснование

Применение иНГЛТ2 при ХБП как с диабетом, так и без него имеет веские основания, опирающиеся на результаты крупных исследований отдельных препаратов этой группы и мета-анализов этих исследований. Экстраполяция этих данных на пациентов с IgA-H затруднена ввиду обсуждавшихся выше различий в возрасте и функции почек между исследуемыми популяциями. В связи с этим, по мнению Рабочей Группы, иНГЛТ2 следует рассматривать для пациентов с IgA-H и протеинурией ≥0,5 г/сут, что отличается от рекомендаций KDIGO 2024 по оценке и ведению ХБП [81] для заболеваний почек с диабетом и без него. иНГЛТ2 не должны использоваться в качестве замены терапии, модифицирующей течение IgA-H, а для пациентов с исходной рСКФ >60 мл/мин/1,73 м^2 и отсутствием других факторов риска (таких как диабет или сердечно-сосудистые заболевания) целесообразным может стать отказ от назначения иНГЛТ2.

1.5 Особые ситуации

Практический совет 1.5.1: IgA-H с нефротическим синдромом:

- **В редких случаях первым проявлением IgA-H является нефротический синдром (включая отеки, и сочетание гипоальбуминемии и протеинурии нефротического уровня >3,5 г/сут).**
- **В таких случаях отложение IgA в мезангии может сочетаться со светооптическими и электронно-микроскопическими признаками, соответствующими подоцитопатии, напоминающей болезнь минимальных изменений (БМИ).**
- **Остается неясным, является ли это специфическим "подоцитопатическим" вариантом IgA-H или сочетанием БМИ и IgA-H у одного пациента.**
- **Пациенты, у которых были выявлены депозиты IgA в мезангии, а также светооптические и электронно-микроскопические признаки соответствующие БМИ, должны получать лечение согласно рекомендациям по БМИ в главе 5 Клинических практических рекомендаций KDIGO по лечению гломерулярных болезней 2021 [15].**
- **Пациенты с нефротическим синдромом, у которых при морфологическом исследовании выявлена также картина мезангиопролиферативного гломерулонефрита, должны получать лечение в соответствии с теми же принципами, что и пациенты в группе высокого риска прогрессирующей потери функции почек вследствие IgA-H.**
- **Кроме того, у пациентов с IgA-H может наблюдаться протеинурия нефротического уровня без развития нефротического синдрома, что зачастую отражает сочетание IgA-H с вторичным фокальным и сегментарным гломерулосклерозом (например, при ожирении или плохо контролируемой артериальной гипертензии, или формирование выраженного гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.**

Практический совет 1.5.2: IgA-H с острым повреждением почек (ОПП):

- **ОПП может развиться у пациентов с IgA-H на фоне выраженной макрогематурии, которая нередко ассоциирована с инфекциями верхних дыхательных путей. При отсутствии улучшения функции почек в течение 2 недель после разрешения гематурии следует рассмотреть вопрос о выполнении повторной биопсии почки. Ведение пациентов с ОПП и макрогематурией в острый период должно быть направлено на поддерживающее лечение ОПП.**

- **IgA-H может манифестировать развитием ОПП как de novo (в дебюте), так в ходе естественного течения заболевания вследствие формирования быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), часто с формированием большого числа полулуний, обычно в отсутствие макрогематурии. После исключения других причин БПГН, например ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) васкулита (ААВ), или ассоциированной с антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) болезни, а также обратимых причин развития ОПП (например нефротоксичности лекарственных препаратов, а также частых причин преренального и постренального повреждения), биопсию почки следует выполнить как можно быстрее.**

Практический совет 1.5.3: IgA-H с БПГН:

- **Быстропрогрессирующей называют IgA-H, протекающую со снижением рСКФ на ≥50% за ≤3 месяца при условии, что другие причины БПГН (например ААВ и анти-ГБМ болезнь), а также обратимые причины (например нефротоксичность препаратов, а также частые причины развития пре- и постренального ОПП), были исключены.**
- **В таких случаях выполнение биопсии почки абсолютно необходимо, а морфологическое исследование обычно демонстрирует картину мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности, а также большую долю клубочков с полулуниями и участками фокального некроза.**
- **Наличие в биоптате почки полулуний в отсутствие сопутствующего изменения уровня сывороточного креатинина не указывает на развитие быстропрогрессирующей IgA-H; однако таким пациентам показано тщательное динамическое наблюдение для своевременного выявления снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). При его выявлении следует рассмотреть выполнение повторной биопсии почки.**
- **Пациентам с быстропрогрессирующей IgA-H следует предложить лечение циклофосфамидом и системными глюкокортикоидами в соответствии с Клиническими практическими рекомендациями KDIGO по ведению АНЦА-ассоциированного васкулита 2024 [87].**
- **Необходимые меры профилактики осложнений иммуносупрессивной терапии представлены в главе 1 Клинических практических рекомендаций KDIGO по лечению гломерулярных болезней 2021 [15].**
- **Доказательная база применения ритуксимаба для лечения быстропрогрессирующей IgA-H недостаточна, чтобы рекомендовать такой метод лечения.**

Практический совет 1.5.4: IgA-H и планирование беременности:

- **IgA-H – заболевание, развивающееся у молодых взрослых, поэтому всем женщинам, способным к деторождению, должно быть предложено прегравидарное консультирование, когда это применимо.**
- **Консультация перед планированием беременности должна включать обсуждение необходимости отмены иРАС, иНГЛТ2, спарсентана, нефекона и системных глюкокортикоидов. Оптимальный контроль артериального давления должен быть достигнут до зачатия с использованием альтернативных антигипертензивных препаратов.**
- **Женщинам в группе риска прогрессирующей потери функции почек, может быть предпочтительным до зачатия провести пробное лечение препаратами, направленными на подавление иммунопатогенеза IgA-H, и такую возможность следует обсудить с пациентами.**
- **Ни иНГЛТ2, ни спарсентан не следует использовать в период грудного вскармливания. Использование эналаприла допустимо при наличии клинических показаний к назначению иРАС.**
- **Существующая в настоящее время доказательная база указывает на то, что применение системных глюкокортикоидов в первом триместре беременности может вносить небольшой вклад в увеличение риска формирования «заячьей губы» с «волчьей пастью» или без нее. Однако данные противоречивы, а вклад заболевания матери в развитие аномалии неизвестен. Применение системных глюкокортикоидов во время беременности не повышает риск преждевременных родов, низкой массы тела при рождении или преэклампсии.**
- **Применение нефекона во время беременности не рекомендовано, однако в исследованиях не было зарегистрировано нежелательных эффектов от применения будесонида у беременных женщин, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника. Будесонид относится к категории риска С по классификации FDA, поэтому полностью исключить риск, связанный с его применением, невозможно.**

Практический совет 1.5.5: IgA-H у детей:

Общие соображения, касающиеся IgA-H у детей.

- **Более подробный обзор ведения IgA-H у детей представлен в Клинических практи-**

ческих рекомендациях Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению IgA нефропатии и нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом 2025 [1].

- В этих рекомендациях мы называем детьми лиц моложе 18 лет, однако признано, что течение и ответ на лечение IgA-H у детей в постпубертатном периоде сходны с таковыми у взрослых. Однако в настоящее время недостаточно данных, для того чтобы рекомендовать лечение этой категории пациентов по тем же принципам, что и взрослых с IgA-H.
- Макрогематурия чаще развивается у детей, чем у взрослых, что может объяснять более раннее установление диагноза у детей [42].
- В целом на момент установления диагноза у детей рСКФ выше, гематурия более выражена, а экскреция белка с мочой – меньше, чем у взрослых [41].

Биопсия почки у детей с IgA-H

- Биопсию почки обычно выполняют в момент появления симптомов заболевания (гематурия, протеинурия, нормальный уровень C3 компонента комплемента) для подтверждения диагноза и исключения других заболеваний, а также с целью оценки выраженности воспалительных изменений и наличия некроза.
- В частности, биопсия почки должна быть незамедлительно выполнена у детей с персистирующей (>2-3 недель) или рецидивирующей гематурией и протеинурией нефротического уровня и/или сниженной рСКФ [88].
- Биопсия почки также должна быть выполнена у детей с персистирующей ли рецидивирующей гематурией и отношением белок-креатинин (ОБК) в моче >500 мг/г (50 мг/ммоль) в ≥2 анализах, выполненных с интервалом 1-2 недели.
- Вопрос о выполнении биопсии почки следует рассмотреть у детей с персистирующей или рецидивирующей гематурией и ОБК 200-500 мг/г (20-50 мг/ммоль) в ≥3 анализах светлой мочи с интервалом 1-2 недели.
- Воспалительные изменения, мезангиальная пролиферация и эндокапиллярная гиперклеточность обычно более выражены при IgA-H у детей, чем у взрослых [89-92].

Лечение детей с IgA-H

- Существует сильная доказательная база, свидетельствующая о пользе блокады РАС у детей [64]. Всем детям с IgA-H и протеинурией >200 мг/сут или ОБК >200 мг/г (>20 мг/ммоль) должны быть назначены блокаторы РАС, даны рекомендации по ограничению потребления соли с пищей не более 3-5 г/сут, а также по модификации образа жизни и поддержанию оптимального артериального давления (систолическое артериальное давление [САД] <90-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста).
- Общепринято, что подходы к иммуносупрессивной терапии IgA-H у детей и взрослых отличаются, при этом детям иммуносупрессанты, в частности системные глюкокортикоиды, назначают чаще. Однако рандомизированные контролируемые исследования и консенсусные заключения экспертов в отношении показаний к их назначению отсутствуют.
- Данные, полученные преимущественно в ретроспективных исследованиях, указывают на то, что лечение глюкокортикоидами (а также иммуносупрессивная терапия препаратами второй линии) ассоциированы с лучшей почечной выживаемостью.
- Следует принять во внимание соотношение риска и пользы назначения глюкокортикоидов и их нежелательных эффектов. В дополнение к блокаде РАС системные глюкокортикоиды для приема внутрь назначают в отдельных случаях детям с риском прогрессирования заболевания, на который указывает наличие хотя бы одного из следующих проявлений: (i) ОБК 500-1000 мг/г (50-100 мг/ммоль), несмотря на прием иРАС в течение 3-6 месяцев, (ii) ОБК >1000 мг/г (>100 мг/ммоль), несмотря на прием иРАС в течение 4 недель, или (iii) признаки активности по шкале MEST-C (одно и более среди перечисленных далее значений: M1, E1, S1 с повреждением подоцитов и/или C1) и/или стойкое, например, сохраняющееся в течение 2-3 недель в ≥2 анализах с интервалом 1-2 недели, повышение ОБК >1000 мг/г (100 мг/ммоль).
  - Оптимальная продолжительность лечения не установлена, однако обычно назначают преднизон или преднизолон (или эквивалент) в дозе 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/м^2/сут) в течение не более чем 4 недель с последующим переходом на прием по альтернирующей схеме с постепенным снижением дозы до полной отмены через 5-6 месяцев.
  - В некоторых случаях может быть оправданным пролонгирование курса лечения. В таких случаях следует рассмотреть более низкие дозы, которые использовались у взрослых в исследовании TESTING (Терапевтический эффект стероидов при IgA нефропатии во всем мире): преднизон или преднизолон [или эквивалент] 0,4 мг/кг/сут в течение 2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены в течение 6 месяцев.

- **Схемы с использованием внутривенного введения метилпреднизолона также назначают по индивидуальным показаниям пациентам с высоким клиническим или гистологическим риском прогрессирования, например, (i) детям с острым дебютом IgA-H и ухудшением функции почек (рСКФ <90 мл/мин/1,73 м^2) и/или ОБК >1000 мг/г (>100 мг/ммоль), с признаками активности по шкале MEST-C (два и более среди перечисленных далее значений: M1, E1, S1 с повреждением подоцитов и/или C1) или (ii) детям с экстракапиллярными формами IgA-H (C2).**
  - **При выявлении значений C1 или C2 в отсутствие значений >0 в других категориях шкалы MEST-C следует принять во внимание уровень протеинурии [41, 89, 91, 98].**
  - **При выявлении значения C2, независимо от показателей протеинурии, мы предлагаем проводить такое же лечение, как при быстропрогрессирующей IgA-H (см. далее). Схемы лечения в такой ситуации могут быть следующими: три внутривенных введения метилпреднизолона в дозе 15 мг/кг/сут каждое (максимальная доза 500 мг) в течение трех дней подряд или в альтернирующем режиме – через день, с последующим переходом на прием преднизона/преднизолона внутрь по схеме, указанной выше.**
    - **В качестве альтернативы внутривенные пульсы могут быть проведены повторно в виде трех циклов с интервалом 2 месяца, а в 2-месячных промежутках между внутривенными введениями назначен преднизон/преднизолон в дозе 0,5 мг/кг/сут внутрь, общая продолжительность лечения составляет 6 месяцев [99, 100].**
- **Дети с IgA-H, у которых не удается добиться эффекта с помощью адекватной диеты, блокады РАС и монотерапии глюкокортикоидами, должны быть при возможности включены в клинические исследования. Другим возможным подходом к лечению таких пациентов является назначение иммуносупрессантов, например ингибиторов кальциневрина, циклофосфамида, мизорибина при его доступности, микофенолата мофетила или ритуксимаба, в дополнение к глюкокортикоидам.**
- **Как и у взрослых, у детей может быть обнаружено сочетание IgA-H с БМИ, лечение в таких случаях следует проводить в соответствии с протоколами терапии стероидчувствительного нефротического синдрома (Клинические практические рекомендации KDIGO по ведению нефротического синдрома у детей 2025) [100a].**
- **Как и у взрослых, быстропрогрессирующая IgA-H у детей характеризуется неблагоприятным прогнозом, и, несмотря на ограниченную доказательную базу, этим пациентам следует предложить лечение системными глюкокортикоидами (обычно с внутривенными пульсами метилпреднизолона) и циклофосфамидом [89, 91, 101].**

Динамическое наблюдение за детьми с IgA-H

- **Целью лечения является достижение протеинурии ≤200 мг/сут (≤400 мг/1,73 м^2 в сутки) или ОБК ≤200 мг/г (≤20 мг/ммоль).**
- **Целевые значения САД составляют <90-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста.**
- **Динамическое наблюдение за пациентами должно быть продолжено после достижения полной ремиссии, поскольку обострения заболевания могут развиться даже через много лет [102]. В частности, пациентам с анамнестическими указаниями на IgA-H в детском возрасте необходим ежегодный мониторинг артериального давления и общего анализа мочи.**

1.6 Оценка перспектив одобрения новых лекарственных препаратов и обновления рекомендаций

В настоящее время в клинических исследованиях оценивают новые подходы к терапии IgA-H, которые основываются на более глубоком понимании патогенеза заболевания, в том числе факторов, способствующих образование патогенных форм IgA, процесса образования иммунных комплексов, а также значения активации системы комплемента в развитии воспаления в клубочках. Кроме того, был достигнут существенный прогресс в подавлении сигнальных путей, активирующихся вследствие кумулятивной потери нефронов. Некоторые препараты, изначально разработанные для лечения диабетической болезни почек, в настоящее время изучают у пациентов с ХБП без диабета. Как стало понятно в исследованиях иНГЛТ2, с высокой вероятностью существенная доля этих пациентов будет страдать IgA-H. Не менее многообещающими являются новые исследования комбинированных препаратов, отражающие подходы, которые с большой вероятностью будут применены в клинической практике.

В таблице 3 представлены сведения о проводимых в настоящее время исследованиях 3 фазы в области лечения IgA-H, которые позволяют надеяться на появление в течение ближайших 4-5 лет как минимум восьми новых препаратов, одобренных для лечения IgA-H, и затрагивающих новые для

Таблица 3 | Исследования 3 фазы по оценке новых методов лечения IgA-H, начатые в 2025

Механизм действия препарата	Препарат	Мишень	Регистрационный номер клинического исследования	Статус в июле 2024 года
Воздействие на продукцию патогенных форм IgA	Сибепренлимаб (VIS649)	APRIL	VISIONARY NCT05248646	Динамическое наблюдение
	Зигакибарт (BION-1301)	APRIL	BEYOND NCT05852938	Набор пациентов
	Атасицепт	APRIL/BAFF	ORIGIN3 NCT04716231	Набор пациентов
	Телитасицепт	APRIL/BAFF	NCT05799287	Динамическое наблюдение
	Поветасицепт	APRIL/BAFF	RAINIER NCT06564142	Набор пациентов
Воздействие на воспаление, индуцируемое иммунными комплексами, содержащими IgA	Иптакопан (LNP023)	Фактор B альтернативного пути активации комплемента	APPLAUSE-IgAN NCT04578834	Динамическое наблюдение
	Сефаксерсен (RO7434656)	Фактор B альтернативного пути активации комплемента	IMAGINATION NCT05797610	Набор пациентов
	Равулизумаб	Компонент C5 терминального каскада системы комплемента	I CAN NCT06291376	Набор пациентов
Воздействие на универсальные последствия индуцируемой IgA-H гибели нефронов	Атрасентан	Рецепторы эндотелина типа A	ALIGN NCT04573478	Динамическое наблюдение

ALIGN, Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 атрасентана у пациентов с IgA нефропатией и риском прогрессирующей утраты функции почек; APPLAUSE-IgAN, Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности LNP023 у пациентов с первичной IgA нефропатией; APRIL, лиганд, индуцирующий пролиферацию; BAFF, фактор, активирующий B-лимфоциты, семейства факторов некроза опухолей; BEYOND, Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование BION-1301 у взрослых пациентов с IgA нефропатией; I CAN, Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности равулизумаба у взрослых пациентов с пролиферативным волчаночным нефритом или IgA нефропатией; IgA-H, иммуноглобулин А нефропатия; IMAGINATION, Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности антисмыслового ингибитора фактора B системы комплемента RO7434656 у пациентов с первичной IgA нефропатией и высоким риском прогрессирования; ORIGIN3, Многоэтапное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 2b/3 для оценки эффективности и безопасности атасицепта у пациентов с IgA нефропатией (IgA-H); RAINIER, Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 поветасицепта у взрослых пациентов с иммуноглобулин А нефропатией; VISIONARY, Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности и безопасности сибепренлимаба для подкожного введения у лиц с иммуноглобулин А нефропатией.

IgA-H патогенетические механизмы, в том числе модуляцию активности B-лимфоцитов и активацию системы комплемента. Кроме того, с большой вероятностью будут появляться новые препараты для лечения ХБП, не ассоциированной с диабетом, возможность применения которых при IgA-H будет необходимо оценить для многокомпонентного воздействия на последствия индуцированной IgA-H потери нефронов. В связи с этим рекомендации, скорее всего, потребуют частого пересмотра в обозримом будущем.

Рекомендации по проведению дальнейших исследований

Следующие направления высоко приоритетны для будущих исследований, целью которых станет совершенствование методов лечения и улучшение прогноза пациентов с IgA-H:

- **Стратификация риска:** имеет важное значение как для оценки пациентов, так и для планирования дизайна клинических исследований. Международная методика оценки прогноза IgAN (IgAN Prediction Tool) должна быть:
  - Валидирована в этнических группах, которые не входили в первоначальные когорты
  - Усовершенствована для многократного повторного прогнозирования риска в ходе динамического наблюдения
  - Оценена в контексте специфических ответов на лечение
  - Оценена в популяциях пациентов, получающих оптимизированную терапию ХБП (иРАС, иНГЛТ2 и спарсентан)
  - Оценена для возможной интерпретации врачами диапазонов значений, соответствующих низкому, среднему, высокому или очень высокому риску прогрессирования заболевания наравне с другими калькуляторами риска.
- **Выявление и валидация биомаркеров:** идентификация и валидация сывороточных, плазменных, мочевых и/или гистологических маркеров для использования при:
  - Оценке прогноза
  - Выборе лечения, особенно необходимости применения противовоспалительной терапии
  - Мониторинге ответа на лечение.

- **Более глубокое понимание гетерогенности заболевания:** использование данных фундаментальных исследований в области биологии и продолжение межконтинентальных совместных исследований для установления генетических и связанных с полом (биологически детерминированных) факторов, а также факторов внешней среды, влияющих на фенотип заболевания у представителей разных рас.
- **Разработка более четкого понимания механизмов действия исследуемых при IgA-H препаратов:**
  - Оказывают ли иРАС, иНГЛТ2, антагонисты рецепторов эндотелина, нефекон, ингибиторы активирующего В-лимфоциты фактора из семейства фактора некроза опухоли, или лиганда, индуцирующего пролиферацию, прямые противовоспалительные и антифибротические эффекты в ткани почки?
  - Модулируют ли системные глюкокортикоиды в дозах, рекомендуемых для лечения IgA-H, продукцию патогенных форм IgA и образование иммунных комплексов?
  - Оказывает ли подавление системы комплемента эффекты за пределами клубочка, в частности влияет ли оно на тубулоинтерстициальное воспаление и фиброз?
- **Определение более точных характеристик клубочкового воспаления, которые являются основанием для применения специфической противовоспалительной терапии:** необходимы глобальные исследования для определения тех изменений в клубочках, наличие и/или выраженность которых обуславливают необходимость назначения противовоспалительной терапии в дополнение к препаратам, которые подавляют продукцию патогенных форм IgA и образование иммунных комплексов.
- **Дизайн клинических исследований:** внедрение практики использования ранних суррогатных биомаркеров прогрессирования заболевания для получения одобрения регуляторных органов на применение новых методов лечения IgA-H привело к стремительному росту числа спонсируемых производителями исследований препаратов, направленных на подавление механизмов патогенеза заболевания с целью предотвращения прогрессирующей потери функции почек у пациентов с IgA-H. В их числе продолжающиеся исследования фазы 3 по оценке действия препаратов, направленных на подавление сигнальных путей, регулирующих продукцию IgA и активацию альтернативного пути системы комплемента (Таблица 3). Данные завершенных клинических исследований фазы 3/4 и появление новых одобренных препаратов теперь ставят под сомнение возможность проведения плацебо-контролируемых исследований у пациентов с этим заболеванием. По мере появления новых препаратов на рынке пациенты, участвующие в долгосрочных плацебо-контролируемых исследованиях с кажущимся неадекватным ответом на лечение, могут получать лекарственные препараты, не предусмотренные протоколом, что непропорционально изменит характеристики групп. В настоящее время следует рассмотреть вопрос об использовании групп активного контроля, в которых пациенты будут получать препарат с доказанной эффективностью. Это несомненно усложнит проведение будущих исследований и создаст потребность в идентификации еще более ранних суррогатных биомаркеров, которые смогут подтвердить долгосрочную пользу проводимой терапии в отношении темпов снижения функции почек, что, в свою очередь, позволит уменьшить продолжительность исследований и, таким образом, сократить время воздействия на пациентов новых препаратов, сравниваемых со стандартным лечением. Следует также уделить внимание лечению пациентов, которые в настоящее время исключены из клинических исследований, например с протеинурией <1 г/сут или исходным значением рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2.
- Наконец, ни один из существующих методов лечения не исцеляет пациентов раз и навсегда. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных комбинаций и последовательности назначения препаратов, а также продолжительности лечения с целью достижения наибольшей эффективности и наименьшей токсичности проводимой терапии.

Иммуноглобулин А васкулит

Иммуноглобулин А васкулит (IgA-B), который ранее называли пурпурой Геноха-Шенлейна – это форма васкулита, характеризующаяся отложением IgA в стенках кровеносных сосудов и пораженных тканях. IgA-B часто поражает мелкие кровеносные сосуды кожи, суставов, кишечника и почек. В редких случаях в патологический процесс могут вовлечены легкие и центральная нервная система. Это заболевание – самая распространенная форма васкулита у детей. У детей в возрасте <16 лет IgA-B часто разрешается самостоятельно. У взрослых заболевание может протекать тяжелее и с обострениями. Морфологическая картина поражения почек при IgA-B неотличима от ограниченно-почечной IgA-H. В этих рекомендациях представлены положения по ведению взрослых пациентов с нефритом, ассоциированным с IgA-B (IgA-B-H), а также практические советы для ведения детей в возрасте 1-18 лет. Более подробный обзор ведения детей с IgA-B-H можно найти в Клинических практических рекомендациях Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению IgA нефропатии и IgA васкулита у детей 2025 [1].

Доказательная база, касающаяся ведения IgA-B-H, чрезвычайно ограничена. В связи с этим представленные рекомендации в значительной степени опираются на экстраполяцию данных из исследований IgA-H в исследования IgA-B-H, хотя до настоящего времени связь между этими заболеваниями остается не до конца ясной. Мы не предлагаем специфических рекомендаций по лечению экстраренальных проявлений IgA-B, в частности васкулита органов желудочно-кишечного тракта и альвеолярного кровотечения, которые сами по себе являются жизнеугрожающими и требуют проведения иммуносупрессивной терапии независимо от вовлечения в патологический процесс почек.

1.7 Диагностика

Практический совет 1.7.1: соображения, касающиеся диагностики нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом (IgA-B-H):

- **Общепринятые международные критерии диагностики IgA-B у взрослых отсутствуют.**
- **У детей диагноз IgA-B может быть установлен на основании международных критериев [103-105].**
- **Диагноз IgA-B-H может быть установлен только при выполнении биопсии почки.**
- **Биопсию почки следует выполнять у взрослых с подозрением на IgA-B при наличии значимых признаков поражения ткани почек: протеинурии ≥0,5 г/сут, сохраняющейся на протяжении >4 недель, нарушения функции почек или БПГН.**
- **Все взрослые пациенты с IgA-B и IgA-B-H должны быть обследованы на предмет вторичной природы заболевания, а также на онкологические заболевания с использованием методов скрининга, соответствующих возрасту и полу.**

1.8 Прогноз

Практический совет 1.8.1: соображения, касающиеся прогноза IgA-B-H:

- **Ретроспективные данные ограниченного числа небольших регистров позволили установить в качестве предикторов неблагоприятного почечного исхода у взрослых пациентов с IgA-B неконтролируемую артериальную гипертензию и величину протеинурии на момент дебюта, а также артериальную гипертензию и среднее значение протеинурии в период дальнейшего наблюдения [106-108].**
- **В недавнем исследовании была изучена прогностическая роль шкалы MEST-C (Оксфордской классификации) [109]. Была продемонстрирована сильная ассоциация категории E1 с первоначальным улучшением и последующим прогрессирующим снижением функции почек у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию.**
- **Международная методика оценки прогноза IgA-H (IgAN Prediction Tools) [12] не предназначена для оценки прогноза IgA-B-H.**

1.9 Лечение

1.9.1 Профилактика нефрита у пациентов с IgA-B

Рекомендация 1.9.1.1: мы рекомендуем не использовать системные глюкокортикоиды для профилактики развития нефрита у пациентов с изолированным внепочечным IgA-B *(1B)*.

Эта рекомендация придает большое значение доказательной базе средней степени достоверности, которая демонстрирует риски применения системных глюкокортикоидов в отсутствие дополнительной пользы в отношении профилактики развития нефрита у пациентов с IgA-B.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Данные РКИ об эффективности стратегий профилактики IgA-B-H у взрослых пациентов с IgA-B отсутствуют. Однако существует значительная доказательная база, указы-

вающая на то, что профилактическое назначение системных глюкокортикоидов детям с внепочечными проявлениями IgA-B не снижает вероятность вовлечения почек. В РКИ с участием 352 детей с IgA-B раннее назначение преднизолона не снижало частоту развития протеинурии через 12 месяцев после дебюта заболевания [110]. Такой же результат был получен в исследовании с участием 171 ребенка, в котором было показано, что раннее назначение преднизолона не предотвращало развитие нефрита [111]. Мета-анализ пяти РКИ, в котором был у 789 детей был оценен эффект короткого курса лечения системными глюкокортикоидами (2-4 недели) в дебюте заболевания в отношении профилактики персистирующего нефрита через 6 и 12 мес. от дебюта, показал, что подобное лечение не предотвращает развитие персистирующего нефрита [112].

Качество доказательств. Пять РКИ, в которых сравнивали преднизолон и плацебо или поддерживающую терапию у пациентов с IgA-B, характеризуются средним качеством доказательной базы (Дополнительная Таблица S10 [110-115]). В этих исследованиях не были представлены ключевые исходы, такие как смерть, почечная недостаточность или снижение СКФ на ≥50%, однако были получены среднего качества доказательства того, что преднизолон значимо не снижал риск развития поражения почек на любом временном промежутке после лечения (ОР: 0,74, 95% ДИ: 0,42-1,32), а также не влиял на наличие сохраняющегося в течение 6 месяцев заболевания почек через 6 месяцев (ОР: 0,51, 95% ДИ: 0,24-1,11). Также были получены доказательства низкого качества того, что преднизолон не влиял на наличие сохраняющегося в течение 12 месяцев заболевания почек (ОР: 1,06, 95% ДИ: 0,38-2,91) или развитие тяжелого заболевания почек через 4 года (ОР: 1,58, 95% ДИ: 0,42-6,00). Оценка надежности доказательной базы была снижена в связи с методологическими недочетами исследований (неадекватное сокрытие распределения и отсутствие заслепления) и неточностью.

Ценности и предпочтения. Рабочая Группа сочла, что для большинства пациентов большее значение будет иметь потенциальная токсичность препарата и отсутствие очевидной пользы.

Использование ресурсов и стоимость. Нет.

Соображения, касающиеся внедрения. Нет.

Обоснование

Отсутствие пользы и хорошо задокументированные риски, ассоциированные с применением системных глюкокортикоидов объясняют, почему Рабочая Группа не поддержала их применение для профилактики нефрита у пациентов с IgA-B.

Практический совет 1.9.1.1: Соображения по ведению всех пациентов с IgA-B-H, находящихся в группе риска прогрессирующей потери функции почек, но без БПГН:

- **Протеинурия ≥0,5 г/сут (независимо от того, проводится терапия IgA-B-H или нет) указывает на повышенный риск прогрессирующей потери функции почек у пациента с IgA-B-H.**
- **Целью лечения пациентов с IgA-B-H, как и при IgA-H, должно быть *одновременное*:**
  - **Предотвращение образования IgA-ИК, их отложения в мезангии и опосредованного IgA-ИК повреждения клубочков**
  - **Лечение последствий индуцированной IgA-ИК потери нефронов**
- **В отличие от IgA-H, препараты, которые доказано предотвращают или снижают образование IgA-ИК при IgA-B, отсутствуют.**
- **Профилактика опосредованного IgA-ИК повреждения должна включать методы лечения с доказанным противовоспалительным действием и, в идеале, должна применяться в сочетании с терапией, предотвращающей или снижающей образование IgA-ИК, а не заменять её.**
  - **При рассмотрении вопроса о назначении системных глюкокортикоидов с каждым пациентом следует провести беседу о риске и пользе каждого препарата.**
  - **Пациентам, согласившимся на лечение системными глюкокортикоидами, следует назначать схему со сниженной дозой, описанную для IgA-H, а также антимикробную профилактику.**
- **Коррекция последствий вызванной IgA-H потери нефронов должна включать:**
  - **Рекомендации по изменению образа жизни, включающие ограничение потребления натрия с пищей (<2 г/сут), отказ от курения и вейпинга, контроль веса и аэробные физические нагрузки, если применимо.**
  - **Контроль артериального давления с целевым уровнем ≤120/70 мм рт.ст. с помощью иРАС в качестве терапии первой линии.**
  - **Меры по снижению клубочковой гиперфильтрации и влияния протеинурии на тубулоинтерстиций с использованием РАС и иНГЛТ2 в режиме монотерапии или в комбинации.**
  - **Тщательную оценку сердечно-сосудистого риска и начало соответствующих вмешательств по мере необходимости.**
- **Предложите участие в клиническом исследовании, если это возможно.**
- **Доказательная база для использования Оксфордской классификации (шкалы MEST-C) для выбора препарата для лечения пациентов с IgA-B-H недостаточна.**

- Доказательная база для принятия терапевтических решений на основании наличия и числа полулуний в биоптате недостаточна.
- Международная методика оценки прогноза IgA-H не может быть использована для оценки возможного эффекта какого-либо метода лечения.
- С течением времени следует проводить динамическую оценку риска, поскольку решения, касающиеся назначения иммуносупрессивной терапии, могут измениться.

1.10 Особые ситуации

Практический совет 1.10.1: IgA-B с БПГН:

- Потенциальные риски и польза назначения иммуносупрессивной терапии требуют индивидуальной оценки и обсуждения с пациентом.
- Пациенты, согласившиеся на лечение, должны получать лечение в соответствии с Клиническими практическими рекомендациями KDIGO по ведению АНЦА-ассоциированного васкулита 2024 [87].
- IgA-B-H с БПГН, как и другие формы IgA-B-H, может быть ассоциирован с выраженными внепочечными проявлениями заболевания (поражением легких, желудочно-кишечного тракта, кожи), которые могут требовать выбора альтернативных стратегий иммуносупрессивной терапии.
- Доказательная база недостаточна для оценки эффективности плазмообмена у пациентов с IgA-B-H и БПГН. Однако в неконтролируемых сериях наблюдений была продемонстрирована потенциальная польза назначения плазмообмена в дополнение к лечению глюкокортикоидами в отношении более быстрого достижения ремиссии у пациентов с жизне- или органоугрожающими внепочечными проявлениями IgA-B [116].

1.10.1 IgA-B-H у детей

Практический совет 1.10.1.1: в этих рекомендациях мы называем детьми лиц моложе 18 лет, однако признано, что течение и ответ на лечение IgA-H у детей в постпубертатном периоде сходны с таковыми у взрослых. Однако в настоящее время недостаточно данных, для того чтобы рекомендовать лечение этой категории пациентов по тем же принципам, что и взрослых с IgA-H.

Практический совет 1.10.1.2: более подробный обзор ведения детей с IgA-B-H можно найти в Клинических практических рекомендациях Международной ассоциации детских нефрологов по диагностике и лечению IgA нефропатии и нефрита, ассоциированного с IgA васкулитом у детей 2025 [1].

Краткое изложение:

- У большинства детей, у которых развивается нефрит, это происходит в течение первых 3 месяцев от дебюта заболевания. Мониторинг анализов мочи необходим в дебюте васкулита, а затем по меньшей мере ежемесячно в течение ≥6 месяцев от первых проявлений системного заболевания.
- Биопсию почки следует безотлагательно выполнить у детей с протеинурией нефротического уровня или с нарушением функции почек (СКФ <90 мл/мин/1,73 м^2).
- У детей с IgA-B и ОБК 1000-2000 мг/г (100-200 мг/ммоль), сохраняющемся в течение 2-4 недель, или ОБК 200-500 мг/г (20-50 мг/ммоль) в течение >4 недель, следует рассмотреть вопрос о выполнении биопсии почки.
- Дети с установленным диагнозом IgA-B-H должны быть проконсультированы детским нефрологом.
- У детей с IgA-B-H и сохраняющейся в течение >3 месяцев протеинурией следует рассмотреть назначение иАПФ или БРА.
- Данные в пользу применения глюкокортикоидов для профилактики развития нефрита у детей с IgA-B в отсутствие признаков поражения почек или же с изолированной микрогематурией отсутствуют [117, 118].
- У детей с IgA-B-H и протеинурией нефротического уровня (ОБК >2000 мг/г или >200 мг/ммоль) или БПГН и гистологическим риском прогрессирования (критерии Международного исследования заболеваний почек у детей [ISKDC] ≥II) следует рассмотреть назначение преднизона/преднизолона внутрь в течение 3-6 месяцев или внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном.
- Назначение других иммуносупрессивных препаратов в дополнение к глюкокортикоидам, например ингибиторов кальциневрина, циклофосфамида, мизорибина при его доступности, микофенолата мофетила или ритуксимаба, следует рассмотреть по следующим показаниям: для снижения дозы глюкокортикоидов и/или при ОБК >2000 мг/г (200 мг/ммоль) и/или если ответ на глюкокортикоиды недостаточный.
- Детей с IgA-B-H и нефротическим синдромом и/или быстрым снижением функции почек следует лечить так же, как и детей с быстропрогрессирующей IgA-H.
- Следует рассмотреть продолжение динамического наблюдения за детьми с IgA-B-H с контролем анализов мочи, рСКФ и артериального давления в течение ≥5 лет после

первого эпизода. Пожизненное наблюдение, персонализированное с учетом тяжести заболевания и ответа на лечение, представляется оправданным у детей, которые получали терапию для лечения IgA-B-H.

Рекомендации по проведению дальнейших исследований

- В отличие от IgA-H в настоящее время проходит лишь небольшое число исследований терапии IgA-B-H. Мы рекомендуем оценить эффективность и безопасность препаратов, которые в настоящее время проходят испытания у пациентов с IgA-H, при лечении взрослых и детей с IgA-B-H.
- В свете предварительных данных наблюдательных исследований [119, 120], указывающих на потенциальную пользу от назначения ритуксимаба, мы рекомендуем изучить применение ритуксимаба при IgA-B-H в специальном проспективном РКИ.
- Необходимо более глубокое понимание естественного течения и патогенеза IgA-B-H, а также выявление факторов, ассоциированных с последующим ухудшением функции почек у пациентов с IgA-B-H, для чего необходимо использование данных крупных национальных регистров и биобанков в Северной Америке, Великобритании и Европе.

С разделами «Методы разработки рекомендаций», «Биографии и раскрытие конфликта интересов» и «Благодарности», а также дополнительными материалами можно ознакомиться в оригинальной публикации: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) IgAN and IgAV Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). Kidney Int. 2025;108(4S):S1–S71.

Список литературы

1. Vivarelli M, Samuel S, Coppo R, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2025;40:533–569.
2. Bansal B, Grewal A, Teo BW, et al. Clinical practice patterns in IgA nephropathy: a global questionnaire-based survey. *Kidney Int Rep*. 2023;8:2557–2568.
3. 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;91:1014–1021.
4. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:728–735.
5. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:752–761.
6. 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;24:3068–3074.
7. Pesce F, Diciolla M, Binetti G, et al. Clinical decision support system for end-stage kidney disease risk estimation in IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:80–86.
8. Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2800–2808.
9. Xie J, Kiryluk K, Wang W, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS One*. 2012;7:e38904.
10. Tanaka S, Ninomiya T, Katafuchi R, et al. Development and validation of a prediction rule using the Oxford classification in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:2082–2090.
11. Chen T, Li X, Li Y, et al. Prediction and risk stratification of kidney outcomes in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2019;74:300–309.
12. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a new International RiskPrediction Tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019;179:942–952.
13. Barbour SJ, Coppo R, Er L, et al. Updating the International IgA Nephropathy Prediction Tool for use in children. *Kidney Int*. 2021;99: 1439–1450.
14. 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;102:160–172.
15. 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:S1–S276.
16. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18:727–738.
17. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:3177–3183.
18. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int*. 2014;86:828–836.
19. 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;27:1479–1485.
20. 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;68:392–401.
21. Thompson A, Carroll K, Inker LA, et al. Proteinuria reduction as a surrogate end point in trials of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:469481.
22. Selvaskandan H, Shi S, Twaij S, et al. Monitoring immune responses in IgA nephropathy: biomarkers to guide management. *Front Immunol*. 2020;11:572754.
23. Lafayette R, Barbour S, Israni R, et al. A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of atacicept for treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2024;105:1306–1315.
24. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targetedrelease formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402:859–870.
25. Mathur M, Barratt J, Chacko B, et al. A phase 2 trial of sibeprenlimab in patients with IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2024;390:20–31.
26. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402:2077–2090.
27. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al. Results from part A of the multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int*. 2023;103:391–402.
28. Fellstrom BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017;389:21172127.
29. Stamellou E, Seikrit C, Tang SCW, et al. IgA nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9:67.
30. Wimbury D, Muto M, Bhachu JS, et al. Targeted-release budesonide modifies key pathogenic biomarkers in immunoglobulin A nephropathy: insights from the NEFIGAN trial. *Kidney Int*. 2024;105:381–388.
31. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327: 1888–1898.
32. Rauen T, Fitzner C, Eitner F, et al. Effects of two immunosuppressive treatment protocols for IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29: 317–325.
33. Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2020;98:1044–1052.
34. Lv J, Zhang H, Chen Y, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:26–32.
35. Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3694–3701.
36. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:432–442.
37. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2015;373: 2225–2236.
38. Hou JH, Le WB, Chen N, et al. Mycophenolate mofetil combined with prednisone versus full-dose prednisone in IgA nephropathy with active proliferative lesions: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:788–795.
39. World Health Organization. WHO model list of essential medicines, 20th list (March 2017, amended August 2017). Accessed March 25, 2025. https://iris.who.int/handle/10665/273826
40. Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, et al. Association between tonsillectomy and outcomes in patients with immunoglobulin A nephropathy. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e194772.
41. Selewski DT, Ambruzs JM, Appel GB, et al. Clinical characteristics and treatment patterns of children and adults with IgA nephropathy or IgA vasculitis: findings from the CureGN Study. *Kidney Int Rep*. 2018;3: 1373–1384.
42. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, et al. Improved renal survival in Japanese children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:905–912.
43. Tang S, Leung JC, Chan LY, et al. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68:802–812.
44. Tang SC, Tang AW, Wong SS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2010;77:543–549.

45. Hou FF, Xie D, Wang J, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil among patients with progressive IgA nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2254054.
46. Maes BD, Oyen R, Claes K, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*. 2004;65:1842–1849.
47. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2139–2145.
48. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, et al. Randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in children, adolescents, and adults with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:783–791.
49. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF, et al. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2019;74:15–22.
50. Hotta O, Taguma Y, Kurosawa K, et al. Early intensive therapy for clinical remission of active IgA nephropathy: a three-year follow-up study. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 1993;35:967–973.
51. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1546–1553.
52. Kawasaki Y, Takano K, Suyama K, et al. Efficacy of tonsillectomy pulse therapy versus multiple-drug therapy for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1701–1706.
53. Reid S, Cawthon PM, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16:CD003962.
54. Yang D, He L, Peng X, et al. The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Ren Fail*. 2016;38:242–248.
55. Kawamura T, Hirano K, Koike K, et al. Associations of corticosteroid therapy and tonsillectomy with kidney survival in a multicenter prospective study for IgA nephropathy. *Sci Rep*. 2023;13:18455.
56. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, et al. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021;398:786–802.
57. Sharma S, Smyth B. From proteinuria to fibrosis: an update on pathophysiology and treatment options. *Kidney Blood Press Res*. 2021;46:411–420.
58. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–352.
59. Geng DF, Sun WF, Yang L, et al. Antiproteinuric effect of angiotensin receptor blockers in normotensive patients with proteinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014;15:44–51.
60. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor antagonist and calcium antagonist on urinary podocytes in patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol*. 2000;20:373–379.
61. Li PK, Leung CB, Chow KM, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:751–760.
62. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244–252.
63. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435–443.
64. Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1880–1888.
65. World Health Organization. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO model list of essential medicines and the 6th model list of essential medicines for children). Accessed March 3, 2025. https://apps.who.int/ iris/handle/10665/259481
66. Lennartz DP, Seikrit C, Wied S, et al. Single versus dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with IgA nephropathy. *J Nephrol*. 2020;33:1231–1239.
67. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2719–2728.
68. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345:861–869.
69. Lea J, Greene T, Hebert L, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med*. 2005;165:947–953.
70. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851–860.
71. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349:1857–1863.
72. Ruggenenti P, Brenner BM, Remuzzi G. Remission achieved in chronic nephropathy by a multidrug approach targeted at urinary protein excretion. *Nephron*. 2001;88:254–259.
73. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1917–1928.
74. Ruggenenti P, Perticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:12131224.
75. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet*. 2001;357:1601–1608.
76. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet*. 2023;401:1584–1594.
77. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016;68:357–418.
78. Kohan DE, Barratt J, Heerspink HJL, et al. Targeting the endothelin A receptor in IgA nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2023;8:2198–2210.
79. Nagasawa H, Ueda S, Suzuki H, et al. Sparsentan is superior to losartan in the gddY mouse model of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39:1494–1503.
80. Inker LA, Collier W, Greene T, et al. A meta-analysis of GFR slope as a surrogate endpoint for kidney failure. *Nat Med*. 2023;29:1867–1876.
81. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105:S117–S314.
82. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. SGLT Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400:1788–1801.
83. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Impact of primary kidney disease on the effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease: secondary analyses of the EMPA-KIDNEY trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12: 51–60.
84. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117–127.
85. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–1446.
86. Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKDtrial indicates effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021;388:117–127.
87. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)Associated Vasculitis. *Kidney Int*. 2024;105:S71–S116.
88. Su B, Jiang Y, Li Z, et al. Are children with IgA nephropathy different from adult patients? *Pediatr Nephrol*. 2024;39:2403–2412.
89. Cambier A, Rabant M, Peuchmaur M, et al. Immunosuppressive treatment in children with IgA nephropathy and the clinical value of podocytopathic features. *Kidney Int Rep*. 2018;3:916–925.
90. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Coppo R, Troyanov S, Camilla R, et al. The

Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int*. 2010;77:921–927.
91. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:511–517.
92. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al., The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:101–109.
93. Coppo R. Biomarkers and targeted new therapies for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:725–731.
94. Haas M, Rahman MH, Cohn RA, et al. IgA nephropathy in children and adults: comparison of histologic features and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:2537–2545.
95. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, et al. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1301–1307.
96. Kawasaki Y, Maeda R, Kanno S, et al. Long-term follow up of pediatric immunoglobulin A nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Int*. 2017;59:41–47.
97. Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, et al. Disappearance of glomerular IgA deposits in childhood IgA nephropathy showing diffuse mesangial proliferation after 2 years of combination/prednisolone therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:163–169.
98. Yoshikawa N, Ito H. Combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for paediatric patients with severe IgA nephropathy—is it relevant for adult patients? *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1097–1099.
99. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1783–1790.
100. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:883–887.
100a. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Nephrotic Syndrome In Children Work Group. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Nephrotic Syndrome in Children. *Kidney Int*. 2025;107(5S):S241–S289.
101. Lv J, Yang Y, Zhang H, et al. Prediction of outcomes in crescentic IgA nephropathy in a multicenter cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:2118–2125.
102. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, et al. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:71–76.
103. Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1607–1616.
104. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:936–941.
105. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:798–806.
106. Coppo R, Andrulli S, Amore A, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:993–1003.
107. Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al. Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1271–1278.
108. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, et al. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM*. 2006;99:253–265.
109. Barbour SJ, Coppo R, Er L, et al. Histologic and clinical factors associated with kidney outcomes in IgA vasculitis nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19:438–451.
110. Dudley J, Smith G, Llewelyn-Edwards A, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schönlein purpura (HSP). *Arch Dis Child*. 2013;98:756–763.
111. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Pediatr*. 2006;149:241–247.
112. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015: CD005128.
113. Huber AM, King J, McLaine P, et al. A randomized, placebo-controlled trial prednisone in early Henoch Schönlein purpura [ISRCTN85109383]. *BMC Med*. 2004;2:7.
114. Islek I, Sezer T, Totan M, eds. The effect of prophylactic prednisolone therapy on renal involvement in Henoch Schönlein vasculitis [abstract 103]. Abstract presented at: Proceedings of the XXXVI Congress of the European Renal Association European Dialyslsis and Transplant Association. September 5–8, 1999; Madrid, Spain.
115. Mollica F, Li Volti S, Garozzo R, et al. Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr*. 1992;151:140–144.
116. Augusto JF, Sayegh J, Delapierre L, et al. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:663–669.
117. Chartapisak W, Opastiraku S, Willis NS, et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2009;94:132–137.
118. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, et al. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD005128.
119. Crayne CB, Eloseily E, Mannion ML, et al. Rituximab treatment for chronic steroid-dependent Henoch-Schönlein purpura: 8 cases and a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16:71.
120. Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E, et al. Brief report: rituximab for the treatment of adult-onset IgA vasculitis (Henoch-Schönlein). *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:109–114.
121. Institute of Medicine (IOM). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. National Academies Press; 2011.
122. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1308–1311.
123. Hahn D, Hodson EM, Willis NS, et al. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD001533.
124. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD002290.
125. Liu ID, Willis NS, Craig JC, et al. Interventions for idiopathic steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;11:CD003594.
126. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2019.
127. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:380–382.
128. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3:CD003965.
129. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
130. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–560.
131. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:1283–1293.
132. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:140–150.

Дата получения статьи: 04.04.2026
Дата принятия к печати: 05.04.2026
Submitted: 04.04.2026
Accepted: 05.04.2026

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-187-201

Кишечная микробиота и ее метаболиты при IGA нефропатии

Обзор литературы

М.Л. Зубкин[1,2,3], И.Г. Ким[1,2], Н.В. Гудова[2], В.И. Червинко[1,2,3], Д.А. Солдатов[1,2], Е.В. Крюков[4], Н.Ф. Фролова[1,5]

[1] Московский клинический научно-исследовательский центр «Больница №52», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация

[2] ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация

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

[4] ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова", 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Российская Федерация

[5] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российская Федерация

Для цитирования: Зубкин М.Л., Ким И.Г., Гудова Н.В. и соавт. Кишечная микробиота и ее метаболиты при IGA нефропатии (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2026. 28(2):187-201. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-187-201

Intestinal microbiota and its metabolites in IGA nephropathy

A literature review

M.L. Zubkin[1,2,3], I.G. Kim[1,2], N.V. Gudova[2], V.I. Chervinko[1,2,3], D.A. Soldatov[1,2], E.V. Kryukov[4], N.F. Frolova[1,5]

[1] Moscow Clinical Research Center «Hospital No. 52», 3/2, Pekhotnaya Street, Moscow, 123182, Russian Federation

[2] G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10, Admiral Makarov Str, Moscow, 125212, Russian Federation

[3] Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7, Malaya Cherkizovskaya Str, Moscow, 107392, Russian Federation

[4] S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Ak. Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

[5] Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russian Federation

For citation: Zubkin M.L., Kim I.G., Gudova N.V. et al. Intestinal microbiota and its metabolites in IGA nephropathy (A literature review). Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):187-201. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-187-201

Резюме

IgA нефропатия (IgAH) является наиболее распространенным вариантом первичных гломерулонефритов, который диагностируют на основании выявления доминантных депозитов иммуноглобулина А в мезангильном матриксе почечных клубочков. Ключевую роль в патогенезе заболевания

Адрес для переписки: Mikhail L. Zubkin
e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Corresponding author: Зубкин Михаил Леонидович
e-mail: m-zubkin@yandex.ru
https://orcid.org/0000

играет гиперпродукция галактозодефицитного IgA1, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Приобретая характер аутоантигена, аберрантный IgA1 стимулирует выработку аутоантител с формированием иммунных комплексов, которые в результате взаимодействия с мезангиальными клетками почечного клубочка вызывают каскад воспалительных и пролиферативных реакций с повреждением подоцитов и эпителия проксимальных канальцев. Состояние микробиоты ЖКТ и особенно кишечника, как основного источника синтеза IgA1, является важным фактором формирования иммунного ответа на антигенную стимуляцию разной природы. Гиперреактивность слизистых, согласно данным многочисленных исследований, играет определяющую роль не только в развитии, но и прогрессировании IgAH. Широкое внедрение технологий мета-геномного ДНК-секвенирования позволило выявить у пациентов с IgAH снижение микробного разнообразия кишечной флоры по сравнению со здоровой популяцией. Не менее важным результатом исследований явилось определение в геноме больных IgAH локусов, ассоциированных с нарушением проницаемости слизистой кишечника и риском развития его воспалительных заболеваний, которые, как выяснилось при анализе причинно-следственных связей, повышали вероятность возникновения IgAH. Кроме того, обнаружена связь между генетической предрасположенностью к IgAH, обусловленной, как полагают, мультилокусным взаимодействием аллелей риска, и состоянием микробиоты. В частности, при IgAH отмечено возрастание числа бактерий семейств *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae,* способных в результате избыточной продукции липополисахаридов подавлять экспрессию гена мРНК специфического молекулярного шаперона (Cosmc) – важного компонента процесса гликозилирования IgA1. У пациентов с IgAH также выявлена прямая корреляция между количеством отдельных бактерий семейств *Actinobacteriaceae, Ruminococcaceae* и *Bacteroidaceae* и такими клинико-лабораторными показателями, как протеинурия, микрогематурия и скорость клубочковой фильтрации. В условиях дисбиоза кишечника наблюдается нарушение продукции бактериальных метаболитов, среди которых особое место занимают коротокоцепочечные жирные кислоты (КЖК). Благодаря своим физиологическим эффектам, КЖК способны регулировать проницаемость слизистой оболочки кишечника, модулировать интенсивность иммунного ответа и антиоксидантную активность, влияя таким образом на характер течения IgAH.

Анализ состояния микробиоценоза кишечника с количественной оценкой отдельных видов бактерий, а также уровня их метаболитов, представляется актуальным направлением дальнейших исследований, которые позволят разработать новые подходы к персонифицированной терапии пациентов с IgAH.

Ключевые слова: *IgA нефропатия; галактозодефицитный IgA1; микробиота; короткоцепочечные жирные кислоты*

Abstract

IgA nephropathy (IgAN) is the most common form of primary glomerulonephritis, diagnosed by the presence of dominant immunoglobulin A deposits in the mesangial matrix of the renal glomeruli. Overproduction of galactose-deficient IgA1, associated with lymphoid tissue of the intestinal mucosa, plays a central role in the disease pathogenesis. The state of the intestinal microbiota, as a major source of IgA1 production, is an important factor of shaping immune response diverse antigenic stimuli. Mucosal hyperreactivity, according to numerous studies, is crucial not only in the development but also in the progression of IgAN.

The widespread introduction of metagenomic DNA sequencing has demonstrated reduced microbial diversity of the intestinal flora in patients with IgAN compared with the healthy individuals. Another important finding is the identification of genomic loci associated with impaired permeability of the intestinal mucosa and the increased susceptibility to inflammatory diseases in IgAN patients. In addition, a relationship has been reported the genetic predisposition to IgAN, which is believed to involve multilocus interaction of risk alleles, and the composition of the microbiota.

In patients with IgAN, a direct correlation was observed between the abundance of specific bacterial families including *Actinobacteriaceae, Ruminococcaceae* and *Bacteroidaceae,* and clinical and laboratory parameters such as proteinuria, microhematuria and glomerular filtration rate. In intestinal dysbiosis, the production of key bacterial metabolites, particularly short-chain fatty acids (SCFA) are reduced. These metabolites regulate intestinal barrier permeability, immune response intensity, and antioxidant activity among other processes that may influence the course of the IgAN.

Comprehensive analysis of the intestinal microbiome, including quantitative assessment of specific bacterial species and their metabolites, represents a promising direction for further research and may facilitate the development personalized therapeutic strategies for patients with IgAN.

Key words: *IgA nephropathy; galactose-deficient IgA1; microbiota, short-chain fatty acids*

Введение

Представления о патогенетических механизмах развития и прогрессирования IgA нефропатии (IgAH) до настоящего времени остаются предметом углубленного изучения. Известно, что триггером заболевания является избыточная продукция В-клетками лимфоидной ткани слизистых оболочек галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1), приобретающего характер аутоантигена и стимулирующего выработку аутоантител классов IgA, IgG и, возможно, IgM [1-3]. Связывание иммунных комплексов (ИК), состоящих из аберрантного IgA1, специфических аутоантител и/или растворимого CD89 с IgA-рецепторами мезангиальных клеток (CD71) почечного клубочка вызывает каскад воспалительных и пролиферативных реакций с участием цитокинов и системы комплемента [4, 5]. Как уже замечено выше, основным местом продукции Gd-IgA1 является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT) [6]. Принимая во внимание, что в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) наибольший объем лимфоидной ткани представлен в дистальном отделе тонкого и проксимальном отделе толстого кишечника в виде пейеровых бляшек и изолированных лимфоидных фолликул (gut-associated lymphoid tissue – GALT), закономерно полагают, что кишечник является одним из главных секреторных источников IgA1[7].

Целью настоящего обзора явилось уточнение механизмов взаимосвязи состояния кишечника и его микробной составляющей с развитием IgAH, а также роли метаболической активности кишечных бактерий и ее влияния на иммунный ответ и другие физиологические процессы, которые важны не только для более глубокого понимания патогенеза IgAH, но и для разработки новых терапевтических подходов к лечению этого заболевания.

Триггеры и факторы риска IgAH

Общепризнанная связь IgAH с вирусными и бактериальными инфекциями слизистых оболочек дает основание рассматривать некоторые микроорганизмы в качестве доминирующего этиологического фактора [8, 9]. В этом аспекте выделяют три основных вектора исследований: изучение роли отдельных значимых патогенов; оценка состояния слизистых оболочек и вклад микробиоты ЖКТ в развитие и прогрессирование болезни.

При IgAH в почечной ткани обнаруживают присутствие цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна-Барра, аденовирусов [10, 11] и ряда бактерий, таких как золотистый стафилококк, *Helicobacter pylori, Neisseria, Haemophilus parainfluenzae* и др. [12-15]. Установлена корреляция некоторых из них с повышенной продукцией и/или отложением Gd-IgA1 в клубочках [11-13, 15-16]. В то же время, непосредственная роль этих микроорганизмов в развитии IgA нефропатии остается недоказанной в связи с их обнаружением и при других гломерулярных заболеваниях, таких как мембранозная нефропатия, мембранопролиферативный гломерулонефрит и волчаночный нефрит [10, 11, 16].

Связь IgAH с состоянием слизистых оболочек в значительной степени подтверждается выявлением у пациентов с нефропатией хронических инфекционно-воспалительных заболеваний носоглотки и кишечника [17, 18]. Среди них важное место занимает хронический тонзиллит с характерными рецидивами «синфарингитной гематурии» в период обострений заболевания. Структурное сходство секретируемого в нёбных миндалинах иммуноглобулина А с IgA, обнаруженным в почечном биоптате, а также способность антител, выделенных из почечной ткани, специфически связываться с тонзиллярными клетками, явилось убедительным подтверждением их роли в патогенезе IgAH [19]. В этом аспекте представляют интерес и результаты тонзиллэктомии, свидетельствующие о снижении уровня протеинурии и микрогематурии, а также частоты эпизодов макрогематурии, сопряженной с инфекциями верхних дыхательных путей [20, 21]. Вместе с тем, вопрос об эффективности этой операции до настоящего времени остается дискутабельным [22-25].

В последние годы в патогенезе IgAH, наряду с изучением влияния патологии слизистых верхних дыхательных путей, большое внимание уделяется роли воспалительных заболеваний кишечника, сопровождающихся повышением проницаемости кишечного барьера. По мере накопления сведений о связи IgAH с состоянием слизистых оболочек кишечника, сформировалось понятие «патогенетической оси кишечник – почки», ключевой составляющей которой является активация GALT [26]. Согласно данным ассоциативного полногеномного исследования (GWAS), у пациентов с IgAH идентифицированы локусы, сопряженные с вероятностью возникновения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), а также с нарушением проницаемости кишечного эпителиального барьера и реакций слизистой оболочки на патогенные микроорганизмы [27]. Генетическая предрасположенность к IgAH, как полагают авторы, формируется вследствие мультилокусного взаимодействия аллелей риска. Шведской группе авторов в результате 12,5-летнего наблюдения за больными IgAH удалось продемонстрировать увеличение риска развития ВЗК в анализируемой группе по сравнению с людьми без почечного заболевания (скорректированный ОР 3,29; 95% ДИ 2,73-3,96) [28]. Было отмечено, что у части пациентов патология кишечника предшествовала возникновению IgAH. Это согласуется с данными анализа причинно-следственных связей между этими заболеваниями, выполненного с помощью метода менделевской ран-

домизации [29]. Результаты исследования показали, что именно болезнь Крона и неспецифический язвенный колит повышают риск развития IgAH. У пациентов с ВЗК частота IgAH в структуре морфологически верифицированных болезней почек достигает 16-24% [30, 31]. Заболевания кишечника, как выяснилось, способствуют и ускоренному прогрессированию нефропатии до терминальной стадии [28].

Проницаемость слизистой оболочки кишечника у пациентов с IgAH оказалась повышенной по сравнению со здоровыми людьми и ассоциировалась с увеличением концентрации IgA и IgA-содержащих иммунных комплексов в сыворотке крови, так же как с выраженностью протеинурии и микрогематурии [32-33]. Причем при достижении клинической ремиссии заболевания у таких больных наблюдалось восстановление нормальной кишечной проницаемости и снижение уровня ИК.

Значимым фактором, влияющим на проницаемость слизистой оболочки кишечника, как установлено, является нарушение микробиоценоза с изменением функциональной активности бактерий [34, 35]. Как известно, формирование состава кишечной микробиоты человека начинается с рождения при передаче бактерий от матери плоду во время родов и продолжается на протяжении всей жизни [36]. Так, если в младенчестве при грудном вскармливании достаточно бактерий, участвующих в расщеплении простых сахаров в виде лактозы и галактозы, то в дальнейшем сообщество микроорганизмов неуклонно расширяется в связи с необходимостью переработки более сложных пищевых компонентов, таких как полисахариды, а также синтеза витаминов и гормонов [37]. По мере взросления меняется и соотношение доминирующих типов микроорганизмов от *Proteobacteria* и *Actinobacteria* к *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [38].

Состояние микробиоценоза кишечника зависит от многих обстоятельств, ведущими из которых считают генетические особенности индивидуума, предпочтения в диетическом рационе, а также воздействие различных внешних агентов, таких как пищевые антигены, патогены и антибактериальные препараты [39, 40]. В условиях симбиоза с иммунной системой хозяина, предотвращающего избыточную колонизацию отдельными, в том числе патогенными микробами, микробиота в норме поддерживает свое относительно устойчивое видовое многообразие, важнейшей составляющей которого являются комменсальные микроорганизмы.

Изменение состояния кишечной микробиоты при IgAH

При оценке кишечного микробиоценоза с помощью технологий мета-геномного ДНК-секвенирования у пациентов с IgA нефропатией отмечают более низкое по сравнению со здоровыми людьми микробное разнообразие, как α- (у одного индивидуума), так и β-разнообразие (между индивидуумами) [41-43]. При этом, однако, в составе микробиоты при IgAH, также как у здоровых людей, преобладающими остаются бактерии типа *Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria* и *Actinobacteria,* на долю которых суммарно приходится более 98% [41, 42]. Таблица 1. Среди них наиболее распространенным является тип Firmicutes, определяемый почти с одинаковой частотой у пациентов с IgAH (47,5%-53,4%) и у лиц без патологии почек (50,7%-51,7%) [42, 44]. Значительно реже встречаются типы *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia.* Однако метаболически активных Firmicutes при IgAH оказалось больше, чем в группе сравнения, что было обусловлено ростом процентного числа бактерий семейств *Ruminococcaceae, Streptococcaeae, Lachnospiraceae, Eubacteriaceae,* в то время как у здоровых преобладали представители таких семейств, как *Clostridiaceae, Enterococcaceae* и *Lactobacillaceae* [41, 43]. На уровне рода бактерий при IgAH было отмечено достоверное увеличение Escherichia-Shigella (тип *Proteobacteria*) и *Defluvitaleaceae Incertae sedis* (с неопределенным таксономическим положением) и, напротив, снижение *Roseburia, Faecalibacterium, Clostridium Sensu stricto1* и *Blautia spp.* (тип *Firmicutes*), *Haemophilus* (тип *Proteobacteria*), и *Fusobacterium* (тип *Fusobacteria*) [41, 44-46].

Согласно недавним результатам исследований китайских авторов, при анализе видового состава микробиоты у больных IgAH преобладали такие бактерии, как *Flavonifractor plautii* и *Ruminococcus gnavus* (оба из типа *Firmicutes*) и *Bacteroides fragilis* (из типа *Bacteroidetes*) [47]. Причем уровни отдельных *Bacteroides* (*Bacteroides vulgatus* и *Bacteroides plebeius*) оказались достоверно выше, чем у здоровых людей. В то же время, количество других бактерий типа *Bacteroidetes,* а именно, *Prevotella copri* и *Alistipes putredinis* при IgAH, наоборот, было снижено по сравнению с контролем. С этими данными согласуются и результаты наблюдения Zhong Z и соавт. [45], которые также установили, что количество Prevotella отрицательно коррелировало с такими биомаркерами заболевания, как Gd-IgA1, липополисахарид-связывающий протеин (LBP), ICAM-1 и TNF-α. С другой стороны, при IgAH на фоне роста Flavonifractor plautii, повышалась концентрация секретируемых этими бактериями α-галактозидазы и α-N-ацетилгалактозаминидазы – ферментов, участвующих в расщеплении полисахаридов, гликопротеинов и гликолипидов [47]. Кроме того, выяснилось, что *Eggerthella lenta* (тип *Actinobacteria*) и *Ruminococcus bromii* положительно коррелировали с соотношением белка к креатинину в моче, в то время как *Ruminococcus gnavus* – с выраженностью микрогематурии, а *Bacteroides vulgatus* и *Ruminococcus gnavus* – с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) [47].

Таблица 1 | **Table 1**

Таксономическое распределение бактерий, играющих наиболее важную роль в патогенезе IgA нефропатии

Taxonomic distribution of bacteria involved in the pathogenesis of IgA nephropathy

Тип (Phylum)	Семейство (Family)	Род (Genus)	Вид (Species)
Firmichutes	Lactobacillaceae*	Lactobacillus	*L. acidophilus, L. casei, L. salivarius*
	Enterococcaceae	Enterococcus**	*E. faecalis, E. faecium*
	Streptococcaceae**	Streptococcus**	*Str pyogenes, Str pneumoniae*
	Clostridiaceae*	Clostridium*	*C. perfringens, C. botulinum, C. tetani,C. difficile, C. sensu stricto1*
		Faecalibacterium*	*F. prausnitzii, F. butyricigenerans, F. longum, F. hattorii, F. duncaniae, F. gallinarum*
		Intestinibacter**	
	Lachnospiraceae**	Roseburia*	*R. cecicola, R. hominis, R. faecis, R. intestinalis, R. inulinivorans*
		Blautia*	*Bl. coccoides*
		Lachnospira*	*L. multipara, NK4A136 группа*, L. pectinoschiza*
		Butyrivibrio	*B. fibrisolvens*
		Coprococcus	*C. catus, C. comes, C. eutactus*
	Ruminococcaceae**	Ruminococcus**	*R. albus, R. bicirculans, R. bromii**, *R. gnavus***
		Ruminococcaceae UCG-002** и UCG-010* группы	
	Eubacteriaceae**	Flavonifractor	*Fl. plautii**
		Gemmiger	*G. formicilis*
		Eubacterium*	*E. budayi, E. coprostanoligenes, E. cellulosolvens*
	Selenomonadaceae	Megamonas**	*M. hypermegale*
Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Bacteroides**	*B. fragilis**, *B. vulgatus**, *B. plebeius**
	Prevotellaceae	Prevotella *	*Pr. copri**
	Rikenellaceae	Alistipes*	*A. putredinis*, A. finegoldii, A. onderdonkii, A. shahii*
Proteobacteria	Rhizobiaceae**	Rhizobium	*Rhizobium acidisoli, Rhizobium aethiopicum, Rhizobium aggregatum и другие*
	Sutterellaceae**	Bordetella	*B. avium, B. bronchialis, B. bronchiseptica*
		Sutterella	*S. wadsworthensis*
		Parasutterella	*P. excrementihominis*
	Enterobacteriaceae**	Enterobacter	*E. cloacae, E. aerogenes*
		Citrobacter	*C. amalonaticus, C. koseri, C. freundii*
		Escherichia**	*E. coli*
		Klebsiella**	*Kl. pneumoniae Kl. rhinoscleromatis*
		Salmonella	*S. enterica (S. enteritidis)*
		Shigella**	*Sh. dysenteriae Sh. Flexneri, Sh. boydi, Sh. sonnei*
		Haemophilus*	*H. influenzae, H. aegyptius, H. ducrey*
Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium*	*B. bifidum, B. longum, B. adolescentis, B. infantis*
	Eggerthellaceae**	Eggerthella**	*Eggerthella lenta**
Fusobacteria	Fusobacteriaceae	Fusobacterium*	*F. necrophorum, F. nucleatum*
Verrucomicrobiota	Akkermansiaceae	Akkermansia	*A. muciniphila**
Неопределенное таксономическое положение			*Defluvitaleaceae Incertae_sedis**

* Снижение численности микроорганизмов в сравнении со здоровой популяцией;
**повышение численности микроорганизмов в сравнении со здоровой популяцией

* A decrease in the number of microorganisms compared to a healthy population;
** An increase in the number of microorganisms compared to a healthy population

При IgA нефропатии отмечено увеличение числа метаболически активных *Proteobacteria,* повышение уровня которых ассоциировано с воспалительными заболеваниями, в том числе ВЗК [48]. Рост *Proteobacteria* наблюдался преимущественно за счет семейств *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae* [41], продуцирующих липополисахариды (ЛПС), которые, как известно, являются основным мембранным компонентом грамм-отрицательных бактерий и мощным бактериальным токсином [43-44]. В патогенезе IgAH избыточная продукция ЛПС имеет и другое немаловажное значение, т.к. они, подавляя экспрессию гена мРНК шаперона Cosmc, способствуют образованию аберрантного Gd-IgA1 [49]. Увеличение количества *Escherichia* и *Shigella* – представителей семейства *Enterobacteriaceae* при относительном снижении бактерий рода *Faecalibacterium* и *Roseburia* у больных IgAH подтвердили Dong R и соавт. [44] На фоне повышения уровня *Proteobacteria* и метаболически активных Firmicutes число Actinobacteria при IgAH, согласно данным De Angelis M. и соавт., наоборот, уменьшалось [41]. В частности, было отмечено снижение количества одного из наиболее значимых представителей Actinobacteria – Bifidobacterium, которые путем синтеза жирных кислот обеспечивают защиту слизистой оболочки кишечника от проникновения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; участвуют в пристеночном пищеварении и утилизации его продуктов, а также в синтезе белков и витаминов. При этом число *Bifidobacterium spp.* отрицательно коррелировало с LBP и Gd-IgA1[45]. В отличие от данных предыдущей группы авторов, в исследовании Chai L. и соавт., доля бактерий типа *Actinobacteria* у пациентов с IgAH достоверно возрастала по сравнению со здоровым контролем (3.28% против 0.67%, соответственно, p=0.013) [42]. Роль *Actinobacteria* в патогенезе IgAH подтверждена при изучении причинно-следственных связей между составом микробиоты и развитием заболевания [50]. Анализ, выполненный с помощью метода менделевской рандомизации с учетом корректирующей поправки Bonferroni, показал, что вероятность возникновения IgAH ассоциировалась лишь с бактериями класса *Actinobacteria.* Причем симптоматика заболевания зависела от увеличения их числа, которое прямо коррелировало со степенью протеинурии и неблагоприятным исходом заболевания [43, 47, 50]. В других наблюдениях высокий уровень протеинурии и гематурии был связан со снижением количества *Bifidobacterium* и, наоборот, с ростом Escherichia и *Shigella* [45, 51], а ухудшение функции почек ассоциировалось с увеличением количества бактерий родов *Streptococcus* и *Blautia* (тип *Firmicutas*), а также *Klebsiella* (тип *Proteobacteria*) и снижением относительного числа *Prevotella* и *Megamonas* (тип Firmicutas) [52, 53].

В литературе представлены отдельные данные о роли и других микроорганизмов в патогенезе IgAH. В наблюдении Gleeson P. и соавт. было показано, что тяжесть течения IgAH зависела от увеличения числа расщепляющих муцин *Akkermansia muciniphila* (тип *Verrucomicrobiota*), количество которых коррелировало с гиперпродукцией Gd-IgA1 [54]. В эксперименте внутрикишечная колонизация мышей этими бактериями вызывала дегликозилирование IgA1, которое было подтверждено авторами и в исследовании *in vitro*. Более того, у грызунов, экспрессировавших человеческие IgA1 и Fc α-рецептор I, инфицирование *Akkermansia muciniphila* приводило к развитию IgA нефропатии. Известно, что рост Akkermansia muciniphila in vitro подавляется человеческими α-дефензинами – внутриклеточными катионными пептидами, которые синтезируются преимущественно в нейтрофилах и клетках Панета тонкой кишки и обладают антимикробным действием в отношении как комменсальной, так и патогенной флоры в зависимости от условий окружающей среды [55]. У здоровых людей между уровнем фекального α-дефензина 6 и числом *Akkermansia muciniphila* выявлена обратная корреляция, в то время как у пациентов с IgAH подобная связь не установлена.

В другом экспериментальном исследовании инфицирование 6-недельных трансгенных мышей (BAFF-Tg) *Aspergillus fumigatus* также повышало продукцию IgA1 в лимфоидной ткани. Уже через две недели после колонизации кишечника грибами у мышей с исходно низким уровнем IgA1 в крови наблюдалось увеличение его концентрации в сыворотке и отложения в мезангии депозитов IgA1, специфичность которых подтверждалась взаимодействием с *Aspergillus fumigatus* [56].

В еще одном наблюдении введение смеси антибиотиков широкого спектра действия 12-недельным трансгенным мышам с IgAH вызывало не только истощение микробной флоры, но и снижение числа циркулирующих специфических ИК, а также их депозитов в мезангиальных клетках клубочков [57]. Эти данные были подтверждены Di Leo V. и соавт., которые показали, что применение рифаксимина у гуманизированных мышей с IgAH приводило к уменьшению уровня комплексов IgA1-sCD89 и IgG-IgA1 в сыворотке крови и отложения IgA1 в клубочках, а также к снижению соотношения белка к креатинину в моче [58]. Наблюдаемое при этом подавление экспрессии рецепторов адгезии нейтрофилов CD11b+, мРНК фактора активации В-лимфоцитов (BAFF), TNF-α и полимерного рецептора (pIgR) – внутриклеточного транспортера IgA в энтероцитах способствовало регрессу активности воспалительного процесса и выраженности протеинурии.

Расстройства микробиоценоза ЖКТ проявляются не только изменением состава и соотношения микроорганизмов, но и, как следствие, приводят к нарушению продукции их метаболитов. Так у пациентов с IgAH в отличие от здоровых людей отмечено из-

быточное содержание отдельных фекальных метаболитов, коррелирующих с повышенным уровнем сывороточного BAFF [59]. В частности, установлено, что синтезируемый *Bacteroides* 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенол даже в небольших количествах оказывает токсическое действие на эпителиоциты, усиливая проницаемость слизистой оболочки кишечника. Известны повреждающие эффекты и других метаболитов кишечных бактерий [60]. Упомянутый выше рост бактерий родов *Streptococcus, Klebsiella* и *Blautia* ассоциируется с увеличением концентрации окисленной формы триметиламин-N-оксида (TMAO), а также индоксилсульфата (IS) и п-крезилсульфата (pCS), относящихся к группе уремических токсинов [52]. Нарастание уровней IS и PCS наблюдается и при дефиците бактерий рода *Prevotella* (тип *Bacteroidetes*) и *Megamonas* (тип *Firmicutes*) [61].

Для регуляции локальных и системных обменных процессов в организме человека наиболее значимыми из метаболитов являются короткоцепочечные жирные кислоты.

Короткоцепочечные жирные кислоты, механизм действия и функции

КЖК представляют собой карбоновые кислоты, в составе которых содержится не более 6 атомов углерода. Они являются продуктом жизнедеятельности комменсальных бактерий кишечника и образуются в результате ферментации неперевариваемых углеводов [62-64]. Функции КЖК разнообразны и направлены, главным образом, на регуляцию энергетического обмена, кишечной проницаемости, иммунных и воспалительных реакций, системного артериального давления, а также продукцию необходимых для метаболизма ферментов и гормонов [65-67]. Основные механизмы действия КЖК связаны с активацией трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком (GPR), и ингибированием фермента гистондеацетилазы (HDAC), который необходим для удаления ацетильных групп из остатков аминокислоты лизина в концевой части внутриядерных белков – гистонов [68, 69]. Деацетилирование последних служит механизмом регуляции клеточного цикла путем подавления транскрипционной активности [70, 71]. Среди GPR в аспекте изучаемой связи кишечник-почки наибольший интерес представляют GPR41 и GPR43 [72, 73], которые экспрессируются на эпителиоцитах желудочно-кишечного тракта, подоцитах, эпителии дистальных канальцев, а также на иммунокомпетентных клетках, адипоцитах, клетках поджелудочной железы и других органов [72, 74, 75], рисунок 1. Важную роль играет и GPR109, локализующийся на эпителиальных клетках кишечника, адипоцитах, макрофагах и дендритных клетках [34]. Не менее значимым для физиологических процессов является КЖК-активируемый обонятельный рецептор 78, который присутствует в гладкомышечных клетках сосудов, включая почечные, а также в клетках юкстагломерулярного аппарата [76]. Выделяют 5 основных КЖК (уксусная, пропионовая, масляная, валериановая и капроновая), 3 из которых имеют изомеры с разветвленной углеродной цепью – изомасляная, изовалериановая и изокапроновая кислоты, рисунок 1.

К наиболее значимым из них относят уксусную (ацетат), пропионовую (пропионат) и масляную (бутират) кислоты, которые находятся в соотношении 3:1:1 и составляют в сумме более 95% от всех синтезируемых КЖК [77]. Основной физиологической мишенью уксусной и пропионовой кислот является мембранный рецептор GPR43, сигнальная функция которого реализуется в соответствии с его локализацией. Так, например, стимуляция GPR43 адипоцитов и клеток печени регулирует метаболизм липидов, нарушение которого при дефиците КЖК приводит к повышению уровня общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [42], рисунок 2. Способствуя трансформации Т-клеток в регуляторные или эффекторные в зависимости от условий среды, КЖК формируют иммунный ответ. При этом их действие может быть разнонаправленным. С одной стороны, ингибирование HDACs в Т-клетках через регуляцию пролиферативного сигнала mTOR увеличивает количество Th17 (Т-хелперов типа 17) и Th1, отличающихся высоким провоспалительным потенциалом. С другой стороны, это может стимулировать пролиферацию регуляторных Т-клеток, продуцирующих противовоспалительный IL-10 [65, 78, 79].

Активация GPR43 в иммунных клетках также опосредует противовоспалительный эффект, подавляя секрецию IL6, IL-1β, TNF-α и оксида азота [42].

Пропионат посредством стимуляции GPR энтероэндокринных L-клеток влияет на регуляцию продукции гормонов, таких как глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), пептид YY (PYY) и лептин [80-82]. В частности, стимуляция GPR41 L-клеток кишечника вызывает каскад реакций, запускающих синтез гормона PYY, который повышает усвояемость глюкозы за счет подавления продукции инсулина и чувствительности к нему [83, 84], в то время как активация GPR43 энтероэндокринных клеток инициирует продукцию GLP-1, обладающего противоположным эффектом, связанным с повышением синтеза инсулина и толерантности к глюкозе [80]. Также этот гормон ассоциируют со снижением проницаемости эпителиоцитов кишечника. Как следствие, недостаток пропионата увеличивает вероятность развития сахарного диабета и ожирения, а также ВЗК [85].

Масляная кислота, являющаяся главным источником энергии для жизнедеятельности энтероцитов, также, как и пропионат, участвует в регуляции проницаемости слизистой оболочки кишечника. В подтверждение к сказанному введение масляной кислоты

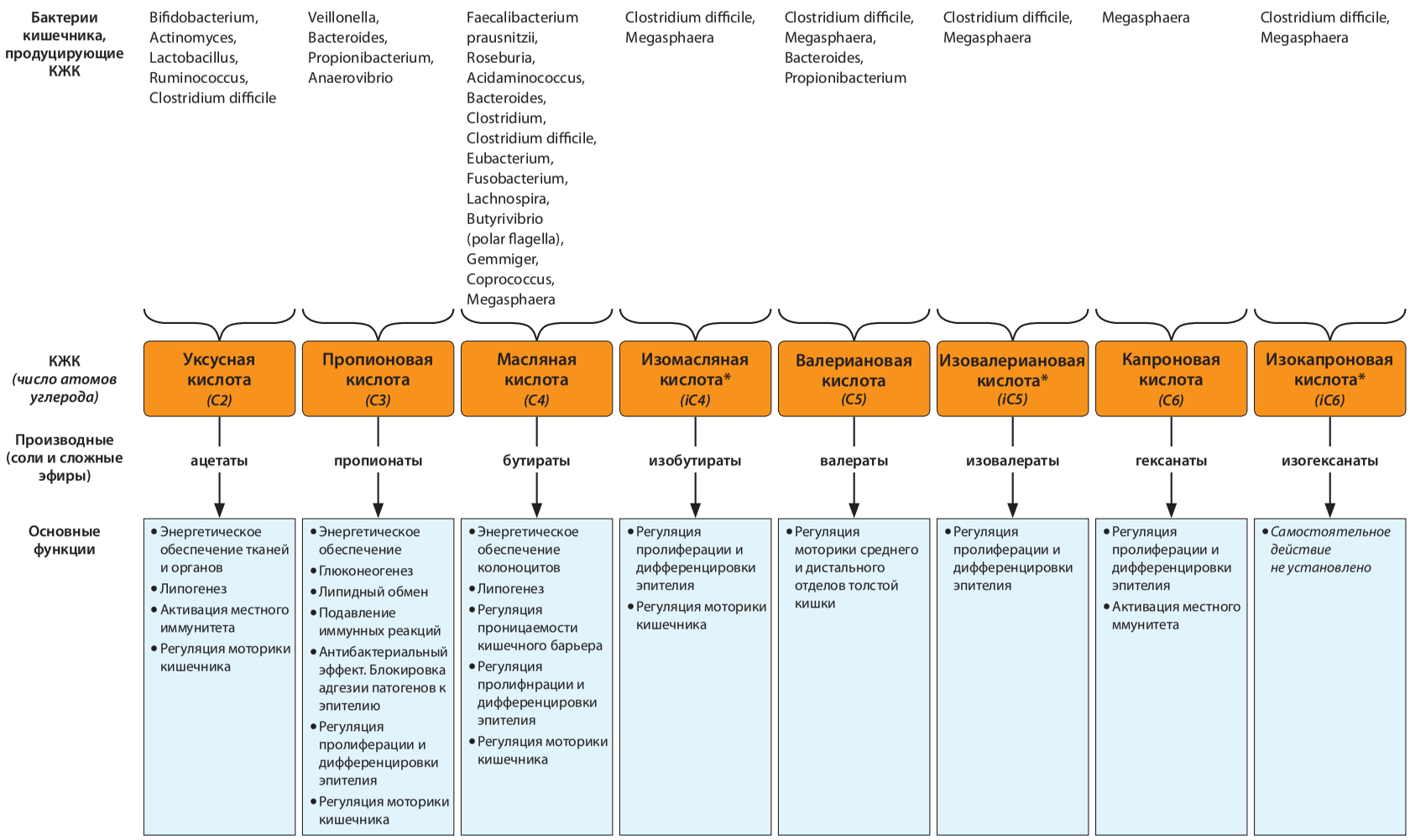


Рис. 1. Короткоцепочечные жирные кислоты и их функции

Fig. 1. Short-chain fatty acids and their functions



Рис. 2. Точки приложения и биологические эффекты основных КЖК

GPR – трансмембранный рецептор, сопряженный с белком G; OR 78 – обонятельный рецептор 78; C (2, 3 или 4) – обозначение числа атомов углерода в КЖК; Treg – регуляторные Т-лимфоциты; Th – хелперные Т-лимфоциты; NF-кВ – транкрипционный фактор; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды

Fig. 2. Application sites and biological effects of major short-chain fatty acids

GPR – transmembrane receptor coupled to protein G; OR 78 – olfactory receptor 78; C (2, 3 or 4) – the number of carbon atoms in short-chain fatty acids; Treg – regulatory T-lymphocytes; Th – helper T-lymphocytes; NF-kB – transcription factor; LDL – low-density lipoproteins; TG – triglycerides

экспериментальным моделям мышей, пребывавшим в состоянии энергетического дефицита, устраняло недостаток митохондриального дыхания в клетках кишечника, предотвращая их гибель [86]. С другой стороны, установлено, что β-гидроксимасляная кислота, отличающаяся от масляной кислоты наличием гидроксильной группы, активируя GPR109A эпителиоцитов, повышает экспрессию белков плотных контактов (клаудинов, окклюдинов и др.) и, таким образом, ограничивает проницаемость слизистой оболочки [34]. Бутират и пропионат играют важную роль в регуляции миграции нейтрофилов в слизистую оболочку кишечника. Как свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, КЖК, продуцируемые анаэробными бактериями, повышают направленную миграцию нейтрофилов за счет высвобождения хемотаксического цитокина CINC-2αβ и увеличения экспрессии молекул адгезии, таких как L-селектин [87]. Стимулируя GPR43 нейтрофилов, они обеспечивают своевременную локальную защиту от агрессивных агентов и благоприятное разрешение воспалительных реакций. При дефиците GPR43 в моделях колита, артрита и бронхиальной астмы у грызунов наблюдался более выраженный, иногда необратимый, воспалительный процесс, который, как полагают, обусловлен избыточной выработкой медиаторов воспаления возрастающим числом иммунокомпетентных клеток. Схожую картину наблюдали и у Germ-free мышей, выращенных в стерильных условиях и практически не синтезирующих КЖК [66]. Эти данные позволили рассматривать GPR43 в качестве хемотаксического рецептора нейтрофилов.

Установлено, что КЖК обладают антибактериальной активностью широкого спектра действия. В эксперименте in vitro применение масляной кислоты препятствовало инфицированию клеток, моделирующих кишечный эпителий, *Campylobacter jejuni* [88]. В другом наблюдении введение бутирата при заражении *Salmonella enteritidis* значимо уменьшало колонизацию патогенной флорой, причем его эффективность была сопоставима с действием антибактериального препарата энрофлоксацина [89]. Согласно данным, полученным на моделях мышей, инфицированных энтеротоксигенной кишечной палочкой, в предотвращении колонизации кишечника патогенными микробами важную роль играет и мембранный рецептор 109A. Мыши GPR109A (+), в отличие от нокаутированных моделей GPR109A (-), усиленно продуцировали IgA и были менее подвержены возникновению воспалительного процесса. Введение им масляной кислоты еще больше повышало уровень секретируемого IgA и предотвращало развитие инфекции, в то время как

у мышей GPR109A (-) насыщение бутиратом не влияло на продукцию IgA и течение болезни [90]. В другом исследовании было показано, что стимуляция GPR109A масляной либо β-гидроксимасляной кислотой вызывает подавление сигнальных путей транкрипционного фактора NF-κB, индуцированных липополисахаридами [91]. Этот эффект сопровождался уменьшением секреции провоспалительных цитокинов в периферических макрофагах.

В условиях снижения уровня pH кишечника, поддерживаемого КЖК, подавляется рост патогенной флоры и обеспечивается относительная таксономическая стабильность комменсальных бактерий [92]. Нарушение состава этих микроорганизмов, возникающее при дисбиозе кишечника, приводит к изменению продукции КЖК. Подтверждением сказанному явилось исследование Chai et al., в котором был проведен сравнительный анализ состояния микробиоты и уровня КЖК у 29 больных IgAH и 29 здоровых людей [42]. Сравниваемые группы в целом статистически значимо различались по 179 таксономическим единицам, из которых в группе больных IgAH преобладали 88 таксонов бактерий, в то время как остальные бактериальные таксоны чаще выявлялись у здоровых людей. В частности, при IgAH в отличие от контрольной группы, повышалась относительная численность класса *Alphaproteobacteria* за счет бактерий семейства *Rhizobiaceae,* а также микроорганизмов родов *Enterococcus* (из семейства *Enterococcaceae*), *Intestinibacter* (из семейства *Clostridiaceae*), *Megamonas* (из семейства *Selenomonadaceae*), *Ruminococcaceae* UCG-002 (из семейства *Ruminococcaceae*), таблица 1. При этом снижалось общее количество бактерий класса Clostridia, главным образом, вследствие уменьшения численности родов *Lachnospira* NK4A136 групп; *Ruminococcaceae* UCG 010, *Eubacterium,* также как и бактерий рода *Alistipes* из класса *Bacteroidia,* что согласуется с результатами других исследований [44-45]. Анализ содержания КЖК в кале, количественное определение которых проводилось с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии, показал, что при IgAH уровни уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной и капроновой кислот были значимо ниже, чем у здоровых людей [42]. При этом выяснилось, что концентрация уксусной кислоты прямо коррелировала с числом бактерий *Eubacterium coprostanoligenes;* масляной кислоты – с бактериями рода *Alistipes;* а изомасляной кислотой – с бактериями семейств *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae.* Недостаток КЖК ассоциировался и с выраженностью клинико-лабораторных изменений при IgAH: пропионовая, масляная и изомасляная кислоты обратно коррелировали с уровнем общего холестерина; изомасляная и валериановая кислоты – с триглицеридами; изомасляная – с липопротеинами низкой плотности; масляная и изомасляная кислоты – с концентрацией мочевой кислоты. Напротив, показатель сывороточного альбумина был напрямую связан с уровнем уксусной, изомасляной и капроновой кислот. Также установлено, что дефицит капроновой кислоты коррелировал с нарастанием суточной протеинурии, а масляной кислоты – с повышением концентрации азота мочевины [42]. Связь уровня бутирата с другими маркерами почечной дисфункции, такими как, сывороточный креатинин и рСКФ, подтвердили Wang S. и соавт. [93]. Концентрация бутирата в фекалиях пациентов с прогрессирующей ХБП была почти в 2 раза ниже, чем в здоровой популяции (1,48±0,60 μmol/l против 3,44±2,12 μmol/l, $p<0,001$). Этими же авторами было показано, что трансплантация фекальной микробиоты, полученной от больных ХБП, моделям крыс с поражение почек, вызывала ускоренное прогрессирование болезни. Последнее сопровождалось гиперпродукцией N-оксида триметиламина, которая подавлялась при введении масляной кислоты.

В исследовании Wang F. и соавт. установлено, что из 12 кишечных метаболитов, включенных в анализ, только β-гидроксимасляная кислота ассоциировалась со снижением риска развития IgAH [50]. Несмотря на то, что эти данные не получили подтверждения при корректировке на множественные сравнения тестом Bonferron, роль β-гидроксимасляной кислоты в иммунных и окислительных процессах продолжает углубленно изучаться. В частности, в эксперименте на поврежденных эндотелиоцитах почечных клубочков применение бутирата предотвращало пироптоз (некротическую гибель) гломерулярных клеток, что сопровождалось снижением уровня протеолитического фермента каспазы 1 и маркера пироптоза белка газдермина D, а также подавлением активации сигнального пути NF-κB/IkB-α [94]. В другом исследовании стимуляция бутиратом и ацетатом GPR43 мезангиальных клеток приводила к уменьшению их пролиферации, которая была индуцирована ЛПС и высококонцентрированной глюкозой [95]. При этом эффект КЖК оказался сопоставимым с действием агониста GPR43, на фоне которых наблюдалось подавление экспрессии молекул адгезии-1 (ICAM-1), уровня моноцитарного хемотаксического протеина (MCP-1) и IL -1β. В экспериментальном исследовании Luo S. и соавт. выяснилось также, что β-гидроксимасляная кислота путем снижения продукции IL-1β, IL-18 и каспазы-3, предотвращает апоптоз предварительно поврежденных эпителиальных клеток почечных канальцев, опосредованный инфламмасомой NLRP3 цитоплазмы и сигнальными путями cGAS-STING [96].

Таким образом, КЖК являются важными трансмиттерами между кишечной микробиотой и другими органами, в том числе, почками, которые регулируют иммунные, противоспалительные и антифибротические эффекты путем активации рецепторов, сопряженных с G-белком, и ингибированием фермента гистондеацетилазы.

Заключение

Важная роль микробиоценоза ЖКТ в развитии и прогрессировании IgAH убедительно подтверждена результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований. Как установлено, нарушение продукции бактериальных метаболитов в условиях дисбиоза кишечника является фактором риска избыточного образования аберрантного IgA1 – триггера каскада иммунологических реакций, лежащих в основе патогенеза IgAH. Особое место в этом аспекте отводится КЖК, которые, благодаря своим физиологическим эффектам, регулируют проницаемость слизистой оболочки кишечника, подавляют избыточную интенсивность иммунного ответа и увеличивают антиоксидантную активность, что позволяет предполагать их влияние на характер течения и прогрессирования IgAH.

Таким образом, модуляция кишечного микробиома является перспективным направлением исследований для разработки оптимальной стратегии лечения IgAH. В связи с этим представляется целесообразным изучение эффективности таких подходов, как модификация пищевого рациона, применение пре- и пробиотиков, а также трансплантация фекальной микробиоты от здоровых доноров. Уточнение места вышеуказанных методов, наряду с применением нефропротективных препаратов, глюкокортикостероидов системного и таргетного действия, позволит использовать их для персонифицированной комплексной терапии IgAH.

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины: «Изучение предикторов неблагоприятного исхода и разработка инновационных подходов к персонифицированной терапии иммуноглобулин А (IgA) нефропатии» (номер 0209-1/25).

Funding source:

The work was supported by a grant from the Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare for the implementation of a scientific and practical project in the field of medicine: "Study of predictors of adverse outcome and development of innovative approaches to personalized therapy of immunoglobulin A (IgA) nephropathy" (number 0209-1/25).

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

ЗМЛ – общая концепция и руководство, редактирование текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи. КИГ– сбор данных, написание и редактирование текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи. ГНВ – сбор данных. ЧВИ – сбор данных, оформление иллюстративного материала. СДА – сбор данных. КЕВ – общая концепция и редактирование текста рукописи. ФНФ – редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

ZML – concept and supervision, manuscript editing, responsibility for the integrity of all parts of the article. KIG – data collection, manuscript writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article. CVI – data collection, design of illustrations. GNV – data collection. SDA – data collection. KEV – concept and manuscript editing. FNF – manuscript editing.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.
All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Информация об авторах:

Зубкин Михаил Леонидович – д-р мед. наук, профессор, г.н.с., руководитель клинико-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

Ким Ирина Гиховна – канд. мед. наук, в.н.с. клинико-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, врач-нефролог ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-5555-9993, e-mail: kig21@rambler.ru

Гудова Наталия Владимировна – канд. биологических наук, в.н.с., руководитель центра мультиомиксных исследований микробиома человека ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, https://orcid.org/0000-0002-9579-1102, e-mail:natalie83@mail.ru

Червинко Валерий Иванович – канд. мед. наук, доцент, в.н.с. клинико-диагностического отдела 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. клинико-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

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 Фяатовна – д-р 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:

Zubkin Mikhail Leonidovich, https://orcid.org/0000-0001-5271-1902, m-zubkin@yandex.ru

Kim Irina Gikhovna, https://orcid.org/0000-0001-5555-9993, e-mail: kig21@rambler.ru

Gudova Nataliya Vladimirovna, https://orcid.org/0000-0002-9579-1102, e-mail: natalie83@mail.ru

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

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

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

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

Список литературы

1. *Tomana M, Novak J, Julian BA et al.* Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. J Clin Invest. 1999; 104(1):73-81. DOI: 10.1172/JCI5535

2. *Novak J, Tomana M, Matousovic K et al.* IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. Kidney Int. 2005; 67, 504-513. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x

3. *Suzuki H, Fan R, Zhang Z et al.* Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. J. Clin. Invest. 2009;119: 1668-1677. DOI: 10.1172/JCI38468

4. *Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A et al.* Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(9):2667-2676. DOI:10.1681/ASN.2004111006

5. *Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K et al.* An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney Int. 2012; 81(9):833-843. DOI: 10.1038/ki.2011.501

6. *Randall TD, Mebius RE* The development and function of mucosal lymphoid tissues: a balancing act with micro-organisms. Mucosal Immunol. 2014; 7(3):455-466. DOI: 10.1038/mi.2014.11

7. *Gesualdo L, Di Leo V, Coppo R.* The mucosal immune system and IgA nephropathy. Semin Immunopathol. 2021;43(5):657-668. DOI: 10.1007/s00281-021-00871-y

8. *Rollino C, Vischini G, Coppo R.* IgA nephropathy and infections. J Nephrol. 2016; 29: 463-468. DOI:10.7150/thno.49778

9. *Jia-Wei He, Xu-Jie Zhou, Ji-Cheng Lv, Hong Zhang.* Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies. Theranostics 2020; 10(25): 11462-11478. DOI: 10.7150/thno.49778

10. *Park JS, Song JH, Yang WS, et al.* Cytomegalovirus is not specifically associated with immunoglobulin A nephropathy. J Am Soc Nephrol. 1994; 4: 1623-6.

11. *Tomino Y, Yagame M, Omata F, et al.* A case of IgA nephropathy associated with adeno- and herpes simplex viruses. Nephron. 1987; 47: 258-61. DOI: 10.1159/000184520

12. *Liu XZ, Zhang YM, Jia NY, Zhang H.* Helicobacter pylori infection is associated with elevated galactose-deficient IgA1 in IgA nephropathy. Ren Fail. 2020; 42: 539-546. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1772295

13. *Satoh-Takayama N, Kato T, Motomura Y, et al.* Bacteria-Induced Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Stomach Provide Immune Protection through Induction of IgA. Immunity. 2020; 52: 635-649e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.002

14. *Sharmin S, Shimizu Y, Hagiwara M, et al.* Staphylococcus aureus antigens induce IgA-type glomerulonephritis in Balb/c mice. J Nephrol. 2004; 17: 504-11. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90875-3

15. *Koyama A, Sharmin S, Sakurai H, et al.* Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. Kidney Int. 2004 Jul;66(1):121-132. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00714.x

16. *Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, et al.* Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. Lancet. 1994; 343: 12-16. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)90875-3

17. *Nyangale EP, Mottram DS, Gibson GR.* Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. J Proteome Res 2012; 11: 5573. DOI: 10.1021/pr300637d

18. *Monteiro RC, Rafeh D and Gleeson PJ.* Is There a Role for Gut Microbiome Dysbiosis in IgA Nephropathy? Microorganisms. 2022; Mar 22;10(4):683. DOI: 10.3390/microorganisms10040683

19. *Tokuda M, Shimizu J, Sugiyama N.* Direct evidence of the production of IgA by tonsillar lymphocytes and the binding of IgA to the glomerular mesangium of IgA nephropathy patients. Acta Otolaryngol Suppl. 1996; 523:182-184

20. *Yamabe H, Sugawara T, Nakamura M, Shimada M.* Involvement of tonsils in IgA nephropathy. Acta Otolaryngol Suppl 2004; 555: 54—57. DOI: 10.1080/03655230410003404.

21. *Li Y, Wan Q, Lan Z et al.* Efficacy and indications of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy: a retrospective study. Taylor & Francis PeerJ Life and Environment. 2022;10(1):e14481. DOI:10.7717/peerj.14481

22. *Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al.* Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1301-1307. DOI:10.2215/CJN.00310108

23. *Maeda I, Hayashi T, Sato KK, et al.* Tonsillectomy has beneficial effects on remission and progression of IgA nephropathy independent of steroid therapy. Nephrol Dial Transplant.2012 Jul;27(7):2806-13. DOI:10.1093/ndt/gfs053

24. *Xie Y, Nishi S, Ueno M, et al.* The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. Kidney Int. 2003; 63(5):1861-1867 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00935.x

25. *Vergano L, Loiacono E, Albera R, et al.* Can tonsillectomy modify the innate and adaptive immunity pathways involved in IgA nephropathy? J Nephrol. 2015;28(1):51-58]. DOI:10.1007/s40620-014-0086-8

26. *Coppo R.* The Gut-Renal Connection in IgA Nephropathy. Semin Nephrol, 2018 Sep;38(5):504-512. DOI:10.1016/j.semnephrol.2018.05.020

27. *Kiryluk K, Li Y, Scolari F et al.* Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. Nat Genet. 2014;46:1187-1196. DOI:10.1038/ng.3118

28. *Rehnberg J, Symreng A, Ludvigsson JF, Emilsson L.* Inflammatory Bowel Disease Is More Common in Patients with IgA Nephropathy and Predicts Progression of ESKD: A Swedish Population-Based Cohort Study. JASN 2021;32(2): 411-423. DOI: 10.1681/ASN.2020060848

29. *Xiao M, Ran Y, Shao J, et al.* Causal association between inflammatory bowel disease and IgA nephropathy: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study. Front. Genet. 2022; 13:1002928. DOI: 10.3389/fgene.2022.1002928

30. *Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP.* The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(2):265-70. DOI:10.2215/CJN.04660513

31. *Pohjonen J, Nurmi R, Metso M et al.* Inflammatory bowel disease in patients undergoing renal biopsies. Clin Kidney J. 2019;12(5):645-51. DOI:10.1093/ckj/sfz004

32. *Davin JC, Forget P, Mahieu PR.* Increased intestinal permeability to (51 Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex-plasma levels in children with IgA-associated nephropathies. Acta Paediatr Scand. 1988;77(1):118-24. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10609.x

33. *Papista C, Berthelot L, Monteiro RC.* Dysfunctions of the Iga system: a common link between intestinal and renal diseases. Cell Mol Immunol. 2011;8: 126-34]. DOI: 10.1038/cmi.2010.69

34. *Thangaraju M, Cresci GA, Liu K et al.* GPR109A Is a G-protein–Coupled Receptor for the Bacterial Fermentation Product Butyrate and Functions as a Tumor Suppressor in Colon. Cancer Res. 2009; 69 (7): 2826-2832. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-4466

35. *Fan Y, Wang Y, Xiao H, Sun H.* Advancements in understanding the role of intestinal dysbacteriosis mediated mucosal immunity in IgA nephropathy BMC Nephrology. 2024; 25:203. DOI:10.1186/s12882-024-03646-3

36. *Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, et al.* Microbes on the human vaginal epithelium. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(22):7952-7957.

37. *Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al.* Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(supplement 1):4578-4585. DOI: 10.1073/pnas.1000081107

38. *Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R.* Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. Gastroenterology. 2011;140(6):1713-1719

39. *Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 2012;486(7402):222-227. DOI: 10.1038/nature11053

40. *Penders J, Thijs C, Vink C et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006;118(2):511-521. DOI: 10.1542/peds.2005-2824

41. *De Angelis M, Montemurno E, Piccolo M, et al.* Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN). PLoS One. 2014. 9(6):e99006. DOI: 10.1371/ journal.pone.0099006

42. *Chai L, Luo Q, Cai K, et al.* Reduced fecal short-chain fatty acids levels and the relationship with gut microbiota in IgA nephropathy. BMC Nephrology. 2021; 22:209. DOI:10.1186/s12882-021-02414-x

43. *Hu X, Du J, Xie Y, et al.* Fecal microbiota characteristics of Chinese patients with primary IgA nephropathy: a cross-sectional study. BMC Nephrol. 2020;21(1):97. DOI: 10.1186/s12882-020-01741-9

44. *Dong R, Bai M, Zhao J, et al.* A Comparative Study of the Gut Microbiota Associated With Immunoglobulin A Nephropathy and Membranous Nephropathy. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:557368. DOI:10.3389/fcimb.2020.557368

45. *Zhong ZX, Tan JX, Tan L. et al.* Modifications of gut microbiota are associated with the severity of IgA nephropathy in the Chinese populations. Int Immunopharmacol. 2020;89:107085. DOI:10.1016/j.intimp.2020.107085

46. *Hu X, Fan R, Song W, et al.* Landscape of intestinal microbiota in patients with IgA nephropathy, IgA vasculitis and Kawasaki disease. Front. Cell. Infect. Microbiol.2022;12:1061629. DOI:10.3389/fcimb.2022.1061629

47. *Liang X, Zhang S, Zhang D et al.* Metagenomics-based systematic analysis reveals that gut microbiota Gd-IgA1-associated enzymes may play a key role in IgA nephropathy. Front. Mol. Biosci.2022; Volume 9.| DOI:10.3389/fmolb.2022.970723

48. *Shin NR, Whon TW, Bae JW.* Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. Trends Biotechnol. 2015;33:496-503. DOI: 10.1016/j.tibtech.2015.06.011

49. *Qin W, Zhong X, Fan JM et al.* External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(5):1608-1614. DOI:10.1093/ndt/gfm781.

50. *Wang F, Li N, Ni S, et al.* The Effects of Specific Gut Microbiota and Metabolites on IgA Nephropathy—Based on Mendelian Randomization and Clinical Validation Nutrients. 2023;15(10):2407. DOI: 10.3390/nu15102407

51. *Stanford J, Charlton K, Stefoska-Needham A, et al.* The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. BMC Nephrol. 2020; 21:215. DOI:10.1186/s12882-020-01805-w

52. *Jiang S, Xie S, Lv D, et al.* A reduction in the butyrate producing species Roseburia spp. and Faecalibacterium

prausnitzii is associated with chronic kidney disease progression. Antonie Van Leeuwenhoek. 2016;109:1389-96. DOI: 10.1007/s10482-016-0737-y

53. *Li Y, Su X, Zhang L, et al.* Dysbiosis of the gut microbiome is associated with CKD5 and correlated with clinical indices of the disease: a case-controlled study. J Transl Med. 2019;17:228. DOI:10.1186/s12967-019-1969-1

54. *Gleeson P, Benech N, Chemouny J, et al.* The gut microbiota posttranslationally modifies IgA1 in autoimmune glomerulonephritis. Sci. Transl. Med. American Association for the Advancement of Science. 2024;16(740):eadl6149. DOI: 10.1126/scitranslmed.adl6149

55. *Schroeder BO, Ehmann D, Precht JC et al.* Paneth cell α-defensin 6 (HD-6) is an antimicrobial peptide. Mucosal Immunol. 2015 May;8(3):661-71. doi: 10.1038/mi.2014.100

56. *McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C et al.* Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. J Clin Invest. 2011;121(10):3991-4002. DOI: 10.1172/JCI45563

57. *Chemouny JM, Gleeson PJ, Abbad L, et al.* Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice. Nephrol Dial Transplant. 2019; 34(7):1135-1144. DOI: 10.1093/ndt/gfy323

58. *Di Leo V, Gleeson PJ, Sallustio F et al.* Rifaximin as a Potential Treatment for IgA Nephropathy in a Humanized Mice Model. J. Pers. Med. 2021; 11: 309. DOI: 10.3390/jpm11040309

59. *Pedersen G, Brynskov J, Saermark T.* Phenol toxicity and conjugation in human colonic epithelial cells. Scand J Gastroenterol.2002; 37: 74-79. DOI: 10.1080/003655202753387392.

60. *Chen Y-Y, Chen D-Q, Chen L, et al.* Microbiome–metabolome reveals the contribution of gut–kidney axis on kidney disease. J. Transl. Med. 2019, 17:5. https://doi.org/10.1186/s12967-018-1756-4. DOI: 10.1159/000187211

61. *Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al.* Gut microbiota-dependent trime-thylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. Circ Res. 2015;116(3):448-55.DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360

62. *Brestoff JR, Artis D.* Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. Nat Immunol. 2013;14(7):676-84. DOI: 10.1038/ni.2640

63. *Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, et al.* Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. Nutrients. 2023; 15(9):2211. DOI:10.3390/nu15092211.

64. *Shin Y, Han S, Kwon J, et al.* Roles of Short-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease. Nutrients 2023;15: 4466. DOI:10.3390/nu15204466

65. *Kim CH, Park J, Kim M.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. Immune Netw. 2014;14(6):277-288. DOI: 10.4110/in.2014.14.6.277

66. *Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, et al.* Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. Nature. 2009;461(7268):1282-1286. DOI: 10.1038/nature085306

67. *Khosravi A, Mazmanian SK.* Disruption of the gut microbiome as a risk factor for microbial infections. Curr. Opin. Microbiol. 2013, 16, 221-227. DOI: 10.1016/j.mib.2013.03.009

68. *Li L, Ma L, Fu P.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and kidney diseases. Drug Des Devel Ther. 2017;11:3531-3542. DOI:10.2147/DDDT.S150825

69. *Liu X-f, Shao J-h, Liao Y-T et al.* Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. Front. Immunol. 2023;14:1186892. DOI:10.3389/fimmu.2023.1186892

70. *Ni YF, Wang J, Yan XL et al.* Histone deacetylase inhibitor, butyrate, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. Respir Res (2010) 11(1):33. DOI: 10.1186/1465-9921-11-33

71. *Lin MY, de Zoete MR, van Putten JP, Strijbis K.* Redirection of epithelial immune responses by short-chain fatty acids through inhibition of histone deacetylases. Front Immunol. 2015;6:554, DOI:10.3389/fimmu.2015.00554

72. *Huang W, Zhou L, Guo H, Xu Y.* The role of short-chain fatty acids in kidney injury induced by gut-derived inflammatory response. Metabolism. 2017; 68:20-30. DOI:10.1016/j.metabol.2016.11.006

73. *Karaki S, Tazoe H, Hayashi H et al.* Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon. 2008;39:135-142. DOI:10.1007/s10735-007-9145-y

74. *Tazoe H, Otomo Y, Karaki S et al.* Expression of short-chain fatty acid receptor GPR41 in the human colon. Biomed Res. 2009;30:149-156. DOI:10.2220/biomedres.30.149

75. *Lu J, Chen PP, Zhang JX et al.* GPR43 deficiency protects against podocyte insulin resistance in diabetic nephropathy through the restoration of AMPKα activity. Theranostics 2021; 11(10): 4728-4742. DOI:10.7150/thno.56598

76. *Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al.* Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(11):4410-4415.DOI:10.1073/pnas.1215927110

77. *Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ et al.* Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. Gut 1987;28: 1221-1227. DOI: 10.1136/gut.28.10.1221

78. *Park J, Kim M, Kang S G et al.* Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway. Mucosal Immunol. 2015 Jan;8(1):80-93. DOI:10.1038/mi.2014.44

79. *Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y, et al.* The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment. Immunity. 2009;30(6):832-844. DOI:10.1016/j.immuni.2009.04.014

80. *Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al.* Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. Diabetes. 2012;61(2):364-371. DOI: 10.2337/db11-1019

81. *Rozengurt N, Wu SV, Chen MC, et al.* Colocalization of the alpha-subunit of gustducin with PYY and GLP-1 in L cells of human colon. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006; 291(5):G792–G802. DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2006

82. *Zaibi MS, Stocker CJ, O'Dowd J, et al.* Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids. FEBS Lett. 2010;584(11):2381-2386. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.04.027

83. *Freeland KR, Wolever TM.* Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. Br J Nutr.

2010;103(3):460-466. DOI:10.1017/S0007114509991863

84. *Gerard C and Vidal H.* Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:29. DOI: 10.3389/fendo.2019.00029

85. *Musso G., Gambino R., Cassader M.* Gut Microbiota as a Regulator of Energy Homeostasis and Ectopic Fat Deposition: Mechanisms and Implications for Metabolic Disorders. Curr. Opin. Lipidol. 2010; 21: 76-83. DOI:10.1097/MOL.0b013e3283347ebb

86. *Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al.* The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. Cell Metab. 2011; 13: 517-526. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.018

87. *Vinolo MA, Rodrigues HG, Hatanaka E, et al.* Short-chain fatty acids stimulate the migration of neutrophils to inflammatory sites. Clin Sci (Lond) (2009) 117(9):331-8. DOI: 10.1042/CS20080642

88. *Van Deun K, Pasmans F, Ducatelle R, et al.* Colonization strategy of Campylobacter jejuni results in persistent infection of the chicken gut. Vet. Microbiol. 2008; 130: 285-297. DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.11.027

89. *Fernández-Rubio C, Ordóñez C, Abad-González J et al.* Butyric acid-based feed additives help protect broiler chickens from Salmonella Enteritidis infection. Poult Sci. 2009;88(5): 943-8, DOI:10.3382/ps.2008-00484.

90. *Gong Y, Jin X, Yuan B et al.* G Protein-Coupled Receptor 109A Maintains the Intestinal Integrity and Protects Against ETEC Mucosal Infection by Promoting IgA Secretion. Front. Immunol. 2021; 11:583652. DOI:10.3389/fimmu.2020.583652

91. *Chen G, Ran X, Li B et al.* Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains Epithelium Barrier Integrity in a TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. Ebio Medicine. 2018; 30:317-25. DOI:10.1016/j.ebiom.2018.03.030

92. *Roy CC, Kien CL, Bouthillier L, Levy E.* Short-chain fatty acids: ready for prime time? Nutr Clin Pract. 2006;21(4):351-66. DOI:10.1177/0115426506021004351

93. *Wang S, Lv D, Jiang S et al.* Quantitative reduction in short-chain fatty acids, especially butyrate, contributes to the progression of chronic kidney disease. Clin Sci(Lond) 2019; 133: 1857-1870. DOI:10.1042/CS20190171

94. *Gu J, Huang W, Zhang W et al.* Sodium butyrate alleviates high-glucose-induced renal glomerular endothelial cells damage via inhibiting pyroptosis. Immunopharmacol. 2019 Oct:75:105832. DOI:10.1016/j.intimp.2019.105832

95. *Huang W, Guo HL, Deng X et al.* Short-Chain Fatty Acids Inhibit Oxidative Stress and Inflammation in Mesangial Cells Induced by High Glucose and Lipopolysaccharide. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2017;125(2):98-105. DOI:10.1055/s-0042-121493

96. *Luo S, Yang M, Han Y et al.* β-Hydroxybutyrate against Cisplatin-Induced acute kidney injury via inhibiting NLRP3 inflammasome and oxidative stress. Int. Immunopharmacol. 2022; 111:109101. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109101

Дата получения статьи: 29.01.2026
Дата принятия к печати: 30.04.2026
Submitted: 29.01.2026
Accepted: 30.04.2026

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-202-212

Общие патогенетические механизмы развития саркопении при хронической болезни почек и метаболических нарушениях

Л.И. Меркушева[1,2], Е.Н. Дудинская[1], Н.Л. Козловская[2], Л.А. Боброва[2]

[1] Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16, Российская Федерация

[2] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

Для цитирования: Меркушева Л.И., Дудинская Е.Н., Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Общие патогенетические механизмы развития саркопении при хронической болезни почек и метаболических нарушениях. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):202-212. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-202-212

Common pathogenetic pathways in the development of sarcopenia in patients with chronic kidney disease and metabolic disorders

L.I. Merkusheva[1,2], E.N. Dudinskaya[1], N.L. Kozlovskaya[2], L.A. Bobrova[2]

[1] Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, 16, 1st Leonova str., Moscow, 129226, Russian Federation

[2] Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN), 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

For citation: Merkusheva L.I., Dudinskaya E.N., Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. Common pathogenetic pathways in the development of sarcopenia in patients with chronic kidney disease and metabolic disorders. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):202-212. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-202-212

Резюме

Саркопения – это синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности (выносливости) скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению риска неблагоприятных исходов, особенно среди пожилых пациентов, таких как низкое качество жизни, инвалидизация и смерть. Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой состояние, способствующее ускоренному старению, что может стимулировать нарушения функционального и нутритивного статуса, предрасполагающие пациентов с ХБП к более высокому риску развития саркопении, особенно в терминальной стадии болезни почек. Саркопения является одним из гериатрических синдромов, и ХБП считается одним из ее факторов риска, главным образом за счет развития метаболических нарушений и системного воспаления. Среди патогенетических факторов саркопении выделяют следующие: нарушение работы митохондрий, возрастное снижение концевых пластинок мотонейронов, избыточный апоптоз, сниженная продукция оксида азота, низкий уровень андрогенов, сниженная активность сателлитных и стволовых клеток, системное воспаление, прием глюкокортикоидов. ХБП связана с нарушением метаболизма и гормонального статуса, включая ацидоз, уремию, гиперпаратиреоз и повышение инсулиноподобного фактора роста (ИФР), которые влияют на функциональность мышц и риски развития саркопении. Дисбактериоз кишеч-

Адрес для переписки: Меркушева Людмила Игоревна
e-mail: dr.merkusheva@gmail.com

Corresponding author: Merkusheva Liudmila
e-mail: dr.merkusheva@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-2112-9164

ника рассматривается как еще один механизм, участвующий в прогрессировании ХБП, и может быть косвенно связан со состоянием мышц. В ряде работ установлена взаимосвязь между потерей мышечной массы и ухудшением функции почек, в том числе при саркопеническом ожирении. Мышечная масса является ключевым фактором долголетия у пожилых людей, а саркопения, вызванная ожирением, является значительным фактором риска неблагоприятных последствий для здоровья. Однако частота саркопенического ожирения в популяции с ХБП изучена недостаточно. Систематические обзоры показали, что саркопения у пациентов с ХБП была связана с несколькими неблагоприятными клиническими исходами, такими как падения, переломы, сердечно-сосудистые события. Несмотря на обилие исследований, изучающих вышеупомянутые процессы, точные молекулярные пути и взаимодействия, приводящие к мышечной атрофии, не были изучены в достаточной степени. Систематических обзоров и метаанализов, обобщающих распространенность саркопении при ХБП, мало, и они в основном ограничены пациентами, находящимися на диализе, и реципиентами трансплантата почки.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, саркопения, механизмы развития саркопении, саркопеническое ожирение, гериатрические синдромы, пожилые пациенты*

Abstract

Sarcopenia is a syndrome characterized by the progressive and generalized loss of skeletal muscle mass, strength, and physical performance, leading to an increased risk of adverse outcomes, particularly in elderly individuals, including impaired quality of life, disability, and mortality. Chronic kidney disease (CKD) is a condition associated with accelerated aging that contributes to disturbances in nutritional and functional status, thereby predisposing patients, especially whose with end-stage kidney disease, to an increased risk of sarcopenia.

Sarcopenia is considered one of the major geriatric syndromes, while CKD is recognized as an important risk factor for the development of metabolic disturbances and chronic systemic inflammation. The main pathogenetic mechanisms of sarcopenia include mitochondrial dysfunction, age-related degeneration of motor neuron end plates, excessive apoptosis, decreased nitric oxide production, androgen deficiency, reduced activity of satellite and stem cells, systemic inflammation, and glucocorticoid exposure.

CKD is accompanied by multiple metabolic and hormonal abnormalities, including metabolic acidosis, uremia, hyperparathyroidism, and disturbances in increased insulin-like growth factor (IGF) signaling, all of which negatively affect muscle metabolism and increase the risk of sarcopenia. Intestinal dysbiosis is also considered as a potential mechanism contributing to CKD progression, and may indirectly influence muscle.

Several studies have demonstrated an association between loss of muscle mass and deterioration of kidney function, including in patients with sarcopenic obesity. Muscle mass is an important determinant of longevity in the older adults, whereas sarcopenic obesity represent a significant risk factor for adverse health outcomes. However, the prevalence and clinical significance of sarcopenic obesity in patients with CKD remains insufficiently investigated.

Systematic reviews have shown that sarcopenia in CKD patients is associated with multiple adverse clinical outcomes, including falls, fractures, and cardiovascular events. Despite the large number of studies examining these processes, the precise molecular pathways and interactions leading to muscular atrophy remain incompletely understood. Moreover, relatively few systematic reviews and meta-analyses have summarized the prevalence of sarcopenia in CKD, and most available data are limited to dialysis patients and kidney transplant recipients.

Key words: *chronic kidney disease, sarcopenia, sarcopenic obesity, geriatric syndromes, elderly patients*

Материалы и методы

Исследования, представленные в этом обзоре, были выявлены с помощью поиска в PubMed, с момента создания до 20 января 2025 года, используя термины, «саркопения» и «хроническая болезнь почек». Включены исследования типа "случай-контроль" или когортные исследования, в которых сообщалось о распространенности саркопении согласно устоявшимся консенсусным определениям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP; EWGSOP2) [1;2] Международная рабочая группа по саркопении (IWGS) [3], Азиатская рабочая группа по саркопении (AWGS; AWGS 2019) [4;5.] и Фонд проекта Национальных институтов здравоохранения по борьбе с саркопенией (FNIH) [6]. Мы также включили исследования, в которых, по данным Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO), оценива-

лась саркопеническое ожирение, а также низкая сила захвата рук [7]. Также были рассмотрены исследования, в которых сообщалось о распространенности признаков саркопении (т.е. низкой мышечной силы, мышечной массы или физической работоспособности), если в них использовались предельные значения, рекомендованные консенсусами.

Критерии исключения

Исключены исследования, в которых участвуют лица моложе 18 лет; с использованием косвенных инструментов для определения саркопении (например, SARC-F, окружность голени), не соответствующих критериям диагноза; тезисы конференций, и письма в редакцию.

Введение

Саркопения – это синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности (выносливости) скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению риска неблагоприятных исходов, особенно среди пожилых пациентов, таких как низкое качество жизни, инвалидизация и смерть [2, 8]. Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой состояние, способствующее ускоренному старению, что может стимулировать нарушения функционального и нутритивного статуса, предрасполагающие пациентов с ХБП к более высокому риску развития саркопении [9, 10].

Хотя саркопения является широко известной патологией пожилого возраста, ХБП считается её фактором риска, главным образом за счет развития метаболических нарушений и системного воспаления. В ряде работ установлена взаимосвязь между потерей мышечной массы и ухудшением функции почек, в связи с чем обсуждаются определенные реабилитационные мероприятия [11, 12].

Объем скелетной мышечной массы зависит от различных состояний, таких как старение, низкая физическая активность, кахексия, заболевание почек, денервация, ожоги и др. [13] Его снижение увеличивает риск коморбидности, может привести к инвалидности, потере независимости пациента и его способности к самообслуживанию. Однако в настоящее время низкая мышечная сила определяется как ключевая характеристика саркопении, превосходящая роль низкой мышечной массы [1].

Сочетание саркопении и ожирения называют саркопеническим ожирением – состоянием, признанным важной проблемой здравоохранения в различных группах населения, в том числе у пациентов с ХБП. Мышечная масса является ключевым фактором долголетия у пожилых людей, а саркопения, вызванная ожирением, является значительным фактором риска неблагоприятных последствий для здоровья. Мышцы обладают высокой пластичностью, подвергаются регулярному ремоделированию и отвечают за большую часть общего использования глюкозы организмом, нарушение которого приводит к резистентности к инсулину. Более того, нарушение целостности мышц, определяемое как стойкая потеря мышечной массы, внутримышечное накопление липидов или отложение соединительной ткани, является отличительным признаком метаболической дисфункции, что повышает риск саркопенического ожирения. Однако частота саркопенического ожирения в популяции с ХБП изучена недостаточно.

Распространенность саркопении (в соответствии с консенсусами Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), Азиатской рабочей группы по саркопении, Фонда Проекта Национальных институтов здравоохранения по борьбе с саркопенией и Международной рабочей группы по саркопении, IWGS) у пациентов с ХБП изучена в систематическом обзоре и метаанализе [14]. Она составила 24,5% и не различалась между стадиями (p=0,33), а варьировала в зависимости от используемого консенсуса, самые низкие и самые высокие показатели были у FNIH (11%) и EWGSOP (30%) без статистической разницы (p=0,42). Низкая мышечная сила – первичный признак саркопении – был обнаружен почти у половины популяции с ХБП – у 43,4%, низкая мышечная масса – у 29,1% и низкая физическая работоспособность у 38,6% среди пациентов с ХБП. Более низкая мышечная сила чаще встречалась у диализных пациентов по сравнению с недиализными (26% против 3% соответственно). Саркопеническое ожирение наблюдалось у 10,8%.

Результаты метаанализа выявили, что показатели распространенности саркопении при ХБП зависели от применяемого консенсуса. Самый высокий показатель был у EWGSOP, тогда как самый низкий – у FNIH, который корректирует мышечную массу на основе ИМТ, что потенциально может привести к недодиагностике саркопении у лиц с избыточной массой тела и подчеркивают актуальность дискуссий о том, какие консенсусы следует использовать. Предыдущие систематические обзоры показали, что саркопения у пациентов с ХБП была связана с несколькими неблагоприятными клиническими исходами, такими как падения, переломы, сердечно-сосудистые события. Систематических обзоров и метаанализов, обобщающих распространенность саркопении при ХБП, мало, и они в основном ограничены пациентами, находящимися на диализе, и реципиентами трансплантата почки.

Механизмы, связывающие хроническую болезнь почек и саркопению

Воспаление

Среди патогенетических факторов саркопении выделяют следующие: нарушение работы митохондрий, возрастное снижение концевых пластинок мотонейронов, избыточный апоптоз, сниженная продукция оксида азота, низкий уровень андрогенов, сниженная активность сателлитных и стволовых клеток, системное воспаление, прием глюкокортикоидов [15; 16]. Отмечено, что в крови пациентов с ХБП повышен уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) [17;18]. Статус воспаления, т. е. высокий индекс недостаточности питания-воспаления (MIS) и высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, β2-микроглобулина и ИЛ-4, связаны с саркопенией у пациентов с ХБП [19]. Это ассоциировано с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, протеолитических систем, в том числе убиквитин-протеасомной, принимающей непосредственное участие в процессе катаболизма белков [18; 20; 21]. Повышенная экспрессия ангиотензина II усиливает катаболизм мышц, ингибируя внутриклеточный сигнальный путь mTOR, а также вызывает деградацию белка посредством активации ядерного фактора каппа B (NF-ϰB) и митоген-активируемой протеинкиназы p38 путем накопления активных форм кислорода (ROS) [22]. В экспериментальных работах блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) демонстрировали защитный эффект на скелетные мышцы за счет снижения фиброза и улучшения функции мышц [23]. Кроме того, сообщалось о дозозависимом улучшении репарации и регенерации мышц [24; 25].

Необходимо помнить о том, что развитие саркопении происходит в результате даже минимального дисбаланса между синтезом белка и его деградацией [26]. Известно, что отрицательный азотистый баланс усугубляется при более продвинутых стадиях ХБП. Доказано, что сама процедура диализа обычно стимулирует распад белка и отрицательно влияет на его синтез, что может привести к более быстрому истощению мышц [27]. Результаты сравнения пациентов диализных и недиализных групп показали более высокую распространенность низкой мышечной силы у тех, кто находился на диализе. Эти результаты свидетельствуют о том, что хроническое катаболическое состояние, испытываемое пациентами, находящимися на диализе, оказывает пагубное влияние на мышечную силу – основной признак саркопении. Напротив, есть данные, что распространенность саркопении не существенно различается между стадиями ХБП [14].

Метаболические и гормональные нарушения

ХБП связана с нарушением метаболизма и гормонального статуса, включая ацидоз, уремию, гиперпаратиреоз и повышение инсулиноподобного фактора роста (ИФР), которые влияют на функциональность мышц и риски развития саркопении. Основными факторами, которые воздействуют на активность митохондрий мышц, являются функция почек, воспаление и окислительный стресс. При ХБП активность митохондрий мышц в основном нарушается в результате ацидоза. Метаболомика выявила аномалии в путях, связанных с метаболизмом энергии митохондрий и кислотно-щелочным балансом, которые отвечают за резистентность к инсулину при ХБП [28]. Восстановление метаболического гомеостаза увеличивает мышечную массу и функциональность, тем самым улучшая физическую активность [29]. При недостаточной регуляции кислотной нагрузки из-за сниженной почечной функции развивается метаболический ацидоз. Избыток ионов водорода (H+) и низкая концентрация tCO2 вызывает нарушение метаболизма кальция и фосфата у людей с ХБП [30]. Кроме того, снижается чувствительность рецептора кальция и увеличивает высвобождение паратгормона (ПТГ).

При метаболическом ацидозе, воспалении, повышении экспрессии миостатина, активности процесса аутофагии, а также стимуляции микроРНК угнетается IGF-1/инсулин-сигнальный путь в мышцах, что становится причиной развития саркопении [31]. У пациентов с ХБП повышена плазменная концентрация IGF-1-связывающих белков (IGFBP). Это происходит по причине повышенной продукции IGFBP-1 и IGFBP-2 печенью, а также нарушения клиренса этих белков на фоне сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [32-33]. В результате затрудняется доставка IGF-1 к тканям-мишеням, снижается его биодоступность с последующим уменьшением чувствительности к нему тканей [34]. Нарушение передачи сигнала IGF-1 ассоциировано также с дефицитом тестостерона – состояния, нередко сопутствующего ХБП. Тестостерон – важный анаболический гормон, необходимый для синтеза мышечного белка, мышечной массы и силы. Тестостерон увеличивает синтез белка, снижает его распад и увеличивает размер мышечных волокон типов I и II. Он также помогает транспортировать мезенхимальные стволовые клетки в сателлитные и ингибирует путь к клеткам-предшественникам адипоцитов [35]. Снижение уровня тестостерона и анаболических эффектов с возрастом или при хронических заболеваниях (наряду с воспалительными состояниями) может привести к потере костной массы, а также к снижению мышечной массы и силы [36]. Снижение уровня тестостерона приводит также к увеличению экспрессии миостатина – гормона, вырабатываемого мышцами, который по-

давляет их рост. Одной из причин повышенной экспрессии этого белка является воспалительный стресс. Миостатин ингибирует дифференцировку миоцитов, усиливает деградацию белка, в связи с чем способствует уменьшению мышечной массы [37;38]. В экспериментальных работах демонстрируется 2- и даже 3-кратное увеличение экспрессии миостатина в мышцах мышей с ХБП. При этом отмечается, что повышение его уровня опосредуется через сигнальный белок Stat3 (один из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста) [39]. Было доказано, что индуцированный ФНО-α миостатин активировал гены аутофагии и убиквитин-протеасомную систему в мышцах крыс с ХБП, вызывая потерю мышечной массы [40;41]. M. Sharma et al. приводят данные о том, что уровень миостатина повышен у пациентов с ХБП, и его содержание в плазме крови увеличено уже на ранних стадиях болезни [42]. Механизм уменьшения мышечной массы в ответ на повышение активности миостатина также включает ингибирование функций сателлитных клеток и пролиферации [43]. При связывании миостатина с рецепторами на поверхности мышечных клеток активируется SMAD2/SMAD3-сигнальный путь и происходит фосфорилирование Akt (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, протеинкиназы B) [44]. Это запускает процесс деградации белка за счет того, что низкий уровень фосфорилирования Akt уменьшает фосфорилирование транскрипционных факторов FoxO (Forkhead box) [45;46]. Данный аспект крайне важен в понимании патогенеза саркопении при ХБП ввиду того, что дефосфорилированные FoxO факторы направляются в ядро клетки и там повышают экспрессию E3 убиквитин-лигаз, в частности, MuRF1 и атрогина-1 [47]. Последние запускают убиквитин-протеасомную систему деградации мышечных белков. Очевидно, что нарастающий дисбаланс анаболизма и катаболизма у пациента с ХБП приводит к прогрессирующей потере мышечной массы и силы, а миостатин выступает в качестве контролера одновременно как дифференцировки клеток, так и их атрофии, что представляет исследовательский интерес.

Кроме того, повышенный уровень миостатина также может способствовать нарушению роста мышц при ожирении – одного из основных факторов развития и прогрессирования ХБП. Выработка миостатина стимулируется лептином (гормоном насыщения). Лептин увеличивается почти линейно с нарастанием содержания жира в организме [48]. Гормон подавляет аппетит и регулирует массу тела, расход энергии и поддерживает гомеостаз глюкозы. Однако при нарушении обмена веществ развивается резистентность к лептину. Лептин – это цитокин 1-го класса, который активирует провоспалительные пути (IL-2, IFNγ) и ингибирует противовоспалительный путь (IL-4) [49], может нарушать ангиогенез, приводя к ишемии тканей [50]. Помимо того, что он вырабатывается жировой тканью, уровень лептина может быть повышен за счет TNF-α, IL-1 и липополисахаридов, создавая петлю положительной обратной связи с вялотекущим хроническим воспалением [51]. Высокие концентрации лептина в том числе связаны с повреждением костно-мышечной ткани [52]

Ожирение как модель хронического воспаления и риска развития саркопении

Метаболические осложнения при ожирении могут приводить к нарушению образования миоцитов, одновременно способствуя отложению фиброзной и жировой ткани, что в конечном итоге приводит к снижению структурной целостности и функциональной способности мышц. Метаболическая дисфункция и наличие хронического низкоуровневого воспаления могут нарушать "нормальную" воспалительную реакцию и регенеративные способности скелетных мышц [53]. Инфильтрация ткани макрофагами на фоне экспрессии IL-6 на мышечном уровне способствует восстановлению мышц [54], в то же время повышенная экспрессия TGF-β способствует увеличению отложения фиброзной ткани. Эффективную регенерацию мышц можно объяснить способностью сателлитных клеток поддерживать несколько циклов регенерации [55.] Функция клеток-сателлитов зависит от физиологической среды, которая может быть значительно изменена у людей с ожирением и может ограничивать способность клеток-сателлитов активироваться, пролиферировать и дифференцироваться в мышечное волокно [56]. Макрофаги также могут подавлять активность сателлитных клеток, что указывает на другой механизм: воспаление вызывает нарушения репаративных способностей. Воспаление, связанное с ожирением, также может нарушать ремоделирование миоцитов в результате снижения синтеза белка из-за повышенных уровней TNF-α [57]. Кроме того, есть доказательства перекрестного взаимодействия адипоцитов и мышц *in vitro,* в результате чего воспаление, запускаемое адипоцитами, может способствовать воспалению и атрофии мышечных клеток, подвергающихся воздействию метаболически дисфункциональной среды, вероятно, через IGF-1 [58]. Снижение же уровня IGF-1 приводит к торможению роста мышц (IGF-1 → P13K → Akt → mTOR) [57]. Адипоциты выделяют адипокины, такие как лептин, адипонектин, висфатин и резистин, что может вызывать и усугублять хроническое системное воспаление [59]. Некоторыми из ключевых сигнальных путей, участвующих в этом процессе, являются ядерный фактор – B (NF-B), n-концевая киназа c-Jun (JNK) и инфламмасома ϰ NLRP3, все они приводят к транскрипции провоспалительных цитокинов [60]. NF-ϰB может активироваться повышенными уровнями провоспалительных цитокинов, такими как TNF-α, уро-

вень которого повышен в жировой ткани животных с ожирением и диабетом. Было показано, что нейтрализация TNF- α снижает резистентность к инсулину [61]. Кроме того, активность JNK повышается в тканях, чувствительных к инсулину, активируется при стрессе эндоплазматического ретикулума (ЭР) и напрямую ингибирует передачу сигналов инсулина [61]. Инфламмасома представляет собой белковый комплекс, который созревает и секретирует воспалительные цитокины, такие как IL-1β и IL-18. Аналогично цитокинам NF-ϰ, липополисахаридам (ЛПС) и некоторым формам липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). ЛПС, липопротеины низкой плотности и продукт старения ЛПНП могут передавать сигналы через Toll-подобный рецептор-4 (TLR-4) [62], активирующий передачу сигналов IL-1β и IL-18. Распознавание насыщенных жирных кислот TLR-4 необходимо для активации передачи сигналов NF-ϰB и индуцирования экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6 и MCP-1) [63] Экспрессия гена TLR-4 и содержание соответствующего белка повышены в мышцах пациентов с ожирением и сахарным диабетом, что потенциально способствует резистентности к инсулину, а также нарушению целостности мышц, наблюдаемому при нарушении обмена веществ [64]. Метаболические нарушения инициируются в том числе активными формами кислорода (АФК) – побочным продуктом при повреждении клеток, митохондриальной дисфункции или окислительного стресса [65]. Накопление АФК может привести к перекисному окислению липидов и разрушению клеточной мембраны; стрессу ЭР, приводящему к неправильному сворачиванию и разворачиванию белка (денатурации), что в конечном итоге делает клетки неспособными очищать неправильно свернутые белки; и осуществлять апоптоз [66].

Повышенный уровень окислительного стресса может привести к чрезмерному накоплению токсичных липидных метаболитов (например, диацилглицерина, жирного ацетил-КоА и церамидов) и АФК, которые являются естественными побочными продуктами клеточного метаболизма [67]. Накопление жирных кислот в мышцах может быть одним из ключевых факторов, приводящих к возникновению резистентности к инсулину, поскольку изменяется образование и выведение вредных липидных промежуточных продуктов (диацилглицеридов и церамидов). Дисбаланс синтеза и расщепления этих промежуточных продуктов может влиять на баланс между образованием и расщеплением жирных кислот и триглицеридов, что приводит к накоплению и развитию липидных депо в нежировых тканях [68]. Неблагоприятные метаболические эффекты, связанные с эктопическим накоплением липидов, подтверждаются исследованием по липодистрофии, которое показало, что накопление липидов в мышцах может привести к тяжелой инсулинорезистентности и диабету [66], поскольку скелетные мышцы (как и печень) являются основным местом поглощения и утилизации глюкозы [69]. Поскольку масса мышечной ткани в теле человека достигает 40-50% от общей массы, резистентность скелетных мышц к инсулину в значительной степени влияет на уровень глюкозы в организме, наличие провоспалительных процессов и способствует синтезу коллагена и мышечному фиброзу, а также снижению передачи сигналов инсулина [70].

Таким образом, эктопическое образование липидов и неполные или неадекватные реакции заживления являются отличительными признаками заболевания мышечной системы и, вероятно, инициируются системным низкоуровневым воспалением.

Витамин D и саркопения при хронической болезни почек

Популяция пациентов с хронической болезнью почек подвержена высокому риску саркопении, как из-за недоедания, воспаления и различных осложнений, так и из-за дефицита витамина D, наблюдаемого при этой патологии. Связь между низким уровнем 25(OH)D и более низкой мышечной силой и массой, худшей физической работоспособностью, гериатрическими синдромами падения и старческой астении у пожилых людей или людей с хроническими заболеваниями изучалась много раз. Витамин D является одной из основных молекул мышечной и костной физиологии [71]. Витамин D регулирует миокины и остеокины (фактор роста эндотелия сосудов, инсулиноподобный фактор роста-1, фоллистатин, фактор роста фибробластов, остеоглицин, склеростин и остеокальцин) в мышечной и костной ткани. Витамин D также оказывает благоприятное воздействие на увеличение диаметра и количества мышечных волокон II типа и мышечных клеток, которые эффективны в нервно-мышечной работе [72]. Было показано, что саркопения, мышечная слабость, падения и повышенная частота переломов коррелируют с дефицитом витамина D [73]. Исследования *in vitro* показали, что витамин D снижает уровень миостатина в культивируемых мышечных клетках и увеличивает мышечную и костную массу. Восполнение витамина D не только увеличивает регенерацию мышц и мышечную силу, но также снижает падения и предотвращает переломы [72]. Описана положительная связь между уровнем 1,25(OH)2D, физической выносливостью, размером и силой мышц, у пациентов с ХБП [74, 75]. Есть данные, что добавление витамина D значительно улучшило физическую работоспособность (оцененную с помощью теста на время подъема со стула, теста на скорость ходьбы и теста на подъем по лестнице) у пациентов с тяжелым дефицитом витамина D – в среднем 25(OH)D <7 нг/мл (17,5 нмоль/л) – с ХБП 3-4 стадии и при перитонеальном диализе [76]. Однако

публикации о роли витамина D в развитии саркопении при ХБП немногочисленны, а результаты исследований витамина D при саркопении остаются противоречивыми [77].

Метаболиты микробиома кишечника и их влияние на ХБП и саркопению

Различные метаболиты, вырабатываемые кишечной микробиотой, вызывают метаболические изменения в кишечнике и других органах, в том числе мышцах и почках. Воздействие мочевины на эпителиальные клетки толстой кишки частично влияет на плотные соединения, облегчая транслокацию эндотоксинов и микробных фрагментов и приводя к воспалению, которое увеличивает нарушение эпителиального барьера [78]. Отек стенки кишечника ухудшает нарушение эпителиального барьера толстой кишки [79]. У пациентов с ХБП и саркопенией нарушение кишечного эпителиального барьера способствует абсорбции микробных токсинов, вызывая системное воспаление, которое может способствовать сердечно-сосудистым заболеваниям, анемии и потере белка [80].

Уремический токсин индоксилсульфат (ИС), метаболит кишечной микробиоты, является потенциальным фактором, который вызывает повреждение кишечного барьера путем ингибирования митофагического потока эпителиальных клеток кишечника, связанного с ХБП. Кроме того, ИС является эндогенным агонистом арильного углеводородного рецептора (AhR) в кровотоке, оказывая профиброзное и провоспалительное действие частично посредством активации пути AhR/NF-κB [81]. Учитывая все большее количество доказательств взаимосвязи между ХБП и микробиотой кишечника, связь между ХБП и саркопенией также привлекает внимание. Исследования показали прямую связь между ИС и метаболическими изменениями в скелетных мышцах, приводящими к уремической саркопении при ХБП. Эта связь подчеркивает роль ИС в содействии мышечной атрофии и слабости, наблюдаемой у пациентов с ХБП [82].

Метаболомные исследования показали, что в мышцах ИС усиливает антиоксидантный ответ посредством активации ядерного фактора эритроидного 2-родственного фактора 2 (NRF2). Эта чрезмерная активация антиоксидантного ответа приводит к снижению цикла трикарбоновых кислот, что способствует недостаточной выработке аденозинтрифосфата (АТФ) и вызывает мышечную слабость и саркопению. Из-за своей высокой метаболической активности мышечные клетки более восприимчивы к митохондриальной дисфункции и деградации, что делает их особенно уязвимыми для токсичности ИС. Кишечная микробиота участвует в регуляции метаболических путей триптофана с индольной структурой. Микробиота кишечника метаболизирует производные индола, полученные из триптофана, которые действуют как лиганды для AhR. Повышенная активация AhR может привести к повреждению митохондрий, что способствует повреждению мышц и их атрофии [83, 84]. Микробиота кишечника усиливает активность фермента индоламин 2,3-диоксигеназы 1 (IDO1), который активируется во время воспаления. Это приводит к истощению триптофана и накоплению его метаболитов, что еще больше подпитывает воспалительное состояние [85]. Таким образом метаболиты триптофана могут синергически способствовать развитию старческой астении и саркопении, усугубляя воспаление в кишечнике, нервной системе и мышцах.

Заключение

У пациентов с ХБП саркопения является опасным состоянием и связана с худшим прогнозом. Согласно литературе, в патогенезе саркопении, связанной с ХБП, по-видимому, задействованы многочисленные механизмы. Хроническое воспаление, уремические токсины, недоедание, гормональный дисбаланс (инсулинорезистентность, дефицит витамина D и гипогонадизм), окислительный стресс и повышенное убиквитинирование являются ключевыми игроками в катаболическом процессе. У пациентов с ХБП наблюдается повышенная экспрессия и концентрация провоспалительных медиаторов. В свою очередь, эти молекулы могут способствовать мышечной атрофии и снижению силы, принимая участие в патогенезе саркопении.

Дисбактериоз кишечника рассматривается как еще один механизм, участвующий в прогрессировании ХБП. Он является важным источником уремических токсинов и, таким образом, может быть косвенно связан со состоянием мышц. Несмотря на обилие исследований, изучающих вышеупомянутые процессы, точные молекулярные пути и взаимодействия, приводящие к мышечной атрофии, не были изучены в достаточной степени. Исследования предполагают более глубокую связь между почками и мышцами, поскольку саркопения также может повышать риск развития ХБП [86].

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

Л.И.М. – концепция и написание рукописи; Н.Л.К. – консультации, редактирование и вычитывание рукописи; Е.Н.Д., Л.А.Б. – консультации, внесение окончательной правки.

Author's contribution:

L.I.M. – research concept and design, manuscript writing; N.L.K. – consultations, editing and proof-reading of the manuscript; E.N.D., L.A.B. – making final edits.

Информация об авторах:

Меркушева Людмила Игоревна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастных метаболических и эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), научный сотрудник центра фундаментальной и клинической нефрологии института клинической медицины РУДН, врач-нефролог, https://orcid.org/0000-0003-2112-9164, e-mail: merkusheva_li@rgnkc.ru

Дудинская Екатерина Наильевна – д.м.н., заведующая лабораторией возрастных метаболических и эндокринных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет); профессор кафедры болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, https://orcid.org/ 0000-0001-7891-6850, e-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru

Козловская Наталья Львовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева РУДН, https://orcid.org/ 0000-0002-4275-0315, e-mail: kozlovskaya@yandex.ru

Боброва Лариса Александровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела фундаментальной нефрологии Института клинической медицины РУДН, https://orcid.org/ 0000-0001-6265-4091, e-mail: mrlee2005@yandex.ru

Author's information:

Merkusheva Liudmila Igorevna, https://orcid.org/0000-0003-2112-9164, e-mail: merkusheva_li@rgnkc.ru

Dudinskaya Ekaterina Nailyevna, https://orcid.org/ 0000-0001-7891-6850, e-mail: dudinskaya_en@rgnkc.ru

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

Bobrova Larisa Alexandrovna, https://orcid.org/ 0000-0001-6265-4091, e-mail: mrlee2005@yandex.ru

Список литературы

1. *Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer JM et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48:16-31.DOI: 10.1093/ageing/afy169

2. *Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010;39:412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034

3. *Bhasin S, Morley JE, Newman AB et al.* Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2011;12:249-256. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.003

4. *Chen LK, Liu LK, Woo J et al.* Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 2014;15:95-101. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025

5. *Chen LK, Woo J, Assantachai P et al.* Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus up date on sarcopenia diagnosis and treat ment. J Am Med Dir Assoc. 2020;21: 300-307.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012

6. *Studenski SA, Peters KW, Alley DE et al.* The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommen dations, and final estimates. J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. 2014;69 A:547-558. DOI: 10.1093/gerona/glu010

7. *Donini LM, Busetto L, Bischoff SC et al.* Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. Obes Facts. 2022; 15:321-335. DOI: 10.1159/000521241

8. *Machekhina LV, Tkacheva ON, Dudinskaya EN, et al.* Cluster analysis of sarcopenia in older adults: significant factors contributing to disease severity. Eur Geriatr Med. 2025; 16(1):45-54. DOI: 10.1007/s41999-024-01153-0

9. *Ribeiro HS, Neri SGR, Oliveira JS et al.* Association be tween sarcopenia and clinical outcomes in chronic kidney disease patients: a system atic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2022;41:1131-1140. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.025

10. *Shu X, Lin T,Wang H et al.* Diagnosis, prevalence, and mortal ity of sarcopenia in dialysis patients: a sys tematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia. 2022; 13(1):145-158. DOI: 10.1002/jcsm.12890

11. *Souza VA, Oliveira D, Barbosa SR et al.* Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. PLoS One. 2017; 12(4):e0176230. DOI: 10.1371/journal.pone.0176230

12. *Меркушева ЛИ, Шилов МА, Рунихина НК и соавт.* Гериатрические подходы к реабилитационным мероприятиям у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ. 2025; 27(4):380-391. [*Merkusheva LI, Shilov MA, Runikhina NK et al.* Geriatric approaches to rehabilitation strategies in elderly and very old patients with chronic kidney disease] DOI 10.28996/2618-9801-2025-4-380-391(in Russian)

13. *McCarthy JJ, Esser KA.* Anabolic and catabolic path ways regulating skeletal muscle mass. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010; 13:230-235. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833781b5

14. *Duarte MP, Almeida LS, Neri SGR et al.* Prevalence of sarcopenia in patients with chronic kidney disease: a global systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024 Apr;15(2):501-512. DOI: 10.1002/jcsm.13425

15. *Morley JE, Anker SD, von Haehling S.* Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: Facts, numbers, and

epidemiology-update 2014. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014; 5(4):253-259. DOI: 10.1007/s13539-014-0161-y

16. *Sayer AA, Robinson SM, Patel HP et al.* New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. Age Ageing 2013; 42(2):145-150. DOI: 10.1093/ ageing/afs191

17. *Enoki Y, Watanabe H, Arake R et al.* Indoxyl sulfate poten tiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress mediated expression of myostatin and atrogin-1. Sci Rep. 2016; 6:32084. DOI: 10.1038/srep32084

18. *Moorthi RN, Avin KG.* Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017; 26(3):219-228. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000318

19. *Cha RH.* Pharmacologic therapeutics in sarcopenia with chronic kidney disease. Kidney Res Clin Pract. 2024 Mar;43(2):143-155. DOI: 10.23876/j.krcp.23.094

20. *Gungor O, Ulu S, Hasbal NB, Anker SD, Kalantar-Zadeh K.* Effects of hormonal changes on sarcopenia in chronic kidney disease: where are we now and what can we do? J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2021 Dec;12(6):1380-1392. DOI: 10.1002/jcsm.12839

21. *Lenoir O, Tharaux PL, Huber TB.* Autophagy in kidney disease and aging: lessons from rodent models. Kidney Int. 2016; 90(5):950-964. DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.014

22. *Cabello-Verrugio C, Morales M, Rivera J et al.*Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. Med Res Rev. 2015 DOI: 10.1002/med.21343

23. *Burks T, Andres-Mateos E, Marx R et al.* Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. Sci Transl Med. 2011. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002227

24. *Yabumoto C, Akazawa H, Yamamoto R et al.* Angiotensin II receptor blockade promotes repair of skeletal muscle through down-regulation of aging-promoting C1q expression. Sci Rep. 2015 DOI: 10.1038/srep14453

25. *Bedair H, Karthikeyan T, Quintero A et al.* Angiotensin II receptor blockade administered after injury improves muscle regeneration and decreases fibrosis in normal skeletal muscle. Am J Sports Med. 2008 DOI: 10.1177/0363546508315470

26. *Яковенко АА, Румянцев АШ, Есаян АМ.* Новые под ходы к коррекции недостаточности питания больных, полу чающих лечение хроническим гемодиализом. Клиническая нефрология 2016; (3-4):42-45 [*Yakovenko AA, Rumyantsev ASh, Yesayan AM.* New approaches to correcting malnutrition in patients receiving chronic hemodialysis. Clinical nephrology 2016; (3-4): 42-45] (In Russian)

27. *Wang XH, Mitch WE, Price SR.* Pathophysi ological mechanisms leading to muscle loss in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2022;18:138-152. DOI: 10.1038/s41581-021-00498-0

28. *Chalupsky M, Goodson DA, Gamboa JL, Roshanravan B.* New insights into muscle function in chronic kidney disease and metabolic acidosis. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2021, 30, 369-376. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000700

29. *Visser WJ, van de Braak EEM, de Mik-van Egmond AME et al.* Severs, D. Effects of correcting metabolic acidosis on muscle mass and functionality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023, 14, 2498-2508. DOI: 10.1002/jcsm.13330

30. *Raphael KL.* Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. 2019 Aug;74(2):263-275. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.01.036

31. *Wang XH, Mitch WE.* Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2014; 10(9):504-516. DOI: 10.1038/nrneph.2014.112

32. *Tonshoff B, Blum WF, Wingen AM, Mehls O.* Serum insulin like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins 1, 2, and 3 in children with chronic renal failure: relationship to height and glo merular filtration rate. The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80(9):2684-2691. DOI: 10.1210/jcem.80.9.7545697

33. *Ulinski T, Mohan S, Kiepe D et al.* Serum insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 in children with chronic renal failure: relationship to growth and glomerular filtration rate. The European Study Group for Nutritional Treat ment of Chronic Renal Failure in Childhood. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. Pediatr Nephrol. 2000; 14(7):589-597. DOI: 10.1007/s004670000361

34. *Powell DR, Liu F, Baker BK et al.* Insulin-like growth factor binding protein-6 levels are elevated in serum of children with chronic renal failure: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(9): 2978-2984. DOI: 10.1210/jcem.82.9.4215

35. *Prasad H.* The Skeletal Muscle of Humans is Affected by Testosterone through Cellular and Molecular Pathways-An Excuse to Increase Performances Illegally. Int J Med Rev Case Rep 2024;3 (3). DOI: 10.59657/2837-8172.brs.24.047.

36. *Shin MJ, Jeon YK, Kim IJ.* Testosterone and sarcopenia. World J Mens Health. 2018;36:192-198. DOI: 10.5534/wjmh.180001

37. *Fan J, Kou X, Jia S et al.* Autophagy as a Potential Target for Sarcopenia. J Cell Physiol. 2016; 231(7):1450-1459. DOI: 10.1002/jcp.25260;

38. *Han HQ, Zhou X, Mitch WE, Goldberg AL.* Myostatin/activin pathway antagonism: molecular basis and therapeutic potential. Int J Biochem Cell Bio. 2013; 45(10):2333-2347. DOI: 10.1016/j. biocel.2013.05.019

39. *Zhang L, Pan, J, Dong Y et al.* Stat3 activation links a C/EBPδ to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. Cell Metab. 2013; 18(3):368-379. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.07.012

40. *Itoh Y, Saitoh M, Miyazawa K.* Smad3-STAT3 crosstalk in pathophysiological contexts. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2018; 50(1):82-90. DOI: 10.1093/abbs/gmx118

41. *Mao S, Zhang J.* Role of autophagy in chronic kidney diseases. Int J Clin Exp Med 2015; 8(12):22022-22029.

42. *Wang DT, Yang YJ, Huang RH et al.* Myostatin activates the ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome systems contributing to muscle wasting in chronic kidney disease. Oxid Med Cell Longev. 2015; 2015:684965. DOI: 10.1155/2015/684965

43. *Trendelenburg, AU, Meyer A, Rohner D et al.* Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. Am J Physiol Cell Physiol. 2009; 296(6):C1258-1270. DOI: 10.1152/ajpcell.00105.2009

44. *Zhang L, Rajan V, Lin E et al.* Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. FASEB J. 2011;

25(5):1653 1663. DOI: 10.1096/fj.10-176917

45. *Sartori R, Milan G, Patron M et al.* Smad2 and 3 tran scription factors control muscle mass in adulthood. Am J Physiol Cell Physiol. 2009; 296(6):C1248-1257. DOI: 10.1152/ ajpcell.00104.2009

46. *Lee SW, Dai G, Hu Z et al.* Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. J Am Soc Nephrol. 2004; 15:1537-1545. DOI: 10.1097/01.asn.0000127211.86206.e1

47. *Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T.* Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. Biol. Pharm. Bull. 2019, 42, 1437-1445. DOI: 10.1248/bpb.b19-00513

48. *Friedman JM, Halaas JL.* Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998; 395(6704):763-70. DOI: 10.1038/27376

49. *Lord GM, Matarese G, Howard JK et al.* Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature. 1998; 394(6696):897-901. DOI: 10.1038/29795.

50. *Brown LA, Lee DE, Patton JF et al.* Diet-induced obesity alters anabolic signalling in mice at the onset of skeletal muscle regeneration. Acta Physiol (Oxf). 2015; 215(1):46-57. DOI: 10.1111/apha.12537

51. *Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, et al.* Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. J Clin Invest. 1996;97(9):2152-7. DOI: 10.1172/JCI118653

52. *Abella V, Scotece M, Conde J et al,* Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(2):100-109. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.209

53. *Collins KH, Paul HA, Hart DA et al.* A High-Fat High-Sucrose Diet Rapidly Alters Muscle Integrity, Inflammation and Gut Microbiota in Male Rats. Sci Rep. 2016; 6:37278. DOI: 10.1038/srep37278

54. *Zhang C, Li Y, Wu Y, Wang L et al.* Interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway is essential for macrophage infiltration and myoblast proliferation during muscle regeneration. J Biol Chem. 2013; 288(3):1489-99. DOI: 10.1074/jbc.M112.419788

55. *Karalaki M, Fili S, Philippou A, Koutsilieris M.* Muscle regeneration: cellular and molecular events. In Vivo. 2009; 23(5):779-96.

56. *D'Souza DM, Trajcevski KE, Al-Sajee D, et al.* Diet-induced obesity impairs muscle satellite cell activation and muscle repair through alterations in hepatocyte growth factor signaling. Physiol Rep. 2015; 3(8):12506. DOI: 10.14814/phy2.12506

57. *Braune J, Weyer U, Hobusch C et al.* IL-6 Regulates M2 Polarization and Local Proliferation of Adipose Tissue Macrophages in Obesity. J Immunol. 2017;198(7):2927-2934. DOI: 10.4049/jimmunol.1600476

58. *Pellegrinelli V, Rouault C, Rodriguez-Cuenca S et al.* Human Adipocytes Induce Inflammation and Atrophy in Muscle Cells During Obesity. Diabetes. 2015;64(9):3121-34. DOI: 10.2337/db14-0796

59. *Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J et al.* Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. J Mol Endocrinol. 2009;43(1):11-8. DOI: 10.1677/JME-08-0131

60. *Lackey DE, Olefsky JM.* Regulation of metabolism by the innate immune system. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(1):15-28. DOI: 10.1038/nrendo.2015.189

61. *Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM.* Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259(5091):87-91. DOI: 10.1126/science.7678183

62. *Hodgkinson CP, Laxton RC, Patel K, Ye S.* Advanced glycation end-product of low density lipoprotein activates the toll-like 4 receptor pathway implications for diabetic atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(12):2275-81. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.175992

63. *Jialal I, Kaur H, Devaraj S.* Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(1):39-48. DOI: 10.1210/jc.2013-3092

64. *Reyna SM, Ghosh S, Tantiwong P et al.* Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. Diabetes. 2008;57(10):2595-602. DOI: 10.2337/db08-0038

65. *Serra D, Mera P, Malandrino MI et al.* Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. Antioxid Redox Signal. 2013;19(3):269-84. DOI: 10.1089/ars.2012.4875

66. *Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? Ann N Y Acad Sci. 2013;1281(1):123-40. DOI: 10.1111/nyas.12030*

67. *Broussard JL, Devkota S.* The changing microbial landscape of Western society: Diet, dwellings and discordance. Mol Metab. 2016;5(9):737-42. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.07.007

68. *Mittendorfer B.* Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011;14(6):535-41. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834ad8b6

69. *Yu H, Zhou D, Jia W, Guo Z.* Locating the source of hyperglycemia: liver versus muscle. J Diabetes. 2012;4(1):30-6. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2011.00170.x

70. *Williams AS, Kang L, Wasserman DH.* The extracellular matrix and insulin resistance. Trends Endocrinol Metab. 2015;26(7):357-66. DOI: 10.1016/j.tem.2015.05.006

71. *Anagnostis P, Dimopoulou C, Karras S et al.* Sarcopenia in post-menopausal women: is there any role for vitamin D? Maturitas. 2015;82:56-64. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.03.014

72. *Koundourakis NE, Avgoustinaki PD, Malliaraki N, Margioris AN.* Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly. Hormones 2017;15:471-488. DOI: 10.14310/horm.2002.1705

73. *Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Turner N et al.* Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;80:169-181. DOI: 10.1111/cen.12368

74. *Gordon PL, Doyle JW, Johansen KL.* Association of 1,25-dihydroxyvitamin d levels with physical performance and thigh muscle cros-sectional area in chronic kidney disease stage 3 and 4. J Ren Nutr. 2012;22:423-433. DOI: 10.1053/j.jrn.2011.10.006

75. *Zahed N, Chehrazi S, Falaknasi K.* The evaluation of relationship between vitamin D and muscle power by micro

manual muscle tester in end-stage renal disease patients. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014;25:998-1003. DOI: 10.4103/1319-2442.139885

76. *Taskapan H, Baysal O, Karahan D et al.* Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. Clin Nephrol. 2011;76:110-116. DOI: 10.5414/cn107160

77. *Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G.* Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2019;11:1759720X19867009. DOI: 10.1177/1759720X19867009

78. *Vaziri ND, Wong J, Pahl M et al.* Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. Kidney Int. 2013;83(2):308-15. DOI: 10.1038/ki.2012.345

79. *Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV.* Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(5):737-46. DOI: 10.1093/ndt/gfv095

80. *Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ et al.* Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. Am J Nephrol. 2014;39(3):230-237. DOI: 10.1159/000360010

81. *Schroeder JC, Dinatale BC, Murray IA et al.* The uremic toxin 3-indoxyl sulfate is a potent endogenous agonist for the human aryl hydrocarbon receptor. Biochemistry. 2010;49(2):393-400. DOI: 10.1021/bi901786x

82. *Sato E, Mori T, Mishima E, et al.* Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. Sci Rep. 2016;6:36618. DOI: 10.1038/srep36618

83. *Xu Y, Mao T, Wang Y et al.* Effect of Gut Microbiota-Mediated Tryptophan Metabolism on Inflammaging in Frailty and Sarcopenia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2024;79(4):044. DOI: 10.1093/gerona/glae044

84. *Mor A, Kalaska B, Pawlak D.* Kynurenine Pathway in Chronic Kidney Disease: What's Old, What's New, and What's Next? Int J Tryptophan Res. 2020;13:1178646920954882. DOI: 10.1177/1178646920954882

85. *Ballesteros J, Rivas D, Duque G.* The Role of the Kynurenine Pathway in the Pathophysiology of Frailty, Sarcopenia, and Osteoporosis. Nutrients. 2023;15(14):3132. DOI: 10.3390/nu15143132

86. *Xiong Y, Jiang X, Zhong et al.* Possible sarcopenia and risk of chronic kidney disease: a four-year follow-up study and Mendelian randomization analysis. Endocr Res. 2024;49(3):165-178. DOI: 10.1080/07435800.2024.2353842

Дата получения статьи: 17.10.2025
Дата принятия к печати: 17.03.2026
Submitted: 17.10.2025
Accepted: 17.03.2026

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-213-226

Кожный зуд и его влияние на качество жизни у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе

О.И. Лемешевская[1], А.Д. Толкач[2], Е.В. Паршина[2], Т.П. Никитина[3], А.Б. Зулькарнаев[4], А.П. Тутин[5], М.Н. Лисова[2], Т.И. Ионова[3]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский институт, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, Российская Федерация

[2] Отделение нефрологии и диализа, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154, Российская Федерация

[3] Отдел мониторинга качества жизни, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154, Российская Федерация

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

[5] ООО «Купчинский центр амбулаторного диализа», 192102, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, 8А, Российская Федерация

Для цитирования: Лемешевская О.И., Толкач А.Д., Паршина Е.В. и соавт. Кожный зуд и его влияние на качество жизни у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):213-226. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-213-226

Impact of chronic kidney disease-associated pruritus on quality of life in maintenance hemodialysis patients

O.I. Lemeshevskaya[1], A.D. Tolkach[2], E.V. Parshina[2], T.P. Nikitina[3], A.B. Zulkarnaev[4], A.P. Tutin[5], M.N. Lisova[2], T.I. Ionova[3]

[1] Saint Petersburg State University, Institute of Medicine, 7/9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

[2] Department of nephrology and dialysis, Saint Petersburg State University Hospital, 154, Fontanka emb., Saint-Petersburg, 198103, Russian Federation

[3] Department of quality-of-life monitoring, Saint Petersburg State University Hospital, 154, Fontanka emb., Saint-Petersburg, 198103, Russian Federation

[4] Surgery Department of Kidney Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 61/2, Shchepkina str, Moscow, 129110, Russian Federation

[5] Kupchino outpatient dialysis unit (LLC), 8A, Bukharestskaya str., Saint Petersburg, 192102, Russian Federation

For citation: Lemeshevskaya O.I., Tolkach A.D., Parshina E.V. et al. Impact of chronic kidney disease-associated pruritus on quality of life in maintenance hemodialysis patients. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):213-226. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-213-226

Адрес для переписки: *Лемешевская Ольга Игоревна*
e-mail: *olga162002@yandex.ru*

Corresponding author: *Dr. Olga I. Lemeshevskaia*
e-mail: *olga162002@yandex.ru*
https://orcid.org/0000-0003-0358-1528

Резюме

Актуальность исследования. **Кожный зуд, ассоциированный с хронической болезнью почек (ХБП), может значимо снижать качество жизни пациентов, оказывая влияние на их психоэмоциональное состояние и сон, а также увеличивать риск госпитализаций и смертности. В России эта проблема остается малоизученной.**

Цель исследования **– оценить распространенность зуда и его влияние на различные аспекты качества жизни в российской когорте пациентов с ХБП, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) гемодиализом.**

Методы. **В поперечное исследование были включены 225 пациентов двух диализных центров со стажем ЗПТ более 3 месяцев. В качестве инструментов для оценки наличия и тяжести зуда при ХБП использовались опросники WI-NRS, Skindex-16, Itch MOS и 5D-шкала Elman.**

Результаты. **У 52% пациентов был выявлен зуд, ассоциированный с ХБП, при этом у 16% [95% ДИ: 11; 21] – зуд от средней до очень тяжелой степени (WI-NRS ≥4). Зуд чаще затрагивал области спины (53%), головы (35%), голеней (32%) и бедер (25%) Пациенты с зудом при ХБП, а в особенности с зудом от средней до очень тяжелой степени, демонстрировали более выраженные нарушения сна: индекс проблем со сном SPI-II составил 13.3 [Q1-Q3: 0.0; 33.3] у пациентов без зуда, 20 [6.7; 33.3] у пациентов с зудом умеренной степени и 33.3 [20.0; 60.0] с зудом средне-тяжелой степени (p=0.001). Пациенты с зудом средне-тяжелой степени демонстрировали более высокие результаты по общему баллу и субшкалам шкалы Skindex-16 по сравнению с пациентами с умеренным зудом: 20.7 [8.9; 35.3] *vs* 7.4 [2.8; 15.5] для общего балла (p<0.001), 14.3 [2.4; 47.6] *vs* 5.2 [0.0; 16.7] для эмоциональной субшкалы (p<0.001) и 31.3 [12.5; 50.0] *vs* 12.5 [4.2; 20.8] для симптоматической (p<0.001). Общий балл шкалы 5D Elman также был выше у пациентов с ХБП-ассоциированным зудом, в особенности с зудом от средней до очень тяжелой степени: 6.0 [5.0; 8.0] у пациентов без зуда, 10.0 [8.0; 11.0] у пациентов с умеренным зудом и 13.0 [11.0; 15.0] у пациентов с зудом средне-тяжелой степени (p<0.001). Пациенты с зудом характеризовались более высокими показателями креатинина: 804.8 (217.4) мкмоль/л *vs* 727.8 (197.8) мкмоль/л у пациентов без зуда, p=0.0091.**

Выводы. **Зуд при ХБП широко распространен в российской когорте пациентов на программном гемодиализе. Пациенты с кожным зудом, в особенности выраженной степени, демонстрируют снижение общего качества жизни и нарушение его различных аспектов (сон, ограничение повседневной активности, эмоциональный фон).**

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, диализ, зуд, качество жизни, опросник*

Abstract

Background. **Chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP) can significantly impair quality of life by negatively affecting patient psycho-emotional well-being and sleep quality, while also increasing the risk of hospitalizations and mortality. In Russia, this issue remains understudied.**

Objective: **to assess the prevalence of pruritus and its impact on various aspects of quality of life in a Russian cohort of patients with CKD receiving maintenance hemodialysis.**

Methods. **The cross-sectional study included 225 patients from two dialysis centers with who has been receiving hemodialysis for more than 3 months. The presence and severity of CKD-aP were assessed using the following validated instruments: WI-NRS, Skindex-16, Itch MOS, and the 5-D Itch Scale.**

Results. **CKD-aP was identified in 52% of the patients, with 16% [95% CI: 11; 21] experiencing moderate-to-very severe pruritus (WI-NRS ≥4). The most commonly affected body areas were the back (53%), head (35%), shins (32%), and thighs (25%). Patients with CKD-aP, particularly those with moderate-to-severe pruritus, demonstrated more pronounced sleep disturbances. Sleep Problem Index II (SPI-II) scores were 13.3 [Q1-Q3: 0.0; 33.3] in patients without pruritus, 20 [6.7; 33.3] in those with mild pruritus, and 33.3 [20.0; 60.0] in those with moderate-to-severe pruritus (p=0.001). Patients with moderate-to-severe pruritus also had significantly higher Skindex-16 total and subscales score compared to those with mild pruritus: total score 20.7 [8.9; 35.3] *vs.* 7.4 [2.8; 15.5] (p<0.001), emotional subscale 14.3 [2.4; 47.6] *vs.* 5.2 [0.0; 16.7] (p<0.001), and symptomatic subscale 31.3 [12.5; 50.0] *vs.* 12.5 [4.2; 20.8] (p<0.001). The total score on the 5-D Itch Scale was also higher in patients with CKD-aP, particularly in the moderate-to-severe group: 6.0 [5.0; 8.0] in patients without pruritus, 10.0 [8.0; 11.0] in those with mild pruritus, and 13.0 [11.0; 15.0] in those with moderate-to-severe pruritus (p<0.001). Patients with pruritus had higher creatinine levels: 804.8 (217.4) μmol/L *vs.* 727.8 (197.8) μmol/L in patients without pruritus, p=0.0091.**

Conclusions. **CKD-aP is highly prevalent in a Russian cohort of patients receiving maintenance hemodialysis. Patients with pruritus, particularly of severe pruritus, experience substantial impairment in overall quality of life and across multiple domains, including sleep, daily activities, and emotional well-being.**

Key words: *chronic kidney disease, dialysis, pruritus, quality of life, questionnaire*

Введение

Хроническим называют кожный зуд, продолжающийся более 6 недель. Спектр причин хронического зуда широк и включает разнообразные состояния: от дерматологических заболеваний до лекарственного-индуцированного зуда [1]. Зуд, ассоциированный с хронической болезнью почек (ХБП) – это кожный зуд, вторичный по отношению к заболеванию почек, который не может быть объяснён иными причинами. Поскольку наиболее часто этот симптом встречается у пациентов с терминальной ХБП, длительное время существовал термин «уремический зуд». Впоследствии его предложено было заменить на более корректный термин «ХБП-ассоциированный зуд», учитывая отсутствие линейной зависимости интенсивности зуда от выраженности уремии, а также отсутствие зуда у пациентов с острым повреждением почек [2].

Современная концепция патогенеза ХБП-ассоциированного зуда предполагает одновременное наличие четырех патогенетических механизмов: (а) отложение уремических токсинов в коже и дерме, (б) дисрегуляция иммунной системы и воспаление, стимулирующее зуд, (в) периферическая нейропатия и (г) нарушение регуляции эндогенной опиоидной системы [3]. При этом у разных пациентов эти механизмы могут быть задействованы в различной степени, что определяет наличие нескольких фенотипических вариантов течения и необходимость дифференцированного подхода к лечению.

ХБП-ассоциированный зуд различной степени выраженности встречается по разным оценкам у 60-80% пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), при этом до 40% больных беспокоит среднетяжелый зуд, существенно влияющий на качество их жизни [4]. Более половины пациентов на додиализных стадиях ХБП также испытывают кожный зуд, из них до 24% больных беспокоит зуд от умеренного до тяжелого [5, 6]. Кроме того, проблеме зуда подвержены и реципиенты почечного трансплантата, при этом в половине случаев он развивается de novo в посттрансплантационном периоде, что, вероятно, связано с приемом препаратов для иммуносупрессивной терапии [7].

Нарушения качества жизни у пациентов с ХБП, имеющих зуд, выражены в большей степени, чем у пациентов без зуда, причем они касаются как физического, так и психоэмоционального состояния [8]. Нарушения качества жизни при зуде обусловлены в том числе утомляемостью, депрессией, ухудшением сна и приводят к снижению работоспособности [8-10]. В рамках выделенных кластеров симптомов в нефрологии развитие кожного зуда ассоциировано также с наличием синдрома беспокойных ног, тревоги, боли, постдиализной слабости и сухости во рту [11]. Помимо психосоциальных аспектов, наличие зуда у пациентов с ХБП ассоциировано с повышением риска госпитализаций, связанных с инфекционными осложнениями, в частности, кожными инфекциями [12], с повышением общей смертности и смертности от инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13].

Несмотря на несомненную клиническую значимость кожного зуда, как врачи, так и пациенты плохо осведомлены о его негативных последствиях и склонны к недооценке этого состояния [14], в то время как реальная распространенность проблемы если и не растет, то остается на прежнем уровне [4, 13]. В отечественной литературе проблема зуда, ассоциированного с ХБП, практически не освещается. Это неудивительно, так как до недавнего времени в нашей стране отсутствовали стандартизированные инструменты, прошедшие процедуру культурной и языковой адаптации и валидации в соответствии с современными международными стандартами и позволяющие изучать влияние изменений кожи на повседневную активность и качество жизни больного с ХБП.

Целью данного исследования являлась оценка распространенности зуда в российской когорте пациентов с ХБП, получающих ЗПТ гемодиализом, а также его влияния на различные аспекты качества жизни.

Материалы и методы

Поперечное многоцентровое исследование проводили в период с января 2023 г. по март 2024 г. на базе отделений нефрологии и диализа Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ и ООО «Купчинский центр амбулаторного диализа». Начальная когорта пациентов, набранная для проведения процедур языковой и культурной адаптации и валидации ряда инструментов для оценки качества жизни при зуде [15], была расширена для достижения общего объема выборки 200-250 пациентов. Протокол исследования и дополнение к нему одобрены Комитетом по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (выписки из протоколов № 01/23 от 26.01.2023 г., № 11/23

от 16.11.2023 г.). В исследование включали взрослых пациентов, имеющих стаж ЗПТ более 3 месяцев, способных заполнить опросники, а также подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Мы не включали пациентов с выраженными когнитивными нарушениями, которые, по мнению врача-исследователя, могли бы препятствовать адекватному заполнению опросников. Пациенты, имеющие кожный зуд или иные изменения кожи, связанные по мнению врача преимущественно с другими состояниями (лекарственной аллергией, сопутствующими онкологическими, дерматологическими, ревматологическими заболеваниями), также не включались в исследование.

В качестве инструментов для оценки наличия и тяжести зуда при ХБП использовались опросники WI-NRS, Skindex-16, Itch MOS и 5D-шкала Elman. Детальная характеристика опросников и результаты валидации русских версий Skindex-16, Itch MOS и 5D-шкалы Elman представлены нами ранее [15]. Ниже приводим краткую характеристику используемых шкал.

Цифровая оценочная шкала наибольшей интенсивности зуда (Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale, WI-NRS) – простая одномерная шкала, позволяющая оценить уровень максимально выраженного зуда за последние 24 часа в баллах от 0 до 10, где «0» – «нет зуда», «10» – «хуже и представить себе нельзя». Категория тяжести зуда определяется следующим образом: 0 баллов – нет зуда, от 1 до 3 баллов – зуд умеренной степени тяжести, от 4 до 6 – зуд средней степени тяжести, 7 и 8 – выраженная степень тяжести зуда, 9 и 10 – крайне выраженная степень тяжести зуда [16].

Дерматологический опросник Skindex-16 – инструмент для оценки состояния кожи, который включает 16 вопросов, каждый из которых оценивают при помощи шкалы Ликерта от 0 баллов (ни разу не беспокоило) до 6 баллов (постоянно беспокоило) [17, 18]. Вопросы распределены между тремя шкалами: симптоматической, эмоциональной и функциональной. Для каждой шкалы рассчитывают средний балл, который можно стандартизовать и представить в виде значений от 0 (нет влияния зуда на качество жизни) до 100 (максимальное влияние зуда на качество жизни).

Шкала качества сна при зуде Itch MOS содержит 12 вопросов, ответы на которые позволяют рассчитать показатели по следующим субшкалам: *нарушения сна* (трудности засыпания или поддержания сна), *достаточность сна* (ощущаемая достаточность качества и количества сна), *сонливость* (дневная сонливость и клевание носом) – от 0 баллов (нет нарушения сна) до 100 баллов (максимальное нарушение сна), и *количество сна* – оценивается в виде количества часов от 0 до 24, также возможно представление в виде бинарной переменной (оптимальное: 7-9 часов включительно и неоптимальное: менее 7 ч или более 9 ч). На основе девяти вопросов рассчитывается интегральный показатель – Индекс проблем со сном (Sleep problem index – SPI-II) [19].

5D-шкала Elman – опросник, предназначенный для оценки разных аспектов зуда и изменения его интенсивности за последние 2 недели [20]. Четыре пункта 5D-шкалы Elman оцениваются по шкале Ликерта (длительность зуда, его интенсивность, изменение зуда во времени, ограничения качества жизни из-за зуда). Пятый пункт предусматривает возможность указать локализацию зуда, при этом пациент может выбрать от одной до шестнадцати частей тела, вовлеченных в процесс. Минимальное суммарное количество баллов по 5D-шкале Elman – 5 (нет зуда), максимальное – 25 (максимально выраженный зуд).

Как оригинальные, так и русскоязычные версии всех опросников валидированы для оценки влияния зуда на качество жизни у диализных пациентов [15, 21-24]. В связи с наличием пропущенных данных по отдельным опросникам, размер анализируемой выборки (N) указан для каждого анализа отдельно.

На основании историй болезни для каждого пациента были собраны ряд общих и клинических показателей, включая демографические данные, причину ХБП, коморбидность, длительность ЗПТ, используемую модальность и параметры адекватности гемодиализа за последние три месяца, тип сосудистого доступа, лабораторные показатели.

Статистические методы

Характер распределения данных на соответствие их нормальному распределению оценивали визуально при помощи анализа частотных диаграмм распределения и квантильных графиков. Количественные показатели, имеющие нормальное или приблизительное нормальное распределение, представлены в виде средних арифметических значений и их стандартных отклонений. Для описания показателей, распределение которых выраженно отличалось от нормального, использовали значение медианы, первого и третьего квартилей [Q1; Q3]. Качественные показатели описывались в виде процентных долей. При сравнении двух групп, в зависимости от характера распределения данных, использовался t-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог – критерий Манна-Уитни. При сравнении трех и более групп, в зависимости от характера распределения данных, использовался дисперсионный анализ ANOVA или тест Краскела-Уоллиса. Для оценки связи количественных показателей использовался корреляционный анализ Спирмена. Для выявления связи между качественными показателями использовался критерий хи-квадрат, значение относительного риска (RR) и его 95% ДИ. При проведении post-hoc анализа, включающего сравнение трех или более групп, применялась поправка Dunn на множественность сравнений. Анализ многополь-

ных таблиц сопряженности проводился при помощи метода Фишера-Фримена-Гальтона. Все тесты двусторонние, различия между сравниваемыми группами признавали статистически значимыми при $p<0.05$. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения SPSS 23.0, GraphPad Prizm *v.* 8.0.1 и R 4.5.2.

Результаты

1. Характеристика выборки

В исследование включены 225 пациентов с ХБП 5 стадии с медианой стажа ЗПТ гемодиализом 46,0 [12,5; 88,5] месяцев. Средний возраст больных составил 56,3 (15,0) лет, диапазон возраста: 25-85. Детальная характеристика пациентов представлена в Таблице 1. Среди причин, приведших к утрате функции почек, преобладали первичные гломерулонефриты, наследственные заболевания и диабетическая болезнь почек; значительная часть пациентов имела нефропатию смешанного генеза или ХБП неустановленной причины. Пациенты в целом характеризовались средним уровнем коморбидности, хорошими показателями адекватности диализа в предшествовавшие анализу три месяца – 83% достигали целевых значений по показателю eKt/V. Гиперфосфатемию более 1,77 ммоль/л имели 44,6% пациентов, гиперкальциемию более 2,5 ммоль/л – 4,5%, а выраженный вторичный гиперпаратиреоз с уровнем ПТГ более 58 пмоль/л – 18,8% пациентов. Пациенты демонстрировали удовлетворительный контроль анемии и белково-энергетической недостаточности: 74% пациентов имели уровень гемоглобина ≥100 г/л, и 86% – уровень альбумина сыворотки ≥37 г/л.

2. Общая распространенность зуда при ХБП

В соответствии с результатом по шкале WI-NRS, 52% (112/216) пациентов имели ХБП-ассоциированный зуд. При этом у 11,6% пациентов был выявлен зуд средней степени, а у 4% – зуд тяжелой или очень тяжелой степени (Рис. 1).

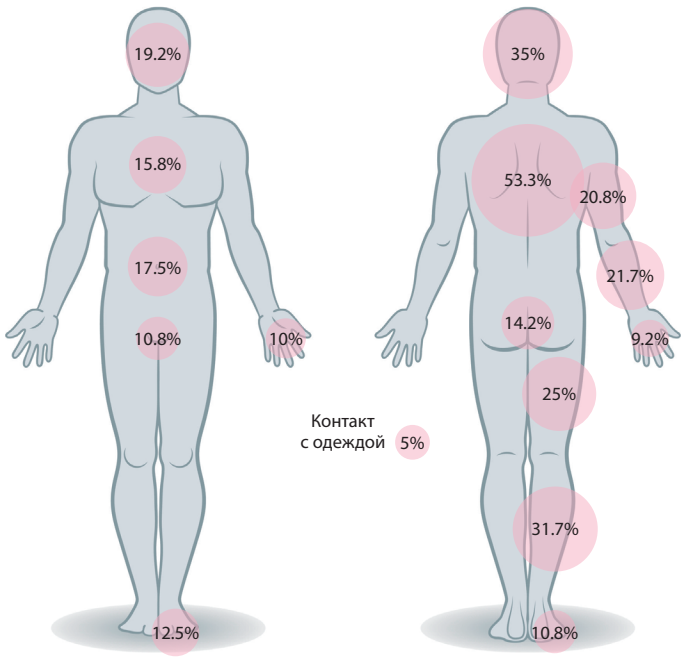


Рис. 2. Локализация зуда в соответствии со шкалой 5D Elman у пациентов с результатом по шкале WI-NRS ≥1. Размер каждого круга пропорционален частоте встречаемости зуда в данной области.

Fig. 2. Localizations of pruritus according to 5D Elman scale in patients with WI-NRS ≥1. The size of each circle is proportional to the frequency of pruritus in this area.

Зуд у пациентов на программном гемодиализе чаще затрагивал области спины (53,3%), головы (35,0%), голеней (31,7%) и бедер (25,0%) (Рис. 2), Ладони (9,6%) и стопы (11,7%) вовлекались в патологический процесс реже всего. Четверть (59/225) обследованных пациентов отмечали наличие зуда одновременно в трех и более областях тела (максимально в 13).

У подавляющего большинства пациентов (92,3%) зуд длился не более 6 часов в день, однако семеро опрошенных (4,1%) испытывали зуд в течение почти всего дня.

В рамках опросника Skindex-16 была оценена частота развития неприятных ощущений, которые могут развиваться параллельно с кожным зудом и усугублять его течение. Более трети пациентов

Категория	Распространенность	95% ДИ
Умеренная или тяжелая	15.6%	11.2%; 21.1%
Умеренная	11.6%	7.8%; 16.6%
Тяжелая и очень тяжелая	4%	2%; 7.7%
Тяжелая	3.1%	1.4%; 6.6%
Очень тяжелая	0.9%	0.2%; 3.5%

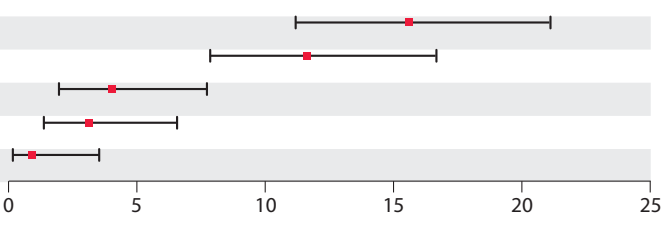


Рис. 1. Распространенность зуда в когорте пациентов на гемодиализе

Fig.1. Prevalence of pruritus in a cohort of hemodialysis patients

Таблица 1 | **Table 1**

Общая характеристика пациентов. Сравнение показателей проводилось в трех группах: с отсутствием зуда, зудом умеренной и среднетяжелой степени

Overall patient characteristics. Parameters were compared across three groups: no pruritus, mild pruritus, and moderate-to-severe pruritus

Показатель	Пациенты, по которым имелась информация для каждого параметра		Нет зуда (0 баллов по WI-NRS)		Зуд умеренной степени (1-3 баллов по WI-NRS)		Средне-тяжелый зуд (≥4 баллов по WI-NRS)		p-value
	N	Значение	N	Значение	N	Значение	N	Значение	
Пол, %									
мужской	216	51,2%	104	47,1%	78	51,9%	34	48,6%	0,7427*
женский		48,8%		52,9%		48,1%		51,4%	
Этиология ХБП, %									
первичный ГН	216	35,6%	104	30,8%	78	40,2%	34	42,9%	0,5866*
вторичный ГН (системные заболевания)		2,2%		0,9%		3,9%		2,9%	
гипертоническая нефропатия		7,1%		8,7%		6,5%		2,9%	
диабетическая нефропатия		14%		17,3%		9,1%		14,2%	
генетические заболевания		16%		17,3%		11,7%		17,1%	
другое		25%		25,0%		28,6%		20,0%	
Диабет в анамнезе, %									
да	216	17,3%	104	19,2%	78	11,5%	34	23,5%	0,2207*
нет		82,7%		80,8%		88,5%		76,5%	
Аутоиммунные заболевания в анамнезе, %									
да	216	5,8%	104	3,8%	78	7,8%	34	8,6%	0,4217*
нет		94,2%		96,2%		92,2%		91,4%	
Кожные заболевания в анамнезе, %									
да	216	0,9%	104	0,0%	78	2,6%	34	0,0%	0,1677*
нет		99,1%		100,0%		97,4%		100,0%	
Возраст, лет [1]	216	56,3 (15,0)	104	**58,6 (14,5)**	78	**51,8 (15,0)**	34	**56,9 (14,8)**	**0,0062****
ИМТ, кг/м² ([1])	216	25,3 (5,6)	104	25,9 (6,4)	78	24,7 (4,4)	34	24,4 (5,6)	0,2393**
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы [2]	216	5 [3; 7]	104	**5,5 [4,0; 8,0]**	78	**4,0 [3,0; 6,0]**	34	**5,0 [4,0; 8,0]**	**0,0012*****
Стаж ЗПТ, мес [2]	216	46,0 [12,5; 88,5]	104	37,0 [12,0; 91,5]	78	50 [14,5; 86,0]	34	54 [11,0; 97,0]	0,6310***
Время ГД в неделю, ч [2]	216	12,0 [12,0; 12,5]	104	12,0 [12,0; 12,0]	78	12,0 [12,0; 12,7]	34	12,0 [12,0; 12,0]	0,7116***
Модальность ЗПТ, %									
ГД	216	96,4%	104	97,1%	78	97,4%	34	91,2%	0,2255*
ГДФ		3,6%		2,9%		2,6%		8,8%	
АТП в анамнезе, %									
да	216	2,2%	104	1,0%	78	2,6%	34	2,9%	0,6938*
нет		97,8%		99,0%		97,4%		97,1%	
Вид сосудистого доступа, %									
АВФ	211	88,6%	102	84,3%	77	96,1%	32	97,0%	0,0544*
ЦВК		7,3%		8,8%		2,6%		3,0%	
ССП		4,1%		6,9%		1,3%		0,0%	
eKt/V [1]	212	1,4 (0,2)	102	1,4 (0,2)	76	1,4 (0,3)	34	1,4 (0,3)	0,6490**

Таблица 1 (Проодолжение) | **Table 1 (Continued)**

Показатель	Пациенты, по которым имелась информация для каждого параметра		Нет зуда (0 баллов по WI-NRS)		Зуд умеренной степени (1-3 баллов по WI-NRS)		Средне-тяжелый зуд (≥4 баллов по WI-NRS)		p-value
	N	Значение	N	Значение	N	Значение	N	Значение	
Креатинин преддиализный, мкмоль/л [1]	203	763,5 (208,6)	98	**727,8 (197,8)**	73	**805,6 (212,6)**	32	**803,2 (230,1)**	**0,0293****
Альбумин, г/л [1]	198	39,6 (3,8)	94	39,6 (4,3)	72	40,2 (2,7)	32	38,6 (4,5)	0,1616**
Фосфор, ммоль/л [1]	213	1,8 (0,5)	104	1,8 (0,6)	75	1,8 (0,5)	34	1,9 (0,6)	0,3490**
Кальций общий, ммоль/л [1]	212	2,2 (0,2)	102	2,2 (0,2)	76	2,2 (0,2)	34	2,2 (0,2)	0,5734**
ПТГ, пмоль/л [2]	204	29,7 [15,9; 48,0]	97	31,2 [16,6; 49,6]	73	28,6 [15,3; 45,1]	34	33,5 [18,4; 56,9]	0,6899***
С-реактивный белок, мг/л [2]	204	3,8 [1,8; 9,3]	97	4,0 [1,6; 10,2]	74	2,9 [1,8; 8,0]	33	4,2 [2,2; 11,1]	0,4710***
Гемоглобин, г/л [1]	203	108,8 (15,0)	98	107,1 (15,0)	73	109,3 (13,6)	32	113,4 (17,7)	0,0966**
Ферритин, мкмоль/л [2]	196	308,5 [138; 530,0]	94	297,7 [124,8; 559,0]	70	289,3 [136,5; 433,0]	32	289,3 [136,5; 433,0]	0,9233***

* критерий хи-квадрат, ** ANOVA, *** тест Краскела-Уоллиса

[1] – среднее значение (стандартное отклонение); [2] – медиана (Q1; Q3)

ХБП – хроническая болезнь почек, ГН – гломерулонефрит, ИМТ – индекс массы тела, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ГД – гемодиализ, АТП – аллотрансплантация почки, АВФ – артериовенозная фистула, ЦВК – центральный венозный катетер, ССП – синтетические сосудистые протезы, eKt/V – эквилибрированный показатель Kt/V, ПТГ – паратиреоидный гормон

Примечание: представлены данные по пациентам, заполнившим опросник WI-NRS. Общее число пациентов в когорте – 225.

* chi-square test, ** ANOVA, *** Kruskal-Wallis test

[1] – mean (standart deviation); [2] – median (Q1; Q3)

ХБП, chronic kidney disease; ГН, glomerulonephritis; ИМТ, body mass index; ЗПТ, kidney replacement therapy; ГД, hemodialysis; АТП, kidney allotransplantation; АВФ, arteriovenous fistula; ЦВК, central venous catheter; ССП, synthetic vascular graft; eKt/V, equilibrated Kt/V; ПТГ, parathyroid hormone

Note: data are presented for patients who completed the WI-NRS questionnaire. The total number of patients in cohort – 225.

(n=84, 37,3%) испытывали хотя бы в легкой степени жжение, болезненность или раздражение кожи, при этом чаще всего пациенты жаловались именно на раздражение кожи (25,8%).

3. ХБП-ассоциированный зуд и качество жизни

При анализе результатов заполнения опросников Skindex-16 и Itch MOS было выявлено, что качество жизни у пациентов с кожным зудом ниже, чем у пациентов без него.

Все пациенты с ХБП-ассоциированным зудом, в отличие от пациентов без зуда, имели какие-либо симптомы или проблемы в соответствии с результатом опросника Skindex-16. При этом пациенты с зудом средне-тяжелой степени демонстрировали более высокие результаты по общему баллу и шкалам шкалы Skindex-16 по сравнению с пациентами с умеренным зудом: медиана показателя 20,7 [8,9; 35,3] *vs* 7,4 [2,8; 15,5] для общего балла (p<0,001), 14,3 [2,4; 47,6] *vs* 5,2 [0,0; 16,7] для эмоциональной шкалы (p<0,001) и 31,3 [12,5; 50,0] *vs* 12,5 [4,2; 20,8] для симптоматической (p<0,001) – Таблица 2. При анализе психоэмоционального состояния пациентов с ХБП-ассоциированным зудом установлено, что чаще всего пациенты испытывали беспокойство относительно внешнего вида их кожи и ее состояния (29,2%), при этом 10 пациентов (4,8%) оценили свое беспокойство на максимальный балл из возможного. Post-hoc анализ выявил статистически значимые различия в значениях всех шкал и общего балла шкалы Skindex-16 между группой пациентов без зуда и группами пациентов с зудом умеренной и средне-тяжелой степени.

Согласно опроснику Itch MOS, все пациенты имели проблемы со сном, однако пациенты с зудом при ХБП, а в особенности с зудом от средней до очень тяжелой степени, демонстрировали более выраженные нарушения сна (Табл. 2). Медиана показателя по субшкале достаточности сна составила 80 [40,0; 100,0] для пациентов без зуда, 60 [40,0; 80,0] при умеренном зуде и 50 [40,0; 80,0] при зуде средне-тяжелой степени (p=0,008), что свидетельствует о наличии бОльшей неудовлетворенности качеством сна у пациентов с ХБП-ассоциированным зудом. Пациенты с зудом также демонстрировали более высокие значения индекса проблем со сном SPI-II: медиана 13,3 [0,0; 33,3] у пациентов без зуда, 20 [6,7; 33,3] у пациентов с зудом умеренной степени и 33,3 [20,0; 60,0] с зудом средне-тяжелой степени (p=0,001). При проведении post-hoc анализа было выявлено наличие статистически значимых различий в значениях индекса проблем со сном, субшкал достаточности и количества часов сна между группами пациентов без зуда и пациентов с зудом средне-

Таблица 2 | **Table 2**

Результаты заполнения опросников Skindex-16, Itch MOS и 5D Elman в группах с различной интенсивностью кожного зуда

Skindex-16, Itch MOS, and 5D Elman scores across groups with different pruritus intensity

Опросник/Шкалы, субшкалы	Нет зуда (0 баллов по WI-NRS)		Умеренный зуд (1-3 балла по WI-NRS)		Средне-тяжелый зуд (≥4 баллов по WI-NRS)		p-value*
	N	Me [IQR]	N	Me [IQR]	N	Me [IQR]	
Skindex-16							
Симптоматическая шкала	102	0,0 [0,0; 0,0]	74	12,5 [4,2; 20,8]	34	31,3 [12,5; 50,0]	<0,001
Эмоциональная шкала	102	0,0 [0,0; 0,0]	74	5,2 [0,0; 16,7]	34	14,3 [2,4; 47,6]	<0,001
Функциональная шкала	102	0,0 [0,0; 0,0]	74	0,0 [0,0; 6,7]	34	0,0 [0,0; 10,0]	<0,001
Общий балл	102	0,0 [0,0; 0,0]	74	7,4 [2,8; 15,5]	34	20,7 [8,9; 35,3]	<0,001
Itch MOS							
Субшкала «Количество сна»	97	7,0 [6,0; 8,0]	75	7,0 [6,0; 8,0]	33	6,0 [6,0; 7,0]	0,03
Субшкала «Нарушения сна»	99	6,3 [0,0; 12,5]	77	12,5 [6,3; 25,0]	32	25,0 [18,2; 35,7]	<0,001
Субшкала «Достаточность сна»**	98	80,0 [40,0; 100,0]	76	60,0 [40,0; 80,0]	25	50,0 [40,0; 80,0]	0,008
Субшкала «Сонливость»	100	0,0 [0,0; 0,0]	77	0,0 [0,0; 20,0]	31	0,0 [0,0; 0,0]	<0,001
Индекс проблем со сном (SPI-II)	99	13,3 [0,0; 33,3]	76	20,0 [6,7; 33,3]	32	33,3 [20,0; 60,0]	0,001
5D Elman							
Общий балл	62	6,0 [5,0; 8,0]	64	10,0 [8,0; 11,0]	30	13,0 [11,0; 15,0]	<0,001

* тест Краскела-Уоллиса; Post-hoc анализ с поправкой Dunn показал наличие значимых различий (p<0,05): Skindex-16 – между всеми тремя группами для симптоматической шкалы и общего балла, между группами с умеренным и среднетяжелым зудом по сравнению с группой без зуда для эмоциональной и функциональной шкал; Itch MOS – между всеми тремя группами для субшкалы «Нарушения сна» и SPI-II, между группами с умеренным и среднетяжелым зудом по сравнению с группой без зуда для субшкалы «Сонливость», между группой со среднетяжелым зудом по сравнению с группой без зуда для субшкал «Достаточность сна» и «Количество сна»; 5D Elman – между всеми тремя группами для общего балла.

** Шкала с инверсией – чем выше балл, тем меньше выражены проблемы (лучше показатель)

Примечание: представлены данные по пациентам, заполнившим опросники WI-NRS, Skindex-16, Itch MOS, 5D Elman. Общее число пациентов в когорте – 225.

* Kruskal-Wallis test; Post-hoc analysis with Dunn's correction discovered significant differences (p<0,05): Skindex-16 – between all the three groups for symptomatic scale and total score, between the groups with mild and moderate-to-severe itch compared to the group without pruritus for emotional and functional scales; Itch MOS – between all the three groups for the «Sleep disturbance» subscale and SPI-II, between the groups with mild and moderate-to-severe itch compared to the group without pruritus for «Sleepiness» subscale, between the moderate-to-severe itch group compared to the group without pruritus for «Sleep adequacy» and «Sleep quantity (hours)» subscales; 5D Elman – between all the three groups for the total score.

** Inverted scale – the higher the score, the less is the problem (the better the indicator)

Note: data are presented for patients who completed the WI-NRS, Skindex-16, Itch MOS, 5D Elman questionnaire. The total number of patients in cohort – 225.

тяжелой степени, а также в значениях субшкал сонливости и нарушений сна между группой пациентов без зуда и группами пациентов с зудом умеренной и средне-тяжелой степени (Табл. 2).

Общий балл шкалы 5D Elman также был выше у пациентов с ХБП-ассоциированным зудом, в особенности с зудом от средней до очень тяжелой степени: медиана показателя 6,0 [5,0; 8,0] у пациентов без зуда, 10,0 [8,0; 11,0] у пациентов с умеренным зудом и 13,0 [11,0; 15,0] у пациентов с зудом средне-тяжелой степени (p<0,001) – Таблица 2. Оценка результатов, полученных по отдельным пунктам опросника 5D Elman (интенсивность зуда, влияние зуда на сон, на возможность выполнения домашней работы или обязанностей, на возможность работы или учебы, на досуг и общение), представлена в Приложении 1. Количество вовлеченных частей тела составляло 0 [0;0] у пациентов без зуда, 2 [1; 4] у пациентов с умеренным зудом, и 4 [2; 7] у пациентов с зудом средне-тяжелой степени (p<0,001 для омнибусного теста и всех попарных сравнений) – Таблица S1.

Результаты подтверждают максимальную выраженность проблем, связанных с зудом, у больных с зудом средней и более тяжелой степени тяжести (4-10 баллов по WI-NRS) по сравнению с пациентами, испытывающими умеренный зуд. При сравнении показателей по опросникам в группах с зудом средней степени тяжести и сильно выраженным зудом последняя группа имеет наиболее выраженные нарушения сна, связанные с зудом, и более низкие показатели достаточности сна (50,0 [40,0; 80,0] *vs* 10,0 [0,0; 40,0], p=0,004) – Таблица 3. В группе с более выраженным кожным зудом также значимо выше баллы по симптоматической, эмоциональной шкалам и общему баллу Skindex-16, существенно выше общий балл по 5-D Elman.

4. Зуд при ХБП и его возможные ассоциации с клинико-лабораторными показателями

Ассоциации распространенности кожного зуда с такими показателями, как пол, этиология ХБП, тип сосудистого доступа, факт наличия диабета, аутоиммунных, кожных заболеваний выявлено не было (Табл. 1). Женщины сталкивались с несколько более выраженными нарушениями сна (трудностями засыпания или поддержания сна), чем мужчины – медианы 12,5 [6,3; 25] и 8,8 [0,0; 22,5], соответственно

Таблица 3 | **Table 3**

Результаты заполнения опросников Skindex-16, Itch MOS и 5D Elman в группах пациентов с зудом средней степени тяжести и сильно выраженным кожным зудом

Skindex-16, Itch MOS and 5D Elman scores across groups of patients with moderate and severe pruritus

Опросник/Шкалы, субшкалы	Зуд средней степени тяжести (4-6 баллов по WI-RNS)		Сильно выраженный зуд (≥7 баллов по WI-RNS)		p-value
	N	Me [IQR]	N	Me [IQR]	
Skindex-16					
Симптоматическая шкала	25	25,0 [12,5; 41,7]	9	70,8 [50,0; 91,7]	<0,001*
Эмоциональная шкала	25	11,9 [0,0; 31,0]	9	28,6 [14,3; 85,7]	0,022*
Функциональная шкала	25	0,0 [0,0; 6,7]	9	0,0 [0,0; 53,3]	0,335*
Общий балл	25	12,7 [5,8; 26,6]	9	34,5 [21,4; 71,8]	0,004*
Itch MOS					
Субшкала «Количество сна»	25	7,0 [0,010; 7,0]	8	6,0 [4,5; 6,0]	0,010*
Субшкала «Нарушения сна»	24	22,5 [0,008; 30,1]	8	42,5 [26,3; 63,8]	0,008*
Субшкала «Достаточность сна»***	25	50,0 [40,0; 80,0]	9	10,0 [0,0; 40,0]	0,004*
Субшкала «Сонливость»	23	0,0 [0,219; 40,0]	8	20,0 [0,0; 40,0]	0,219*
Индекс проблем со сном (SPI-II)	24	30,0 [0,135; 40,0]	8	50,0 [33,4; 70,0]	0,133**
5D Elman					
Общий балл	23	12,0 [10,0; 14,0]	7	15,0 [13,0; 20,0]	0,008**

* критерий Манна-Уитни; ** t-критерий Стьюдента

*** Шкала с инверсией – чем выше балл, тем меньше выражены проблемы (лучше показатель)

Примечание: представлены данные по пациентам, заполнившим опросники WI-NRS, Skindex-16, Itch MOS, 5D Elman. Общее число пациентов в когорте – 225.

* Mann-Whitney test; ** Student's t-test

*** Inverted scale – the higher the score, the less is the problem (the better the indicator)

Note: data are presented for patients who completed the WI-NRS, Skindex-16, Itch MOS, 5D Elman questionnaire. The total number of patients in cohort – 225.

Таблица 4 | **Table 4**

Анализ связи клинико-лабораторных параметров и оценки зуда по шкалам и субшкалам опросников Itch MOS, Skindex-16, WI-NRS в когорте пациентов, получающих лечение поддерживающим гемодиализом. Представлены только значимые взаимосвязи показателей

Results of correlation analysis' between clinical, laboratory parameters and pruritus scores according to the Itch MOS, Skindex-16, and WI-NRS questionaries in a cohort of patients receving maintenance hemodialysis. Only significant correlations are presented

Переменная 1	Переменная 2	r-коэффициент	p-value*
WI-NRS, балл	Креатинин, мкмоль/л	0,21 [95%ДИ 0,07; 0,34]	0,0025
Itch MOS субшкала «Количество сна», ч	Длительность ЗПТ, мес	-0,1 [95%ДИ -0,32; -0,05]	0,0070
Skindex-16 общий балл	Длительность ЗПТ, мес	0,15 [95%ДИ 0,01; 0,28]	0,0299
Skindex-16 эмоциональная шкала, балл	Возраст, лет	-0,14 [95%ДИ -0,27; -0,01]	0,0415
	Длительность ЗПТ, мес	0,17 [95%ДИ 0,04; 0,30]	0,0112
	Фосфор, ммоль/л	0,14 [95%ДИ 0,002; 0,27]	0,0402
Skindex-16 функциональная шкала, балл	Возраст, лет	-0,17 [95%ДИ -0,30; -0,03]	0,0137

* корреляционный анализ Спирмена

* Spearman correlation

(p=0,0494), а также демонстрировали более высокие результаты индекса проблем со сном SPI-II – медианы 23,85 [12,90; 33,88] и 18,60 [7,20; 27,08], соответственно (p=0,0070). Более выраженную сонливость имели пациенты с аутоиммунными заболеваниями (0,0 [0,0; 80,0] *vs* 0,0 [0,0; 0,0], p=0,0147).

Пациенты, имеющие кожный зуд, имели несколько более высокие уровни креатинина: 804,8 (217,4) мкмоль/л *vs* 727,8 (197,8) мкмоль/л у пациентов без зуда, p=0,0091. Это различие сохранялось при разделении пациентов на группы в соответствии с выраженностью зуда: 727,8 (197,8) мкмоль/л у пациентов без зуда, 805,6 (212,6) и 803,2 (230,1) мкмоль/л у пациентов с умеренным и среднетяжелым зудом, соответственно (p=0,0293). Также были выявлены статистически значимые различия в значениях возраста и индекса коморбидности Чарлсон в группах, однако, отсутствие явной направленности связи затрудняет их интерпретацию. Связи интенсивности зуда с другими клинико-лабораторными по-

казателями, в том числе с альбумином, С-реактивным белком, показателями фосфорно-кальциевого обмена, гемоглобином и ферритином нами выявлено не было (Табл. 1).

При проведении корреляционного анализа были выявлены слабые положительные связи между длительностью ЗПТ и баллом по эмоциональной шкале и общим баллом Skindex-16, а также слабая отрицательная связь с количеством сна по опроснику Itch MOS. Имелись слабые положительные корреляционные связи между возрастом и баллом по эмоциональной и функциональной шкалам Skindex-16. При анализе лабораторных параметров и результатов заполнения опросников слабые положительные корреляционные связи были выявлены между значениями креатинин и баллом WI-NRS и между уровнем фосфора и баллом по эмоциональной шкале Skindex-16 (Табл. 4).

Обсуждение

Несмотря на активное совершенствование терапии ХБП, в частности методов заместительной почечной терапии, распространенность ХБП-ассоциированного зуда остается высокой. По данным VI фазы исследования DOPPS у 67% пациентов на программном гемодиализе был выявлен кожный зуд, при этом у 19% – от умеренного до выраженного [13]. Согласно нашим данным, ХБП-ассоциированный зуд выявляется у 52% пациентов, зуд от средней до очень тяжелой степени – у 15,6%, что отражает несколько меньшую распространенность зуда, но все же согласуется с данными зарубежных коллег. В единственном отечественном исследовании, проведенном в 2006 году среди пациентов на гемодиализе, зуд был выявлен у 63% пациентов [25]. Интерпретация оценок интенсивности зуда, полученных в данной работе, затруднительна, поскольку авторами использовалась не валидированная методика оценки зуда.

Характеристики зуда, ассоциированного с ХБП, могут значительно варьировать от пациента к пациенту. Так, у одного зуд может носить генерализованный характер, а у другого задействовать крупные зоны в области спины и нижних конечностей. Зоны, вовлеченные в патологический процесс, могут со временем меняться, что может затруднять диагностику, однако симметричный характер зуда при этом сохраняется [19, 26]. По нашим данным, зуд с большей частотой затрагивал области спины, головы и нижних конечностей. Результаты V фазы исследования DOPPS свидетельствуют о том, что половина пациентов испытывает кожный зуд в течение всего дня, а треть – преимущественно ночью [4]. В настоящем исследовании у большинства пациентов (92,3%) зуд длился не более 6 часов в день, а круглосуточный зуд испытывали лишь 4,1% испытуемых. Это может свидетельствовать о тенденции пациентов к недооценке клинической значимости данного симптома. По результатам заполнения опросника Skindex-16, более трети (37,3%) пациентов жаловались на развитие параллельно с кожным зудом таких неприятных ощущений, как раздражение, болезненность, покалывание и жжение кожи. Пациенты с ХБП-ассоциированным зудом подвержены развитию кероза кожи [6, 27, 28], что может ухудшать состояние кожных покровов, способствовать появлению раздражения и усугублять течение кожного зуда.

Зуд при ХБП ассоциирован со снижением качества жизни пациентов и ухудшением прогноза [4, 29]. Причем у пациентов с ХБП-ассоциированным зудом страдает как физическая, так и психоэмоциональная сферы [30, 31]. Пациенты с ХБП-ассоциированным зудом имеют более выраженные нарушения сна, в частности, трудности с засыпанием и беспокойный сон с частыми пробуждениями [4, 8, 29]. В нашем исследовании показано, что по данным опросника Skindex-16 пациенты с зудом имели более значимые нарушения функционирования и более выраженные эмоциональные проблемы, чем пациенты без зуда. Также у пациентов с зудом были более выражены симптомы. Так, треть пациентов испытывали беспокойство относительно состояния своей кожи. В свою очередь, исследование GEHIS продемонстрировало наличие у пациентов с зудом при ХБП повышенного риска развития тревоги [32], а исследование SCREAM – риск развития депрессии [12]. По нашим данным при оценке качества сна по опроснику Itch MOS, пациенты с зудом при ХБП, а в особенности с зудом от средней до очень тяжелой степени, имели более выраженные проблемы со сном, как по индексу проблем со сном (SPI-II), так и по субшкалам количества сна, нарушений сна, достаточности сна и сонливости. Согласно опроснику 5-D Elman, пациенты, испытывающие зуд, в большей степени подвержены ограничениям, связанным с выполнением работы по дому и досугом/общением.

Попытки выявить факторы риска развития зуда при ХБП демонстрируют крайне неоднозначные результаты. Так, например, статистически значимая связь кожного зуда с полом была подтверждена в ранних исследованиях [33, 34], однако в последних исследованиях, как и в нашем, подобной взаимосвязи выявлено не было [6, 12, 35]. В проведенном нами исследовании женщины имели более выраженные нарушения сна, чем мужчины, что, по всей видимости, связано с общими гендерными особенностями оценки своего состояния. Ассоциация зуда с более старшим возрастом подтверждается в большинстве работ [4, 6, 13], однако в нашем исследовании помимо статистически значимой разницы в возрасте между пациентами без зуда и с зудом различной степени тяжести была выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между возрастом и баллом по эмоциональной и функциональной субшкалам

опросника Skindex-16. Нами показано, что чем старше пациент с ХБП-ассоциированным зудом, тем меньше у него выражены нарушения функционирования и эмоциональные проблемы. Кроме того, нами продемонстрировано, чем длительнее ЗПТ, тем более выражены нарушения качества жизни (по общему баллу и эмоциональной шкале опросника Skindex-16), что ожидаемо. Ассоциации зуда с этиологией ХБП или аутоиммунными заболеваниями в анамнезе выявлено не было, однако пациенты с аутоиммунными заболеваниями имели более выраженную сонливость, что может быть связано непосредственно с особенностями коморбидной патологии. Orasan и соавт. выявили, что наличие ЦВК в качестве сосудистого доступа является фактором риска развития зуда, ассоциированного с ХБП [36]. В нашем исследовании связи зуда с типом сосудистого доступа выявлено не было. Несмотря на ожидаемую связь показателя адекватности диализа (Kt/V) и кожного зуда, подобной ассоциации не было выявлено ни в нашем, ни в большинстве зарубежных исследований [4, 12, 19, 35], в отличие от более ранних работ [34, 37]. Вероятным объяснением этому является развитие диализных технологий и возможность достижения оптимальной дозы диализа у подавляющего большинства пациентов.

Литературные данные относительно связи зуда, ассоциированного с ХБП, и лабораторных показателей носят противоречивый характер. В большинстве работ была продемонстрирована связь зуда с повышенным уровнем СРБ [4, 6, 12, 13, 32, 34, 38], свидетельствующего о наличии хронического системного воспаления низкой интенсивности, что укладывается в иммунологическую теорию развития зуда при ХБП [3] и подтверждается также наличием связи зуда с повышением уровня IL-2,6 и преобладанием Т-хелперов 1 типа [6, 38]. Однако в других исследованиях [13, 29, 30], как и в нашем, подобной ассоциации выявлено не было. Мы также не обнаружили связи развития зуда при ХБП со сниженным уровнем гемоглобина или измененными уровнями показателей кальций-фосфорного обмена. При этом данные зарубежных исследований в отношении данного вопроса остаются крайне неоднозначными [4, 6, 12, 13, 19, 34, 35, 38]. Из всех лабораторных показателей в нашем исследовании статистически значимую разницу между группами пациентов без зуда, с зудом умеренной и среднетяжелой степени имел только креатинин до диализа – его уровень был несколько выше у пациентов с зудом, чем без него. Также была зафиксирована слабая положительная корреляционная связь между уровнем креатинина и баллом WI-NRS, отражающим уровень кожного зуда. Однако, как и в случае с другими лабораторными маркерами, существуют исследования, в которых подобной связи выявлено не было, как например, работа Sukul и соавт. [13].

К ограничениям нашего исследования следует отнести сравнительно небольшой объем выборки, а также участие двух диализных центров – вероятно, полученные нами результаты могут ограниченно отражать общероссийскую популяцию пациентов. Кроме того, доступность льготных препаратов для коррекции осложнений ХБП, а также доступность паратиреоидэктомии в нашем регионе оценивается как относительно высокая, что также может вносить вклад в уменьшение зуда, ассоциированного с ХБП. В то же время, предположение, что полученные нами оценки распространенности зуда у пациентов на ЗПТ занижены по сравнению с общенациональными данными, свидетельствует о более значительных масштабах проблемы, требующих повышенного внимания.

Заключение

Несмотря на хорошее качество диализной терапии и адекватный контроль осложнений ХБП, распространенность кожного зуда в российской когорте пациентов, находящихся на гемодиализе, высока и составляет 52%. При этом зуд от средней до очень тяжелой степени выявлен у 15,6% опрошенных. Пациенты, испытывающие зуд любой степени выраженности от умеренного до тяжелого, демонстрируют нарушение различных аспектов качества жизни, оцененных при помощи набора многомерных инструментов. Наихудшие показатели качества жизни отмечены в группе пациентов с зудом тяжелой степени: у них наиболее выражены нарушения сна, связанные с зудом, меньше показатель достаточности сна, а также значимо выше баллы по симптоматической, эмоциональной шкалам и суммарному баллу Skindex-16, существенно выше общий балл по шкале 5-D Elman, больше количество пораженных частей тела. Использование стандартизированных инструментов для оценки ХБП-ассоциированного зуда и его влияния на качество жизни является важным шагом к реализации пациент-ориентированного подхода ведения этих пациентов и способствует улучшению качества оказания помощи пациентам, находящимся на гемодиализе.

Конфликт интересов:

Авторы не имеют конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

ЕВП – концепция и дизайн исследования, общее руководство, статистическая обработка данных, окончательное редактирование текста рукописи; АДТ, МНЛ, АПТ – сбор и обработка клинических данных, ОИЛ – статистическая обработка данных, написание исходного варианта текста; ТПН – дизайн исследования, статистическая обработка данных, редактирование исходного варианта текста; АБЗ – статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала, ТИИ – дизайн исследования, статистическая обработка данных, редактирование исходного варианта текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи.

Author's contribution:

EVP – study concept and design, supervision, statistical analysis, revision of the manuscript critically for important intellectual content; ADT, MNL, APT – data collection and analysis; OIL – statistical analysis, writing the manuscript; TPN – study design, statistical analysis, editing the manuscript; ABZ – statistical analysis, figures preparation; TII – study design, statistical analysis, editing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Информация об авторах:

Лемешевская Ольга Игоревна – студентка Медицинского института СПбГУ, https://orcid.org/0000-0003-0358-1528, e-mail: olga162002@yandex.ru

Толкач Алексей Дмитриевич – врач-нефролог отделения нефрологии и диализа Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ, https://orcid.org/0000-0003-4483-6654, e-mail: ab2769@mail.ru

Паршина Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, заведующая отделением нефрологии и диализа Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института СПбГУ, https://orcid.org/0000-0003-3625-1824, e-mail: pannn@yandex.ru

Никитина Татьяна Павловна – канд.мед.наук, врач-методист отдела мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ, https://orcid.org/0000-0002-8279-8129, e-mail: tnikitina_74@mail.ru

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – профессор, д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», https://orcid.org/0000-0001-5405-7887; e-mail: 7059899@gmail.com

Тутин Алексей Павлович – врач-нефролог, заведующий ООО «Купчинский центр амбулаторного диализа», https://orcid.org/0000-0001-8648-9086, e-mail: kupchino.dialysis@gmail.com

Лисова Мария Николаевна – врач-нефролог отделения нефрологии и диализа Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ, https://orcid.org/0009-0004-0675-1566, e-mail: mariya19960921@mail.ru

Ионова Татьяна Ивановна – профессор, д-р биол. наук, руководитель отдела мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ, https://orcid.org/0000-0002-9431-5286, e-mail: tation16@gmail.com

Author's information:

Lemeshevskaia Olga, https://orcid.org/0000-0003-0358-1528, e-mail: olga162002@yandex.ru

Tolkach Alexey, https://orcid.org/0000-0003-4483-6654, e-mail: ab2769@mail.ru

Parshina Ekaterina, https://orcid.org/0000-0003-3625-1824, e-mail: pannn@yandex.ru

Nikitina Tatiana, https://orcid.org/0000-0002-8279-8129, e-mail: tnikitina_74@mail.ru

Alexey B. Zulkarnaev, https://orcid.org/0000-0001-5405-7887; e-mail: 7059899@gmail.com

Tutin Alexey, https://orcid.org/0000-0001-8648-9086, e-mail: kupchino.dialysis@gmail.com

Lisova Mariya, https://orcid.org/0009-0004-0675-1566, e-mail: mariya19960921@mail.ru

Ionova Tatiana, https://orcid.org/0000-0002-9431-5286, e-mail: tation16@gmail.com

Список литературы

1. *Wang CCY, Wu HHL, Ponnusamy A et al.* Pruritus in Chronic Kidney Disease: An Update. Allergies. 2022;2(3): 87-105. DOI: 10.3390/allergies2030009

2. *Hu X, Sang Y, Yang M et al.* Prevalence of chronic kidney disease-associated pruritus among adult dialysis patients: A meta-analysis of cross-sectional studies. Medicine (Baltimore). 2018;97(21):e10633. DOI: 10.1097/MD.0000000000010633

3. *Sutaria N, Adawi W, Goldberg R et al.* Itch: Pathogenesis and treatment. J Am Acad Dermatol. 2022;86(1):17-34. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.07.078

4. *Rayner HC, Larkina M, Wang M et al.* International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):2000-2007. DOI: 10.2215/CJN.03280317

5. *Scherer JS, Charlotte T, Pisoni RL et al.* CKD-Associated Pruritus and Clinical Outcomes in Nondialysis CKD. Kidney Medicine. 2023;6(1):100754. DOI: 10.1016/j.xkme.2023.100754

6. *Sukul N, Speyer E, Tu C et al.* Pruritus and Patient Reported Outcomes in Non-Dialysis CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(5):673-681. DOI: 10.2215/CJN.09600818

7. *Krajewski PK, Krajewska M, Szepietowski JC.* Pruritus in renal transplant recipients: Current state of knowledge. Adv Clin Exp Med. 2020;29(6):769-772. DOI: 10.17219/acem/122174

8. *van der Willik EM, Lengton R, Hemmelder MH et al.* Itching in dialysis patients: impact on health-related quality of life and interactions with sleep problems and psychological symptoms-results from the RENINE/PROMs registry. Nephrol Dial Transplant. 2022;37(9):1731-1741. DOI: 10.1093/ndt/gfac022

9. *Makar M, Smyth B, Brennan F.* Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: A Review. Kidney Blood Press Res.

2021;46(6):659-669. DOI: 10.1159/000518391

10. *Huet F, Taieb C, Corgibet F et al.* Pruritus, Pain, and Depression Associated with the Most Common Skin Diseases: Data from the French Study "Objectifs Peau". Dermatology. 2022;238(3):448-453. DOI: 10.1159/000518220

11. *Ahdoot R, Kalantar-Zadeh K, Burton J, Lockwood M.* Novel approach to unpleasant symptom clusters surrounding pruritus in patients with chronic kidney disease and on dialysis therapy. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2022;31(1):63-71. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000752

12. *Faucon AL, Clase CM, Rydell H et al.* Burden of CKD-Associated Pruritus and Adverse Clinical Outcomes in Patients Receiving Dialysis: The Stockholm CREAtinine Measurements (SCREAM) Project. Am J Kidney Dis. 2024; S0272-6386(24)00891-6. DOI: 10.1053/j.ajkd.2024.05.013

13. *Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA et al.* Self-reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients. Kidney Med. 2020;3(1):42-53. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.08.011

14. *Aresi G, Rayner HC, Hassan L et al.* Reasons for Underreporting of Uremic Pruritus in People With Chronic Kidney Disease: A Qualitative Study. J Pain Symptom Manage. 2019;58(4):578-586. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2019.06.010

15. *Никитина ТП, Паршина ЕВ, Толкач АД и соавт.* Апробация применения серии опросников для комплексной оценки зуда и его влияния на качество жизни у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2023;25(4):527-540. [*Nikitina TP, Parshina EV, Tolkach AD et al.* Approbation of a series of questionnaires for comprehensive assessment of pruritus and its impact on quality of life in patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis. Nephrology and Dialysis. 2023;25(4):527-540.] DOI: 10.28996/2618-9801-2023-4-527-540 (In Russian)

16. *Потекаев НН, Львов АН, Жукова ОВ и соавт.* Использование оценочных шкал для пациентов с кожным зудом: Методические рекомендации № 7. Москва, 2021. 36 с. [*Potekaev NN, L'vov AN, Zhukova OV i dr.* Ispol'zovanie ocenochnyh shkal dlja pacientov s kozhnym zudom: Metodicheskie rekomendacii № 7. Moskva, 2021. 36 s.] (In Russian)

17. *Chren MM.* The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. Dermatologic Clinics. 2012.30(2):231-236, xiii. DOI: 10.1016/j.det.2011.11.003

18. *Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP.* Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2001.5(2):105-110. DOI: 10.1007/BF02737863

19. *Mathur V, Lindberg J, Germain M et al.* A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients. Clinical journal of the American Society of Nephrology. 2010.5:1410-1419. DOI: 10.2215/CJN.00100110

20. *Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ.* The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. British Journal of Dermatology. 2009.162(3):587-593. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09586.x

21. *Atherton PJ, Burger KN, Loprinzi CL et al.* Using the Skindex-16 and common terminology criteria for adverse events to assess rash symptoms: results of a pooled-analysis (N0993). Support Care Cancer. 2012.20(8):1729-1735. DOI: 10.1007/s00520-011-1266-x

22. *Secrest AM, Hopkins ZH, Frost ZE et al.* Quality of life assessed using Skindex-16 scores among patients with acne receiving isotretinoin treatment. Journal of the American Medical Association dermatology. 2020.156(10):1098-1106. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.2330

23. *Wala K, Szepietowski JC.* Difelikefalin in the Treatment of Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: A Systematic Review. Pharmaceuticals. 2022.15(8):934. DOI: 10.3390/ph15080934

24. *Narita I, Tsubakihara Y, Uchiyama T et al.* Efficacy and safety of difelikefalin in japanese patients with moderate to severe pruritus receiving hemodialysis: a randomized clinical trial. Journal of the American Medical Association Network Open. 2022.5(5):e2210339. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.10339

25. *Волков ММ, Добронравов ВА.* Уремический зуд у больных на заместительной почечной терапии. Нефрология. 2006;10(2):110-117. [*Volkov MM, Dobronravov VA.* Uremic pruritus in patients on renal replacing therapy. Nephrology. 2006;10(2):110-117.] ISSN: 1561-6274 (In Russian)

26. *Minato S, Hirai K, Morino J et al.* Factors Associated with Uremic Pruritus in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2020;13:1-9. DOI: 10.2147/IJNRD.S224871

27. *Szepietowski JC, Reich A, Schwartz RA.* Uraemic xerosis. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(11):2709-2712. DOI: 10.1093/ndt/gfh480

28. *Attia EA, Hassan SI, Youssef NM.* Cutaneous disorders in uremic patients on hemodialysis: an Egyptian case-controlled study. Int J Dermatol. 2010;49(9):1024-1030. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04466.x

29. *Sukul N, Zhao J, Pisoni RL et al.* Pruritus in Hemodialysis Patients: Longitudinal Associations With Clinical and Patient-Reported Outcomes. Am J Kidney Dis. 2023;82(6):666-676. DOI: 10.1053/j.ajkd.2023.04.008

30. *Fontao SM, Manso P, Audije-Gil J et al.* Quality of life and clinical data in hemodialysis patients with different degrees of pruritus. Scientific reports. 2025;15(1):6222. DOI: 10.1038/s41598-024-83833-2

31. *E. Kelepouris, C. M. Rhee.* CKD-Associated Pruritus: A Patient-Centered Approach to Reduce Symptom Burden. Kidney Medicine, 2025,7 (12). 101150.

32. *Plewig N, Ofenloch R, Mettang T, Weisshaar E.* The course of chronic itch in hemodialysis patients: results of a 4-year follow-up study of GEHIS (German Epidemiological Hemodialysis Itch Study). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(7):1429-1435. DOI: 10.1111/jdv.15483

33. *Mistik S, Utas S, Ferahbas A et al.* An epidemiology study of patients with uremic pruritus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(6):672-678. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01570.x

34. *Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ et al.* Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant. 2006;21(12):3495-3505. DOI: 10.1093/ndt/gfl461

35. *Engler F, Kerschbaum J, Keller F, Mayer G.* Austrian Dialysis and Transplant Registry collaborators. Prevalence, patient burden and physicians' perception of pruritus in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2024;39(2):277-285. DOI: 10.1093/ndt/gfad152

36. *Orasan OH, Saplontai AP, Cozma A et al.* Insomnia, muscular cramps and pruritus have low intensity in hemodialysis patients with good dialysis efficiency, low inflammation and arteriovenous fistula. Int Urol Nephrol. 2017;49(9):1673-1679. DOI: 10.1007/s11255-017-1624-9

37. *Ko MJ, Wu HY, Chen HY et al.* Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: a prospective 5-year cohort study. PLoS One. 2013;8(8):e71404. DOI: 10.1371/journal.pone.0071404

38. *Kimmel M, Alscher DM, Dunst R et al.* The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(3):749-755. DOI: 10.1093/ndt/gfi204

Дата получения статьи: 25.12.2025
Дата принятия к печати: 23.03.2026
Submitted: 25.12.2025
Accepted: 23.03.2026

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-227-236

Результаты длительного наблюдения когорты пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Т.В. Блинова[1], А.Г. Столяр[1], Д.В. Блинов[2], С.С. Солодушкин[2]

[1] ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185, Российская Федерация

[2] Уральский Федеральный Университет, 620062, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19, Российская Федерация

Для цитирования: Блинова Т.В., Столяр А.Г., Блинов Д.В., Солодушкин С.С. Результаты длительного наблюдения когорты пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):227-236. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-227-236

Results of long-term follow-up in patients cohort with atypical hemolytic-uremic syndrome

T.V. Blinova[1], A.G. Stolyar[1], D.V. Blinov[2], S.I. Soloduchkin[2]

[1] 1 Regional Clinical Hospital, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102, Russian Federation

[2] Ural Federal University, 19, Mira St., Yekaterinburg, 620062, Russian Federation

For citation: Blinova T.V., Stolyar A.G., Blinov D.V., Soloduchkin S.I. Results of long-term follow-up in patients cohort with atypical hemolytic-uremic syndrome. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):227-236. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-227-236

Резюме

Актуальность. **Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) как разновидность тромботической микроангиопатии (ТМА), сопряженная с патологией системы комплемента, занимает важное место в структуре поражения почек и связана с высокой вероятностью потери функции почек и поражением других жизненно важных органов.**

Цель исследования. **Оценить результаты наблюдения и лечения пациентов с аГУС, получающих комплемент-блокирующую терапию (КБТ), в плане общей и почечной выживаемости.**

Материалы и методы. **Проанализированы истории болезни и амбулаторные карты 25 пациентов с аГУС, наблюдавшихся в отделении нефрологии Областной клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга с 2014 по 2024 год (10 лет). Применялись методы дифференциальной диагностики данной патологии, а также морфологические (биопсия почки) и генетические (генетическое исследование системы комплемента) методы исследования. В качестве методов лечения использовались: плазмотерапия (трансфузии свежезамороженной плазмы, СЗП и/или плазмообмен), и/или КБТ (экулизумаб).**

Статистическая обработка материала, анализ общей и почечной выживаемости проводились с использованием пакета прикладных программ SPSS, версия 24. Для обработки были применены методы описательной статистики, оценка выживаемости по Каплану-Мейеру (с построением соответствующих графиков) и точный критерий Фишера для межгрупповых сравнений.

Результаты. **Были выявлены такие триггеры аГУС как: беременность и роды (32%), инфекции (16%), IgA-нефропатия (8%), прием оральных контрацептивов (8%), ингаляционное отравление краской (4%), трансплантация почки (4%). Поражение почек наблюдалось у всех пациентов. Частота экстраренальных поражений у пациентов с аГУС распределялась следующим образом: сердце**

Адрес для переписки: Блинова Татьяна Валерьевна
e-mail: tanikonova@yandex.ru

Corresponding author: Tatyana V. Blinova
e-mail: tanikonova@yandex.ru
https://orcid.org/0009-0004-3475-9784

и ЦНС – 48% пациентов, ЖКТ – 44%, легкие – 28% пациентов и другие. У 22 пациентов было выполнено генетическое исследование системы комплемента, при этом мутации генов, ассоциированных с аГУС были обнаружены у 12 (54,5%) обследованных пациентов. Среди них: CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR5, CFI, CD46, ADAMTS13. Общая выживаемость пациентов составила: однолетняя – 96%, пяти и десятилетняя – 89%. При этом, однолетняя почечная выживаемость составила 100%, пятилетняя 84%. Плазмотерапия в виде трансфузий СЗП была применена у 10 (40%) пациентов, плазмообмен у 16 (64%) пациентов. Специфическая КБТ экулизумабом использовалась у 22 (88%) пациентов. Отмена экулизумаба была связана с высоким риском рецидива ТМА – 36%.

Выводы. **При длительном наблюдении когорты 25 пациентов с аГУС, получающих специфическую КБТ, отмечена удовлетворительная общая выживаемость пациентов: однолетняя – 96%, 5-летняя 89%, и почечная выживаемость: однолетняя 100%, 5-летняя 84%.**

Ключевые слова: *атипичный гемолитико-уремический синдром, система комплемента, тромботическая микроангиопатия, хроническая болезнь почек, почечная выживаемость*

Abstract

Introduction. **Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare form of thrombotic microangiopathy (TMA) associated with dysregulation of the complement system. aHUS take an important place in the spectrum of kidney disease because of the high risk of kidney loss and damage to other vital organs.**

Objective. **The evaluate the outcomes of follow-up and treatment of patients with aHUS receiving complement-blocking therapy (CBT), with assessment of overall and renal survival.**

Materials and methods. **Medical records and outpatient charts of 25 patients with aHUS followed at the nephrology department of Yekaterinburg Regional Clinical Hospital No. 1 between 2014 and 2024 (10 years) were analyzed. Differential diagnostic methods, as well as morphological (kidney biopsy) and genetic studies (genetic testing of the complement system) studies, were performed. Treatment included plasma therapy (fresh frozen plasma (FFP) transfusions and/or plasma exchange) and/or CBT with eculizumab.**

Statistical analysis was performed using SPSS version 24. Descriptive statistics, Kaplan-Meier survival estimates with corresponding graphs, and Fisher's exact test for intergroup comparisons were used.

Results. **The identified triggers of aHUS included pregnancy and childbirth (32%), infections (16%), IgA nephropathy (8%), oral contraceptive use (8%), paint inhalation poisoning (4%), and kidney transplantation (4%). Genetic testing of the complement system was performed in 22 patients, and pathogenic variants associated with aHUS were identified in 12 (54.5%) of the examined patients. Overall patient survival rates were 96% at as: 1 year, and 89% at both 5 and 10 years. Renal survival was 100% at 1 year and 84% at 5years. Plasma therapy with FFP transfusions was administrated to 10 (40%) patients, and plasma exchange was performed in 16 (64%) patients. Specific CBT with eculizumab was used in 22 (88%) patients. Discontinuation of eculizumab was associated with a high risk of TMA recurrence (36%).**

Conclusion. **Long-term follow-up of 25 patients with aHUS receiving specific CBT demonstrated satisfactory overall patient survival (96% at 1 year, 89% at 5 years) and renal survival (100% at 1year, and 84% 5 years).**

Key words: *atypical hemolytic uremic syndrome, complement system, thrombotic microangiopathy, chronic kidney disease, renal survival*

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это орфанное системное заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА) с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента (АПК) наследственной или приобретенной природы, приводящая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла [1, 3, 5, 6, 10].

Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией (механический гемолиз), лихорадкой и ишемическим поражением различных органов, главным образом, почек и центральной нервной системы (ЦНС) [1, 3-6, 10].

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) может быть обусловлен генетическими дефектами АПК (у 50-70% пациентов) или наличием аутоантител к фактору Н комплемента (CFH) – антительный или аутоиммунный аГУС, который наблюдается примерно в 20% случаев, преимущественно у детей, однако возможен и у взрослых [1, 5, 6].

На сегодняшний день имеется два основных метода лечения пациентов с аГУС: плазмотерапия в виде трансфузий СЗП [7-13, 16, 17] и плазмообмена [2, 7-15] и патогенетическая КБТ с использованием

препарата экулизумаб, блокирующего терминальный фрагмент комплемента [7-9, 11, 17-23, 25, 26-29].

На сегодняшний день работ, демонстрирующих результаты длительного наблюдения и лечения пациентов с аГУС весьма немного [34, 35]. Этим и обусловлено проведение нами данного исследования.

Цель исследования: оценить общий и почечный исходы пациентов с аГУС как результат долговременного наблюдения и лечения.

Материалы и методы.

Проведено ретроспективное, когортное, наблюдательное, одноцентровое исследование 25 пациентов с установленным диагнозом аГУС, наблюдавшихся в отделении нефрологии Областной клинической больницы №1 г. Екатеринбурга с 2014 по 2024 год (10 лет). Средний срок наблюдения составил 4 года 11 месяцев, с размахом от 5 мес. и до 10 лет 4 месяцев. Среди пациентов было 15 женщин (60%), и 10 (40%) мужчин. В момент постановки диагноза возраст пациентов колебался от 8 до 70 лет, составив в среднем 33,2±13,1 лет.

Диагноз аГУС устанавливали на основании выявления синдрома ТМА (Кумбс-негативная микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, признаки поражения почек или полиорганное поражение) после исключения других первичных и вторичных ТМА: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, антифосфолипидный синдром, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, онкологическая и онкогематологическая патология [3].

9 (36%) пациентам было выполнено морфологическое исследование ткани почки. Показанием к нему являлись: течение болезни без тромбоцитопении, но с повышением ЛДГ, неуточненное острое почечное повреждение, протеинурия без полной картины ТМА.

22 (88%) пациентам было выполнено генетическое исследование системы комплемента методом секвенирования. Расширенная панель мутаций генов, ассоциированных с аГУС, включала в себя: CD46, CFB, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, C3, ADAMTS13, SERPINE1, MTHFR, ITGA2, FGB, F13A1, F7, F5, F2, ITGB3, MMACHC, INF2, VTN. В настоящий момент, в соответствии с классификацией ACMG выделяют следующие варианты мутаций: патогенные, вероятно-патогенные, с неопределенным клиническим значением, непатогенные [38-40].

При возможности определялось значение мембраноатакующего комплекса (МАК) плазмы в момент острой ТМА. Показанием для определения МАК являлось: медленная, частичная нормализация гематологических показателей (более 4 недель), повторное ухудшение гематологических показателей, а также ухудшение функции почек на фоне патогенетической терапии. Повышение уровня МАК (референсные значения менее 2000 мкЕд/мл) было отмечено у 5 из 8 (62,5%) пациентов.

В качестве методов лечения применялись: плазмотерапия (трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) и/или плазмообмен) и/или комплементблокирующая терапия (экулизумаб). Ответом на плазмотерапию или комплементблокирующую терапию (КБТ) считали: гематологический ответ – нормализация числа тромбоцитов, ЛДГ, гаптоглобина крови, почечный ответ – улучшение или нормализация функции почек по уровню креатинина и СКФ, восстановление функции других органов – сердце (улучшение показателя фракции выброса), со стороны ЦНС (купирование неврологической симптоматики), со стороны легких (потребность в ИВЛ, снижение степени дыхательной недостаточности), со стороны печени (нормализация уровня трансаминаз).

Анализ данных проводился с использованием статистического программного обеспечения SPSS-версия 24. Для обработки были применены методы описательной статистики, оценка выживаемости по Каплану-Мейеру (с построением соответствующих графиков) и точный критерий Фишера для межгруппового сравнения. Терминальным событием при расчете почечной выживаемости считали факт начала заместительной почечной терапии в связи с констатацией терминальной почечной недостаточности (ТПН). При расчете почечной выживаемости были исключены пациенты, у которых ТПН развилось до начала терапии экулизумабом.

Результаты

Триггером аГУС в 8 (32%) случаях были беременность и роды (акушерский аГУС), в 4 случаях (16%) – инфекции (грипп, новая коронавирусная инфекция (НКВИ)), ветряная оспа, пневмония). У 2 (8%) пациентов АГУС сочетался с IgA-нефропатией, которая также расценивалась нами в качестве триггера аГУС. Встретились и другие триггеры аГУС: длительный прием оральных контрацептивов – 2 (8%) случая, ингаляционное отравление краской – 1 (4%) случай, трансплантация почки – 1 (4%) случай. Не удалось идентифицировать триггер у 7 (28%) пациентов (рис. 1).

Мутации генов, ассоциированные с аГУС, были обнаружены у 12 (54,5%) пациентов из 22 обследованных. В таблице 1 приведены данные о количестве и характере обнаруженных мутаций [3, 39, 40]:

У 2 (11%) пациенток были выявлены анти-CFH-антитела в титре 2671 и 5678 AU/ml. При этом 1 пациентка из них имела генетическую мутацию системы комплемента (CFHR1, CFHR3) и повышенный уровень МАК. Данная пациентка потеряла функцию почек в момент постановки диагноза, была резистентна к терапии экулизумабом и умерла через 8,5 месяцев наблюдения в результате острого нару-

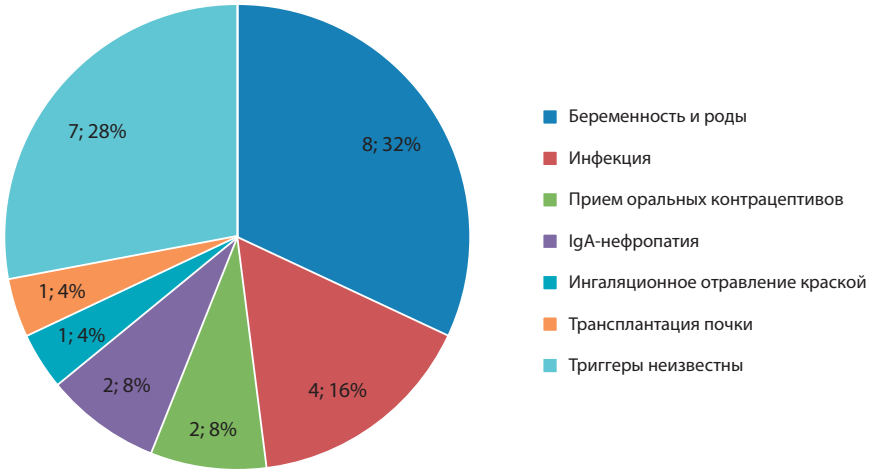


Рис. 1. Триггеры аГУС исследуемой когорты пациентов

Fig. 1. Triggers of aHUS in studied patient cohort

шения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. Вторая пациентка с антителами к фактору H жива, но достигла терминальной почечной недостаточности, потребовавшей заместительной почечной терапии через 42 мес. (3,5 года) после начала заболевания.

Проведено изучение частоты выявления генетических дефектов комплемента в зависимости от триггера аГУС (табл. 2). Наличие мутаций генов комплемента выявлено у 8 (83,3%) пациенток с акушерским аГУС и у 4 (66,7) пациентов с инфекционным триггером заболевания.

У 4 из 7 пациентов с неидентифицированным триггером были выявлены дефекты в следующих генах системы комплемента: CFH, CFHR5, CD46, CFHR1-CFHR3.

Уровень МАК (c5b9) был определен у 8 (32%) пациентов, из них повышенный уровень МАК был выявлен у 5 пациентов. Значение МАК у этих пациентов колебалось от 1756 до 3064 мкЕд/мл, составляя в среднем 2132 мкЕд/мл.

Таблица 1 | **Table 1**

Генетические мутации и антитела к фактору H обследованных пациентов

Genetic variant and anti-factor H antibodies in the examined patients

№ п/п	Название мутаций	Число больных	Вариант
1	CFH	3	Вероятно патогенная
2	CFI	1	Вероятно патогенная
3	CD46 (MCP)	3	Вероятно патогенная
4	Делеция CHFR1-3	5	Вероятно патогенная
5	CHFR3	1	Вероятно патогенная
6	CHFR5	1	Неясное клиническое значение
7	анти-CFH-АТ	2	

Все пациенты имели ту или иную степень снижения функции почек в начале наблюдения в виде ОПП – 18 (72%) человек, либо в виде ХБП 5 стадии – 7 (28%) человек. По стадиям ОПП согласно классификации KDIGO пациенты разделились следующим образом: 2 стадия – 1 (6%) пациент, 3 стадия – 16 (88%) пациентов. В дебюте заболевания 18 (72%) пациентов нуждались в заместительной почечной терапии (ЗПТ). К концу наблюдения ЗПТ требовалась 12 (48%) пациентам.

Биопсия почки была проведена 5 пациентам данной когорты. Во всех случаях была получена картина хронической ТМА, в двух случаях в сочетании с IgA нефропатией. Одному пациенту была выполнена трансплантация почки до диагностирования аГУС. У данного пациента произошел рецидив аГУС в трансплантате, что было доказано выявлением по биопсии трансплантата острой и хронической ТМА и обнаружением мутаций в генах, ассоциированных с аГУС: CFHR1, CFHR3, CD 46.

Артериальная гипертензия наблюдалась у 18 пациентов (72%). В том числе пациентов с АГ злокачественного течения наблюдалось 7 человек (39% от числа пациентов с АГ).

На основании полученных и обработанных данных была построена кривая выживаемости пациентов с аГУС в течение 10-летнего периода наблюдения (рис. 2).

За время наблюдения умерли два пациента, продолжительность их жизни с начала наблюдения составила 7 и 45 месяцев. Время наблюдения остальных 23 пациентов составило от 2 до 121 месяцев. Однолетняя выживаемость пациентов была равна 96% (стандартная ошибка 3,42%), а 5-летняя – 89% (стандартная ошибка 10%). Причинами смерти пациентов были геморрагический инсульт (1 пациент) и сепсис (1 пациент).

Таблица 2 | **Table 2**

Частота выявления генетических дефектов комплемента в зависимости от триггера аГУС

Frequency of complement according to aHUS trigger

Триггеры	Число пациентов в исследуемой когорте		Результаты генетического анализа					
			Пациенты-участники анализа		Патогенные мутации обнаружены		Патогенные мутации не обнаружены	
	Абсолютное число	Процент (%)	Число участников	Процент (%)	Количество случаев	Процент (%)	Количество случаев	Процент (%)
Беременность и роды (акушерский аГУС)	8	32,0%	6	75,0%	4	66,7%	2	33,3%
Острые инфекции (грипп, НКВИ, ветряная оспа, пневмония)	4	16,0%	3	75,0%	2	66,7%	1	33,3%
Лекарственно-индуцированный аГУС	2	8,0%	2з	100,0%	0	0,0%	2	100,0%
IgA-нефропатия	2	8,0%	2	100,0%	0	0,0%	2	100,0%
Ингаляционное отравление краской	1	4,0%	1	100,0%	1	100,0%	0	0,0%
Трансплантация почки	1	4,0%	1	100,0%	1	100,0%	0	0,0%
Пациенты с неустановленным триггером	7	28%	5	57%	4	80 %	1	20%

За весь период наблюдения пациентов утративших функцию почек было 12 человек (48%). При этом следует отметить, что диагноз аГУС семи (28%) из 25 пациентов был установлен уже в период терминальной почечной недостаточности (5 стадия ХБП). Исходя из этого обстоятельства почечная выживаемость была рассчитана для остальных 18 пациентов. Из этих 18 пациентов за период наблюдения постоянная заместительная почечная терапия потребовалась пяти (27,7%). При этом однолетняя выживаемость почек составила 100% (стандартная ошибка равна 0,6%), а 5-летняя – 84% (стандартная ошибка равна 10,5%), соответственно (рис. 3).

Кроме почек наблюдалось поражение других органов. Больше 1 пораженного органа выявлялось у 19 пациентов (76%). При этом поражение сердца определялось у 12 пациентов (48%), ЦНС – у 12 пациентов (48%), ЖКТ – в 11 случаях (44%), легких – у 7 пациентов (28%), поражение мышц – у 3 пациентов (12%), глаз – у 2 пациентов (8%), периферической нервной системы – у 1 пациента (4%), кожи – у 1 пациента (4%) – рисунок 4.

Плазмотерапия в виде трансфузий СЗП была применена у 10 пациентов (40%), а плазмообмен (ПО) у 13 пациентов (52%). Каждому пациенту в среднем было проведено по 6 сеансов ПО. При

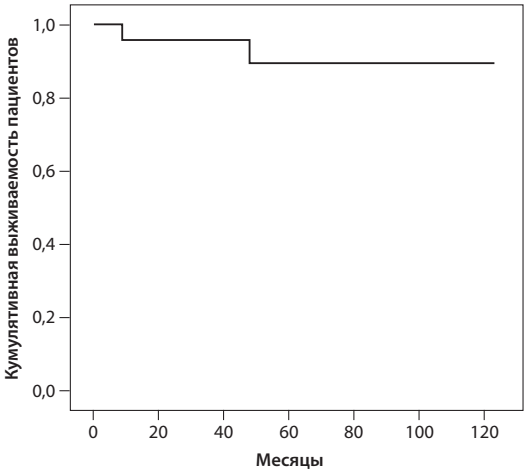


Рис. 2. Выживаемость пациентов с аГУС за 10-летний период наблюдения

Fig. 2. Survival of patients with aHUS during a 10-year follow-up period

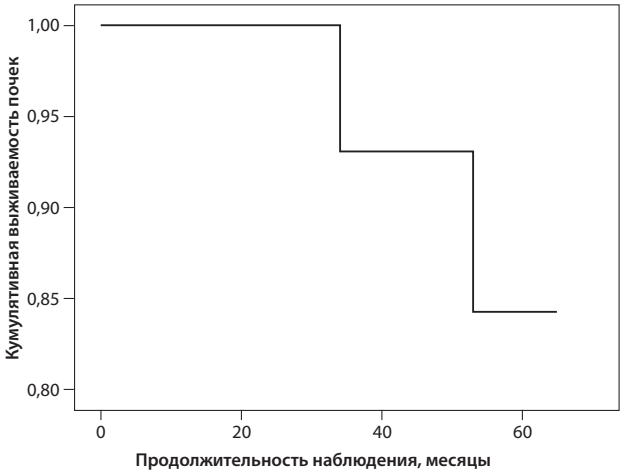


Рис. 3. Почечная выживаемость пациентов с аГУС

Fig. 3. Renal survival in patients with aHUS

этом гематологический и почечный ответ был достигнут у всех пациентов, получивших ПО. Но полный гематологический и почечный ответ был достигнут только у 3 (23%) пациентов. Все пациенты, получившие ПО, были переведены на терапию экулизумабом. При полном ответе на ПО, наступавшим в среднем через 7 сеансов, перевод пациентов на терапию экулизумабом был обусловлен крайне тяжелым дебютом АГУС в виде полиорганнной недостаточности.

Комплемент-блокирующая терапия (КБТ) экулизумабом была назначена 22 (88%) пациентам. Гематологический ответ на КБТ наблюдался у 21 (95%) пациента. Почечный ответ на КБТ наблюдался у 14 (64%) пациентов. Сердечный ответ в виде возрастания фракции выброса после назначения КБТ наблюдался у 5 (42%) пациентов из 12 с поражением сердца в результате ТМА.

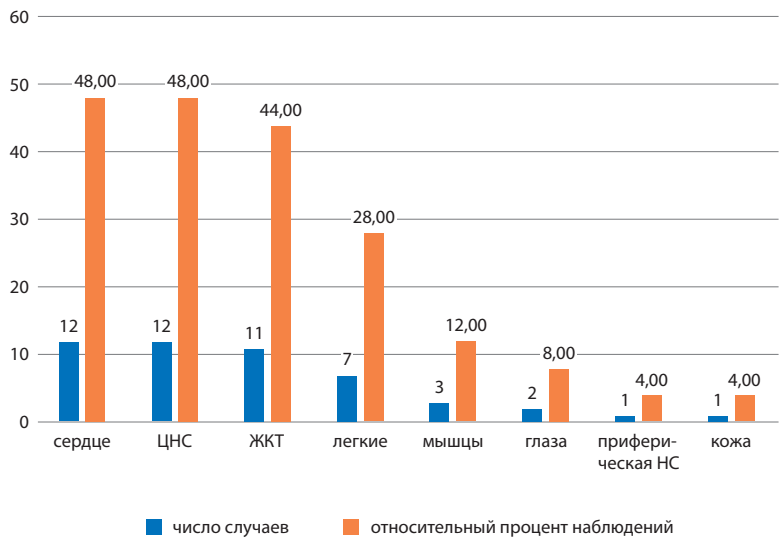


Рис. 4. Экстраренальное поражение органов у пациентов с аГУС

Fig. 4. Extrarenal organ involvement in patients with aHUS

После постановки диагноза лечение КБТ начинали в сроке от 3 дней до 1 года, в среднем через 43 дня. Гематологический ответ наступал в периоде от 10 дней до 3 мес., в среднем через 28 дней. Почечный ответ наступал в сроке от 7 дней до 4 мес, в среднем через 73 дня.

У 11 пациентов, которые получают экулизумаб без отмены, в среднем длительность терапии составила 3 года 7 месяцев. Из них причинами пролонгирования терапии экулизумабом более 12 месяцев являлись: сохраняющиеся симптомы ТМА – 2 (18,2%) пациента, мутации генов системы комплемента – 6 (54,5%) пациентов, отсутствие восстановления функции почек – 8 (72,7%) пациентов.

Экулизумаб был отменен у 11 из 22 (50%) пациентов по различным причинам: менингит – 1 пациент, отказ пациентов от терапии – 4 человека, течение болезни без ухудшения функции почек – 5 пациентов, 1 – сепсис.

У 4 (36%) пациентов на фоне временной отмены экулизумаба произошел рецидив ТМА. У 2 из этих 4 пациентов определялись аГУС-ассоциированные генетические мутации: CFH, CFHR1,3. Рецидив ТМА после отмены экулизумаба наблюдался в сроке от 3 недель до 6 мес., в среднем через 2,5 мес.

Обсуждение

Основной массив работ, посвященных аГУС, касался до сих пор в основном описания самого заболевания, его дифференциальной диагностики с иными формами ТМА, возможностям комплемент-блокирующей терапии. Исследований, обобщающих опыт наблюдения и лечения пациентов с аГУС, пока недостаточно [5, 30, 34, 35, 40].

В статье Christoph Licht и соавторов [30], посвященной характеристике пациентов с аГУС на основе анализа международного регистра аГУС, результаты и выводы частично перекликаются с полученными нами результатами. В частности, авторы данной статьи обращают внимание на точность и уместность сложившейся терминологии, относя к «ассоциированным триггерам» относительно ограниченные по времени события, вызывающие практически немедленное наступление аГУС: беременность, острые инфекции, хирургические вмешательства (например, трансплантация почки), прием лекарств. С другой стороны, термин «ассоциированное клиническое состояние» представляет собой значительно более пролонгированное событие, которое может привести к наступлению аГУС: аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, хронические инфекции.

Мы сравнили результаты структуры триггеров и клинических состояний, приведенных Christoph Licht и соавт. с результатами нашего исследования и представляем их виде таблицы (табл. 3).

Существенное различие между количеством элементов в каждой из представленных выборок несколько затрудняет их сравнение. Но сравнение групп по методу Фишера свидетельствует об отсутствии значимых различий между данными, полученными в глобальном регистре и в нашей когорте пациентов, кроме триггера «воздействие лекарственного средства». В глобальном международном регистре доля триггера «воздействие лекарственного средства» для индукции аГУС незначительна (1,7%).

Таблица 3 | **Table 3**

Структура и удельный вес аГУС-ассоциированных триггеров и клинических состояний

Distribution and frequency of aHUS-associated triggers and clinical conditions

аГУС-ассоциированные триггеры и клинические состояния	Результаты из выборки Global aHus Registry (229 пациентов старше 18 лет)			Результаты данного исследования (25 пациентов)		
	Абсолютное число пациентов	Доля (удельный вес) от общего числа наблюдений	95%-доверительный интервал	Абсолютное число пациентов	Доля (удельный вес) от общего числа наблюдений	95%-доверительный интервал
Злокачественные образования	51	0,223	[0.17055; 0.28220]	0	0	[0.00000; 0.13719]
Акушерский аГУС	53	0,231	[0.17843; 0.29154]	8	0,320	[0.14950; 0.53500]
Острые инфекции	25	0,109	[0.07191; 0.15693]	4	0,160	[0.04538; 0.36083]
Аутоимунные заболевания	32	0,139	[0.09758; 0.19151]	0	0	[0.00000; 0.13719]
Трансплантация почки	27	0,118	[0.07916; 0.16689]	1	0,04	0.00101; 0.20352]
Злокачественная гипертензия	18	0,079	[0.04725; 0.12138]	0	0	[0.00000; 0.13719]
Хроническая инфекция	13	0,057	[0.03057; 0.09512]	0	0	[0.00000; 0.13719]
Трансплантация костного мозга	4	0,017	[0.00478; 0.04412]	0	0	[0.00000; 0.13719]
Лекарственно-индуцированный аГУС	4	0,017	[0.00478; 0.04412]	2	0,08	[0.00984; 0.26031]
C3-гломерулопатия	2	0,009	[0.00106; 0.03119]	0	0	[0.00000; 0.13719]
IgA-нефропатия	0	0	[0.00000; 0.01598]	2	0,08	[0.00984; 0.26031]
Ингаляционное отравление краской	0	0	[0.00000; 0.01598]	1	0,04	[0.00101; 0.20352]

В когорте наших пациентов лекарственный триггер заболевания в виде длительного приема оральных контрацептивов был выявлен в 2 случаях (8% от числа наблюдений).

Мы наблюдали 2 случая IgA-нефропатии в сочетании с аГУС (8%), и трактуем данную патологию как аГУС-ассоциированное состояние. При этом у данных пациентов не было выявлено мутаций в генах комплемента. Тем не менее клинические проявления поражения почек в виде протеинурии не нефротического уровня, эритроцитурии и снижения функции почек в виде снижения СКФ до уровня ХБП имелись у данных пациентов до развития клинико-лабораторных проявлений ТМА. В литературе можно обнаружить описания сочетания IgA-нефропатии с аГУС. Например, в статье Matsumura и соавт. [32] представлено сочетание полулунной IgA-нефропатии и аГУС у мужчины 42 лет, что привело к развитию терминальной почечной недостаточности, потребовавшей проведения гемодиализа, несмотря на терапию экулизумабом. В то же время, в статье Н.Л. Козловской и соавторов [4] описывается клинический случай развития аГУС как «второй болезни» у пациентки, с ранее диагностированным гломерулярным заболеванием почек, что также привело к терминальной почечной недостаточности. На сегодняшний день известно, что система комплемента играет немаловажную роль в патогенезе IgA-нефропатии [30, 31, 33], за счет активации альтернативного и лектинового пути комплемента, которые приводят к протеинурии, гематурии и ухудшению функции почек [32].

Мы наблюдали 1 пациента после трансплантации почки с рецидивом аГУС. Диагноз рецидива в трансплантированной почке был установлен при обнаружении картины хронической ТМА трансплантата (при этом показанием для проведения биопсии явилась дисфукция пересаженной почки в сроке 12 мес. после операции) при сопоставлении с результатами генетического анализа (были обнаружены мутации генов CD46 и делеция CFHR 1 и 3). К сожалению, функция трансплантата у данного пациента была утрачена. По данным литературы трансплантация почки у пациентов с аГУС несет значительные риски рецидива заболевания, несмотря на профилактическое применение КБТ [41-43].

Что касается обнаружения мутаций генов, ассоциированных с аГУС и аГУС с антителами к фактору Н, мы получили ту же частоту выявляемости мутаций, что и у других авторов – 54%. Несмотря на совершенствование методов генетического исследования, идентифицировать мутации удается лишь у 50-70% пациентов с аГУС [6, 24].

При анализе доступной нам литературы мы встретили небольшое количество работ, целенаправленно посвященных анализу значений выживаемости пациентов и почек при аГУС. В работе Х.М. Эмировой [5] приведены расчеты общей и почечной выживаемости в группе пациентов детского возраста. Общая пятилетняя выживаемость детей с аГУС составила 89,8%±2,2%. К сожалению, сравнивать выживаемость в когортах пациентов взрослого и детского возрастов не является достаточно корректным.

Однолетняя выживаемость пациентов в нашем исследовании составила 96% (стандартная ошибка 3,42%), а 5-летняя – 89% (стандартная ошибка 10%). В доступной нам литературе мы не обнаружили данных по общей выживаемости взрослых пациентов с аГУС.

В исследовании Brocklebank V. и соавт. [34] пятилетняя кумулятивная почечная выживаемость у пациентов, не получавших комплемент-блокирующей терапии, составила 39,5%, а в группе пациентов, лечившихся экулизумабом, 85,5% (ДИ=2,75-8,90; p=0,000). Gilbert R.D. и соавт. [35] сообщают следующие показатели почечной выживаемости в когорте 98 взрослых пациентов с аГУС: однолетняя 58%, а пятилетняя 57%. Но в данной работе нет четких указаний, все ли наблюдаемые пациенты получали терапию экулизумабом.

В проведенном нами исследовании однолетняя почечная выживаемость составила 100% (стандартная ошибка 0,6%), а пятилетняя 84% (стандартная ошибка 10,5%), соответственно. Таким образом, полученные нами данные по 5-летней почечной выживаемости пациентов с аГУС совпадают с данными Brocklebank V. и соавт. [34].

Частота рецидивов при отмене экулизумаба в нашем исследовании составила 36%. По данным литературы процент рецидива при отмене комплемент-блокирующей терапии равнялся 22-23% [36, 37]. Следует отметить, что среди 4 нами наблюдаемых пациентов с рецидивом аГУС после отмены экулизумаба, трое самостоятельно отказывались от приема компелемент-блокирующей терапии.

Выводы: при длительном наблюдении когорты 25 пациентов с аГУС превалирующими триггерами явились беременность и роды – 32% и инфекции – 16%.

аГУС характеризуется кроме поражения почек артериальной гипертензией и экстраренальными поражениями: сердце, ЖКТ, легкие, центральная и периферическая нервная система, мышцы, кожа, орган зрения.

Частота выявления аГУС-ассоциированных мутаций составила 54,5%, при этом частота определения аГУС-ассоциированных мутаций для превалирующих триггеров аГУС – 66,7% – сопоставима с международными данными.

В когорте пациентов, у которых была применена комплемент-блокирующая терапия, отмечена удовлетворительная общая выживаемость: однолетняя – 96%, 5-летняя 89%, а также почечная выживаемость: однолетняя 100%, 5-летняя 84%.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

Б.Т.В. – концепция и дизайн исследования, общее руководство, окончательное редактирование текста рукописи; С.С.И. – статистическая обработка данных; С.А.Г. – дизайн исследования, сбор и обработка клинических данных, написание исходного варианта текста; Б.Д.В. – дизайн исследования, написание исходного варианта текста.

Author's contribution:

B.T.V. – concept and design of the study, general guidance, final editing of the text of the manuscript; S.S.I. – statistical data processing; S.A.G. – study design, collection and processing of clinical data, writing the original version of the text; B.D.V. – research design, writing the original version of the text.

Информация об авторах:

Блинова Татьяна Валерьевна – врач-нефролог отделения нефрологии Свердловской Областной Клинической больницы №1, https://orcid.org/0009-0004-3475-9784, e-mail: tanikonova@yandex.ru

Солодушкин Святослав Игоревич – канд. физ-мат. наук, доцент кафедры вычислительной математики и компьютерных наук Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, https://orcid.org/0000-0002-1959-5222, e-mail: s.i.solodushkin@urfu.ru

Столяр Алексей Геннадьевич – д-р мед. наук, заведующий отделением нефрологии Свердловской Областной Клинической больницы №1, https://orcid.org/0000-0002-2485-9464, e-mail: ambr375@mail.ru

Блинов Денис Владимирович – канд. эк. наук, доцент кафедры экономики и управления на металлургических и машиностроительных предприятиях института экономики и управления наук Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, https://orcid.org/0009-0003-2187-1710, e-mail: d.v.blinov@urfu.ru

Author's information:

Blinova Tatyana V., https://orcid.org/0009-0004-3475-9784, e-mail: tanikonova@yandex.ru

Solodushkin Svyatoslav I., https://orcid.org/0000-0002-1959-5222, e-mail: s.i.solodushkin@urfu.ru

Stolyar Aleksey G., https://orcid.org/0000-0002-2485-9464, e-mail: ambr375@mail.ru

Blinov Denis V., https://orcid.org/0009-0003-2187-1710, e-mail: d.v.blinov@urfu.ru

Список литературы

1. *Козловская НА, Добронравов ВА, Боброва ЛА и соавт.* Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Нефрология и диализ. 2023;25(4):465-492. [*Kozlovskaya NL, Dobronravov VA, Bobrova LA et al.* Clinical guidelines for the management of adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. Nephrology and Dialysis. 2023;25(4):465-492] DOI 10.28996/2618-9801-2023-4-465-492 (in Russian)

2. *Коротчаева ЮВ, Козловская НА, Моисеев СВ.* Комплемент-блокирующая терапия у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и вторичной тромботической микроангиопатией. Клиническая фармакология и терапия. 2023;32(2):7-14 [*Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Moiseev SV*. Complement inhibition therapy in patients with atypical hemolytic uremic syndrome and secondary microangiopathies. Clin Pharmacol Ther 2023;32(2):7-14)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-2-7-14 (in Russian)

3. *Коротчаева ЮВ, Козловская НА, Демьянова КА и соавт.* Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(2):43-50 [*Korotchaeva YV, Kozlovskaya NL, Demyanova KA et al.* Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. Clin Pharmacol Ther. 2022; 31(2): 43-50]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-2-43-50 (in Russian)

4. *Козловская НА, Коротчаева ЮВ, Демьянова КА.* Атипичный гемолитико-уремический синдром при гломерулопатиях. Клиническое наблюдение и краткий обзор литературы. Нефрология. 2020;24(2):80-87 [*Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Demyanova KA.* Atypical hemolytic-uremic syndrome in glomerulopathies. Clinical case and a brief review of literature. Nephrology (Saint-Petersburg). 2020; 24(2): 80-87]. DOI 10.36485/1561-6274-2020-24-2-80-87 (in Russian).

5. *Эмирова ХМ.* Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук. Гемолитико-уремический синдром у детей: современные подходы к диагностике, лечению и оценке прогноза. 2024. [*Emirova KhM.* Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni doktora med. nauk. Gemolitiko-uremicheskiy sindrom u detey: sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniyu i otsenke prognoza. 2024] (In Russian)

6. *Noris M, Remuzzi G.* Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009; 361(17):1676-1687. DOI 10.1056/NEJMra0902814.

7. *Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al.* An update for atypical hemolytic uremic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nephrologia. 2015; 35(5):421-47. DOI 10.1016/j.nefro.2015.07.005

8. *Fakhouri F; Fila M; Provôt, F; Delmas, Y et al.* Pathogenic Variants in Complement Genes and Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. Journal of the American Society of Nephrology. 2017; 12(1):50-59. DOI 10.2215/CJN.06440616

9. *Lucy N, Gale DP, Cheesman S et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome in the eculizumab era: presentation, response to treatment and evaluation of an eculizumab withdrawal strategy. British Journal of Hematology.2019; 186(1) 1:113-124. DOI 10.1111/bjh.15899

10. *Gavriilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC.* Complement in thrombotic microangiopathies: unraveling Ariadne's thread into labyrinth of complement therapeutics. Front Immunol. 2019; 10:337. DOI 10.3389/fimmu.2019.00337

11. *Greenbaum LA.* Atypical hemolytic uremic syndrome. Adv Pediatr. 2014; 61(1):335-356. DOI 10.1016/j.yapd.2014.04.001

12. *Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al.* Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8(4):554-562. DOI 10.2215/CJN.04760512.

13. *Cheong HI, Jo SK, Yoon SS et al.* Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2016; 31(10):1516-1528. DOI 10.3346/jkms.2016.31.10.1516

14. *Kato H, Nangaku M, Hataya H et al.* Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. Clin Exp Nephrol. 2016; 20(4):536-543. DOI 10/1007/s10157-016-1276-6

15. *Go RS, Winters JL, Leung N et al.* Thrombotic microangiopathy care pathway: a consensus statement for the Mayo Clinic complement alternative pathway – thrombotic microangiopathy (CAP-TMA) disease-oriented group. Mayo Clin Proc. 2016; 91(9):1189-1211. DOI 10.1016/j.mayocp.2016.05.015

16. *Lee H, Kang E, Kang HG et al.* Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020; 35(1):25-40. DOI 10.3904/kjim.2019.388

17. *Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nephrologia. 2015; 35(5):421-447. DOI 10.1016/j.nefro.2015.07.005

18. *Clark WF.* Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. Semin Dial. 2012; 25(2):214-219. DOI 10.1111/j.1525-139X.2011.01035.x

19. *Fox LC, Cohney SJ, Kausman JY et al.* Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. Nephrology (Carlton). 2018; 23(6):507-517. DOI 10.1111/nep.13234

20. *Michael M, Elliott EJ, Craig JC et al.* Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. Am J

Kidney Dis. 2009; 53(2):259-72. DOI 10.1053/j.ajkd.2008.07.038

21. *von Baeyer H.* Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. Ther Apher. 2002; 6(4):320-328. DOI 10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x

22. *Coppo P, Bussel A, Charrier S et al.* High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. Medicine (Baltimore). 2003; 82(1):27-38. DOI 10.1097/00005792-200301000-00003

23. *Loirat C, Grnier A, Sellier-Leclerc AL et al.* Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. Semin Thromb Hemost.: 2010; 36(6):673-681. DOI 10.1055/s-0030-1262890

24. *Krishnappa V, Gupta M, Elrifai M et al.* Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-Analysis of Case Reports Confirms the Prevalence of Genetic Mutations and the Shift of Treatment Regimens. Ther Apher Dial. 2018; 22(2):178-188. DOI 10.1111/1744-9987.12641

25. *Cofiell R, Kukreja A, Bedard K et al.* Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. Blood. 2015; 125(21):3253-62. DOI 10.1182/blood-2014-09-600411

26. *Legendre CM, Licht C, Muus P et al.* Terminal complement inhibitor Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2013; 368(23):2169-2181. DOI 10.1056/NEJMoa1208981

27. *Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al.* Efficacy and safety of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int. 2015; 87(5):1061-1073. DOI 10.1038

28. *Pugh D, O'Sullivan ED, Duthie FA et al.* Interventions for atypical haemolytic uraemic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 3(3):CD012862. DOI 10.1002/14651858. CD012862.pub2

29. *Bernuy-Guevara C, Chehade H, Muller YD et al.* The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. Biomedicines. 2020; 8(9):355. DOI 10.3390/biomedicines8090355

30. *Licht C, Al-Dakkak I, Anokhina K et al.* Characterization of patients with aHUS and associated triggers or clinical conditions: A Global aHUS Registry analysis. Nephrology (Carlton).2024; 29 (8):519-527. DOI 10.1111/nep.14304

31. *Tesař V, Radhakrishnan J, Charu V et al.* Challenges in IGA nephropathy management: an era of complement inhibition. Kidney Int Rep. 2023; 8(9):1730-1740. DOI 10.1016/j.ekir.2023.06.010

32. *Matsumura D, Tanaka A, Nakamura T et al.* Coexistence of atypical hemolytic uremic syndrome and crescentic IgA nephropathy treated with eculizumab: a case report.Clin Nephrol Case Stud.:2016; 4:24-28. DOI 10.5414/CNCS108889

33. *Le Stang MB, Gleeson PJ, Daha MR et al.* Is complement the main accomplice in IgA nephropathy? From initial observations to potential complement-targeted therapies. Mol Immunol.2021; 140:1-11. DOI 10.1016/j.molimm.2021.09.010

34. *Brocklebank V, Walsh PR, Smith-Jackson K et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome in the era of terminal complement inhibition: an observational cohort study. Blood. 2023; 142:1371-1386. DOI 10.1182/blood.2022018833

35. *Gilbert RD, Al-Dakkak I, Boothe C et al.* Demographics and baseline disease characteristics of UK patients within the global aHUS registry.BMC Nephrol. 2025; 26(1):434. DOI 10.1186/s12882-025-04321-x

36. *Fakhouri F, Fila M, Hummel A et al.* Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. Blood.2021; 137(18):2438-2449. DOI 10.1182/blood.2020009280

37. *Ariceta G et al.* Eculizumab discontinuation in atypical haemolytic uraemic syndrome: TMA recurrence risk and renal outcomes. Clinical Kidney Journal. 2021; 14 (9):2075-2084. DOI 10.1093/ckj/sfab005

38. *Kearney HM, Thorland EC, Brown KK et al.* American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. Genet Med. 2011; 13(7):680-685. DOI 10.1097/GIM.0b013e3182217a3a

39. *Connaughton DM, Bhai P, Isenring P et al.* Genotypic analysis of a large cohort of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. Journal of Molecular Medicine.2023; 101:1029-1040. DOI 10.1007/s00109-023-02341-4

40. *Акаева МИ, Козловская НЛ, Боброва ЛА, и соавт.* Клиническая характеристика и генетический профиль системы комплемента при почечной ТМА у пациентов с тяжелыми формами артериальной гипертонии. Терапевтический архив. 2024; 96 (6):571-579. [*Akaeva MI, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, et al.* Clinical characteristics and genetic profile of the complement system in renal TMA in patients with severe arterial hypertension. Therapeutic Archive. 2024;96(6):571-579] (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202724

41. *Duineveld C, Bouwmeester RN, Wijnsma KL et al.* Eculizumab Rescue Therapy in Patients With Recurrent Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation Kidney Int Rep. 20234; 8(4):715-726. DOI 10.1016/j.ekir.2023.01.016

42. *Duineveld C, Glover EK, Bouwmeester RN et al.* Kidney Transplantation in Patients With aHUS: A Comparison of Eculizumab Prophylaxis Versus Rescue Therapy. Transplantation. 2025; 109(3):511-518. DOI 10.1097/TP.0000000000005135

43. *Modelli de Andrade LG, Contti MM, Nga HS et al.* Long-term outcomes of the Atypical Hemolytic Uremic Syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. PLOS One. 2017; 12(11):e0188155. DOI 10.1371/journal.pone.0188155

Дата получения статьи: 23.08.2024
Дата принятия к печати: 01.03.2026
Submitted: 23.08.2024
Accepted: 01.03.2026

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-237-246

Микробиом кишечника у больных, получающих гемодиализ, и влияние синбиотика на его профиль

Е.В. Шутов [1,2], ***С.А. Большаков*** [1], ***Д.А. Теплюк*** [1,3], ***Ч.С. Павлов*** [1,3], ***С.М. Сороколетов*** [1]

[1] ***ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, 125284, г. Москва, проезд 2-й Боткинский, д. 5, к. 22, Российская Федерация***

[2] ***Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1, Российская Федерация***

[3] ***ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация***

Для цитирования: Шутов Е.В., Большаков С.А., Теплюк Д.А. и соавт. Микробиом кишечника у больных, получающих гемодиализ, и влияние синбиотика на его профиль. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):237-246. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-237-246

Gut microbiota in patients undergoing hemodialysis and the effect of synbiotic therapy on its composition

E.V. Shutov 1,2, S.A. Bolshakov 1, D.A. Teplyuk1,3, Ch.S. Pavlov1,3, S.M. Sorokoletov1

[1] ***Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Building 22, Moscow, 125284, Russian Federation***

[2] ***Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Street, Building 1, Moscow, 125993, Russian Federation***

[3] ***I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, 119048, Russian Federation***

For citation: Shutov E.V., Bolshakov S.A., Teplyuk D.A. et al. Gut microbiota in patients undergoing hemodialysis and the effect of synbiotic therapy on its composition. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):237-246. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-237-246

Резюме

Введение. **Динамично развивающийся ландшафт научных открытий демонстрирует влияние микробиоты кишечника на здоровье человека, гомеостаз и на течение и развитие заболеваний. Ось «кишечник–почки» имеет важнейшее значение во взаимодействии между микробиотой кишечника и функцией почек. Дисбиоз и нарастающие биохимические изменения кишечного содержимого при почечной недостаточности приводят к хроническому воспалению с нарушением проницаемости стенки кишки. Системная транслокация токсических метаболитов измененной микробиоты, в частности уремических токсинов, способствует повреждению практически всех органов, в том числе и почек.**

В настоящее время имеются лишь единичные и противоречивые работы по изучению микробиоты кишечника и метаболитов у больных, получающих гемодиализ, и влиянию синбиотиков на них.

Материалы и методы. **В проспективное когортное исследование вошли 26 пациентов, получающих стандартный адекватный гемодиализ 3 р/в неделю, у которых исследовались образцы микро-**

Адрес для переписки: *Шутов Евгений Викторович*
e-mail: *shutov_e_v@mail.ru*

Corresponding author: *Evgeny V. Shutov*
e-mail: *shutov_e_v@mail.ru*
https://orcid.org/0000-0002-1047-0378

биоты кишечника. Исследование включало 2 фазы до приема синбиотика и через 2 месяца после приема. Состав микробиоты оценивался путем проведения 16S секвенирования с последующим биоинформатическим анализом.

Результаты. **Применение синбиотика достоверно повлияло на изменение альфа- и бета-разнообразия кишечной микробиоты у больных на гемодиализе. После применения синбиотика были зафиксированы значимые изменения индексов альфа разнообразия: индексы Шеннона и Чао 1 снизились. Анализ бета-разнообразия микробиоты кишечника у пациентов в исследовании показал достоверный сдвиг в профиле микробных сообществ после завершения лечения: индекс Брея-Кёртиса зафиксировал значимую кластеризацию образцов. В то время, как исходные профили микробиоты пациентов были относительно сходны, после вмешательства наблюдается достоверное увеличение дисперсии. Отмечено повышение представленности семейств *Lactobacillaceae* и *Veillonellaceae*, в то же время, уменьшилось количество семейств *Anaerovoracaceae* и *Acidaminococcaceae* за счет родов: *[Ruminococcus] gnavus, [Ruminococcus] gauvreauii, Phascolarctobacterium* и *Sutterella*.**

Выводы. **Полученные результаты профиля микробиоты кишечника у пациентов до применения синбиотика и после носят сложный характер для интерпретации, однако применение синбиотика, на наш взгляд, приводит к позитивным изменениям. Окончательная же трактовка результатов воздействия синбиотика на микробиоту должна осуществляться с учетом изменения метаболитов в крови и динамики состояния пациентов и требует проведения дальнейших исследований.**

Ключевые слова: *ХБП, микробиота кишечника, гемодиализ, 16S рРНК-секвенирование, синбиотик*

Abstract

Introduction. **Growing evidence highlights the critical role of the gut microbiota in human health, homeostasis, and disease development and progression. The gut-kidney axis plays a pivotal role in mediating the interaction between the gut microbiota and renal function. Dysbiosis and progressive biochemical alterations within the intestinal milieu contribute to chronic inflammation and increased intestinal permeability. The systemic translocation of toxic microbial metabolites, particularly uremic toxins, may result in damage to multiple organ systems, including the kidneys.**

Currently, data on the gut microbiota and its metabolites in patients undergoing hemodialysis, as well as on the effects of symbiotic therapy in this population, remains limited and often conflicting.

Methods. **The prospective cohort study included 26 patients receiving standard, adequate hemodialysis three times weekly. Gut microbiota samples were collected and analysed at two time points: before initiation of symbiotic therapy, and after months of treatment. Microbial composition was assessed using 16S rRNA sequencing followed by bioinformatic analysis.**

Results. **Synbiotics therapy significantly affected the alpha and beta diversity of the gut microbiota in patients undergoing hemodialysis. Significant changes in alpha-diversity indices were observed following treatment, with decreases in both the Shannon and Chao1 indices. Analysis of beta diversity demonstrated a significant shift in microbial community composition after completion of symbiotic therapy. Specifically, the Bray-Curtis dissimilarity index revealed significant clustering of post-treatment samples. Although baseline microbiota profiles were relatively similar among patients, microbial community dispersion increased substantially following the intervention. Synbiotic therapy was associated with relative abundances of the families *Lactobacillaceae* and *Veillonellaceae*, whereas abundancies of the families *Anaerovoracaceae* and *Acidaminococcaceae* decreased. These changes were accompanied by reduction in the relative abundance of *[Ruminococcus] gnavus, [Ruminococcus] gauvreauii, Phascolarctobacterium*, and *Sutterella*.**

Conclusion. **The observed changes in the gut microbiota composition following symbiotic therapy are complex and difficult to interpret definitely. Nevertheless, we believe that synbiotics administration may promote favorable alternations in the interstinal microbial community. A comprehensive assessment of the clinical significance of these changes should incorporate analyses of circulating metabolites and patient outcomes. Further studies are needed to clarify the effects of synbiotics on the gut microbiota and their potential therapeutic implications in patients undergoing hemodialysis.**

Key words: *chronic kidney disease (CKD), gut microbiota, hemodialysis, 16S rRNA gen sequencing, synbiotics*

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – самое распространённое и тяжёлое неинфекционное заболевание, поражающее более 10% населения и превышающее по количеству страдающих ею лиц сердечно-сосудистые и онкологические заболевания вместе взятые. В настоящее время более 850 миллионов человек страдают от ХБП и от острого повреждения почек [1-5]. При прогрессировании

ХБП до терминальной стадии заместительная почечная терапия, включая диализ или трансплантацию почки, становятся необходимыми для сохранения жизни. Однако эти методы лечения сопряжены с большими финансовыми затратами и нехваткой донорских органов. С другой стороны, терминальная стадия ХБП, сопряжена с высокими показателями смертности и заболеваемости [6, 7].

Ось «кишечник–почки» имеет важнейшее значение во взаимодействии между микробиомом кишечника и функцией почек. Этот путь коммуникации играет центральную роль в здоровье почек, опосредуя воспаление, уремическую токсичность и метаболические процессы [8]. Микробиом кишечника, содержащий разнообразные микробы, такие как бактерии, продуцирующие короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) в результате ферментации клетчатки, поддерживает целостность кишечного барьера и уменьшает воспаление [9]. Однако дисбаланс микробиоты кишечника, часто наблюдаемый при ХБП, может нарушить эти полезные функции, приводя к системной токсичности и увеличению нагрузки на почки [10]. При ХБП снижение скорости клубочковой фильтрации уменьшает выведение уремических токсинов, таких как индоксилсульфат и п-крезилсульфат, что приводит к их накоплению в кровотоке [11]. Эти токсины вызывают оксидативный стресс и воспаление в тканях почек, ускоряя прогрессирование ХБП. Более того, дисбактериоз и запоры у пациентов с ХБП могут привести к избытку вредных метаболитов, включая аммиак и фенолы, что еще больше ухудшает функцию почек и способствует осложнениям, таким как сердечно-сосудистые заболевания [12]. Повышенная проницаемость кишечника, часто называемая «синдромом повышенной проницаемости кишечника», также связана с ХБП, позволяя эндотоксинам, таким как липополисахариды (ЛПС), попадать в кровоток. Эти эндотоксины вызывают системное воспаление, способствуют прогрессированию ХБП и ухудшению функции почек [13]. Таким образом, хроническое воспалительное состояние, наблюдаемое у пациентов с ХБП, частично обусловлено изменениями кишечного барьера и микробиоты, что подчеркивает роль оси кишечник-почки в прогрессировании заболевания.

В настоящее время имеются лишь единичные и противоречивые работы по изучению микробиоты кишечника и метаболитов у больных, получающих гемодиализ, и влиянию синбиотиков на них. Целью исследования было восполнить этот пробел и изучить микробиоту кишечника у пациентов, получающих гемодиализ, и влияние синбиотика на ее состав.

Материалы и методы

Нами проведено проспективное когортное исследование 26 пациентов, средний возраст 53±12,4 г. (12ж/14м), получающих стандартный, адекватный гемодиализ 3 р/в неделю, у которых исследовались образцы микробиома кишечника. Исследование включало 2 фазы до приема синбиотика и через 2 месяца после его приема. В исследовании использовался синбиотик, содержащий бифидобактерии, лактобактерии и фруктоолигосахариды. Режим приема, согласно инструкции по 1 капсуле 1 р/день.

Протокол исследования был одобрен на заседании ЛЭК №24-23 от 07.12.2023 г. ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, после проверки его соответствия требованиям Хельсинкской декларации (IV-адаптация). Все участники подписали информированное согласие.

Биоматериал пациентов в объеме 1 мл собирали из образцов утреннего стула стерильным шпателем в эппендорфы 2,0 мл, сразу же смешивая с 200 мкл стабилизирующего буферного раствора (Буфер ТЕ, Трис-ЭДТА). Образцы замораживались при температуре – 80 С с последующей транспортировкой в лабораторию.

Выделение ДНК

Для выделения ДНК фильтры Sterivex вынимали и разрезали на несколько частей стерильными ножницами. Фрагменты фильтров помещали в пробирки PowerBeads из набора Qiagen PowerLyzer PowerSoil (Qiagen, Германия). В каждую пробирку PowerBeads добавляли одну 5-миллиметровую бусину из нержавеющей стали (Qiagen, Германия) для повышения эффективности гомогенизации. Остальные этапы выполнялись с помощью набора Qiagen PowerLyzer PowerSoil (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Количественное определение выделенной ДНК проводили с помощью флуорометра Qubit.

16S-секвенирование микробиоты

Библиотеки ампликонов для гипервариабельной области V4 гена 16S рРНК были подготовлены с использованием двухэтапной стратегии ПЦР. Каждый образец выделенной ДНК из окружающей среды и два отрицательных контроля ПЦР проводили в двух ПЦР-репликах. Первый раунд ПЦР проводили с использованием qPCRmix-HS SYBR (Evrogen, Россия) со следующими праймерами в концентрации 0,25 мкМ: V4_515F TCGTCGGC AGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAG [NN] GTGBCAGCMGCCGCGGTAA и V4_805R GTCT CGTGGTGGCTCGGAGATGTGTATAAGAG ACAG [NN] GACTACNVGGGTMTCTAATCC, где первая часть соответствовала частичному адаптеру Illumina TruSeq, [NN] соответствует 1-3 нт спейсеру вырожденной гетерогенности, а последняя часть соответствует праймерам 515F [14] и Pro-mod-805R [15], соответственно.

Амплификацию проводили с помощью системы детекции CFX96 Touch Real-Time PCR (Bio-Rad, США). Параметры циклирования были такими же, как описано ранее [16]. В зависимости от кривой амплификации амплификационную смесь разбавляли в 4-8 раз и использовали в качестве матрицы для второй ПЦР. Вторую ПЦР проводили с помощью ScreenMix-HS (Evrogen, Россия) с использованием следующих праймеров в концентрации 0,5 мкМ: R1TM AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACA XXXXXX CGTCGGCAGCGTC и R2TM CAAGCAGAAGACGGCATACGAGAT XXXXXX GTCTCGTGGTGGCTCGG, где первая часть соответствовала олигонуклеотидам P5 или P7 Illumina flowcell, XXXXXX соответствовали 6-нтным индексным последовательностям, а последняя часть соответствовала частичным адаптерам Illumina TruSeq, отжигающимся от хвоста первых праймеров ПЦР. Амплификацию проводили на термоциклере Veriti (Applied Biosystems, США) с использованием параметров циклирования, описанных ранее [16]. Полученные библиотеки проверяли на агарозном геле и объединяли эквимолярно. Конечный пул очищали с помощью набора QIAquick Gel Extraction Kit (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколами производителя.

Секвенирование проводили с использованием системы MiSeq™ Personal Sequencing System (Illumina, Сан-Диего, Калифорния, США) с использованием парных чтений длиной 156 п.о. Инструмент 'Trim reads' в CLC Genomics Workbench 20.0 (Qiagen, Германия) использовался для качественной фильтрации и удаления остатков, соответствующих праймерам 515F и Pro-mod-805R. Демультиплексирование проводили с помощью пакета deML с параметрами по умолчанию [17].

Биоинформатический анализ

Перед обработкой данных 16S рРНК секвенирования с помощью пакета fastp проведено удаление праймеров. Далее обработка данных последовательностей гена 16S рРНК выполнена в R с использованием пакета DADA2 (версия 1.32.0). Для каждого из шести запусков секвенирования MiSeq (Illumina) независимо проведены этапы фильтрации и обрезки ридов, оценки ошибок секвенирования, инференса ампликонных вариантов последовательностей (ASV), слияния парных ридов и удаления химер. Результаты всех запусков были объединены в единую таблицу, после чего для образцов с техническими репликами произведено суммирование количеств ASV. После объединения таблиц ASV из всех запусков, был выполнен финальный этап удаления химерных последовательностей с использованием консенсусного алгоритма в пакете DADA2. Для обеспечения статистической достоверности дальнейшего анализа были исключены образцы с глубиной секвенирования менее 1000 прочтений. Таксономическую классификацию проводили с использованием базы данных SILVA версии 138.2. Финальный набор данных был структурирован в виде phyloseq объекта. Далее был проведен дополнительный контроль качества и фильтрация данных для минимизации технических артефактов. Сначала анализировали распределение обильности ASV и выбрали пороговые значения фильтрации на основе квантильного анализа. Применена комбинированная фильтрация таксонов по: 1) исключены ASV с общей обильностью ≤10 прочтений (значение выше 10-го перцентиля для обеспечения статистической надежности), 2) исключены ASV по распространенности (присутствие в <5% образцов), 3) удаление таксонов без назначенного Phylum, 4) исключение последовательностей потенциальных контаминант.

В исследовании изучалось: альфа-разнообразие – показатель, отражающий видовое богатство и равномерность распределения видов в пределах биологического образца, что определяется индексами Чао 1, Шеннона. Индекс Чао 1 – мера наблюдаемого/скрытого разнообразия; индекс Шеннона – мера разнообразия и плавности микробиома, где более высокий индекс соответствует большему разнообразию; индексы Берегера-Паркера и Пиелоу – это показатели, используемые для оценки разнообразия и структуры сообществ; индекс Берегера-Паркера измеряет доминирование одного вида (макс. число особей / общее число), а индекс Пиелоу оценивает выровненность(равномерность распределения) разных родов микроорганизмов в одном образце. Кроме того, оценивалось: бета-разнообразие – разнообразие видов между двумя биологическими образцами. Индекс **UniFrac** (Unique Fraction) – это метрика расстояния, используемая в экологии микробиома для сравнения микробных сообществ, учитывающая филогенетическое родство между организмами, а не только их присутствие/отсутствие или обилие. Он сравнивает образцы, анализируя общие и уникальные ветви на филогенетическом дереве сообществ, и существует в виде **невзвешенной** (учитывает только наличие/отсутствие) и **взвешенной** (учитывает обилие организмов) версий. Индекс Брея-Кёртиса – наблюдает количественные различия между таксонами.

Статистический анализ

Выполняли в среде R версии 4.4.2 с использованием специализированных пакетов для анализа данных метагеномики. Альфа-разнообразие оценивали с помощью пакета vegan, рассчитывая индексы Шеннона, Чао1, доминирования Бергера-Паркера и выравненности Пиелу. Для сравнения альфа-разнообразия между группами применяли многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)

с поправкой на пол, возраст, используя пакет lme4, с последующим post-hoc анализом методом Тьюки (пакет emmeans). Бета-разнообразие анализировали с использованием метрик Брея-Кертиса и UniFrac (взвешенного и невзвешенного) через пакет phyloseq, визуализируя результаты методом главных координат (PCoA). Статистическую значимость различий в составе микробиома между группами определяли с помощью PERMANOVA (пакет vegan, функция adonis2) с учетом ковариат. Дифференциальную численность таксонов выявляли с помощью ANCOM-BC (пакет ANCOMBC) с поправкой Бенджамини-Хохберга на множественные сравнения. Все графики создавали с использованием пакета ggplot2. Изменения считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Было обследовано 26 больных, получающих гемодиализ, роды микробов (микроорганизмов), которые были выявлены у пациентов, до лечения и после представлены Таблице 1 и Рисунке 1.

Специфичные роды до приема синбиотика были *Sellimonas, Lachnospiraceae* AC2044 group, *Faecalimonas,* после приема синбиотика: *Colidextribacter*, Family XIII AD3011 group.

Общие роды до и после приема синбиотика: *Blautia, Faecalibacterium, Bacteroides, Ruminococcus, Fusicatenibacte* составляли вместе более 50% всей микробиоты (Рисунок 2).

Альфа разнообразие микробиоты кишечника представлено в Таблице 2.

Таблица 1| Table 1

Наиболее представленные роды до и после приема синбиотика (топ 15), для всей группы

Most Abundant Bacterial Species Before and After Synbiotic Administration (Top 15) in the Overall Cohort

Общие роды между группами	*Streptococcus, Ruminococcus, Faecalibacterium, Fusicatenibacter, CAG-352, Blautia, Bacteroides, Anaerostipes, Escherichia-Shigella, Enterococcus, Erysipelotrichaceae UCG-003, Gemmiger, Collinsella, [Ruminococcus] gnavus* group, *Catenibacterium, Intestinibacter, Agathobacter, Dorea, Anaerobutyricum, Segatella, Lactobacillus, [Ruminococcus] gauvreauii* group, *Roseburia, Lachnospiraceae ND3007* group, *Holdemanella, Romboutsia, Clostridium, [Eubacterium] ruminantium* group, *Christensenellaceae R-7* group, *Mediterraneibacter, Enterocloster, Bifidobacterium, UCG-005, Alistipes, UCG-002, Ligilactobacillus, Coprococcus, Akkermansia, Dialister, Klebsiella, Lachnospiraceae NK4A136* group, *Thomasclavelia, [Eubacterium] eligens* group, *Parabacteroides, Monoglobus, Lachnospira, [Clostridium] innocuum* group, *NK4A214* group, *Lactococcus, Lachnospiraceae UCG-010, Flavonifractor, Sutterella, Eggerthella, Agathobaculum, Odoribacter, Lachnoclostridium, Phascolarctobacterium, CAG-56, Senegalimassilia, [Eubacterium] siraeum* group, *Ruthenibacterium, Marvinbryantia, Acutalibacter, Mogibacterium, Parasutterella, Bilophila, UCG-003, [Eubacterium] xylanophilum* group, *Haemophilus, Methanobrevibacter, Lachnospiraceae FCS020* group, *Oscillibacter, [Eubacterium] ventriosum* group

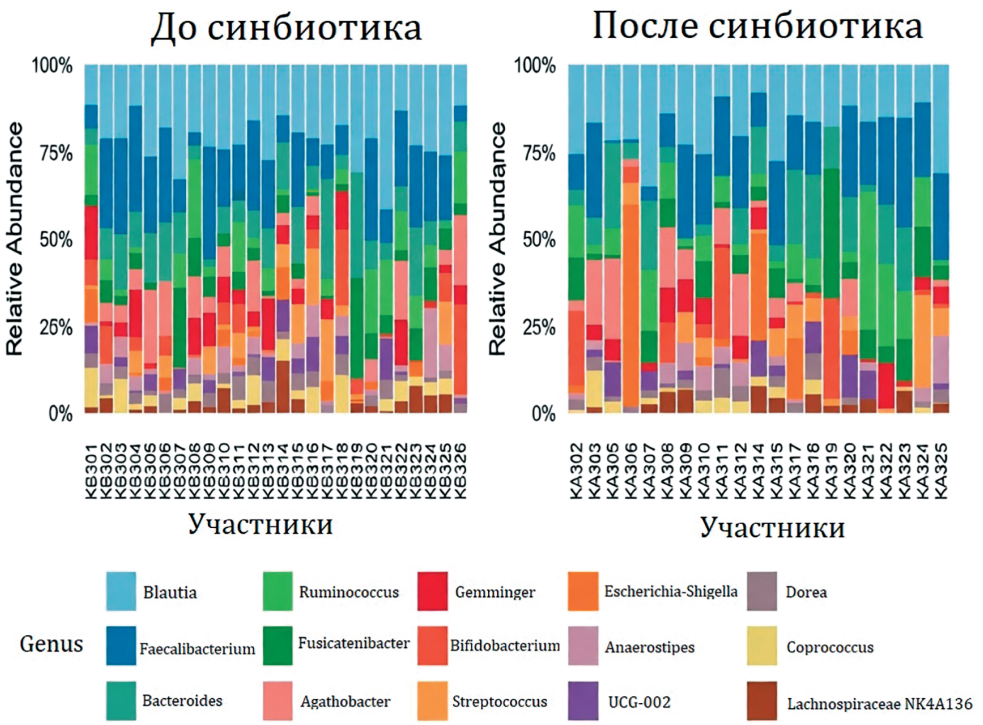


Рис. 1. Наиболее представленные роды до и после приема синбиотика (топ 15), для каждого пациента

Fig. 1. Relative abundances of the 15 most prevalent bacterial species before and after synbiotic administration in individual patients

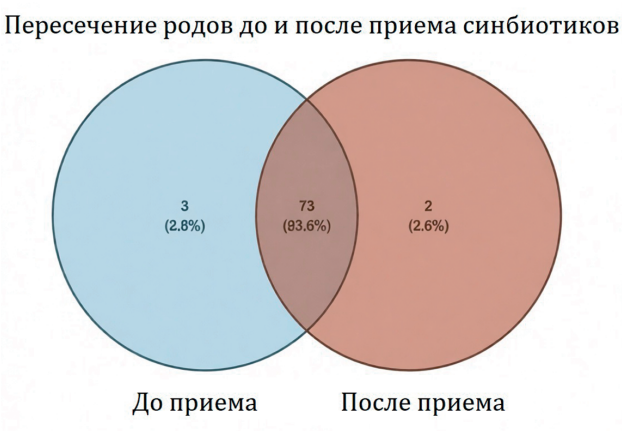


Рис. 2. Общие роды до и после лечения синбиотиком

Fig. 2. Bacterial species shared by patients before and after synbiotic treatment

Графическое представление альфа разнообразия представлено на Рисунке 3.

Применение синбиотика привело к статистически значимым изменения индексов альфа разнообразия: индексы Шеннона и Чао 1 снизились, индекс Бергера-Паркера вырос, а индекс Пиелоу не изменился.

Данные бета-разнообразия микробиоты кишечника, представлены в Таблице 3.

Сравнительные данные дисперсии исследуемых образцов до и после применения синбиотика представлены в Таблице 4.

Индексы бета разнообразия UniFrac и Bray-Curtis достоверно изменились после лечения синбиотиком, что говорит об изменении состава микробиоты у пациентов.

Изменения представленности таксонов (на уровне родов) до и после приема синбиотика, представлены в Таблице 5.

Таблица 2 | **Table 2**

Сравнение индексов альфа-разнообразия до и после приема синбиотика (данные нормализованы на глубину секвенирования, поправки на пол, возраст и FDR)

Comparison of Alpha-Diversity Indices Before and After Synbiotic Administration (Data Normalized for Sequencing Depth and Adjusted for Sex, Age, and False Discovery Rate)

Индекс α-разнообразия	Коэффициент в регрессии	p-value до поправки	p-value после поправки
Shannon	-0.228	<0.001	<0.001
Chao1	-17.35	<0.0001	<0.0001
Berger Parker	0.034	0.047	0.049
Pielou Evenness	-0.007	0.506	0.509

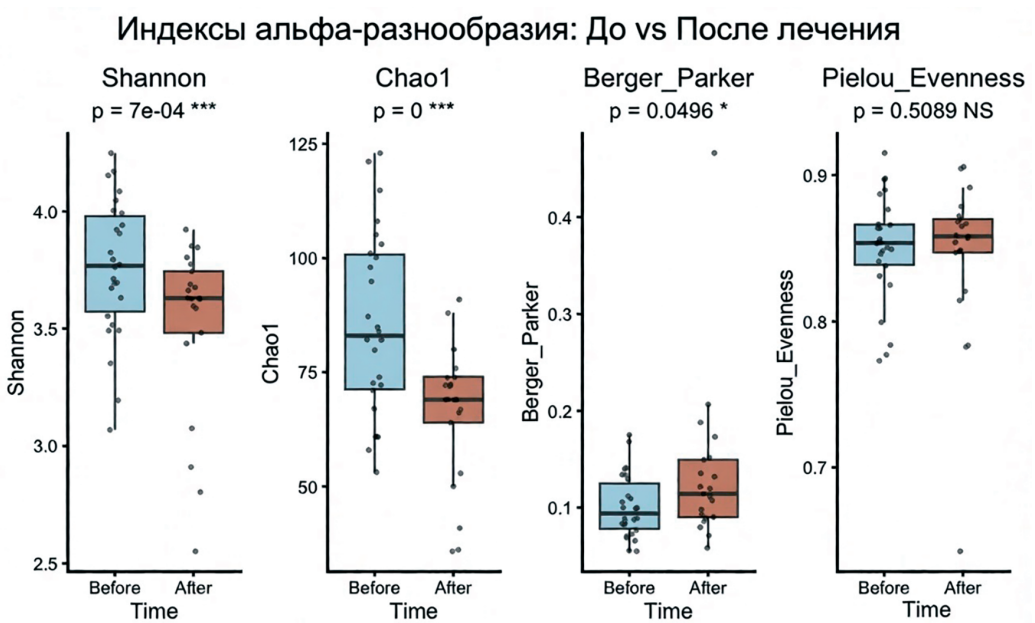


Рис. 3. Альфа-разнообразие микробиоты кишечника до лечения и после лечения синбиотиком

Fig. 3. Alpha Diversity of the Intestinal Microbiota Before and After Synbiotic Treatment**

Таблица 3 | **Table 3**

Индексы бета-разнообразия до и после приема синбиотика с поправкой на пол и возраст

Beta Diversity Indices Before and After Synbiotic Administration, Adjusted for Sex and Age

Индекс β-разнообразия	R2	F-статистика	p-value до поправки	p-value после поправки
UniFrac	0.035	1.593	0.005	0.0075
Weighted UniFrac	0.019	0.886	0.378	0.378
Bray-Curtis	0.033	1.49	0.001	0.0030

Таблица 4 | **Table 4**

Дисперсия образцов (с поправкой на пол, возраст и множественное тестирование)

Sample variance (adjusted for sex, age, and multiple testing correction)

Индекс β-разнообразия	коэффициент регрессии	t-статистика	p-value (ANCOVA)	p-value (PERMDISP)	p-value после поправки
UniFrac	0.039	3.367	0.00163	0.003	0.0045
Weighted UniFrac	0.005	0.397	0.694	0.705	0.705
Bray-Curtis	0.048	4.93	1.33e-05	0.001	0.001

Таблица 5 | **Table 5**

Семейства микроорганизмов до и после приема синбиотика

Families of microorganisms before and after synbiotics administration

Семейство	Направление после приема пробиотика	lfc	q-value
Lactobacillaceae	Увеличился	2.259	0.0018
Anaerovoracaceae	Уменьшился	-0.826	0.01001
Acidaminococcaceae	Уменьшился	-0.589	0.0199
Veillonellaceae	Увеличился	1.280	0.0005

Таблица 6 | **Table 6**

Роды микроорганизмов до и после приема синбиотика

Microbial species before and after symbiotics administration

Роды микроорганизмов	Направление после приема пробиотика	lfc	q-value
Catenibacterium	Увеличился	1.351	0.0059
Erysipelotrichaceae UCG-003	Уменьшился	-0.806	0.0249
[*Eubacterium*] eligens group	Увеличился	0.805	0.0066
[*Eubacterium*] ventriosum group	Увеличился	0.826	0.0093
[*Ruminococcus*] gauvreauii group	Уменьшился	-0.723	0.0078
[*Ruminococcus*] gnavus group	Уменьшился	-0.920	0.0192
Lachnospiraceae NK4A136 group	Увеличился	0.599	0.0499
Acutalibacter	Увеличился	0.712	0.0147
Phascolarctobacterium	Уменьшился	-0.589	0.0176
Dialister	Увеличился	1.280	0.0004
Parasutterella	Увеличился	1.321	0.0001
Sutterella	Уменьшился	-0.642	0.0132

Изменения представленности родов микроорганизмов до и после приема синбиотика, представлены в Таблице 6.

Применение синбиотика привело к достоверному изменению родов и семейств микроорганизмов, что представлено в Таблицах 5 и 6, из которых видно, что отмечено увеличение представителей семейств *Lactobacillaceae* и *Veillonellaceae* и родов *Catenibacterium, Eubacterium, Lachnospiraceae, Acutalibacter, Dialister* и *Parasutterella.*

Обсуждение

Как правило, у пациентов с ХБП наблюдается снижение количества противовоспалительных микробов, продуцирующих бутират, таких как *Roseburia, Prevotella* и *Bacteroides*, наряду с увеличением количества провоспалительных микробов, таких как *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [18, 19, 20]. Так, проведенное исследование показало, что у пациентов с ХБП наблюдается более высокая относительная численность *Klebsiella, Escherichia coli (E. coli), Enterobacteriaceae, Lachnospiraceae* и *Fusobacterium* по сравнению со здоровыми людьми [21].

Наш анализ представленности микроорганизмов у пациентов на гемодиализе продемонстрировал, что наиболее распространенными родами до начала приема пробиотика были *Blautia, Faecalibacterium, Bacteroides, Ruminococcus, Fusicatenibacter,* которые вместе составляли более 50% всей микробиоты. После завершения курса приема синбиотика серьезных сдвигов в представленности данных родов не произошло, они по-прежнему в совокупности составляли более 50% всех родов микроорганизмов.

После применения синбиотика были зафиксированы статистически значимые изменения индексов альфа разнообразия: индексы Шеннона и Чао 1 снизились. Ранее было показано, что у пациентов на ГД альфа разнообразие повышено по сравнению со здоровой популяцией [22]. В то же время индекс Бергера-Паркера вырос, а индекс Пиелоу не изменился. В целом, оценка альфа разнообразия до сих пор вызывает трудности в интерпретации изменений, существует точка зрения, что снижение разнообразия может свидетельствовать о стабилизации микробиоты кишечника [23]. Хотя высокое альфа-разнообразие может быть связано с уменьшением заболеваемости, некоторые концептуальные подходы предполагают, что оно может быть вредным или нейтральным. Экологические модели показывают, что высокое разнообразие может дестабилизировать микробиомы, требовать усиления конкурентных взаимодействий для обеспечения стабильности, что снижает общую продуктивность сообщества. [24] Существуют эмпирические доказательства того, что высокое альфа-разнообразие не всегда свидетельствует о здоровом микробиоме. Метаанализ данных нескольких исследований показал, что разнообразие микробиома не всегда выше у здоровых пациентов, чем у больных. [25, 26] У наших больных повысился индекс Бергера-Паркера, это указывает на то, что удельный вес высоко-представленных таксонов увеличился за счет вытеснения/исчезновения более редких мало-представленных таксонов.

Анализ бета-разнообразия микробиоты кишечника у пациентов в исследовании указывает на достоверный сдвиг в профиле микробных сообществ после завершения лечения: индекс Брея-Кёртиса фиксирует статистически значимую кластеризацию образцов (свидетельство того, что профили микробиоты кишечника до и после разные). Кроме того, очевидно, что дисперсия образцов до лечения значимо ниже, чем после лечения. Повышенная дисперсия в группе после лечения свидетельствует о гетерогенности ответа на терапию. В то время как исходные профили микробиоты пациентов были относительно сходны, после вмешательства наблюдается достоверное увеличение дисперсии, что может быть связано с индивидуальными особенностями метаболизма, иммунного ответа или исходного состояния микробиома.

Под влиянием применения исследуемого синбиотика представленность 2-х семейств и 7-ми родов микроорганизмов выросла, а представленность 2-х семейств и 4-х родов снизилась после лечения. Следует отметить повышение представленности семейств *Lactobacillaceae* и *Veillonellaceae* (помогает поддерживать баланс микробиоты в кишечнике) [27, 28]. Основная особенность молочнокислых бактерий – способность образовывать молочную кислоту в качестве основного продукта брожения. Молочная кислота положительно влияет на перистальтику кишечника человека, уменьшает метеоризм, а также способна оказывать стимулирующее действие на секреторную деятельность слюнных желез. Молочнокислые бактерии не участвуют в возникновении каких-либо патологических процессов, напротив, они оказывают положительный эффект на жизнедеятельность человеческого организма [29, 30]. В то же время, уменьшилось количество семейств *Anaerovoracaceae* и *Acidaminococcaceae* за счет родов: *[Ruminococcus] gnavus, [Ruminococcus] gauvreauii, Phascolarctobacterium* и *Sutterella*. Влияние этих родов пока недостаточно изучено, однако ряд работ показывает корреляцию с негативными последствиями для организма, так увеличение *Phascolarctobacterium* коррелирует с диабетом и депрессией, которые особенно распространены у больных на гемодиализе. [31].

Выводы

Полученные результаты профиля микробиома кишечника у пациентов до применения синбиотика и после носят сложный характер для интерпретации, однако применение синбиотика, на наш взгляд, приводит к позитивным изменениям. Окончательная же трактовка результатов воздействия на синбиотика на микробиоту должна осуществляться с учетом изменения метаболитов в крови, динамики состояния пациентов и требует проведения дальнейших исследований.

Источник финансирования:

Работа выполнена в рамках гранта Правительства Москвы №1803-7/23.

Funding source:

This research was funded by a grant from the Moscow Government (research project No. 1803-7/23).

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Протокол исследования был одобрен на заседании ЛЭК №24-23 от 07.12.2023 г. ПМГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, после проверки его соответствия требованиям Хельсинкской декларации (IV-адаптация). Все участники подписали информированное согласие.

The study protocol was approved at the meeting of the Local Ethics Committee (No. 24-23) on 07.12.2023 of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, after verification of its compliance with the requirements of the Declaration of Helsinki (IV revision/adaptation). All participants signed informed consent forms.

Вклад авторов:

Е.В.Ш.: концепция и дизайн, написание текста статьи, редактирование. С.А. Б.: концепция, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи. Д.А.Т. написание текста статьи. Ч.С.П.: концепция и редактирование текста статьи. С.М.С.: концепция и дизайн.

Author's contribution:

E.V.Sh.: concept and design, writing the text of the article, editing. S.A.B: concept, collection, and analysis of literary data, writing the text of the article. D.A.T: writing the text of the article. C.S.P.: concept and editing the text of the article. S.M.S: concept and design.

Информация об авторах:

Шутов Евгений Викторович – д.м.н., профессор; руководитель Межокружного нефрологического центра ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия заведующий кафедрой нефрологии и диализа РМАНПО, Москва, Россия; e-mail: shutov_e_v@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-1047-0378

Большаков Степан Алексеевич – врач-терапевт, младший научный сотрудник отдела наука, и/о зав. отделением паллиативной медицинской помощи взрослым №1 ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: my@stepan-bolshakov.ru. https://orcid.org/0000-0002-4556-6740

Теплюк Дарья Андреевна – врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия; e-mail: teplyouk@gmail.com https://orcid.org/0000-0002-7628-8851

Павлов Чавдар Савович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Россия. e-mail: chpavlov@mail.ru https://orcid.org/0000-0001-5031-9798

Сороколетов Сергей Михайлович – д.м.н., заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия. e-mail: sorokoletov-sm@mail.ru

Author's information:

Evgeny V. Shutov, e-mail: shutov_e_v@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-1047-0378.

Stepan A. Bolshakov, e-mail: my@stepan-bolshakov.ru, https://orcid.org/0000-0002-4556-6740.

Teplyuk D. Andreevna, e-mail: teplyouk@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-7628-8851

Pavlov Ch. Savovich, e-mail: chpavlov@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5031-9798

Sergey M. Sorokoletov, e-mail: sorokoletov-sm@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2637-8197

Список литературы

1. International Society of Nephrology. In the 21st century, over 850 million people suffer from some form of kidney disease, including acute kidney injury (AKI), chronic kidney disease (CKD), and end-stage renal disease. Available from: https://www.theisn.org/more-than-850-million-worldwide-have-some-form-of-kidney-disease-help-raise-awareness/

2. *Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al.* A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. Kidney Int. 2019;96(5):1048-1050. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.012.

3. *Vollset SE, Ababneh HS, Abate YH et al.* Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-0250: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet 2024;403:2204-2256. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00685-8

4. Statista. Countries forecast to have the highest share of 65-year-old people worldwide in 2050. www.statista.com/statistics/1359964/world-population-age-65-years-country-forecast

5. *Torra R.* Kidney health matters: a global imperative for public health. Nephrol Dial Transplant. 2024 Aug 30;39(9):1371-1374. DOI: 10.1093/ndt/gfae083.

6. *Braun L, Sood V, Hogue S. et al.* High burden and unmet patient needs in chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2012;5:151-163. DOI: 10.2147/IJNRD.S37766.

7. *Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A. et al.* Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios

for 2016-40 for 195 countries and territories. Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):2052-2090. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.

8. *Stavropoulou E., Kantartzi K., Tsigalou C. et al.* Focus on the Gut-Kidney Axis in Health and Disease. Front. Med. 2020;7:620102. DOI: 10.3389/fmed.2020.620102.

9. *Cao C., Zhu H., Yao Y. et al.* Gut Dysbiosis and Kidney Diseases. Front. Med. 2022;9:829349. DOI: 10.3389/fmed.2022.829349.

10. *Lehto M., Groop P.H.* The Gut-Kidney Axis: Putative Interconnections Between Gastrointestinal and Renal Disorders. Front. Endocrinol. 2018;9:553. DOI: 10.3389/fendo.2018.00553.

11. *Sumida K., Kovesdy C.P.* The gut-kidney-heart axis in chronic kidney disease. Physiol. Int. 2019;106:195-206. DOI: 10.1556/2060.106.2019.19.

12. *Huang Y., Xin W., Xiong J. et al.* The Intestinal Microbiota and Metabolites in the Gut-Kidney-Heart Axis of Chronic Kidney Disease. Front. Pharmacol. 2022;13:837500. DOI: 10.3389/fphar.2022.837500.

13. *Anders H.J., Andersen K., Stecher B.* The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. Kidney Int. 2013;83:1010-1016. DOI: 10.1038/ki.2012.440.

14. *Hugerth L. W., Wefer H. A., Lundin S. et al.* DegePrime, a program for degenerate primer design for broad-taxonomic-range PCR in microbial ecology studies /Applied and environmental microbiology. 2014;80(16):5116-5123. DOI:10.1128/AEM.01403-14

15. *Merkel A. Y., Tarnovetskii I. Y., Podosokorskaya O. A. et al.* V. Analysis of 16S rRNA primer systems for profiling of thermophilic microbial communities.Microbiology. 2019;88:671-680. DOI: 10.1134/S0026261719060110

16. *Kochetkova T. V., Toshchakov S. V., Zayulina K. S. et al.* Hot in cold: Microbial life in the hottest springs in permafrost. Microorganisms. 2020;9:1308. DOI: 10.1099/ijsem.0.003902

17. *Renaud G., Stenzel U., Maricic T. et al.* deML: robust demultiplexing of Illumina sequences using a likelihood-based approach.Bioinformatics. 2015;31(5): 770-772.DOI: 10.1093/bioinformatics/btu719

18. *Voroneanu L., Burlacu A., Brinza C. et al.* Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease: From Composition to Modulation towards Better Outcomes-A Systematic Review. J. Clin. Med. 2023;12:1948. DOI: 10.3390/jcm12051948.

19. *Hegazy AN, West NR, Stubbington MJT et al.* Oxford IBD Cohort Investigators; Bergthaler A, Teichmann SA, Keshav S, Powrie F. Circulating and Tissue-Resident CD4+ T Cells With Reactivity to Intestinal Microbiota Are Abundant in Healthy Individuals and Function Is Altered During Inflammation. Gastroenterology. 2017 Nov;153(5):1320-1337.e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.047.

20. *Jiang S., Xie S., Zhang Y. et al.* A reduction in the butyrate producing species Roseburia spp. and Faecalibacterium prausnitzii is associated with chronic kidney disease progression. Antonie Van Leeuwenhoek. 2016;109(10):1389-1396. DOI: 10.1007/s10482-016-0737-y

21. *Zhou J., Yang C., Lei W. et al.* Exploration of the correlation between intestinal flora and Escherichia coli peritoneal dialysis-related peritonitis. BMC Nephrol. 2022;23(1):76. DOI: 10.1186/s12882-022-02704-y.

22. *Gao Q., Li D., Wang Y. et al.* Analysis of intestinal flora and cognitive function in maintenance hemodialysis patients using combined 16S ribosome DNA and shotgun metagenome sequencing. Aging Clin. Exp. Res. 2024;36:28. DOI: 10.1007/s40520-023-02645-y

23. *Williams CE, Hammer TJ, Williams CL.* Diversity alone does not reliably indicate the healthiness of an animal microbiome. ISME J. 2024 Jan 8;18(1):wrae133. DOI: 10.1093/ismejo/wrae133.

24. *Coyte KZ, Schluter J, Foster KR.* The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability. Science. 2015 Nov 6;350(6261):663-666. DOI: 10.1126/science.aad2602.

25. *Ma ZS, Li L, Gotelli NJ.* Diversity-disease relationships and shared species analyses for human microbiome-associated diseases. ISME J. 2019 Aug;13(8):1911-1919. DOI: 10.1038/s41396-019-0395-y.

26. *Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T et al.* Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. Nat Commun. 2017;8(1):1784. DOI: 10.1038/s41467-017-01973-8.

27. *Scheiman J, Luber JM, Chavkin TA et al.* Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. Nat Med. 2019;25(7):1104-1109. DOI: 10.1038/s41591-019-0485-4.

28. *Hirasawa Y, Isobe J, Hosonuma M et al.* Veillonella and Streptococcus are associated with aging of the gut microbiota and affect the efficacy of immune checkpoint inhibitors. Front Immunol. 2025;16:1528521. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1528521.

29. *Wu S, Luo Y, Wei F. et al.* Lactic acid bacteria target NF-κB signaling to alleviate gastric inflammation. Food Funct. 2025;16(8):3101-3119. DOI: 10.1039/d4fo06308b.

30. *Alipour S, Halimi H, Asri N et al.* Anti-Inflammatory effects of Lactobacillus helveticus and Arthrospira platensis on colonic cells inflamed by Crohn's disease-associated Escherichia coli. BMC Mol Cell Biol. 2025;26(1):20. DOI: 10.1186/s12860-025-00545-9.

31. *Liu Z, Yue T, Zheng X et al.* Microbial and metabolomic profiles of type 1 diabetes with depression: A case-control study. J Diabetes. 2024;16(4):e13542. DOI: 10.1111/1753-0407.13542.v

Дата получения статьи: 19.12.2025
Дата принятия к печати: 27.05.2026
Submitted: 19.12.2025
Accepted: 27.05.2026

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-247-251

Combined variant of monoclonal immunoglobulin-associated kidney injury as a debut of multiple myeloma

O.A. Vorobyeva[1], T.E. Nichik[2], A.S. Nikolaeva[2], S.V. Zhulkova[2]

[1] National Center of Clinical Morphological Diagnostics, 32 Slavy Ave, Saint-Petersburg, 192071, Russian Federation

[2] V.D. Seredavin Regional Clinical Hospital, 159 Tashkentskaya Str, Samara, 443095, Russian Federation

For citation: Vorobyeva O.A., Nichik T.E., Nikolaeva A.S., Zhulkova S.V. Combined variant of monoclonal immunoglobulin-associated kidney injury as a debut of multiple myeloma. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):247-251. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-247-251

Key words: *multiple myeloma, monoclonal immunoglobulin, kidney injury*

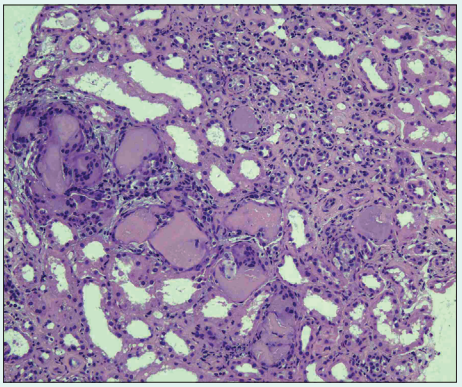


Fig. 1. Light microscopy. Moderate tubulointerstitial inflammation. Acute tubular injury with loss of brush border and flattening of the cytoplasm. There are large and fragmented casts in the tubular lumen, with giant cell reaction. Hematoxylin and eosin stain; magnification x100.

Рис. 1. Световая микроскопия. Умеренное тубуло-интерстициальное воспаление. Острое повреждение эпителия канальцев с утратой щеточной каймы и снижением высоты цитоплазмы. В просветах канальцев крупные фрагментированные цилиндры, с выраженной гигантоклеточной реакцией. Окраска гематоксилином и эозином; увеличение x100.

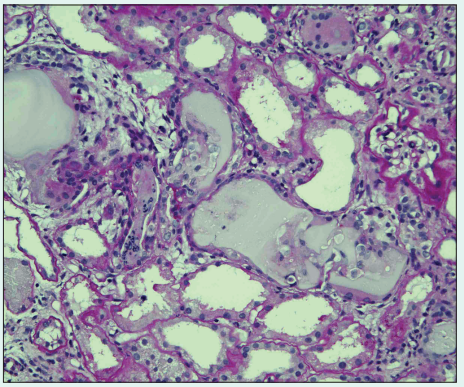


Fig. 2. Light microscopy. Acute tubular injury. The casts show changed characteristics, namely they are negative in PAS stain. PAS stain; magnification x200.

Рис. 2. Световая микроскопия. Умеренное тубуло-интерстициальное воспаление. Диффузное острое повреждение эпителия канальцев. Цилиндры демонстрируют измененные тинкториальные свойства в виде PAS-негативности. Окраска PAS-реакция; увеличение x200.

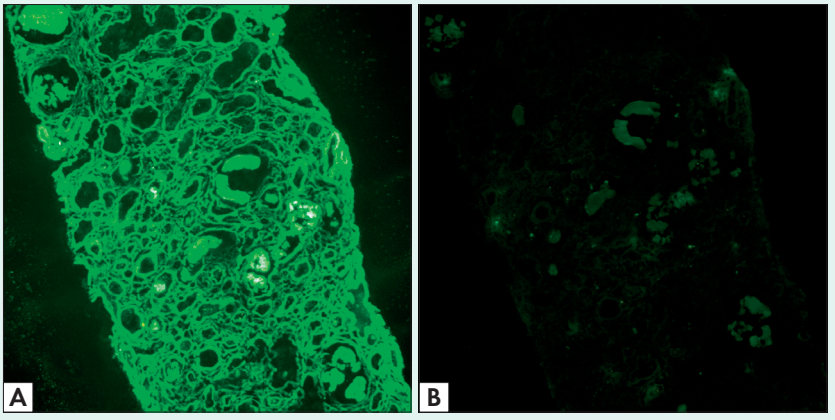


Fig. 3. Immunofluorescence on frozen sections. **A)** Strong expression of Lambda light chain both in the casts and along all basement membranes. **B)** Kappa light chain is negative.

Рис. 3. Иммунофлюоресцентное исследование на свежезамороженных срезах. **A)** Выраженная экспрессия легкой цепи Lambda: гомогенная – в цилиндрах; линейная – вдоль всех базальных мембран ткани почки. **B)** Легкая цепь Каппа негативна.

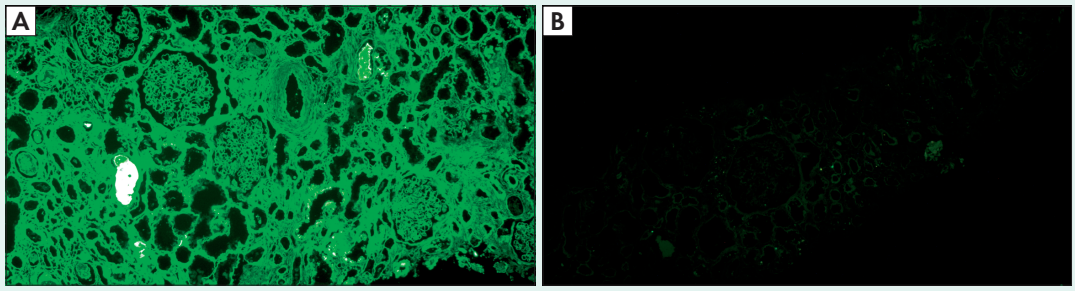


Fig. 4. Immunofluorescence on Pronase-digested paraffin sections. **A)** Strong expression of Lambda light chain in the casts, along all basement membranes, and in the tubular epithelial cytoplasm. **B)** Kappa light chain is negative.

Рис. 4. Иммунофлюоресцентное исследование на обработанных проназой парафиновых срезах. **A)** Выраженная экспрессия легкой цепи Lambda: гомогенная – в цилиндрах; линейная – вдоль всех базальных мембран ткани почки; гранулярная – в цитоплазме эпителия канальцев. **B)** Легкая цепь Каппа негативна.

Introduction

The group concept of "monoclonal gammopathy of renal significance" (MGRS) originated more than 10 years ago and was established by Consensus in 2019 [1, 2, 3]. Initially, the group included paraprotein-associated kidney damage that did not meet the criteria for specific clone-oriented therapy. Over time, it became obvious that this approach was detrimental to the timely initiation of treatment, and in the new Consensus of 2025 recommends that all monoclonal immunoglobulin-associated kidney damages be grouped together, regardless of the underlying hematological condition manifestation degree [4]. Monoclonal cast nephropathy (Light Chain Cast Nephropathy – LCCN) is the most severe form of the disease in terms of its course and prognosis, and develops not only in multiple myeloma (MM), but also in other conditions with high levels of monoclonal secretion. The prognosis for renal function is determined by the time of biopsy and diagnosis, since early treatment can slow down both tubular and interstitial fibrous changes. Light Chain Deposition Disease (LCDD) is characterized by the deposition of abnormal light chain in all basement membranes of kidney tissue: tubular basement membranes, glomerular basement membranes, vascular smooth muscle cell membranes, and Bowman's capsule. Here we present a case of MM with combined form of kidney damage – LCCN and LCDD.

Clinical case

A 56-year-old female with diabetes mellitus type II and morbid obesity suddenly got nausea, vomiting, and shortness of breath. Examination revealed anemia (hemoglobin 76 g/L), renal failure (creatinine 2250 μmol/L, urea 56 mmol/L), and proteinuria (3.3 g/L) in the absence of laboratory criteria for nephrotic syndrome (total blood protein 76 g/L, albumin 41 g/L, cholesterol 5.5 mmol/L). Renal replacement therapy (RRT) was initiated by means of emergency hemodialysis (HD), and a kidney biopsy was performed. Histological evaluation included light microscopy with hematoxylin-eosin stain, Masson's trichrome stain, PAS stain, and Jones' silver stain, followed by immunofluorescence (IF) both on frozen sections and Pronase-digested paraffin sections with FITC-conjugated antibodies to IgA, IgG, IgM, C3, C1q, fibrinogen, kappa and lambda light chains. By light microscopy glomeruli were unremarkable. Moderate tubulointerstitial inflammation was represented by lymphocytes, plasma cells, neutrophils, and eosinophils, and accompanied by acute tubular injury. The tubular lumens were filled with PAS- and Jones-negative large fragmented casts, with a giant cell reaction (*Figures 1, 2*). IF both of frozen and Pronase-digested paraffin sections showed the identical results, namely, strong expression of the Lambda light chain (++++): linear – in all basement membranes, homogeneous – in the casts (*Figures 3, 4*). The Kappa light chain was completely negative. A combined lesion was identified consisting of monoclonal cast nephropathy (LCCN/λ) and monoclonal light chain deposition disease (LCDD/λ). At the time of biopsy, the criteria of chronicity were presented by moderate tubulointerstitial fibrosis (30%) and moderate arteriolosclerosis. Further examination revealed IgG/lambda monoclonal secretion of 12.0 g/L and 28% plasma cells in the bone marrow trephine biopsy. Multiple myeloma, Durie-Salmon's stage III-B, was verified, and a three-component treatment regimen consisting of Dexamethasone, Bortezomib, and Cyclophosphamide was initiated, which the patient continues to receive. Unfortunately, kidney function has not recovered, and the patient is currently receiving continuous renal replacement therapy. It can be suggested that this was facilitated by the combined nature of paraprotein damage, the severity of the cast block, and tubulo-interstitial inflammation.

Conclusion

The kidney biopsy examination is crucial not only in the diagnosis of MGRS, but also in the diagnosis of malignant hemoblastoses, especially in the absence of obvious clinical evidence of hematological disease. That is why kidney biopsy is often the starting point for further thorough examination. Here we present a striking example of MM debut in the form of combined paraproteinemic kidney damage, namely LCCN and LCDD.

The informed consent for the publication of personal data and images was obtained from the patient.

The authors declare no conflict of interest.

Author's contribution:

O.A.V. – kidney biopsy evaluation, data collection, writing, figures design; T.E.N. – patient management, data collection; A.S.N. – patient management; S.V.Z. – patient management.

Author's information:

Olga A. Vorobyeva, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6946-6816; olvorob70@gmail.com

Tatyana E. Nichik, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0987-3567; nichik66@inbox.ru

Anna S. Nikolaeva, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3185-7934; elufann@mail.ru

Svetlana V. Zhulkova, ORCID: https://orcid.org/0009-0008-0959-4649; s.zhulkova@mail.ru

Комбинированный вариант поражения почек, ассоциированного с моноклональными иммуноглобулинами, как дебют множественной миеломы

О.А. Воробьева[1], Т.Е. Ничик[2], А.С. Николаева[2], С.В. Жулькова[2]

[1] ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», 192071, Санкт-Петербург, проспект Славы, д. 32, Российская Федерация

[2] ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159, Российская Федерация

Для цитирования: Воробьева О.А., Ничик Т.Е., Николаева А.С., Жулькова С.В. Комбинированный вариант поражения почек, ассоциированного с моноклональными иммуноглобулинами, как дебют множественной миеломы. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):247-251. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-247-251

Ключевые слова: *множественная миелома, моноклональный иммуноглобулин, поражение почек*

Введение

Групповое понятие «моноклональная гаммапатия почечного значения» (МГПЗ) зародилось более 10 лет назад и было закреплено Консенсусом 2019 года [1, 2, 3]. Группа объединяла парапротеин-ассоциированные повреждения почек, при которых отсутствовали достаточные для специфической клон-ориентированной терапии критерии. Со временем стало очевидно, что такой подход контрпродуктивен для своевременного начала лечения, и в новом согласительном документе 2025 года признано целесообразным объединить все поражения почек, ассоциированные с моноклональными иммуноглобулинами, в одну группу, независимо от степени манифестации основного гематологического состояния [4]. Моноклональная цилиндровая нефропатия (Light Chain Cast Nephropathy – LCCN) является наиболее тяжелым по течению и прогнозу вариантом поражения и развивается не только при множественной миеломе (ММ), но и при других состояниях с высоким уровнем моноклональной секреции. Прогноз почки как органа определяется сроками выполнения биопсии и постановки диагноза, поскольку своевременное лечение позволяет затормозить фиброзные изменения канальцев и интерстиция. Болезнь отложения моноклональных легких цепей (Light Chain Deposition Disease – LCDD) характеризуется депонированием патологической легкой цепи в толще всех базальных мембран ткани почки: тубулярных, гломерулярных, мембран гладкомышечных клеток стенок сосудов, капсуле Боумена. Здесь представлен случай ММ с комбинированным вариантом поражения почек – LCCN и LCDD.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 56 лет, страдающая сахарным диабетом II типа и ожирением III степени, внезапно стала испытывать тошноту, рвоту, одышку. При обследовании выявлены анемия (гемоглобин 76 г/л), почечная недостаточность (креатинин 2250 мкмоль/л, мочевина 56 ммоль/л), протеинурия (3,3 г/л) в отсутствие лабораторных критериев нефротического синдрома (общий белок крови 76 г/л, альбумин 41 г/л, холестерин 5,5 ммоль/л). Начата заместительная почечная терапия (ЗПТ) в режиме экстренного гемодиализа (ГД), и выполнена биопсия почки. Гистологическое исследование включало светооптическое исследование с использованием окрасок гематоксилином-эозином, трихромом по Массону, PAS-реакции и импрегнации солями серебра по Джонсу с последующим иммунофлюоресцентным (ИФ) исследованием на свежезамороженных и обработанных проназой парафиновых срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к IgA, IgG, IgM, C3, C1q, фибриногену, легким цепям kappa и lambda. На светооптическом уровне клубочки без патологических изменений. Умеренное тубуло-интерстициальное воспаление представлено лимфоцитами, плазматическими клетками, нейтрофильными и эозинофильными лейкоцитами; сопровождается острым повреждением эпителия канальцев. Просветы канальцев выполнены крупными PAS- и Jones-негативными фрагментированными цилиндрами, с гигантоклеточной реакцией (*Рис. 1, 2*). ИФ-исследование на свежезамороженных и обработанных проназой парафиновых срезах показало одинаковый результат, а именно выраженную экспрессию легкой цепи Lambda (++++): линейную – в базальных мембранах ткани почки, гомогенную – в цилиндрах (*Рис. 3, 4*). Легкая цепь Kappa была полностью негативна. Установлен комбинированный вариант поражения в виде сочетания моноклональной цилиндровой нефропатии (LCCN/λ) и болезни отложения легких цепей (LCDD/λ). На момент биопсии критерии хронизации были представлены умеренным тубуло-интерстициальным фиброзом (30%) и умеренным артериолосклерозом. При дальнейшем обследовании выявлены моноклональная секреция IgG/lambda 12,0 г/л и 28% плазматических клеток в материале трепанобиопсии костного мозга. Верифицирована множественная миелома, стадия III-B по Durie-Salmon, начата трехкомпонентная схема лечения, представленная Дексаметазоном, Бортезомибом и Циклофосфамидом, которую пациентка продолжает получать. К сожалению, функция почек не восстановилась, и пациентка получает ЗПТ методом программного ГД. Можно предположить, что этому способствовали комбинированный характер парапротеинового повреждения, выраженность цилиндрового блока и тубуло-интерстициального воспаления.

Заключение

Исследование материала нефробиопсии играет ключевую роль не только в диагностике МГПЗ, но и в диагностике злокачественных гемобластозов, особенно в отсутствие явных клинических признаков гематологического заболевания. Именно поэтому биопсия почки нередко является стартовым этапом для дальнейшего развернутого обследования. Здесь продемонстрирован яркий пример дебюта ММ в виде сочетанного парапротеинемического поражения почек, а именно, LCCN и LCDD.

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации и изображений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

В.О.А. – исследование нефробиопсии, сбор материала, написание текста; Н.Т.Е. – ведение пациента, сбор материала; А.С.Н. – ведение пациента; С.В.Ж. – ведение пациента.

Информация об авторах:

Воробьева Ольга Алексеевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологии почки и сложного морфологического диагноза ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6946-6816; olvorob70@gmail.com

Ничик Татьяна Евгеньевна – кандидат медицинских наук, заведующая нефрологическим отделением ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0987-3567; nichik66@inbox.ru

Николаева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3185-7934; elufann@mail.ru

Жулькова Светлана Валерьевна – врач-нефролог нефрологического отделения ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ORCID: https://orcid.org/0009-0008-0959-4649; s.zhulkova@mail.ru

References | Список литературы:

1. *Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al.* Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood. 2012 Nov 22;120(22):4292-5. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304.
2. *Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al.* Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int. 2015 Apr;87(4):698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408.
3. *Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al.* The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nat Rev Nephrol. 2019 Jan;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4.
4. *Nasr SH, Royal V, Best Rocha A, et al.* Renal Pathology Society/International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group consensus on pathologic definitions and terminology of monoclonal gammopathy-associated kidney lesions. Kidney Int. 2025 Aug;108(2):184-193. doi: 10.1016/j.kint.2025.04.007.

Submitted: 23.01.2026 Дата получения статьи: 23.01.2026
Accepted: 18.03.2026 Дата принятия к печати: 18.03.2026

Corresponding author: *Olga A. Vorobyeva*
e-mail: *olvorob70@gmail.com*
Адрес для переписки: *Воробьева Ольга Алексеевна*
e-mail: *olvorob70@gmail.com*
https://orcid.org/0000-0002-6946-6816

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-252-255

Emphysematous pyelonephritis as a complication of kidney cancer leading to chronic renal failure

R.N. Trushkin[1], S.A. Sokolov[1], A.A. Sokolov[1,2], T.K. Isaev[1], I.V. Dmitriev[3,4]

[1] Moscow Clinical Scientific Center "Hospital No. 52", Moscow Healthcare Department, 3, Pekhotnaya St., Moscow, 123182, Russian Federation

[2] Federal State Budgetary Institution "Central Clinical Hospital with outpatient's department", 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russian Federation

[3] State Budgetary Healthcare Institution "N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency, Moscow Healthcare Department, 3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russian Federation

[4] Federal State Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University", Russian Ministry of Healthcare, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russian Federation

For citation: Trushkin R.N., Sokolov S.A., Sokolov A.A. et al. Emphysematous pyelonephritis as a complication of kidney cancer leading to chronic renal failure. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):252-255. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-252-255

Key words: *kidney cancer, emphysematous pyelonephritis, chronic kidney disease, nephrectomy*

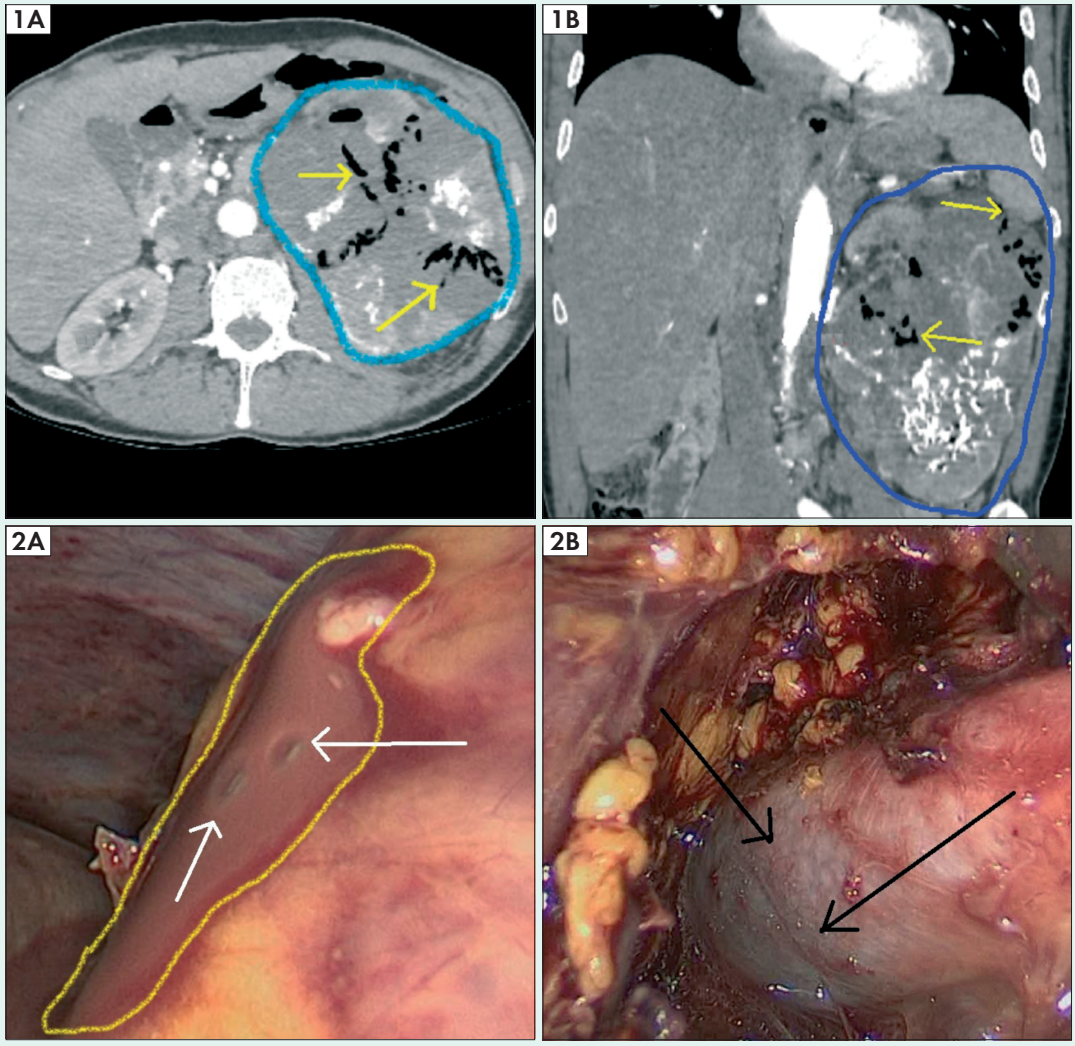


Fig. 1 A, B. Contrast-enhanced computer tomography (CECT) of the affected kidney (2022).
Fig. 2 A, B. Intraoperative images of the affected kidney (2025). Explanations are provided in the text.

Рис. 1 А, В. МСКТ с КУ пораженной почки (2025). **Рис. 2 А, В.** интраоперационная картина пораженной почки (2025), пояснения в тексте.

Introduction

More than 500,000 new cases of renal cell carcinoma (RCC) are diagnosed annually worldwide, making RCC a major socially significant oncological disease [1,2]. Emphysematous pyelonephritis (EP) is a severe and rare necrotizing infection of the renal parenchyma, with a mortality rate ranging from 11% to 42% [3,4]. The coexistence of EP and RCC leading to the end-stage CKD is extremely rare.

Clinical case

A 66-year-old patient with a history of cT2bN0M0 left kidney diagnosed at the age of 58 and left untreated was admitted to the intensive care unit with unstable hemodynamics, macrohematuria, and a severe sepsis accompanied by manifestations of multiple organ failure. Laboratory investigations revealed hyperazotemia (creatinine 824 μmol/L, urea 34.6 mmol/L) and a pronounced systemic inflammatory reaction (procalcitonin >100 ng/mL, C-reactive protein >300 mg/L). Urine culture grew multidrug-resistant *Escherichia coli*.

Instrumental examination revealed a large cystic-solid mass in the left kidney (highlighted in blue) measuring more than 160 mm, a gas-forming infection involving the renal pelvis, calyceal system, and renal parenchyma. Gas-containing cavities are indicated by arrows. Enlarged retroperitoneal lymph nodes and post-infarction hypovascular foci within the renal parenchyma were also observed (*Fig. 1 A, B*).

A left-sided nephrectomy was performed. Intraoperatively, multiple foci of renal parenchymal destructions with abundant creamy purulent (marked in yellow) and gas release were identified. Gas was also detected within the lumen of the renal vein (indicated by arrows), suggesting extension of the gas-forming infection into the venous system (*Fig. 2 A, B*). Despite the comprehensive treatment, the renal function of the solitary right kidney failed to recover, resulting in stage 5 CKD and the need for renal replacement therapy (hemodialysis). The patient died 1.5 months later from cardiovascular complications.

Conclusion

The article presents a rare clinical observation of massive tumor disintegration in the left kidney complicated by a gas-forming infectious process involving the renal venous system. The disease course was further complicated by severe and multiple organ failure, ultimately leading to stage 5 CKD requiring renal replacement therapy despite comprehensive treatment.

Written informed consent for the publication of personal data and images was obtained from the patient.

The authors declare no conflict of interest.

Author's contribution:

R.N.T. – manuscript writing; S.A.S. – manuscript editing; A.A.S. – data collection and interpretation, manuscript editing; T.K.I. – data collection and interpretation, manuscript editing; D.I.V. – manuscript editing, approval of the final version.

Author's information:

Ruslan N. Trushkin, ORCID: https://orcid.org/0009-0002-3108-0539; e-mail: Uro52@mail.ru

Sergey A. Sokolov, ORCID: https://orcid.org/0009-0004-7016-2360; e-mail: sergey.sokolow28@mail.ru

Aleksandr A. Sokolov, ORCID: https://orcid.org/0009-0007-0302-0428; e-mail: salexdoc@gmail.com

Teymur K. Isaev, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3462-8616; e-mail: dr.isaev@mail.ru

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

Эмфизематозный пиелонефрит как осложнение рака почки с исходом в хроническую почечную недостаточность

Р.Н. Трушкин[1], С.А. Соколов[1], А.А. Соколов[1,2], Т.К. Исаев[1], И.В. Дмитриев[3,4]

[1] «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ», 123182, Москва, ул. Пехотная, 3, Российская Федерация

[2] ФГБУ "ЦКБ с поликлиникой", 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15, Российская Федерация

[3] ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3, Российская Федерация

[4] ФГАОУ ВО "РНИМУ имени Н.И. Пирогова" МЗ РФ, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

Для цитирования: Трушкин Р.Н., Соколов С.А., Соколов А.А. и соавт. Эмфизематозный пиелонефрит как осложнение рака почки с исходом в хроническую почечную недостаточность. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):252-255. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-252-255

Ключевые слова: *рак почки, эмфизематозный пиелонефрит, хроническая болезнь почки, нефрэктомия*

Введение

В мире ежегодно выявляется более 500 тысяч новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), что относит данную нозологию к числу социально значимых онкологических заболеваний [1, 2]. Эмфизематозный пиелонефрит (ЭП) является тяжелой и редкой некротической формой инфекции паренхимы почки, уровень смертности от которой составляет от 11% до 42% [3, 4]. ЭП в сочетании с ПКР с исходом в терминальную форму ХБП встречается крайне редко.

Клиническое наблюдение

Пациент, 66 лет, в анамнезе с 58 лет рак левой почки cT2bN0M0 без специфического лечения, госпитализирован в отделение интенсивной терапии с нестабильной гемодинамикой и макрогематурией в тяжёлом септическом состоянии с проявлениями полиорганной недостаточности. Лабораторно была отмечена картина гиперазотемии (креатинин 824 мкмоль/л, мочевина 34,6 ммоль/л) и выраженной системной воспалительной реакции (прокальцитонин >100 нг/мл, С-реактивный белок >300 мг/л), посев мочи выявил *Escherichia coli,* полирезистентную к антибиотикам.

При инструментальном исследовании было выявлено крупное кистозно-солидное образование левой почки (выделено синим цветом) размером более 160 мм с признаками некроза и наличием газообразующей инфекции в чашечно-лоханочной системе и паренхиме почки (полости с газом указаны стрелками), при этом отмечались увеличенные забрюшинные лимфоузлы и постинфарктные гиповаскулярные очаги в паренхиме почки, продемонстрировано на *Рисунке 1 А, В.*

Была выполнена нефрэктомия слева, интраоперационно были выявлены множественные очаги распада паренхимы почки с обильным сливкообразным отделяемым (отмечено желтым) и выделением газа, который также был обнаружен в просвете почечной вены (указаны стрелками), что свидетельствовало о газовой инфекции с вовлечением венозного русла, продемонстрировано на *Рисунке 2 А, В.* Несмотря на комплекс проводимого лечения, функция единственной правой почки не восстановилась, что привело 5 стадии ХБП и проведению ЗПТ (гемодиализ). Через 1,5 месяца пациент умер от сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Представлено редкое клиническое наблюдение массивного распада опухоли левой почки с присоединением инфекционного процесса с газообразующей средой и вовлечением почечного венозного русла, осложненного развитием септического состояния и полиорганной недостаточностью, которое, несмотря на проведенное лечение, привело к развитию 5 стадии ХБП, что потребовало проведения постоянной заместительной почечной терапии.

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации и изображений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Р.Н.Т. – написание рукописи; С.А.С. – редактирование текста рукописи; А.А.С. – сбор, анализ и интерпретация клинических данных, редактирование текста рукописи; Т.К.И. – сбор, анализ и интерпретация клинических данных, редактирование текста рукописи; Д.И.В. – редактирование текста рукописи, утверждение финальной версии.

Информация об авторах:

Трушкин Руслан Николаевич – д-р мед. наук, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии Медицинского института Российского Университета Дружбы Народов, ORCID: https://orcid.org/0009-0002-3108-0539; e-mail: Uro52@mail.ru

Соколов Сергей Александрович – врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», ORCID: https://orcid.org/0009-0004-7016-2360; e-mail: sergey.sokolow28@mail.ru

Соколов Александр Александрович – канд. мед. наук, преподаватель образовательного центра ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», врач-уролог отделения онкоурологии ФГБУ "ЦКБ с поликлиникой", ORCID: https://orcid.org/0009-0007-0302-0428; e-mail: salexdoc@gmail.com

Исаев Теймур Карибович – д-р мед. наук, врач-уролог урологического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3462-8616; e-mail: dr.isaev@mail.ru

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

References | Список литературы:

1. *Долгатова ЕС, Бобров ИП, Черданцева ТМ с соавт.* Почечноклеточный рак – важнейшая проблема современной онкоурологии. Современные проблемы науки и образования. 2022;6(2). [*Dolgatova ES, Bobrov IP, Cherdantseva TM et al.* Renal cell carcinoma is the most important problem of modern oncourology. Modern problems of science and education. 2022; 6(2).] DOI: https://doi.org/10.17513/spno.32288 (In Russian)
2. *Мерабишвили В.М., Полторацкий А.Н., Носов А.К с соавт.* Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета, одногодичная и погодичная летальность, гистологическая структура). Часть 1. Онкоурология. 2021;17(2):182–94. [*Merabishvili V.M., Poltoratsky A.N., Nosov A.K. et al.* The state of oncological care in Russia. Kidney cancer (incidence, mortality, reliability of registration, one-year and year-long mortality, histological structure). Part 1. Oncourology. 2021;17(2):182–94.] DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194 (In Russian)
3. *Singh K, Greene J.* Emphysematous Pyelonephritis in Cancer Patients: A Case Report With a Literature Review. Cureus. 2024;16(7):e65000. DOI: 10.7759/cureus.65000
4. *Wu SY, Yang SS, Chang SJ, Hsu CK.* Emphysematous pyelonephritis: classification, management, and prognosis. Tzu Chi Med J. 2022;34(3):297-302. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_257_21.

Submitted: 27.01.2026 Дата получения статьи: 27.01.2026
Accepted: 27.02.2026 Дата принятия к печати: 27.02.2026

Corresponding author: *Alexander A. Sokolov*
e-mail: *salexdoc@gmail.com*

Адрес для переписки: *Соколов Александр Александрович*
e-mail: *salexdoc@gmail.com*
https://orcid.org/0009-0007-0302-0428

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-256-266

Клинико-морфологические особенности поражения почек при болезни Шегрена: серия наблюдений

А.В. Скворцов[1], С.А. Давтян[1], И.П. Половиков[1], Д.В. Стариков[2], Н.М. Буланов[1]

[1] ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

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

Для цитирования: Скворцов А.В., Давтян С.А., Половиков И.П. и соавт. Клинико-морфологические особенности поражения почек при болезни Шегрена: серия наблюдений. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):256-266. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-256-266

Clinical and pathological features of kidney involvement in Sjogren's disease: case series

A.V. Skvortsov[1], S.A. Davtian[1], I.P. Polovikov[1], D.V. Starikov[2], N.M. Bulanov[1]

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

[2] Moscow Clinical Research Center «Hospital 52» of the Moscow Healthcare Department, 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

For citation: Skvortsov A.V., Davtian S.A., Polovikov I.P. et al. Clinical and pathological features of kidney involvement in Sjogren's disease: case series. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):256-266. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-256-266

Резюме

Цель работы **– представить серию клинических наблюдений, демонстрирующих морфологические варианты поражения почек при болезни Шегрена (БШ) и продемонстрировать значимость биопсии почки в определении тактики ведения.**

Методы. **Нами проведен ретроспективный анализ истории болезни и результатов биопсии почки трех пациентов, проходивших обследование в клинике им. Е.М. Тареева Сеченовского Университета. Диагноз БШ был установлен согласно критериям ACR/EULAR 2016 г.**

Результаты. **У первой пациентки (33 года) с первичной БШ наблюдались признаки канальцевой дисфункции (pH мочи (8,0) и гипостенурия (1,007), гиперхлоремический ацидоз: pH 7,27, HCO_3^- 15,1 ммоль/л, калий 3,0 ммоль/л, хлор 116 ммоль/л), снижение рСКФ до 46 мл/мин/1,73 м^2, формирование конкрементов (по составу карбонапатит и струвит). Изменения расценены как дистальный почечный канальцевый ацидоз. По результатам биопсии почки выявлены фокальный глобальный гломерулосклероз, минимальные признаки поражения интерстиция и признаки нефрокальциноза. В отсутствие иммунологической активности БШ не было показаний для усиления иммуносупрессивной терапии. У второй пациентки (40 лет) БШ была ассоциирована с ревматоидным артритом. При обследовании рСКФ была снижена до 38 мл/мин/1,73 м^2, был выявлен мочевой синдром (про-**

Адрес для переписки: *Скворцов Алексей Вячеславович*
e-mail: *alex.v.skvortsov13@yandex.ru*

Corresponding author: *Alexey V. Skvortsov*
e-mail: *alex.v.skvortsov13@yandex.ru*
https://orcid.org/0000-0001-8743-5207

теинурия 0,69 г/сут, лейкоцитурия 25 кл. в поле зр., pH мочи 7,0), метаболический ацидоз (pH крови 7,24, HCO_3^- 16,1 ммоль/л). Как и в первом наблюдении лабораторные изменения соответствовали дистальному почечному канальцевому ацидозу. По результатам исследования биоптата почки подтвержден хронический тубулоинтерстициальный нефрит в сочетании с медуллярным нефрокальцинозом в отсутствие признаков повреждения клубочков. Наличие признаков поражения почек в сочетании с высокой иммунологической активностью БШ явилось показанием для усиления иммуносупрессивной терапии. У третьей пациентки (69 лет) с перекрестным синдромом (системная склеродермия + первичный билиарный холангит + БШ) при обследовании выявлено снижение рСКФ до 20 мл/мин/1,73 м^2, минимальный мочевой синдром: протеинурия 0,33 г/л, лейкоцитурия 5-7 кл. в поле зр., pH мочи 5,0, удельный вес 1,020. Состояние осложнилось развитием ОПП с повышением уровня креатинина с 207 до 335 мкмоль/л. При исследовании биопсии почки выявлено острое канальцевое повреждение без признаков иммунного воспаления, что позволило исключить связь почечной дисфункции с активностью БШ и избежать необоснованной иммуносупрессии.

Выводы. **Представленные наблюдения демонстрируют разнообразие вариантов поражения почек при БШ. Биопсия позволяет не только верифицировать вариант поражения почек, но и определить дальнейшую лечебную тактику.**

Ключевые слова: *болезнь Шегрена, поражение почек, биопсия почки*

Abstract

Aim: **To describe three cases of kidney involvement in patients with Sjögren's disease (SjD) who underwent kidney biopsy.**

Methods: **Medical records from three patients with SjD were analyzed. The diagnosis of SjD was established according to the 2016 ACR/EULAR criteria.**

Results: **The first patient (33 years old) with primary SjD presented with distal renal tubular acidosis (urine pH 8.0, urine SG 1.007; blood pH 7.27, blood HCO_3^- – 15.1 mmol/L, potassium 3.0 mmol/L, chloride 116 mmol/L), elevated serum creatinine level (127 μmol/L; eGFR by CKD-EPI 46 mL/min/1.73 m^2) and nephrolithiasis (carbonate apatite and struvite). Kidney biopsy revealed focal glomerulosclerosis, minimal interstitial changes, and renal calcinosis. In the absence of immunological activity of SjD, no indications for escalating immunosuppressive therapy was identified.**

The second patient (40 years old) had SjD associated with rheumatoid arthritis. Laboratory findings included serum creatinine 152 μmol/L (eGFR by CKD-EPI 38 mL/min/1.73 m^2), proteinuria (0.69 g/24h), leukocyturia (25 cells/HPF), urine pH 7.0, and metabolic acidosis (blood pH 7.24, HCO_3^- 16.1 mmol/L) consistent with distal renal tubular acidosis. Kidney biopsy confirmed chronic tubulointerstitial nephritis with medullary calcinosis and no evidence of glomerular injury. Given active systemic disease, escalation of immunosuppressive therapy was initiated.

The third patient (69 years old) with an overlap syndrome (systemic sclerosis, primary biliary cholangitis, and SjD), presented an elevated serum creatinine up to 207 μmol/L (eGFR by CKD-EPI 20 mL/min/1.73 m^2), minimal urinalysis abnormalities (proteinuria 0.33 g/L, leukocyturia 5-7 cells/HPF, urine pH 5.0, SG 1.020). Serum creatinine subsequently increased to 335 μmol/L, consistent with acute kidney injury. Kidney biopsy showed acute tubular injury without inflammatory changes, excluding SjD-related renal involvement and preventing unnecessary immunosuppressive therapy.

Conclusion. **The cases illustrate the heterogeneity of kidney involvement in SjD. Kidney biopsy is essential for defining the type of renal lesion and guiding appropriate therapeutic decisions.**

Key words: *Sjögren's disease, kidney involvement, kidney biopsy*

Введение

Болезнь Шегрена (БШ) представляет собой системное иммуноопосредованное заболевание, которое в первую очередь поражает экзокринные железы и приводит к развитию так называемого «сухого синдрома». При БШ встречаются и внежелезистые проявления, например, поражение легких, кожи, суставов, почек, нервной системы и некоторые другие [1].

Стоит отметить, что широко распространенный до недавнего времени термин «синдром Шегрена» по результатам Римского консенсуса более не рекомендован к использованию, предлагается применять термин «болезнь Шегрена» [2]. Кроме того, в случаях, когда БШ носит вторичный характер по отношению к другому системному иммуновоспалительному заболеванию, вместо термина «вторичный» рекомендовано использовать определение «ассоциированный».

Распространенность БШ согласно систематическому обзору Chen et al. составляет от 60 до 70 на 100 000 человек; а ежегодная заболеваемость – 6,92 новых случаев на 100000 человек [3]. Согласно

данным Lin et al. частота выявления хронической болезни почек при данном заболевании составляет 5,8%, а хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, развивается у 0,22% пациентов, что в 1,49 раз чаще, чем в контрольной группе пациентов без БШ [4].

Считается, что поражение почек при БШ является редким проявлением и обнаруживается у менее чем 10% пациентов [5]. Согласно данным исследования Maripuri et al. 2009 года биопсия почки при БШ выполняется всего в 0,3% случаев. Такая невысокая частота проведения биопсии по сравнению с гораздо большей распространенностью нефропатии при БШ может быть объяснена в первую очередь недостатком осведомленности врачей о показаниях к выполнению данного исследования. При морфологическом исследовании наиболее часто выявляют тубулоинтерстициальное поражение (71%), реже – поражение клубочков: иммунокомплексный (криоглобулинемический) мембранопролиферативный гломерулонефрит (8,3%) или фокальный и сегментарный гломерулосклероз (8,3%) [6]. Кроме того, поражение почек при БШ нередко манифестирует проявлениями синдрома канальцевой дисфункции, в частности почечным канальцевым ацидозом с развитием нефрокальциноза и электролитных нарушений, которые в течение длительного времени могут не получать должной интерпретации. В отечественной литературе поражению почек при БШ посвящены лишь единичные публикации с описанием клинических наблюдений [7, 8]. Авторы надеются, что представляемая серия наблюдений послужит источником дополнительной осведомленности специалистов нефрологов и ревматологов о данной проблеме.

Методы

Представленная серия наблюдений является результатом анализа ретроспективных данных пациентов с установленным диагнозом БШ, которые проходили обследование и лечение в стационаре клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Диагноз во всех случаях был установлен врачом-ревматологом в соответствии с принятыми классификационными критериями ACR/EULAR [9] на основании клинических признаков «сухого синдрома», объективизации железистого поражения при офтальмологическом и/или стоматологическом обследовании, данных лабораторных исследований (повышение уровня антинуклеарного фактора, АНФ; ревматоидного фактора, РФ; специфических антинуклеарных антител), данных морфологического исследования ткани слюнной железы. Поражение почек диагностировали при выявлении изменений в общем анализе мочи (изменение осадка, протеинурия), повышения суточной экскреции белка с мочой, электролитных нарушений и/или снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), которые нельзя было объяснить иными причинами. Во всех случаях была выполнена биопсия почки для морфологической верификации варианта поражения почек. Уровень АНФ определяли методом реакции непрямой иммунофлюоресценции с применением линии клеток HEp-2, уровень РФ и определенных антинуклеарных антител определяли при помощи иммуноферментного анализа. Стадирование хронической болезни почек проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO [10]. Для расчета СКФ использовали формулу CKD-EPI [креатинин] 2021 г. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на публикацию обезличенных данных о состоянии здоровья в научных изданиях. Текст настоящей публикации соответствует рекомендациям CARE по описанию клинических случаев и серий случаев [11].

Результаты

Далее приводим непосредственное описание клинических наблюдений.

Клинический случай 1. У пациентки М. в возрасте 33 лет в 2017 году появилась геморрагическая сыпь на коже нижних конечностей и чувство сухости, «песка» в глазах. При обследовании выявлено повышение уровня иммунологических маркеров в крови (ревматоидный фактор, РФ – 89 (норма до 20) Ед/мл, антитела к SS-A (+++), к SS-B (+) антигенам), снижение слезовыделения по результатам теста Ширмера, признаки паренхиматозного сиаладенита при УЗИ больших слюнных желез. Диагностирована БШ. Назначена терапия метилпреднизолоном 4 мг/сутки в сочетании с гидроксихлорохином 200 мг/сутки. В 2018 году по рекомендации ревматолога пациентка начала прием хлорамбуцила, но препарат был отменен в связи с выраженной лейкопенией через 6 недель. При обследовании в 2019 году впервые выявлена протеинурия до 0,4 г/сутки, повышение pH мочи, без изменения мочевого осадка, повышение уровня креатинина крови до 118 мкмоль/л, по поводу которых не было назначено дополнительного обследования, сохранялась лейкопения. Пациентка продолжала терапию в прежнем объеме.

В 2022 году у пациентки развилась почечная колика, отхождение трех конкрементов. При химическом анализе установлен комплексный состав конкрементов: карбонапатит – 80%, струвит – 20%. При КТ выявлены множественные конкременты чашек обеих почек. По данным обследования в клинике им. Е.М. Тареева в октябре 2022 г. сохранялись лейкопения $2{,}6\times10^9$/л и протеинурия 0,23 г/сут, эритроцитурия 3-4 в п/зр, стерильная лейкоцитурия 6-8 п/зр, креатинин сыворотки крови 127 мкмоль/л (рСКФ по CKD-EPI 46 мл/мин/1,73 м^2). Обращали

на себя внимание стойко щелочная pH мочи (8,0) и гипостенурия (1,007). В связи с признаками синдрома канальцевой дисфункции было выполнено исследование кислотно-щелочного и электролитного состояния сыворотки крови (КЩС), выявившее картину гиперхлоремического метаболического ацидоза с нормальным анионным интервалом (6 ммоль/л): pH 7,27, HCO_3^- 15,1 ммоль/л, калий 3,0 ммоль/л, хлор 116 ммоль/л. Состояние было расценено как дистальный почечный канальцевый ацидоз. Для оценки активности воспалительного процесса и выраженности фиброза в интерстиции 11.11.2022 была выполнена биопсия почки.

При светооптическом исследовании (корковый слой ткани почки, 9 клубочков) выявлены неспецифические изменения в виде фокального глобального гломерулосклероза и незначительных интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (рис. 1, a). Кроме того, отмечалась фокальная инфильтрация интерстиция мононуклеарами, локализовавшаяся преимущественно в зонах интерстициального фиброза, а также единичные межэпителиальные лимфоциты в отдельных атрофичных канальцах (рис. 1, b, c). Определялись единичные мелкие депозиты солей кальция в интерстиции (рис. 1, d). При иммунофлюоресценцентном исследовании на свежезамороженных срезах выявлена умеренная гранулярная экспрессия иммуноглобулина G в интерстиции, однако при светооптическом исследовании не было выявлено признаков активного тубулоинтерстициального нефрита.

Принимая во внимание невысокую активность заболевания (ESSDAI 5), отсутствие гистологических признаков активности почечного процесса и значимой иммунологической активности заболевания (РФ, C3, C4, C-реактивный белок, IgG в пределах референсных значений), усиление иммуносупрессивной терапии в виде увеличения дозы глюкокортикоидов или присоединения цитостатика было признано нецелесообразным.

Рекомендован прием препарата лимонной кислоты, калия бикарбоната и натрия цитрата с целью коррекции метаболического ацидоза, препаратов калия для коррекции гипокалиемии, увеличение дозы гидроксихлорохина до 300 мг в сутки. С целью нефропротекции предпринималась попытка назначения лозартана, но препарат был отменен в связи с развитием артериальной гипотензии. При обследовании в динамике через 3 месяца терапии по данными лабораторных исследова-

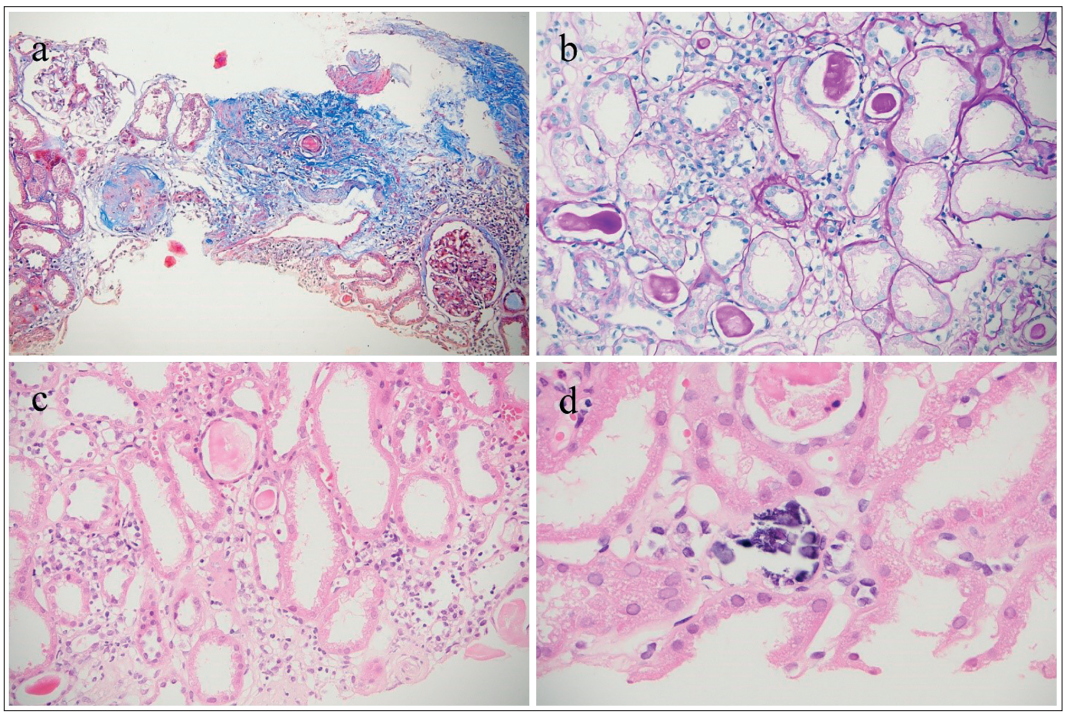


Рис. 1. Световая микроскопия: **a)** Фокальный глобальный гломерулосклероз, незначительные интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия; окраска трихромом по Массону, x100. **b)** Фокальная инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах интерстициального фиброза и единичные межэпителиальные лимфоциты в отдельных атрофичных канальцах; окраска PAS, x200. **c)** Фокальная инфильтрация интерстиция мононуклеарами; окраска H&E, x200. **d)** Единичные мелкие депозиты солей кальция в интерстиции; окраска H&E, x400.

Fig. 1. Light microscopy: **a)** Focal global glomerulosclerosis, mild interstitial fibrosis and tubular atrophy; Masson trichrome, x100. **b)** Focal interstitial infiltration by mononuclear cells in the areas of interstitial fibrosis, with single lymphocytes within the tubular epithelium in atrophic tubules; PAS, x200. **c)** Focal interstitial infiltration by mononuclear cells; hematoxylin and eosin (H&E), x200. **d)** Small calcium deposits in the interstitium; H&E, x400.

ний pH мочи 6,5, протеинурия не выявлена, креатинин крови 108 мкмоль/л (рСКФ по CKD-EPI 58 мл/мин/1,73 м^2), pH крови 7,4. Терапия продолжена в прежнем объеме. При обследовании в апреле 2025 г. креатинин 104 мкмоль/л, калий 3,5 ммоль/л, pH мочи 7,0, протеинурия 0,1 г/л, лейкоцитурия 3-5 в п/зр. За время с момента инициации терапии повторных эпизодов почечной колики не было, а по данным визуализации почек образования новых конкрементов не отмечено.

Клинический случай 2. У пациентки Г. в 2024 году в возрасте 40 лет появились боли воспалительного ритма и припухание в мелких суставах кистей, общую слабость. При обследовании выявлено повышение уровня маркеров острофазового воспаления (скорости оседания эритроцитов, СОЭ и СРБ), РФ до 84,5 Ед/мл и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) до 208 (норма до 5) Ед/мл, впервые отмечено повышение уровня креатинина крови до 120 мкмоль/л, что соответствовало рСКФ по CKD-EPI 51 мл/мин/1,73 м^2. При выполнении рентгенографии кистей выявлены единичные краевые эрозии, околосуставной остеопороз. Был диагностирован ревматоидный артрит средней активности, назначена терапия метотрексатом в дозе 15 мг в неделю в сочетании с фолиевой кислотой. В динамике через 6 месяцев достигнуто практически полное разрешение суставного синдрома. Однако по данным лабораторных исследований сохранялось повышение СОЭ до 64 мм/ч при нормальном уровне СРБ – 4,33 мг/л. Кроме того обращало на себя внимание повышение уровня АНФ до 1:2560, а также уровня антител к SS-A и SS-B антигенам. При повторном целенаправленном уточнении жалоб удалось выяснить, что пациентку на протяжении нескольких лет беспокоит сухость во рту. В связи с выявлением характерного профиля антинуклеарных антител и наличием субъективных признаков сухого синдрома была заподозрена БШ. В тот же период в течение двух месяцев выявлено нарастание уровня креатинина сыворотки со 122 до 174 мкмоль/л (рСКФ по CKD-EPI 34 мл/мин/1,73 м^2), лейкоцитурия 40-50 кл/мкл без признаков инфекции мочевых путей, снижение удельного веса мочи до 1,010. Состояние было расценено как проявление нефротоксичности метотрексата в виде острого повреждения почек на фоне предшествующей хронической болезни почек, препарат был отменён по рекомендации нефролога. Однако в дальнейшем ввиду сохранявшихся изменений в общем анализе мочи, был заподозрен тубулоинтерстициальный нефрит. Пациентка была госпитализирована в Клинику им. Е.М. Тареева для уточнения диагноза и подбора оптимальной терапии в январе 2025 года. По данным обследования в клинике, на фоне отмены базисной терапии метотрексатом отмечен рецидив ревматоидного артрита, суставной синдром был представлен артритами мелких суставов кистей, длительной утренней скованностью движений в пораженных суставах. По результатам офтальмологического обследования подтвержден синдром сухого глаза: тест Ширмера OD 0-1 (норма 15 и более) мм, OS 3-4 мм. Был верифицирован диагноз БШ, ассоциированной с ревматоидным артритом. При обследовании отмечено повышение СОЭ до 33 мм/ч и уровня СРБ 14,7 мг/л, сохранялось значительное повышение уровней РФ и АЦЦП. Концентрация креатинина составляла 152 мкмоль/л (рСКФ по CKD-EPI 38 мл/мин/1,73 м^2), кроме того, была выявлена поликлональная гипергаммаглобулинемия (иммуноглобулин A 5,97 г/л, иммуноглобулин M 0,84 г/л, иммуноглобулин G 39,4 г/л), были впервые обнаружены криоглобулины в сыворотке крови, однако уровни C3 и C4 компонентов комплемента сохранялись в пределах референсных значений. Сохранялся мочевой синдром, представленный протеинурией 0,2 г/л (суточная протеинурия 0,69 г) и лейкоцитурией 25 кл. в поле зр., селективная канальцевая дисфункция в виде повышения pH мочи до 7,0, при нормальной экскреции и нормальном уровне электролитов крови (калий 4,1 ммоль/л, натрий 139 ммоль/л). В связи с выявлением алкалурии выполнено исследование КЩС крови, по результатам которого обнаружен метаболический ацидоз (pH 7,24 при нормальном уровне HCO_3^- – 16,1 ммоль/л), что позволило подтвердить дистальный почечный канальцевый ацидоз. При выполнении компьютерной томографии обнаружена выраженная кальцификация почечных сосочков обеих почек. Состояние было расценено как хронический тубулоинтерстициальный нефрит в рамках БШ. Для уточнения профиля поражения почек, а также оценки выраженности активности воспаления и выраженности фиброза в феврале 2025 г. выполнена биопсия почки.

При светооптическом исследовании (корковый и мозговой слои ткани почки, 10 клубочков) выявлена мультифокальная преимущественно плазмоклеточная инфильтрация интерстиция (более выраженная в мозговом слое) (рис. 2, a), а также мультифокальный слабовыраженный лимфоцитарный тубулит (рис. 2, b). Обращали на себя внимание крупные депозиты солей кальция, локализующиеся в просвете канальцев и интерстиции мозгового слоя (рис. 2, c). Проявления хронизации патологического процесса в виде умеренных интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. Гломерулярный аппарат выглядел интактным (рис. 2, d). При иммунофлюоресценцентном исследовании на свежезамороженных срезах выявлена ядерная экспрессия политипного IgG в тубулярном эпителии (т.н. «тканевой» АНФ) (рис. 3). При выполнении иммуногистохимического типирования интерстициального инфильтрата был подтвержден его преимущественно плазмоклеточный характер: плазматические клетки, экспрессирующие CD 138 составляли около 70% клеток в составе инфильтрата в пределах исследуемого материала

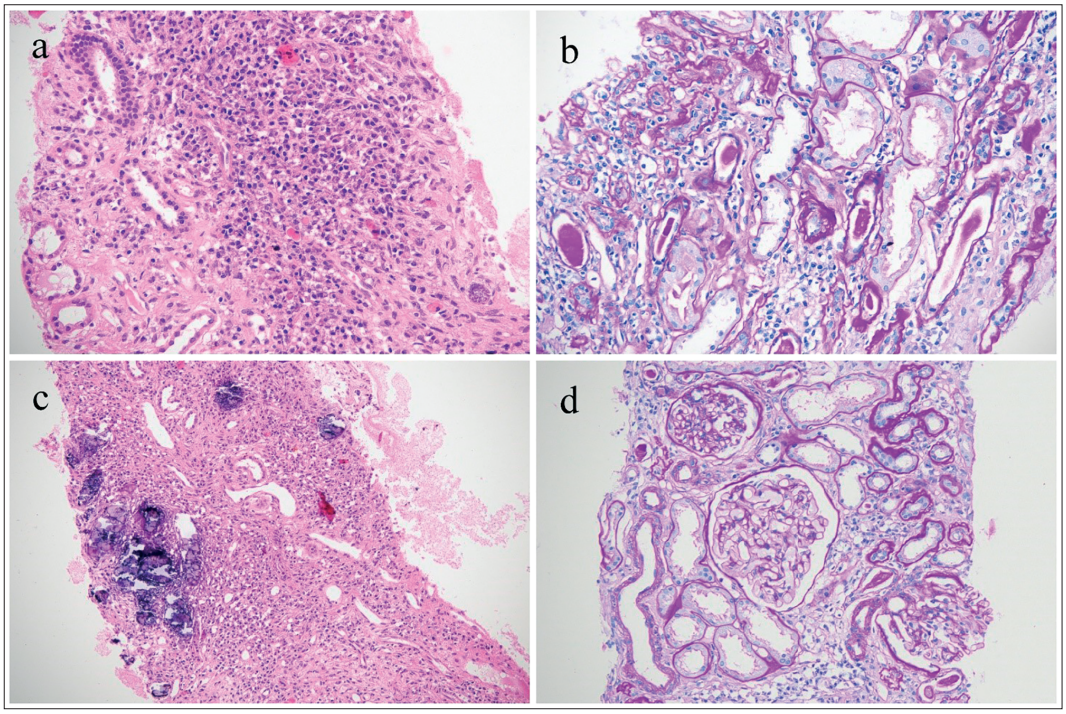


Рис. 2. Световая микроскопия: **a)** Плазмоклеточная инфильтрация интерстиция мозгового слоя; окраска H&E, x200. **b)** Инфильтрация интерстиция мононуклеарами с лимфоцитарным тубулитом; окраска H&E, x200. **c)** Депозиты солей кальция в интерстиции мозгового слоя; окраска H&E, x100. **d)** Интактный гломерулярный аппарат; окраска PAS, x100.

Fig. 2. Light microscopy: **a)** Interstitial plasma cell infiltration of the medulla; H&E, x200. **b)** Mononuclear interstitial infiltration with lymphocytic tubulitis; H&E, x200. **c)** Calcium deposits in the interstitium of the medulla; H&E, x100. **d)** Preserved glomeruli; PAS, x100.

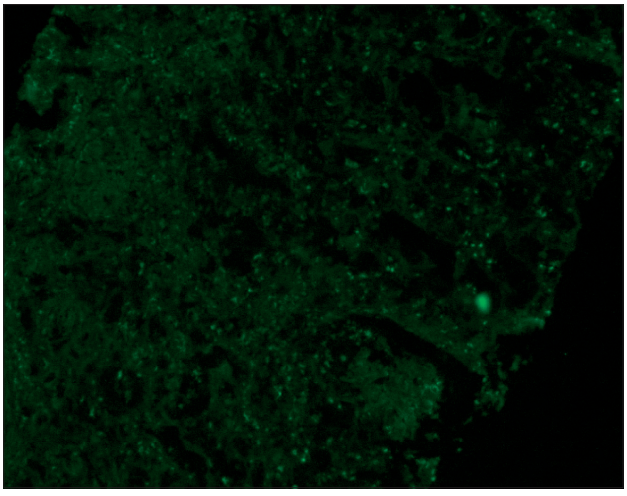


Рис. 3. Иммунофлуоресцентное исследование: ядерное свечение IgG («тканевой» АНФ); ИФ на свежезамороженных срезах, x100.

Fig. 3. Immunofluorescence (IF): nuclear staining of IgG (tissue ANA); IF on frozen sections, x100.

(рис. 4, a), значительно меньше были представлены Т- и В-лимфоциты, экспрессирующие CD 3 (около 20%) и CD 20 (около 10%) соответственно. Реакция с антителами к IgG4 была негативной (рис. 4, b). Таким образом, имели место хронический тубулоинтерстициальный нефрит в сочетании с медуллярным нефрокальцинозом.

На основании клинико-лабораторных и патоморфологических данных был установлен диагноз хронического тубулоинтерстициального нефрита с формированием дистального почечного канальцевого ацидоза в рамках БШ, ассоциированной с ревматоидным артритом.

По совокупности средней тяжести поражения почек (тубулоинтерстициальное поражение со снижением рСКФ менее 60 мл/мин) и наличием криоглобулинемии с выраженной гипергаммаглобулинемией констатирована средняя активность БШ (ESSDAI 12). Лечение было скорректировано. Для контроля активности ревматоидного артрита была возобновлена базисная противоревматическая терапия препаратом лефлуномид 20 мг/сут. С целью коррекции метаболического ацидоза рекомендован прием препарата лимонной кислоты, калия бикарбоната и натрия цитрата под контролем pH мочи и крови. В качестве меры профилактики прогрессирования ХБП назначен лозартан. Кроме того, в связи активностью и высоким риском прогрессирования БШ было рекомендовано инициировать терапию ритуксимабом.

Клинический случай 3. У пациентки Т. в возрасте 55 лет (2010 год) впервые развился феномен Рейно. Без дополнительного обследования было назначено лечение вазодилататорами. Тогда же появилось ощущение сухости в полости рта, при стоматологиче-

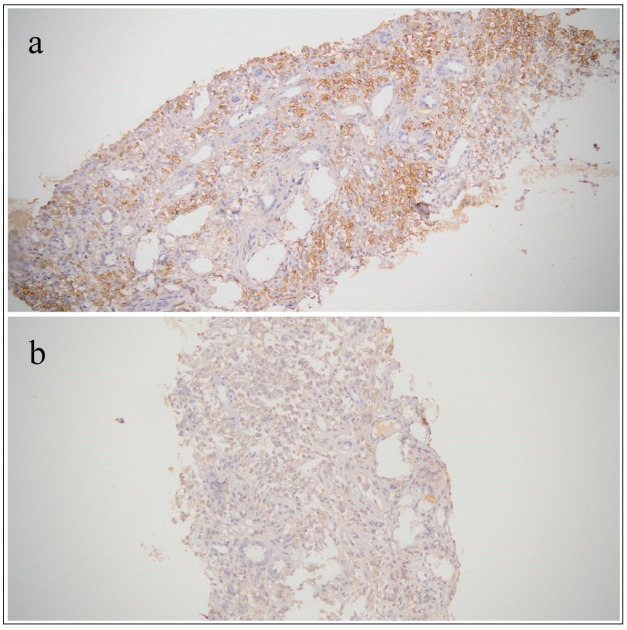


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование:
a) Преобладание CD 138 (+) плазматических клеток в составе интерстициального инфильтрата; ИГХ на парафиновых срезах, иммунопероксидазный метод, x100.
b) Негативная реакция с антителами к IgG4; ИГХ на парафиновых срезах, иммунопероксидазный метод, x100.

Fig. 4. Immunohistochemistry:
a) Predominance of CD138-positive plasma cells in the interstitial infiltrate; immunohistochemistry on paraffin-embedded sections, immunoperoxidase (peroxidase-antiperoxidase) method, x100.
b) Negative staining for IgG4; immunohistochemistry on paraffin-embedded sections, immunoperoxidase method, x100.

ском обследовании выявлен зубной кариес. Со слов пациентки (медицинская документация не сохранилась) известно, что в течение длительного времени персистировало повышение СОЭ (точные значения не известны) и анемия (минимальный уровень гемоглобина – 68 г/л), резистентная к терапии пероральными препаратами железа. В 2015 году при рутинном профилактическом обследовании обнаружено повышение уровня «печеночных тестов» в крови (точные значения и конкретные показатели не известны), маркеры вирусных гепатитов были отрицательные. Был диагностирован хронический гепатит без уточнения этиологии, специфическое лечение не проводили. В апреле 2023 года у пациентки возникли выраженная слабость и неоднократный черный стул. При выполнении эзофагогастродуоденоскопии выявлено кровотечение из варикозно расширенных вен нижней трети пищевода. По данным эластометрии печени степень фиброза соответствовала F4 по шкале METAVIR, что соответствует циррозу печени. В декабре 2023 года выявлена трехростковая цитопения (гемоглобин 103 г/л, эритроциты 3,35 млн/мкл, лейкоциты 1,92 тыс/мкл, тромбоциты 98 тыс/мкл). Тогда же впервые отмечено повышение уровня креатинина до 126 мкмоль/л (рСКФ по CKD-EPI 38 мл/мин/1,73 м^2). При выполнении иммуноблота антинуклеарных антител выявлены антитела к CENP A (+++), CENP B (++) и SSA/Ro (+), кроме того, выявлены антитела к AMA-M2 (++) и M2-3E (+++). Установлен диагноз: первичный билиарный холангит с формированием цирроза печени и вероятная системная склеродермия. Проводилась терапия урсодезоксихолевой кислотой, иммуносупрессивная терапия не была назначена. Повторно пациентка была обследована в феврале 2024 года. Отмечался отечно-асцитический синдром умеренной выраженности. Сохранялись цитопения (гемоглобин 100 г/л, эритроциты 3,17 млн/мкл, лейкоциты 1,8 тыс/мкл, тромбоциты 88 тыс/мкл), повышение СОЭ – 23 мм/ч. «Печеночные» трансаминазы (АСТ, АЛТ) сохранялись в пределах референсных значений, но персистировало повышение активности щелочной фосфатазы до 235 Ед/л. Сохранялось стойкое снижение азотовыделительной функции почек: креатинин 123 мкмоль/л (рСКФ по CKD-EPI 41 мл/мин/1,73 м^2). Кроме того, выявлен мочевой синдром, представленный эритроцитурией до 10 клеток в поле зрения, лейкоцитурией до 100 клеток в поле зрения при отсутствии протеинурии. Выполнено количественное определение уровня антинуклеарных антител: анти-SS-A 4,4 МЕ/мл (норма), анти-SS-B 3,0 МЕ/мл (норма), антицентромерные антитела более 200 МЕ/мл, AMA-M2 более 200 МЕ/мл. При капилляроскопии был описан поздний неактивный склеродермический тип изменений. По результатам выполнения сиалографии выявлены признаки воспаления протока слюнной железы (сиалодохит) и паренхиматозного паротита, что согласовывалось с данными УЗИ слюнных желез. Проба Ширмера – 4 мм OU. Таким образом, по результатам более детального обследования у пациентки были выявлены признаки системной склеродермии, БШ и первичного билиарного холангита с исходом в цирроз печени. Назначена местная терапия сухого синдрома, лечение, направленное на компенсацию цирроза печени (урсодезоксихолевая кислота, спиронолактон, фуросемид, карведилол, лактулоза). От назначения иммуносупрессивной терапии было принято решение воздержаться в связи с цитопенией, циррозом печени и варикозным расширением вен пищевода. Выявленное повышение уровня креатинина и мочевой синдром рассматривали как проявление вероятного поражения почек в рамках БШ, однако не было предпринято каких-либо дополнительных мер для уточнения состояния. Лечения, направленного на сохранение функции почек, не проводили.

В октябре 2024 года пациентка впервые была осмотрена нефрологом. Была рекомендована госпитализация в клинику им. Е.М. Тареева для уточнения причины поражения почек и соответствующей коррекции терапии. По данным обследования сохранялась трехростковая цитопения, выявлена

гиперкалиемия до 6,6 ммоль/л (при нормальном уровне натрия – 141 ммоль/л) и повышение уровня креатинина до 207 мкмоль/л (рСКФ по CKD-EPI 20 мл/мин/1,73 м^2), минимальный мочевой синдром: протеинурия 0,33 г/л, лейкоцитурия 5-7 клеток в поле зрения, без эритроцитурии, pH – 5,0, удельный вес – 1,020. Не было выявлено снижения компонентов комплемента С3 или С4, криоглобулинемии, высокой воспалительной активности (СОЭ 39-25 мм/ч, СРБ 7,4 мг/л). Гиперкалиемия была трактована как побочный эффект терапии спиронолактоном. При отмене препарата отмечена снижение уровня калия до 4,4 ммоль/л. Стремительно, в течение нескольких дней прогрессировало нарушение фильтрационной функции (креатинин составлял максимально 335 мкмоль/л), что соответствовало критериям острого повреждения почек, в отсутствие типичных для болезни Шегрена канальцевых нарушений (pH мочи 6,0, удельный вес 1,020, нормальные уровни суточной экскреции электролитов с мочой).

Для уточнения генеза повреждения почек 14.10.2024 выполнена биопсия почки.

При светооптическом исследовании (корковый слой ткани почки, 12 клубочков) отмечалось диффузное острое повреждение тубулярного эпителия, а также неспецифические проявления хронизации в виде глобального гломерулосклероза (7/12), выраженного артериосклероза/незначительного артериолосклероза и незначительных интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. При иммунофлуоресцентном исследовании на свежезамороженных срезах со стандартной панелью антител не было выявлено диагностической экспрессии исследуемых иммунореактантов.

Сочетание клинико-анамнестических данных (быстрое нарастание уровня креатинина без выраженного мочевого синдрома и канальцевой дисфункции) и результатов биопсии почки позволило диагностировать у пациентки развитие острого канальцевого повреждения, клинически эквивалентного неолигурическому острому повреждению почек на фоне хронической болезни почек (ОПП на ХБП). Поражение почек, вероятно, имело сложный генез, в том числе нельзя было исключить нефротоксичность лекарственных препаратов, вклад сосудистых нарушений, ассоциированных с системной склеродермией. Следует особенно отметить, что иммунные механизмы повреждения были достоверно исключены по результатам биопсии. В связи с отсутствием достоверной причинно-следственной связи между БШ и поражением почек у данной пациентки, а также с низкой активностью БШ (ESSDAI 2) было принято решение воздержаться от назначения иммуносупрессивной терапии. После отмены фуросемида, в отсутствие специфического лечения, в динамике в течение недели отмечена тенденция к снижению уровня сывороточного креатинина до 222 мкмоль/л.

Обсуждение

Представленная серия клинических наблюдений демонстрирует разнообразие вариантов поражения почек при БШ. У описанных нами пациенток были выявлены как характерный для БШ тубулоинтерстициальный нефрит с преобладанием явлений канальцевой дисфункции, так и острое повреждение почек, не связанное патогенетически с активностью основного заболевания. Первое и второе наблюдение демонстрируют объективные трудности, связанные с диагностикой и оценкой активности тубулоинтерстициального повреждения при БШ, требующие от лечащего врача, нефролога или ревматолога, не только настороженности, но и понимания патофизиологической взаимосвязи обменных нарушений и клинических проявлений заболевания. В обоих случаях биопсия почки позволила верифицировать генез поражения почек и оптимизировать лечение пациентов, в том числе направленное на коррекцию нарушений электролитного и кислотно-основного равновесия. Более того, в первом наблюдении отсутствие гистологических признаков активности тубулоинтерстициального нефрита позволило воздержаться от необоснованного усиления иммуносупрессивной терапии, которое, с одной стороны, могло не принести существенной пользы, а с другой – привести к накоплению тяжелых нежелательных явлений. Во втором наблюдении обнаружение иммуноопосредованного тубулоинтерстициального воспаления являлось показанием для модификации иммуносупрессивной терапии. Третье наблюдение также представляет собой пример диагностически сложной ситуации, при которой выполнение биопсии почки позволило исключить поражение почек в рамках БШ и избежать необоснованного усиления иммуносупрессивной терапии без достаточных к тому показаний, а следовательно, и сопряженных нежелательных явлений такой терапии. Во втором наблюдении, напротив, выявленные при морфологическом исследовании ткани почки изменения стали одним из аргументов для эскалации иммуносупрессивной терапии. Данные по клинико-лабораторным и морфологическим проявлениям поражения почек во всех трех случаях суммированы в таблице 1.

БШ, как упоминалось ранее, может носить характер самостоятельного заболевания или иметь ассоциацию с другими системными заболеваниями соединительной ткани и некоторыми другими состояниями аутоиммунной природы, что обуславливает как разнообразие клинических проявлений, так и различия вариантов поражения почек. Заболевания, наиболее часто ассоциированные с развитием БШ, а также те состояния, которые могут выступать ее имитаторами и должны быть исключены при установлении диагноза, суммированы в таблице 2 [12]. При БШ, ассоциированной с другими системными заболеваниями, вариант поражения почек в части

Таблица 1 | **Table 1**

Клинико-лабораторные и морфологические проявления поражения почек

Clinical, laboratory, and morphological findings of kidney involvement

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Протеинурия, г/сут	0,23	0,69	0,33
Осадок мочи	Эритроциты 3-4 в п/зр, лейкоциты 6-8 в п/зр	Лейкоциты 25 в п/зр	Лейкоциты 5-7 в п/зр
pH мочи	8,0	7,0	5,0
Относительная плотность	1,007	1,010	1,020
Креатинин, мкмоль/л	127	152	207
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	46	38	20
Калий, ммоль/л	3,0	4,1	6,6
КЩС крови	pH 7,27, HCO_3^-=15,1 ммоль/л, хлор 116 ммоль/л	pH 7,24, HCO_3^-=16,1 ммоль/л	-
Глобальный гломерулосклероз	5/9	1/10	7/12
Выраженность интерстициального фиброза и тубулярной атрофии	15-20%	30-40%	10-20%
Инфильтрация интерстиция	Инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах фиброза, без тубулита	Мультифокальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация интерстиция	Фокальная инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах фиброза
Депозиты солей кальция	Единичные мелкие депозиты солей кальция в интерстиции коркового слоя ткани почки	Крупные депозиты солей кальция в интерстиции мозгового слоя ткани почки	Отсутствуют
Иммунофлуоресценция	IgG – мелкогранулярное свечение в интерстиции +	IgG, kappa-LC, lambda-LC – «тканевой» АНФ +	IgG, IgM, IgA, C3c, C1q, kappa-LC, lambda-LC, fibrinogen – негативно

случаев определяется механизмами, обусловленными основным заболеванием, реже, как в описанных нами наблюдениях, самой БШ [13]. Так при сочетании БШ с системной красной волчанкой чаще наблюдается волчаночный нефрит, при антифосфолипидном синдроме (АФС) – АФС-нефропатия, при ревматоидном артрите может развиваться иммунокомплексный гломерулонефрит или поражение в рамках АА-амилоидоза.

По данным литературы, наиболее частыми вариантами поражения почек при первичной БШ являются тубулоинтерстициальный нефрит и пролиферативный гломерулонефрит с формированием гломерулосклероза [14]. К сожалению, даже по данным крупных наблюдательных исследований, частота выполнения биопсии почки при БШ остается низкой, что, безусловно, требует критической оценки. Так по ранее опубликованным данным нашей клиники выполнение биопсии почки у пациентов ревматологического отделения позволило более чем в 20% случаев пересмотреть не только предполагаемый на основании клинических данных профиль поражения, но и диагноз основного заболевания на основании патоморфологического заключения [15].

Помимо морфологического исследования ткани почки существенное значение в диагностике заболевания и определении оптимальной тактики ведения имеет лабораторное обследование, направленное

Таблица 2 | **Table 2**

Состояния, ассоциированные с развитием болезни Шегрена, и имитаторы, требующие проведения дифференциальной диагностики

Conditions associated with Sjogren's disease and its mimics that should be excluded before diagnosis

Ассоциированные заболевания	Состояния, требующие исключения
Ревматоидный артрит	Лучевая терапия на область головы и шеи
Системная красная волчанка	Амилоидоз
Системная склеродермия	Болезнь трансплантат против хозяина
Полимиозит/дерматомиозит	IgG4-ассоциированное заболевание
Смешанное заболевание соединительной ткани	Саркоидоз
Криоглобулинемия	Неходжкинская лимфома
Узелковый полиартериит	Нежелательные лекарственные реакции
Первичный билиарный холангит	Тревожное и депрессивное расстройство
Аутоиммунный гепатит	ВИЧ-инфекция
Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото)	
Синдром Гийена-Барре	
Целиакия	
Хроническая инфекция вирусом гепатита С	

на верификацию синдрома канальцевой дисфункции, клинические проявления которой, такие как нефролитиаз или гипокалиемия, в течение длительного времени могут не получать должной интерпретации. В связи с этим у пациентов с БШ и признаками поражения почек, такими как конкременты в почках, снижение СКФ, умеренная протеинурия, лейкоцитурия, электролитные нарушения, повышение pH мочи, которые не могут быть объяснены другими причинами, в план обследования следует включать исследование КЩС и экскреции электролитов с мочой, а также консультацию нефролога. Более того, у существенной доли пациентов с тубулоинтерстициальным поражением при БШ на первый план в лечении должна выходить именно коррекция кислотно-основных и электролитных нарушений.

В настоящее время существенный интерес представляют попытки определения потенциальных факторов риска поражения почек при БШ. Так Duan et al. показали, что старший возраст и антитела к SSA были ассоциированы с поражением почек со снижением рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 при БШ [16]. Hong et al. по результатам проведенного мета-анализа выявили ассоциацию поражения почек с наличием антител к SSB, обратная ассоциация была доказана для поражения почек и артралгии [17]. У третьей из описанных нами пациенток не наблюдалось повышения уровня антител ни к SSA, ни к SSB антигенам. У второй отмечался суставной синдром, обусловленный основным заболеванием – ревматоидным артритом. Таким образом, полученные в когортных исследованиях ассоциации не в полной мере могут быть применены в реальной клинической практике. Вероятно, крупные исследования смогут обеспечить более четкое понимание, какие факторы действительно следует принимать во внимание при оценке риска поражения почек при БШ.

Работы некоторых авторов демонстрируют сравнительно благоприятный прогноз поражения почек у пациентов с БШ [4]. С такой позицией можно согласиться лишь отчасти. Действительно, при БШ реже, в сравнении с некоторыми другими ревматическими заболеваниями, наблюдается развитие быстропрогрессирующей почечной недостаточности. Однако у всех описанных нами пациентов наблюдалось повышение уровня креатинина крови и снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2, что, безусловно, следует интерпретировать как клинически значимое повреждение. С другой стороны, ни у одного из наших пациентов не было отмечено значимого прогрессирования хронической болезни почек.

Выводы

Описанная серия клинических наблюдений демонстрирует важность тщательного обследования пациентов, в том числе выполнения биопсии почки, и интерпретации клинико-лабораторных данных при выявлении даже умеренных признаков поражения почек при БШ.

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:

БНМ – разработка концепции и общее руководство, редактирование текста рукописи. САВ, ДСА, ПИП – обсуждение концепции, анализ и интерпретация данных, подготовка обзора литературы, составление и редактирование текста рукописи. СДВ – морфологическое исследование, подготовка иллюстраций.

Author's contribution:

BNM – general concept and overall coordination, data analysis and interpretation, literature review, editing the manuscript. SAV, DSA, PIP – concept discussion, data analysis and interpretation, SDV – kidney pathology processing and interpretation, illustrations preparation.

Информация об авторах:

Скворцов Алексей Вячеславович – ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), https://orcid.org/0000-0001-8743-5207, e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru

Давтян Сюзанна Артуровна – студент, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), https://orcid.org/0009-0000-3501-6465, e-mail: syudavtyann@gmail.com

Половиков Иван Павлович – студент, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), https://orcid.org/0000-0002-3129-9397, e-mail: polovikov_i_p@staff.sechenov.ru

Стариков Дмитрий Валерьевич – врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение ГБУЗ МКНИЦ "Больница 52" Департамента здравоохранения г. Москвы» https://orcid.org/0000-0002-0604-9521, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

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

Author's information:

Skvortsov Alexey V., https://orcid.org/0000-0001-8743-5207, e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru

Davtian Siuzanna, https://orcid.org/0009-0000-3501-6465, e-mail: syudavtyann@gmail.com

Polovikov Ivan Pavlovich, https://orcid.org/0000-0002-3129-9397, e-mail: polovikov_i_p@staff.sechenov.ru

Starikov Dmitry Valerjevich, http://orcid.org/0000-0002-0604-9521, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

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

Список литературы

1. *Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al.* Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. Rheumatology (Oxford). 2014 May;53(5):839-44. DOI: 10.1093/rheumatology/ket427.

2. *Ramos-Casals M, Baer AN, Brito-Zerón MDP, et al.* 2023 International Rome consensus for the nomenclature of Sjögren disease. Nat Rev Rheumatol. 2025 Jul;21(7):426-437. DOI: 10.1038/s41584-025-01268-z.

3. *Chen A, Lax SJ, Grainge MJ, et al.* Prevalence, incidence, and mortality of Raynaud's phenomenon, Sjögren's syndrome and scleroderma: an umbrella review of systematic reviews. Rheumatol Adv Pract. 2024;8(3):rkae086. DOI:10.1093/rap/rkae086.

4. *Lin CY, Wu CH, Chen HA, et al.* Long-term renal prognosis among patients with primary Sjögren's syndrome and renal involvement: A nationwide matched cohort study. J Autoimmun. 2020 Sep;113:102483. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102483.

5. *Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, et al.* Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. Rheumatol Ther. 2021;8(1):63-80. DOI:10.1007/s40744-020-00264-x

6. *Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, et al.* Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(9):1423-1431. DOI:10.2215/CJN.00980209

7. *А.В. Иванцкий, Т.Н. Краснова, Т.Н. Лопаткина, М.А. Романова.* Почечные маски болезни Шегрена. Клиническая нефрология. 2010;3:68-71. [*Ivanitskii L.V., Krasnova T.N., Lopatkina T.N., Romanova M.D.* Renal masks of Sjogren disease. Clinical nephrology. 2010;3:68-71.] (In Russian)

8. *Каган М.Ю., Воробьева О.А.* Малоиммунный полулунный гломерулонефрит как осложнение первичного синдрома Шегрена. Нефрология и диализ. 2009;11(1):53-56. [*Kagan M.I., Vorobyeva O.A.* Pauci-immune crescentic glomerulonephritis complicating Sjögren's syndrome. Nephrology and Dialysis. 2009;11(1):53-56] (In Russian)

9. *Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):9-16. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210571

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. 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

11. *Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al.* The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. Headache. 2013;53(10):1541-1547. DOI:10.1111/head.12246

12. *Kang JH, Lin HC.* Comorbidities in patients with primary Sjogren's syndrome: a registry-based case-control study. J Rheumatol. 2010;37(6):1188-1194. DOI:10.3899/jrheum.090942

13. *Kronbichler A, Mayer G.* Renal involvement in autoimmune connective tissue diseases. BMC Med. 2013;11:95. Published 2013 Apr 4. DOI:10.1186/1741-7015-11-95

14. *Kidder D, Rutherford E, Kipgen D, et al.* Kidney biopsy findings in primary Sjögren syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2015 Aug;30(8):1363-9. DOI: 10.1093/ndt/gfv042.

15. *Коханчук В.А., Скворцов А.В., Шеголева Е.М. и соавт.* Роль биопсии почки в определении тактики ведения пациентов ревматологического отделения: ретроспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(6):763-768. [*Kokhanchuk V.A., Skvortsov A.V., Shchegoleva E.M., et al.* Impact of kidney biopsy on the management of patients in the rheumatology department: retrospective study. Terapevticheskii Arkhiv. 2022;94(6):763-768] DOI: 10.28996/2618-9801-2023-4-527-540 (In Russian)

16. *Duan N, Li Z, Fan Y, Jiang Y, Li H.* Related factors of renal injury in primary Sjögren's syndrome. Immun Ageing. 2023 Sep 21;20(1):48. DOI: 10.1186/s12979-023-00375-3.

17. *Hong R, Xu D, Hsieh E, et al.* Factors Associated With Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: A Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2020 Nov 26;7:614482. DOI: 10.3389/fmed.2020.614482.

Дата получения статьи: 12.02.2026

Дата принятия к печати: 06.04.2026

Submitted: 12.02.2026

Accepted: 06.04.2026

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-267-279

Синдром непереносимости нефункционирующего почечного трансплантата: факторы риска, клинико-морфологические характеристики и возможности ультразвуковой диагностики

***Н.И. Белавина*[1], *Е.С. Столяревич*[1,2]**

[1] ***ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 ДЗМ», 123182, Пехотная ул., 3, г. Москва, РФ***

[2] ***ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, 127006, Делегатская ул., 20/1, г. Москва, РФ***

Для цитирования: Белавина Н.И., Столяревич Е.С. Синдром непереносимости нефункционирующего почечного трансплантата: факторы риска, клинико-морфологические характеристики и возможности ультразвуковой диагностики. Нефрология и диализ. 2026. 28(2):267-279. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-267-279

Graft intolerance syndrome: risk factors, clinical and pathological features, ultrasound diagnostics

***N.I. Belavina*[1], *E.S. Stolyarevich*[1,2]**

[1] ***Moscow Clinical Science and Research Center 52 of Moscow Healthcare Department, 3/2 Pekhotnaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation***

[2] ***Russian University of Medicine (ROSUNIMED), 1 Delegatskaya str., 127473, Moscow, Russian Federation***

For citation: Belavina N.I., Stolyarevich E.S. Graft intolerance syndrome: risk factors, clinical and pathological features, ultrasound diagnostics. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(2):267-279. doi: 10.28996/2618-9801-2026-2-267-279

Резюме

Ежегодный рост числа аллотрансплантаций почки сопровождается отсроченным увеличением популяции пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом. Около 10% пациентов, начинающих лечение программным гемодиализом, имеют нефункционирующий почечный трансплантат и продолжают получать иммуносупрессивную терапию. В результате формируется устойчивая группа пациентов с повышенным риском инфекционных и гемодиализ-ассоциированных осложнений. Несмотря на активное обсуждение междисциплинарных подходов к ведению реципиентов после утраты функции трансплантата, общепринятые консенсусные рекомендации в настоящее время отсутствуют.

Синдром непереносимости нефункционирующего почечного трансплантата (Graft Intolerance Syndrome, GIS) представляет собой клиническое проявление активации хронического отторжения, развивающееся приблизительно у 30-40% пациентов при быстром снижении дозировок или полной

Адрес для переписки: Белавина Наталья Ивановна
e-mail: natbelavina@mail.ru

Corresponding author: Dr. Belavina Natalya
e-mail: natbelavina@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-2953-5570

отмене иммуносупрессивной терапии. GIS является наиболее частым показанием к трансплантатэктомии у пациентов с поздней фатальной дисфункцией аллографта; более трети нефункционирующих трансплантатов удаляются вследствие развития данного синдрома.

В обзоре представлены современные данные литературы, посвящённые патогенезу, клиническим, лабораторным и патоморфологическим проявлениям GIS. Рассмотрены факторы риска развития синдрома, особенности клинической картины и возможности инструментальной диагностики. Обсуждаются результаты патоморфологического исследования удалённых трансплантатов, характеризующиеся выраженным сосудистым компонентом в сочетании с признаками острого и хронического отторжения. Особое внимание уделено ультразвуковым характеристикам почечного трансплантата при GIS. Обсуждается паттерн «сосудистого хаоса»: присутствие активного кровоснабжения нефункционирующего аллографта с нарушенной ангиоархитектоникой, регистрация допплерографических спектров коллатерального и стенотического интраренального кровотока, визуализация перфорирующих сосудов, наличие сети перириенальных коллатералей. Представлены варианты GIS-ассоциированных окклюзионно-стенотических поражений магистральных сосудов.

Также рассмотрены современные подходы к консервативному и хирургическому лечению пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом. Подчёркивается значение комплексной оценки данных допплерографического исследования для оптимизации хирургической тактики и реализации персонализированного подхода к ведению пациентов с GIS и нефункционирующим трансплантатом в целом.

Ключевые слова: *синдром непереносимости аллографта; нефункционирующий почечный трансплантат; допплерографическое ультразвуковое исследование; сосудистое отторжение; облитерирующая васкулопатия*

Abstract

The annual increase in the number of kidney allotransplantations is associated with a delayed rise in the population of patients with nonfunctioning renal allografts. Approximately 10% of patients initiating maintenance hemodialysis have a nonfunctioning kidney transplant and continue to receive immunosuppressive therapy. As a result, a stable cohort of patients with an increased risk of infectious and hemodialysis-associated complications is being formed. Although multidisciplinary approaches to the management of patients after graft failure are actively discussed, universally accepted consensus guidelines are currently lacking.

Graft Intolerance Syndrome (GIS) is a clinical manifestation of chronic rejection activation that develops in approximately 30-40% of patients following rapid reduction or withdrawal of immunosuppressive therapy. GIS represents the most common indication for transplantectomy in patients with late allograft dysfunction, with more than one-third of nonfunctioning grafts being removed due to the development of this syndrome.

This review summarizes current literature data regarding the pathogenesis, clinical manifestations, laboratory findings, and histopathological features of GIS. Risk factors for syndrome development, clinical presentation, and the role of instrumental diagnostic methods are discussed. Particular attention is paid to the histopathological characteristics of explanted grafts, which are marked by a pronounced vascular component in combination with features of both acute and chronic rejection. Special emphasis is placed on ultrasonographic findings in renal allografts with GIS, including preserved active perfusion with disturbed angioarchitecture, Doppler patterns of collateral and stenotic blood flow, visualization of perforating vessels, the presence of perirenal collateral vascular networks, and various GIS-associated occlusive and stenotic lesions of major vessels.

Current conservative and surgical treatment strategies for patients with nonfunctioning renal allografts are also reviewed. The importance of comprehensive Doppler ultrasonography assessment for optimizing surgical management and implementing a personalized approach to patients with GIS and nonfunctioning kidney transplants in general is emphasized.

Key words: *graft intolerance syndrome; failed kidney transplant; Doppler ultrasound sonography; vascular rejection; obliterative vasculopathy*

АТП – аллотрансплантация почки; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ИВ – импульсно-волновая (допплерография); ИСТ – иммуносупрессивная терапия; КТ – компьютерная томография; КУУЗИ – контраст-усиленное ультразвуковое исследование; ПГД – программный гемодиализ; ПТ – почечный трансплантат; ТЭ – трансплантатэктомия; УЗИ – ультразвуковое исследование; ЦДК – цветовое допплеровское картирование; ЭПАТ – эмболизация почечной артерии трансплантата; KA – kidney allograft; GIS – Graft Intolerance Syndrome; RI – индекс резистивности.

На сегодняшний день аллотрансплантация почки (АТП) признана оптимальным методом заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1]. Однако, потери функции почечного трансплантата (ПТ) в течение первых 5 лет составляют не менее 20% [2]. Ежегодное увеличение количества проводимых успешных АТП определяет отсроченный рост численности пациентов с нефункционирующим ПТ в будущем.

Около 10% пациентов, начинающих лечение программным гемодиализом (ПГД), имеют нефункционирующий ПТ и продолжают получать иммуносупрессивную терапию (ИСТ) [3, 4]. Начало диализа после потери функции ПТ сопровождается очень высоким уровнем смертности – 17,9 на 100 пациенто-лет, что более чем в два раза превышает данный показатель после больших хирургических вмешательств [5]. Годовая скорректированная смертность пациентов с нефункционирующим ПТ после инициации диализа увеличивается более, чем в 3 раза (9,42% против 2,81%), через 10 лет в живых остается менее 40% [6]. По сравнению с периодом функционирования ПТ в 4 раза увеличивается летальность вследствие инфекционных процессов, у 2/3 пациентов для инициации ГД в качестве сосудистого доступа используется «виктимный» по септическим осложнениям туннелированный венозный катетер [7, 8]. Таким образом, в диализной когорте присутствует устойчивый пул пациентов с нефункционирующим ПТ, чрезвычайно уязвимых по инфекционным и гемодиализ-ассоциированным осложнениям.

Клиницисты сталкиваются с дилеммой: оставлять на месте нефункционирующий ПТ и проводить коррекцию ИСТ или принимать решение о трансплантатэктомии (ТЭ) и избавлять пациента от иммуносупрессии? Условные преимущества и недостатки ПТ in situ широко обсуждаются, однако на настоящий момент общепринятого ответа на вопрос оставлять ПТ или удалять не существует, как не существует и консенсусного решения о ведении таких пациентов в целом (Таблица 1).

ТЭ у пациентов с ранней утратой функции выполняется приблизительно в два раза чаще, чем у пациентов с поздней потерей ПТ [9]. Хирургическое удаление ПТ в ранний период после АТП проводят при первичном нефункционировании ПТ (отсутствии кровотока в течение 48 ч), в случаях острых сосудистых катастроф (тромбоза почечной артерии или почечной вены), при развитии сверхострого отторжения. При фатальной поздней дисфункции ПТ (спустя 12 месяцев после АТП) определение показаний к ТЭ носит более сложный характер [9, 10]. Частота проводимых ТЭ у пациентов, возобновляющих лечение ПГД, колеблется в широких пределах от 9% до 75%, в среднем составляя около 30% [3, 11]. Столь выраженные различия во многом обусловлены отсутствием общепринятых показаний к ТЭ и разницей в представлениях о целесообразности ТЭ в конкретных медицинских учреждениях. Одним из распространенных подходов к принятию решения о проведении ТЭ, является стратегия «watchful waiting» (активное наблюдение за пациентом на фоне постепенного снижения ИСТ). Помимо жизнеугрожающих состояний, которые пересекаются с показаниями к ТЭ раннего периода, вопрос о необходимости удаления ПТ встает в случае рецидивирующих инфекционных осложнений (прежде всего, рецидивирующего уросепсиса), необходимости создания пространства для повторной АТП, злокачественных новообразований в ПТ [3, 10, 11]. Но наиболее частым показанием к ТЭ у пациентов с поздней дисфункцией считают формирование синдрома непереносимости почечного аллографта (в англоязычной литературе – ***Graft Intolerance Syndrome***, GIS) [11, 12], более трети ПТ удаляют по причине развития GIS [3, 4, 13]. Будучи основным показанием к ТЭ, GIS остается недостаточно изученной и недооцененной проблемой.

Таблица 1 | **Table 1**

Почечный трансплантата *in situ vs* трансплантатэктомия

Kidney allograft *in situ vs* transplantectomy

	«плюсы»	«минусы»
ПТ *in situ*, отмена ИСТ	↓ риск септических осложнений; ↓ риск стероид-зависимых осложнений (диабет, катаракта, остеопороз, миопатия, адреналовая недостаточность); ↓ риск неопластических процессов;	↑ риск аллосенсибилизации и развития GIS;
ПТ *in situ,* пациент продолжает получать ИСТ	↓ риск аллосенсибилизации и развития GIS; Поддерживается резидуальная функция ПТ;	↑ риск септических осложнений; ↑ риск стероид-зависимых осложнений; ↑ риск неопластических процессов;
Трансплантатэктомия, отмена ИСТ	Формирование места для повторной трансплантации; Предотвращение развития GIS и хронического воспалительного синдрома; ↓ риска осложнений, обусловленных ИСТ	Риски оперативного вмешательства; «Постоперационная» аллосенсибилизация, т.е. обусловленная трансплантатэктомией

Примечание: ИСТ – иммуносупрессивная терапия; GIS – Graft Intolerance Syndrome; ПТ– почечный трансплантат.

Клинико-лабораторная картина GIS

GIS представляет собой активацию хронического отторжения нефункционирующего ПТ, которое развивается приблизительно у 30-40% пациентов при снижении/отмене ИСТ [3, 4, 13]. Наиболее частым клиническим проявлением синдрома является фебрильная лихорадка, она встречается более, чем в 90% случаев [13, 14, 15]. Пациенты могут предъявлять жалобы на гриппоподобное состояние, выраженную слабость, болевые ощущения и/или чувство напряжения и «распирания» в области ПТ, тошноту, головную боль, летучие боли в области суставов, возможны эпизоды макрогематурии при сохранении остаточной функции почек [3, 12, 13, 16-19]. Характерны рост маркеров системного воспаления и развитие эритропоэтин-резистентной анемии, возможна персистирующая лейкопения и/или тромбоцитопения [3, 13, 20]. Клиническая картина GIS во многом схожа с развернутой клиникой отторжения ПТ. Особенностью синдрома является выраженный хронический воспалительный фон, обусловленный наличием нефункционирующего ПТ [21].

Что способствует развитию GIS

Непосредственным триггером развития GIS считается резкое снижение или отмена ИСТ. Как правило, синдром развивается в течение года после потери функции ПТ (в большинстве случаев в результате его поздней дисфункции) [13, 22]. Клиническая манифестация максимально «отсроченного» GIS была описана японскими коллегами – синдром развился через 11 лет после возобновления лечения ПГД, пациенту была проведена ТЭ [23]. Согласно данным F. Madore и соавт. (1995 г.), пациенты с несколькими эпизодами отторжения ПТ в анамнезе имеют более высокие риски формирования GIS и последующей ТЭ [24]. I. Krause и соавт. (2008 г.) изучали особенности GIS у детей с потерей функции трансплантата. Авторы обнаружили высокую частоту встречаемости синдрома у детей по сравнению со взрослой популяцией (до 60%) и предположили, что молодой возраст реципиента является фактором риска развития GIS [15]. В более позднем ретроспективном исследовании K.L.W. Bunthof и соавт. (2018 г.) получены схожие результаты: пациенты с GIS были моложе, риск развития GIS существенно снижался у реципиентов старше 40 лет [25]. Кроме того, в группе с непереносимостью ПТ были выше средний возраст донора и доля пациентов с двумя и более HLA-несоответствиями, чаще в анамнезе фиксировались острые эпизоды отторжения, ПТ имел более короткое среднее время функционирования (время выживания). В качестве независимых предикторов развития GIS были определены возраст донора, количество эпизодов отторжения и короткое время выживания ПТ [25]. В 2023 г. K.L.W. Bunthof и соавт. предложили скорректированную модель прогнозирования развития GIS, в которой возраст донора был заменен на возраст реципиента на момент потери функции ПТ, поскольку первоначально разработанная модель, включающая время выживания трансплантата, возраст донора и количество эпизодов острых отторжений, не предсказывала необходимость проведения ТЭ. Интересно, что в последнем исследовании в группе с GIS средние значения возраста донора были меньше, чем в группе без верифицированного GIS, что противоречило первоначальным данным [26]. В недавнем исследовании M. Parra Collado и соавт. (2025 г.) проанализировали частоту и факторы риска развития GIS среди 63 пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом. Диагноз GIS был выставлен у 23 пациентов (37%), основным прогностическим фактором его развития стало наличие эпизода острого отторжения в течение первых 2 лет после АТП [17].

Выявить риски развития GIS в зависимости от применения тех или иных иммуносупрессивных препаратов в период функционирования ПТ убедительно не удается [3]. Существует мнение, что у пациентов, использующих схемы с включением циклоспорина, GIS возникает несколько чаще [24, 27]. Как та или иная схема «отлучения» от ИСТ влияет на формирование GIS также остается до конца неясным. Проведение анализа влияния схем снижения ИСТ на вероятность развития GIS затруднено из-за отсутствия консенсуса специалистов. Согласно данным 2013 г., в качестве первого шага ухода от ИСТ более половины из 93 центров трансплантации в США использовали отмену антиметаболитов, почти 40% начинали снижение ИСТ с уменьшения дозировок ингибиторов кальциневрина [28]. Опрос, проведенный рабочей группой KRAFT («Kidney Recipients with Allograft Failure–Transition of Care») в 2019 году с участием 101 респондента, продемонстрировал, что наиболее распространенным подходом (в 64,2% случаев) стала первоначальная отмена антиметаболита, в 9,4% случаев первыми отменялись ингибиторы кальциневрина, а в 24% случаев респонденты сообщили об отсутствии единого протокола снижения ИСТ [29]. Считается, что в дальнейшем приблизительно 20% пациентов принимают поддерживающую дозу преднизолона, в течение года более 70% пациентам полностью отменяют ИСТ [30]. Постепенное снижение ИСТ и использование поддерживающих доз уменьшают частоту развития GIS и, соответственно, связанных с ним ТЭ [24]. J.J. Augustine и соавт. (2012 г.) выявили, что отказ от ИСТ у пациентов с нефункционирующим ПТ увеличивает риск сенсибилизации в 14 раз, независимо от проведения ТЭ [22]. В исследовании G. Lucisano и соавт. (2019 г.) на примере 45 пациентов, продолжающих прием такролимуса в течение 24 месяцев

после потери функции аллографта, было продемонстрировано, что более высокие уровни концентрации такролимуса защищают от аллосенсибилизации [31]. M. Lubetzky и соавт. (2021 г.) с этой же целью предлагают поддерживать концентрацию такролимуса в пределах 3-5 нг/мл [32]. В настоящее время в РФ также отсутствует единый утвержденный протокол отмены ИСТ. Очевидно, что необходимо проведение проспективных исследований для сравнения частоты возникновения GIS у пациентов с различными стратегиями иммуносупрессивного лечения [26].

Особенности патогистологического исследования у пациентов с GIS

Независимо от функции трансплантата снижение ИСТ ведет к активации иммунного ответа с выработкой антидонорских антител и развитием острого отторжения трансплантата. В отличие от пациентов с функционирующим ПТ, когда развитие отторжения сопровождается возникновением либо нарастанием дисфункции ПТ, что ведет к его ранней диагностике и усилению ИСТ, в нефункционирующем ПТ даже в случае тяжелого сосудистого отторжения с выраженным повреждением почечной паренхимы, процесс может длительное время протекать субклинически, проявляясь системным воспалительным ответом лишь на поздних его стадиях. Так активность отторжения и выраженные признаки воспаления выявлялись не только у пациентов с GIS, но и в случаях, когда ТЭ выполнялась с целью освобождения места для повторной трансплантации. Эти же изменения выявляли и в трансплантатах, удаленных через длительное время после прекращения его функции [3, 33]. Развитие GIS как правило отражает крайнюю тяжесть отторжения с преимущественным вовлечением сосудов среднего калибра, формированием окклюзирующей васкулопатии и последующей деструкцией почечной паренхимы. Степень редукции ИСТ в этих случаях может иметь критическое значение. K.J. Woodside и соавт. (2014 г.) в течение 6 месяцев наблюдали 186 пациентов с нефункционирующим ПТ. В зависимости от тактики иммуносупрессивного лечения пациенты были разделены на две группы: первую группу составили пациенты, получающие ИСТ в полном объеме, вторую – пациенты на минимальных дозах преднизолона или с полной отменой ИСТ. В течение периода наблюдения ТЭ была проведена у 23% пациентов первой группы и у 42% – второй (p=0,026), основным показанием к ТЭ в группе с минимальной ИСТ было развитие GIS. Последующее патогистологическое исследование обнаружило признаки острого отторжения в 36% трансплантатов пациентов первой группы и в 67% – второй (p=0,058). Авторы отметили, что результаты патогистологического исследования удаленного ПТ у пациентов с отмененной или минимальной ИСТ выявили гипердиагностику инфекционных осложнений до удаления ПТ [34]. K.L.W. Bunthof и соавт. (2020 г.) провели анализ результатов 197 нефрэктомий с наличием последующих патогистологических исследований ПТ у пациентов с поздней дисфункций. Показаниями к ТЭ в 55,3% случаев (110 пациентов) был GIS, в 9,6% – рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, в 6,1% – решение об отмене ИСТ, в 5,1% – необходимость создания пространства для повторной трансплантации, в 4,6% – неконтролируемая медикаментозно артериальная гипертензия, в 4,1% – развитие рефрактерного к терапии нефротического синдрома, в 3,6% – злокачественная опухоль ПТ. Адекватная гистологическая диагностика была возможна в 176 случаях. При гистологическом исследовании удаленных ПТ в 163 из 176 препаратов имелись признаки острого и/или хронического отторжения (отторжение было классифицировано как хроническое у 49% пациентов, острое у 9% пациентов, как хроническое, так и острое у 35% пациентов). Другая патология трансплантата, в том

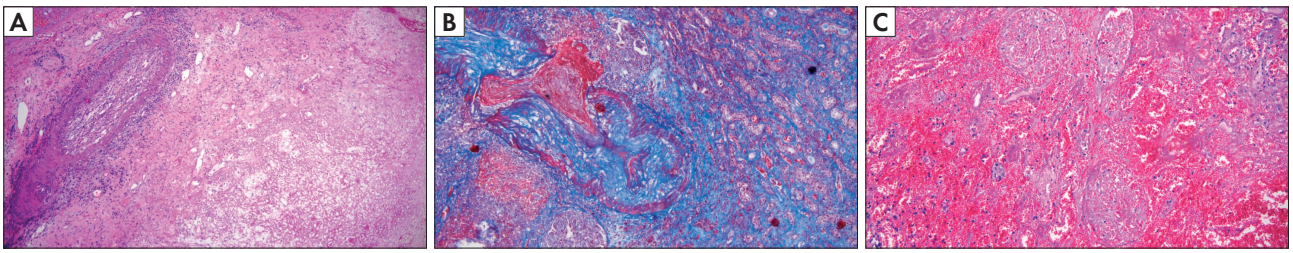


Рис. 1. **(A)** Острое и хроническое сосудистое отторжение трансплантата: артерия среднего калибра с воспалительными клетками в толще интимы и субэндотелиально (интимальный артериит, трансплантационная васкулопатия); окраска PAS, увеличение x40.
(B) Острое и хроническое сосудистое отторжение трансплантата: артерия среднего калибра с фибриноидным некрозом стенок (некротизирующий артериит); окраска трихром по Массону, увеличение x40.
(C) Кортикальный некроз в исходе сосудистого отторжения трансплантата; окраска гематоксилин-эозин, увеличение x40.

Fig. 1. **(A)** Acute and chronic vascular rejection: medium-sized artery demonstrates narrowing of the arterial lumen with inflammatory cells in the subendothelial space and in the arterial intima: intimal arteritis, transplant vasculopathy; PAS stain, magnification x40.
(B) Medium-sized artery with fibrinoid necrosis of the wall (transmural necrotizing arteritis); Masson's trichrome stain, magnification x40.
(C) Cortical necrosis in a patient with severe vascular rejection; H&E stain magnification x 40.

числе признаки ассоциированного с инфекцией интерстициального нефрита, отмечались так редко, что авторы делают спорный, с нашей точки зрения, вывод о нецелесообразности рутинного морфологического исследования удаленных ПТ [11]. Сходные данные были получены и в серии клинических наблюдений пациентов с GIS, представленных S. Goral с соавт. [33]. В этом исследовании у большинства пациентов имелись признаки острого и хронического сосудистого отторжения трансплантата, в том числе с выраженным сужением просвета артерий как за счет интимального артериита (64%), так и в результате миоинтимальной пролиферации и склероза интимы (87%). Во многих случаях эти изменения сопровождались тяжелым повреждением почечной паренхимы (интерстициальные геморрагии, зоны инфаркта). Сходные данные были получены и в серии наблюдений, описанных нами ранее: у всех пациентов, перенесших ТЭ по поводу GIS, выявлялась окклюзирующая васкулопатия, ассоциированная с тяжелым сосудистым отторжением (6/7) либо тромботической микроангиопатией (1/7) и сопровождавшаяся развитием кортикального некроза в 2 случаях из 7 [16]. На рис. 1 представлены данные гистологического исследования удаленного ПТ у пациента с клинико-инструментальной картиной GIS (собственное наблюдение): тяжелое сосудистое отторжение ПТ с вовлечением сосудов малого и среднего калибра, явлениями интимального (A) либо трансмурального некротизирующего (B) артериита с участками кортикального некроза (C).

Инструментальная диагностика GIS. Активное кровоснабжение нефункционирующего почечного трансплантата, паттерн «сосудистого хаоса»

Любая визуализирующая методика более чем в 50% случаев подтверждает крупные размеры ПТ у пациентов с верифицированным GIS [13]. Так, по данным P. Singh и соавт., сравнительный анализ результатов ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) пациентов с GIS и пациентов с нефункционирующим ПТ без признаков GIS выявил увеличение размеров ПТ в группе с непереносимостью ПТ. В рамках этой же работы был проведен сравнительный анализ веса удаленных ПТ: средний вес аллографтов у пациентов с GIS был в 2,5 раза больше [35]. Однако вопрос о специфичных для GIS признаках в рамках той или иной диагностической модальности остается открытым. На рис. 2 представлены данные КТ органов брюшной полости, УЗИ (режим цветового допплеровского картирования, ЦДК) и макропрепарат удаленного ПТ пациентки с клинико-лабораторной картиной GIS. К моменту проведения исследований пациентка 9 месяцев получала лечение ПГД, самостоятельно отменила ИСТ в течение двух недель. Объем ПТ по данным УЗИ составил около 300 см^3. Следует отметить, что нефункционирующие ПТ небольших размеров также могут продемонстрировать развернутую клинико-лабораторную картину GIS.

Согласно результатам, полученным в нашей клинике (2023 г.), допплерографическое исследование сосудов ПТ позволяет выявить сосудистый компонент GIS. Для него характерны активный интрапаренхиматозный кровоток с резким нарушением сосудистой архитектоники, регистрация допплерографических спектров коллатерального и стенотического потоков внутри ПТ, визуализация перфорирующих артерий и вен, наличие сети перирenальных коллатеральных сосудов, возможно окклюзионное поражение магистральных сосудов ПТ [16]. Образно выражаясь, УЗ допплерография демонстрирует картину «сосудистого хаоса» внутри ПТ и перирenально (рис. 2B). Предположение о диагностической значимости активного кровоснабжения нефункционирующего ПТ встречается в ряде публикаций, посвященных GIS, однако сообщения о визуализации перирenальных коллатералей в трансплантате УЗ методиками единичны [13, 16, 18, 36].

Феномен формирования сосудистых коллатералей в нативных почках у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами почечной артерии хорошо известен. Большинство работ, прежде всего экспериментального характера, относится к 70-80 гг. прошлого столетия [37-41]. H.L. Abrams в ежегодной лекции Американского Рентгеновского Общества памяти Eugene W. Caldwell в 1983 г. «The collateral circulation: response to ischemia» дал определение коллатералям как альтернативному пути кровоснабжения в ответ на ишемию почки. Функциональная значимость ишемии, по его мнению, обуславливается тремя детерминантами: скоростью сужения просвета сосуда (или сосудов, питающих ишемизированный участок), выраженностью этого сужения и степенью развития сосудистых коллатералей [42]. Ишемия признана наиболее мощным триггером, активизирующим основные звенья ангиогенеза [43]. По данным H.Y. Yune (1976 г.), при проведении ангиографии 99 пациентов со стенозом почечной артерии нативных почек в 40 случаях были выявлены артериальные коллатерали. Авторы отметили, что пациенты со стенозом без развития коллатералей имели более высокие показатели азотемии и бОльшую разницу в размерах почек [44]. Очевидно, что за последние 40-50 лет методы инструментальной диагностики стеноза почечной артерии значительно усовершенствовались, в большинстве случаев диагноз устанавливается задолго до развития почечной недостаточности и развития компенсаторного коллатерального кровоснабжения. Сообщения об ультразвуковой визуализации перирenальных коллатералей и транскапсульных перфорирующих сосудов

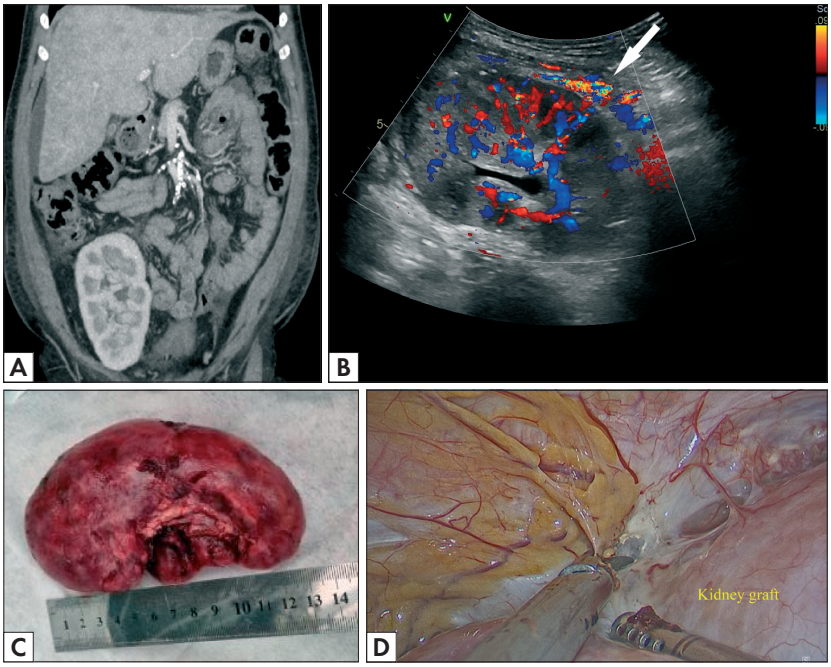


Рис. 2.

(A) КТ органов брюшной полости – в правой подвздошной области ПТ размером 13,4 см х 7,8 см х 7,2 см (архив к.м.н. О.В. Манченко).

(B) УЗИ, режим ЦДК. Активный интрапаренхиматозный кровоток и периренальные коллатерали (стрелка).

(C) Макропрепарат удаленного ПТ.

(D) Визуализация сосудистых перфорантов во время проведения лапароскопической ТЭ (архив д.м.н. Р.Н. Трушкина).

Fig. 2.

(A) Abdominal CT – kidney allograft (KA) in the right iliac region, size 13.4 cm x 7.8 cm x 7.2 cm (MD, PhD O.V. Manchenko archives).

(B) Colour Doppler. Active intraparenchymal blood flow and perirenal collaterals (arrow).

(C) Macropreparation of removed KA.

(D) Visualization of vascular perforants during laparoscopic transplantectomy (MD, PhD R.N. Trushkin archives).

у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами почечной артерии, ангиосклерозом и продвинутыми функциональными нарушениями нативных почек чрезвычайно редки [45, 46]. В 2000 г. были опубликованы результаты работы итальянских ученых, изучавших распространенность и особенности допплерографических характеристик перфорирующих сосудов, соединяющих сосудистую сеть почки с капсульным сплетением. Примечательно, что единичные перфоранты, преимущественно венозные, были выявлены у здоровых пациентов и пациентов с артериальной гипертензией. Перфорирующие артерии с кровотоком в направлении капсулы (ретроградного направления) и более низким средним резистивным индексом (RI), чем средний RI междольковых сосудов, выявлялись у пациентов с хронической почечной недостаточностью. И, наконец, в 64% случаев у пациентов с верифицированным стенозом почечных артерий на фоне хронической болезни почек, осложнившейся острым почечным повреждением, определялись перфорирующие артерии с ретроградным кровотоком и средним индексом резистентности, превышавшим RI междольковых сосудов [47]. Исходя из собственного опыта, частота визуализации перфорирующих артерий с ретроградным направлением кровотока («ишемических») у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами почечной артерии трансплантата методом допплерографии составляет не более 3% (более 100 подтвержденных случаев стенозов, неопубликованные данные), что может быть связано со своевременным диагностированием стенозов почечной артерии трансплантированной почки. Нам удавалось убедительно визуализировать коллатеральный кровоток в виде периренальных коллатералей и перфорирующих артерий с антеградным направлением кровотока у реципиента ПТ с впервые диагностированным эпизодом острого сосудистого отторжения [48]. A.A. Daouk et al. в 1972 г. провели экспериментальную работу по изучению формирования периренальных венозных коллатералей в ренальном аллографте собак после моделирования субокклюзии/окклюзии почечной вены. Формирование обширной сети венозных коллатералей поверх капсулы ПТ и в зоне ворот было подтверждено прямой ангиографией и результатами последующих аутопсий. Примечательно, что функция ПТ долгое время оставалась сохранной [49]. T.A. McArthur и соавт. (2011 г.) представили редкое наблюдение развития периренальных венозных коллатералей ПТ у пациентки с выраженной венозной гипертензий вследствие функционирования артериовенозного бедренного графта [50]. G. Fananapazir и соавт. (2017 г.) описали клинический случай сочетания стеноза почечной артерии трансплантата и окклюзии почечной вены с компенсаторным формированием венозного коллатерального кровотока у взрослой пациентки после трансплантации почки педиатрического донора спустя 3 месяца после операции. Авторы подчеркивали, что механизмы венозного ангиогенеза неизвестны и требуют дальнейших исследований [51]. Является ли феномен формирования «сосудистого хаоса» в нефункционирующем ПТ патогномоничным признаком GIS, сказать сложно. Не исключено, что подобная картина может быть как следствием сосудистого ремоделирования и ангионеогенеза в рамках реактивации сосудистого отторжения, так и маркером иного патофизиологического процесса, требующего дальнейшего изучения.

Ультразвуковая диагностика облитерирующей васкулопатии крупных сосудов почечного трансплантата у пациентов с GIS

Трансплантационная артериопатия развивается в сосудах любого калибра [52-54]. В медицинской литературе описание результатов гистологического исследования сосудов крупного калибра у пациентов после проведения ТЭ встречается ожидаемо редко [54]. Метод допплерографии позволяет выявить окклюзии и стенотические поражения крупных сосудов ПТ в рамках трансплантационной артериопатии у пациентов с GIS. Облитерация почечной артерии и, по-видимому, вторичная окклюзия почечной вены свидетельствуют о тяжелом сосудистом поражении в рамках реактивации отторжения нефункционирующего ПТ и имеют особое практическое значение для выработки тактики хирургического лечения. GIS-ассоциированные окклюзионные поражения магистральных сосудов встречаются в виде изолированной окклюзии почечной артерии (ей предшествует стенотическое поражение в рамках GIS), изолированной окклюзии почечной вены, сочетания окклюзии почечной артерии и почечной вены. Каждый из вариантов развивается постепенно и сопровождается компенсаторным формированием сети перириенальных коллатералей и сосудистых перфорантов. Ниже представлены инструментальные данные пациентов с типичной клинической картиной GIS и различными вариантами окклюзионных поражений магистральных сосудов ПТ.

При *окклюзии почечной артерии трансплантата* приток артериальной крови в паренхиму происходит ретроградно через перфорирующие артерии. Венозный отток осуществляется через почечную вену, частично – ретроградно через перфорирующие вены обратным током в перириенальные коллатеральные сплетения. На рис. 3 представлены инструментальные данные пациентки, которая, получая лечение ПГД, за 2 месяца до исследования самостоятельно полностью отменила ИСТ. Согласно данным УЗИ, ПТ был не увеличен в размерах (Vпт 127 см^3), бобовидной формы, в проекции всей паренхимы трансплантата определялся активный кровоток с резко нарушенной ангиоархитектоникой, по периферии экстраренально визуализировались множественные перириенальные коллатерали и участки «прорастания» сосудов из перириенальных коллатералей в паренхиму ПТ (стрелки), направление кровотока в режиме ЦДК ретроградное (обратное «нормальному») (рис. 3А). В режиме импульсно-волновой (ИВ) допплерографии получены спектры коллатерального ретроградно направленного кровотока (рис. 3В). По данным КТ ангиографии правая вну-

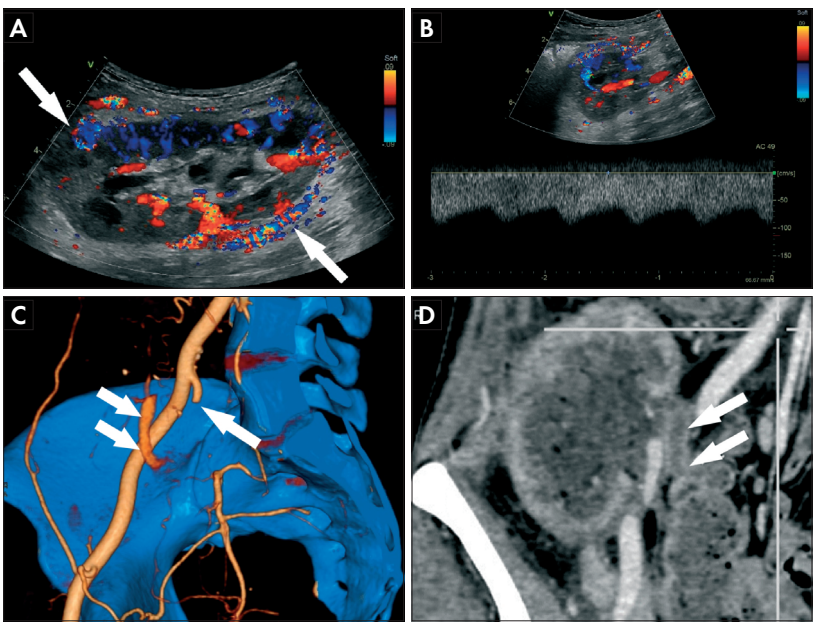


Рис. 3. (A) УЗИ, режим ЦДК. Перириенальные коллатерали обозначены стрелкой. **(B)** Режим ИВ-допплерографии. Спектр кровотока в междолевых артериях коллатеральный, пиковая систолическая скорость до 0,9 м/с RI 0,32. **(C)** КТ с контрастным усилением и постпроцессинговой обработкой изображений. Почечная вена контрастируется в артериальную фазу обратным током (стрелки), правая внутренняя подвздошная артерия – в виде «культи» (стрелка). **(D)** КТ с контрастным усилением. Стрелками обозначена тромбированная почечная артерия (из архива к.м.н. О.В. Манченко).

Fig. 3. (A) Color Doppler. The arrow indicates perirenal collaterals. **(B)** Spectral Doppler. Flow spectrum at the level of interlobar arteries, peak systolic velocity up to 0.9 m/s, RI 0.32. **(C)** Contrast-enhanced CT, image processing. The renal vein is contrasted in the arterial phase by reverse blood flow (arrows), and the right inner iliac artery is presented as a "stump" (arrow). **(D)** Contrast-enhanced CT. The arrows indicate a thrombosed renal artery (MD, PhD O.V. Manchenko archives).

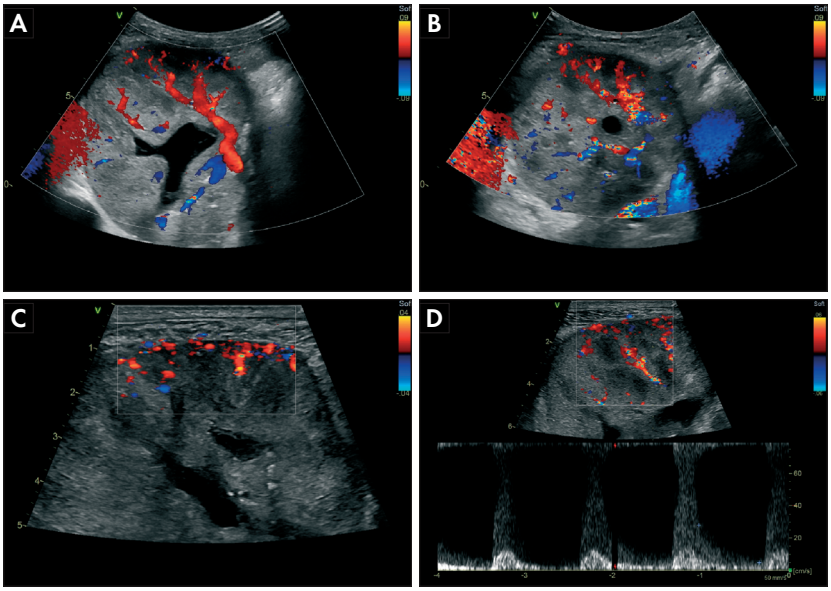


Рис. 4.

(A) Режим ЦДК, продольное сканирование.

(B) Режим ЦДК, поперечное сканирование.

(C) Режим ЦДК, артериальный кровоток в кортикальном слое паренхимы, единичные локусы венозного кровотока (синий цвет).

(D) Режим ИВ-допплерографии, локальный прирост пиковой систолической скорости в междолевых артериях (0,15-0,65 м/с).

Fig. 4.

(A) Color Doppler, longitudinal scan.

(B) Color Doppler, cross-sectional scan.

(C) Color Doppler, arterial flow in the cortical layer of parenchyma, with single loci of venous flow (blue color).

(D) Spectral Doppler, the local gain of peak systolic velocity in the interlobar arteries (0.15-0.65 m/s).

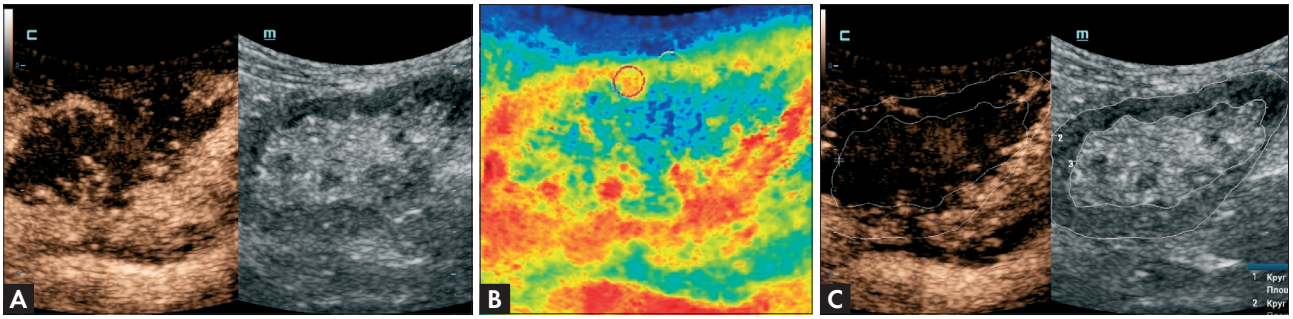


Рис. 5. (A) КУУЗИ. Качественная оценка перфузии, период поступления контрастного препарата (21 сек после введения).
(B) КУУЗИ. Параметрическая карта пиковой интенсивности контрастирования.
(C) КУУЗИ. Период выведения контрастного препарата (2 мин после введения).

Fig. 5. (A) Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS), qualitative assessment of perfusion. (21 sec after the ultrasound contrast agent administration).
(B) CEUS. Parametric map of peak intensity. **(C)** CEUS. Washout phase (2 min after administration).

тренняя подвздошная артерия была видна в виде короткой культи не более 10 мм, далее не контрастировалась, артерия ПТ не дифференцировалась ни в одну из фаз контрастирования (анастомоз сформирован с окклюзированной внутренней подвздошной артерией) (рис. 3C, D). Контрастирование вены трансплантата (рис. 3B, стрелка) и ее ветвей происходило в артериальную фазу обратным током через коллатерали. В артериальную фазу паренхима трансплантата не контрастировалась, в венозную отмечалось контрастирование преимущественно кортикального слоя, медуллярный слой был бесструктурный. Таким образом, у пациентки с тотальной окклюзией внутренней подвздошной артерии и артерии трансплантата кровоснабжение нефункционирующего аллографта осуществлялось ретроградно, исключительно за счет сформированных множественных перириенальных коллатералей, заполняющих кровью венозное русло ПТ.

При *окклюзии почечной вены трансплантата* приток артериальной крови в ПТ происходит через почечную артерию, венозный отток осуществляется через перфорирующие вены благодаря наличию перириенальных коллатералей. На рис. 4 представлены данные УЗИ пациентки, которая к моменту проведения исследования в течение 12 месяцев находилась на лечении ПГД, постепенно снижая ИСТ. ПТ был увеличен в размерах (Vпт 277 см^3), округлой формы, в режиме ЦДК определялся только артериальный кровоток (рис. 4A, B), при детальном рассмотрении визуализировались венозные сосуды в зоне наружной части кортикального слоя и в зоне фиброзной капсулы (рис. 4C). Рис. 4D демонстрирует данные ИВ-допплерографии на уровне междолевой артерии с локальным приростом пиковой систолической скорости (локальное стенозирование).

При *окклюзии обоих магистральных сосудов ПТ (артерии и вены)* приток артериальной крови в ПТ про-

исходит благодаря наличию перириенальных коллатералей через перфорирующие артерии, венозный отток осуществляется через перфорирующие вены. На рис. 5 представлены УЗ данные реципиента с повторной АТП. В течение 20 мес после потери функции ПТ пациент получал лечение ПГД, регулярно пропускал прием и самостоятельно снизил дозу иммуносупрессивных препаратов. На момент исследования ПТ не был увеличен в размерах (Vпт 110 см^3). В режиме ЦДК аллографт выглядел практически аваскулярным, за исключением регистрации локусов кровотока в наружной части кортикального слоя паренхимы. Картину тотальной окклюзии почечной артерии и вены убедительно подтвердили результаты контраст-усиленного УЗИ (КУУЗИ). На рис. 5А видны пузырьки контрастного препарата, проникающие с током крови в кортикальный слой паренхимы через артериальные перфорирующие сосуды, рис. 5В демонстрирует параметрическую карту пиковой интенсивности контрастирования, красный цвет отражает перфузию только наружной части кортикального слоя. Центральная часть ПТ остается аваскулярной на протяжении всего исследования, в том числе и в фазу выведения контрастного препарата (рис. 5С), что подтверждает отток крови через венозные перфорирующие сосуды.

Как результаты ультразвукового исследования почечного трансплантата могут повлиять на тактику ведения пациентов с GIS

Общепринятых консенсусных решений или рекомендаций по медикаментозному/хирургическому ведению пациентов с нефункционирующим ПТ на настоящий момент не существует. Широко обсуждается применение эмболизации почечной артерии трансплантата (ЭПАТ) в качестве самостоятельного или этапного малоинвазивного хирургического вмешательства у пациентов с широким спектром показаний к ТЭ. Согласно результатам многочисленных исследований, использование ЭПАТ уменьшает интраоперационную кровопотерю, снижает частоту интра- и послеоперационных осложнений, оптимизирует сроки госпитализации [55-57]. H.M. Takase и соавт. (2018 г.) сравнили результаты ТЭ и ЭПАТ у пациентов с нефункционирующим ПТ. В метаанализ включили 2421 случай, из них 2232 пациента с ТЭ, 189 – с ЭПАТ. Летальность в группе с ТЭ составила 4%, в группе с ЭПАТ – 0,1%, основной причиной летальных исходов были инфекционные осложнения (64,2%). Следует подчеркнуть, что несмотря на то, что в общей когорте наблюдения GIS был показанием к вмешательствам в 71,2%, группы сравнения не были сопоставимы по показаниям: в случае риска разрыва аллографта или тромбоза почечной артерии или вены проводили ТЭ. Кроме того, в 20% случаев после ЭПАТ потребовалась ТЭ по причине прогрессирования симптомов GIS (61%) и вследствие развития инфекционных осложнений (15%), включая абсцедирование ПТ (15%) [58]. Ряд исследований посвящен изучению результатов применения ЭПАТ у пациентов только с GIS [13, 14, 19, 59]. Так, P. Delgado и соавт. (2005 г.) пришли к выводу, что ЭПАТ является безопасным и эффективным методом малоинвазивного хирургического лечения GIS. Согласно результатам исследования, ЭПАТ у пациентов с GIS была успешной в 78% случаев, однако в 22% после ЭПАТ потребовалось проведение ТЭ. Примечательно, что при патогистологическом исследовании удаленных ПТ в данной подгруппе почти в половине случаях были выявлены гнойно-деструктивные процессы. Авторы признают, что определить, являлись ли эти процессы осложнением процедуры ЭПАТ или присутствовали до проведения эмболизации, ретроспективно не представлялось возможным. Важно, что в случаях с неудачной ЭПАТ выявлялись признаки активной васкуляризации ПТ [13]. F. Cofan и соавт. полагают, что наличие выраженного перириенального коллатерального кровотока определяет высокую частоту рецидива GIS после технически удачной ЭПАТ, отмечая, что интенсивность формирования коллатералей не зависит от продолжительности нефункционирования ПТ. Авторы обсуждают теоретическую возможность селективной эмболизации сосудов коллатерального кровотока, подчеркивая экстремальную сложность ее практического исполнения [14].

В большинстве клиник традиционно при принятии решения о проведении ЭПАТ проводится допплерографическое исследование сосудов ПТ для ответа на вопрос – присутствует активная васкуляризация ПТ или нет? Данный вопрос представляется более сложным, поскольку визуализация интрапаренхиматозного кровотока по данным УЗИ не исключает GIS-ассоциированное окклюзионное поражение магистральных сосудов ПТ. Спонтанная облитерация становится своеобразной моделью эмболизации почечной артерии трансплантата, при которой ПТ продолжает активно кровоснабжаться за счет функционирования сети коллатералей и транскапсульных перфорирующих артерий. В этой связи, оптимальным представляется проведение ЭПАТ перед ТЭ только у пациентов без окклюзирующего поражения почечной артерии трансплантата, особенно при наличии активного перириенального кровотока с антеградными коллатералями. Высокие риски стремительного развития некротических и вторичных инфекционных поражений нефункционирующего ПТ диктуют необходимость минимизации временного интервала между ЭПАТ и последующей ТЭ. Таким образом, допплерографическое исследование ПТ на этапе выбора хирургической тактики должно включать в себя детальное изучение сосудистого русла аллографта, а не ограничиваться только констатацией факта

присутствия кровотока в нефункционирующем ПТ. Результаты допплерографического исследования позволяют персонализировать подходы к ТЭ у пациентов с GIS.

Заключение

В настоящее время универсальная лечебная стратегия оказания помощи пациентам с диализ-потребной дисфункцией ПТ остается предметом дискуссии. Коррекция и поддержание ИСТ, определение показаний и конкретные хирургические подходы к ТЭ нуждаются в междисциплинарном консенсусе нефрологов, трансплантологов и хирургов. В данном контексте комплексное УЗИ нефункционирующего ПТ представляется безопасной, неинвазивной и воспроизводимой диагностической модальностью первой линии, позволяющей предложить персонализированный подход к конкретному пациенту с утраченной функцией аллографта.

Авторы выражают благодарность к.м.н. О.В. Манченко и д.м.н. Р.Н. Трушкину – за предоставленный иллюстративный материал, к.м.н. Н.Н. Клочковой и М.В. Лукиной – за помощь в техническом оформлении статьи.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

НИБ – общая концепция работы, написание текста, проведение и анализ ультразвуковых исследований; ЕСС – написание текста проведение и анализ результатов морфологических исследований.

Author's contribution:

NIB – study concept and design, ultrasound examination, writing text; ESS – writing text, execution and processing of the results of histological examination of nephrobiopsy.

Информация об авторах:

Белавина Наталья Ивановна – канд. мед. наук, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-2953-5570

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, врач патологоанатомического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» Москва; профессор кафедры нефрологии НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, Москва; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-0402-8348

Author's information:

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

Ekaterina S. Stolyarevich, e-mail: stolyarevich@yandex.ru; http://orcid.org/0000-0002-0402-8348

Список литературы

1. *Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P et al.* A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. Clin. Kidney J. 2018;11:389-393. DOI: 10.1093/ckj/sfx117

2. *United States Renal Data System [Internet]*. 2023 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2023. https://usrds-adr.niddk.nih.gov Accessed October 05, 2025

3. *Antón-Pérez G, Gallego-Samper R, Marrero-Robayna S et al.* Transplantectomy following renal graft failure. Nefrologia. 2012;32(5):573-578. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11100

4. *Khakhar AK, Shahinian VB, House AA et al.* The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome. Transplant Proc. 2003;35(2):862-863. DOI: 10.1016/s0041-1345(02)04031-9

5. *Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M.* The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. Kidney Int. 2007;71(5):442-447. DOI: 10.1038/sj.ki.5002072

6. *Kaplan B, Meier-Kriesche HU.* Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. Am J Transplant. 2002;2(10):970-974. DOI: 10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x

7. *Brar A, Markell M, Stefanov DG et al.* Mortality after Renal Allograft Failure and Return to Dialysis. Am J Nephrol. 2017;45(2):180-186. DOI: 10.1159/000455015

8. *Chan MR, Oza-Gajera B, Chapla K et al.* Initial vascular access type in patients with a failed renal transplant. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(7):1225-1231. DOI: 10.2215/CJN.12461213

9. *Johnston O, Rose C, Landsberg D et al.* Nephrectomy after transplant failure: current practice and outcomes. Am J Transplant. 2007;7(8):1961-1967. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2007.01884.x

10. *McDonald M.* Allograft nephrectomy vs. no nephrectomy for failed renal transplants. Front Nephrol. 2023;3:1169181. DOI:

10.3389/fneph.2023.1169181

11. *Bunthof KLW, Steenbergen EJ, Hilbrands LB.* Histopathological examination of removed kidney allografts: Is it useful? A retrospective cohort study. Transpl Int. 2020;33(12):1693-1699. DOI: 10.1111/tri.13724

12. *Davis S, Mohan S*. Managing Patients with Failing Kidney Allograft: Many Questions Remain. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(3):444-451. DOI: 10.2215/CJN.14620920

13. *Delgado P, Diaz F, Gonzalez A et al.* Intolerance syndrome in failed renal allografts: incidence and efficacy of percutaneous embolization. Am J Kidney Dis. 2005;46(2):339-44. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.04.024

14. *Cofan F, Real MI, Vilardell J et al.* Percutaneous renal artery embolisation of non-functioning renal allografts with clinical intolerance. Transpl Int. 2002;15(4):149-155. DOI: 10.1007/s00147-002-0390-4

15. *Krause I, Cleper R, Belenky A et al.* Graft intolerance syndrome in children with failed kidney allografts--clinical presentation, treatment options and outcome. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(12):4036-4040. DOI: 10.1093/ndt/gfn362

16. *Белавина НИ, Трушкин РН, Артюхина ЛЮ и соавт.* Роль ультразвукового исследования нефункционирующего почечного трансплантата в структуре обследования пациентов с синдромом непереносимости аллографта. Серия клинических наблюдений. Нефрология и диализ. 2023;25(3):401-412. [*Belavina NI, Trushkin RN, Artyukhina LYu et al.* Ultrasound examination of failed renal transplant in patients with graft intolerance syndrome. Case series. Nephrology and dialysis. 2023;25(3):401-412. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-3-401-412] (In Russian)

17. *Parra Collado M, Gandía Ureña P, Gavela Martínez E et al.* Graft Intolerance Syndrome Complicates Retransplantation. Transplant Proc. 2025;57(1):30-32. DOI: 10.1016/j.transproceed.2024.11.027

18. *Ларионова СН, Ветшева НН, Белавина НИ и соавт.* Особенности ультразвукового исследования нефункционирующего почечного трансплантата у пациента с синдромом непереносимости аллографта. REJR 2024;14(4): 214-224. [*Larionova SN, Vetsheva NN, Belavina NI et al.* Features of ultrasonic study of nonfunctioning renal transplant in a patient with allograft intolerance syndrome. REJR 2024;14(4):214-224. DOI: 10.21569/2222-7415-2024-14-4-214-224] (In Russian)

19. *Коков АС, Сторожев РВ, Бочаров СМ и соавт.* Опыт эмболизации артерии почечного аллотрансплантата перед нефротрансплантатэктомией в отдаленные сроки после операции. Трансплантология. 2012;(1-2):70-73. [*Kokov LS, Storozhev RV, Bocharov SM et al.* Experience in renal allograft artery embolization in the late periods after surgery before nefrotransplantatektomiey. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation. 2012;(1-2):70-73. DOI: 10.23873/2074-0506-2012-0-1-2-70-73] (In Russian)

20. *Bunthof KLW, Hazzan M, Hilbrands LB.* Review: Management of patients with kidney allograft failure. Transplant Rev (Orlando). 2018;32(3):178-186. DOI: 10.1016/j.trre.2018.03.001

21. *Ayus JC, Achinger SG.* At the peril of dialysis patients: ignoring the failed transplant. Semin Dial. 2005;18(3):180-184. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2005.18304.x

22. *Augustine JJ, Woodside KJ, Padiyar A et al.* Independent of nephrectomy, weaning immunosuppression leads to late sensitization after kidney transplant failure. Transplantation. 2012;94(7):738-743. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182612921

23. *Tomonari M, Kobayashi A, Yamamoto I et al.* A Case of Transplant Nephrectomy due to Chronic Graft Intolerance Syndrome. Nephron. 2020;144 Suppl 1:102-107. DOI: 10.1159/000511558

24. *Madore F, Hébert MJ, Leblanc M et al.* Determinants of late allograft nephrectomy. Clin Nephrol. 1995;44(5):284-289

25. *Bunthof KLW, Verhoeks CM, van den Brand JAJG, Hilbrands LB.* Graft intolerance syndrome requiring graft nephrectomy after late kidney graft failure: can it be predicted? A retrospective cohort study. Transpl Int. 2018;31(2):220-229. DOI: 10.1111/tri.13088

26. *Bunthof K, Saboerali K, Wetering JV et al.* Can We Predict Graft Intolerance Syndrome After Kidney Transplant Failure? External Validation of a Previously Developed Model. Transpl Int. 2023;36:11147. DOI: 10.3389/ti.2023.11147

27. *Kiberd BA, Belitsky P.* The fate of the failed renal transplant. Transplantation. 1995;59(4):645-647

28. *Bayliss GP, Gohh RY, Morrissey PE et al.* Immunosuppression after renal allograft failure: a survey of US practices. Clin Transplant. 2013;27(6):895-900. DOI: 10.1111/ctr.12254

29. *Alhamad T, Lubetzky M, Lentine KL et al.* Kidney recipients with allograft failure, transition of kidney care (KRAFT): A survey of contemporary practices of transplant providers. Am J Transplant. 2021;21(9):3034-3042. DOI: 10.1111/ajt.16523

30. *Kochar GS, Langone AJ.* How Should We Manage Renal Transplant Patients with Failed Allografts Who Return to Dialysis? Blood Purif. 2020;49(1-2):228-231. DOI: 10.1159/000505284

31. *Lucisano G, Brookes P, Santos-Nunez E et al.* Allosensitization after transplant failure: the role of graft nephrectomy and immunosuppression – a retrospective study. Transpl Int. 2019;32(9):949-959. DOI: 10.1111/tri.13442

32. *Lubetzky M, Tantisattamo E, Molnar MZ et al.* The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients. Am J Transplant. 2021;21(9):2937-2949. DOI: 10.1111/ajt.16717

33. *Goral S, Brukamp K, Ticehurst EH et al.* Transplant nephrectomy: histologic findings—a single center study. Am J Nephrol. 2014;40(5):491-8. DOI: 10.1159/000369865

34. *Woodside KJ, Schirm ZW, Noon KA et al.* Fever, infection, and rejection after kidney transplant failure. Transplantation. 2014;97(6):648-653. DOI: 10.1097/01.TP.0000437558.75574.9c

35. *Singh P, Feld RI, Colombe BW et al.* Sensitization, pathologic, and imaging findings comparing symptomatic and quiescent failed renal allografts. Clin Transplant. 2014;28(12):1424-1432. DOI: 10.1111/ctr.12474

36. *Kim JK, Han DJ, Cho KS*. Post-infectious diffuse venous stenosis after renal transplantation: duplex ultrasonography and CT angiography. Eur Radiol. 2002;12 Suppl 3:S118-S120. DOI: 10.1007/s00330-002-1441-z

37. *Donahoe PK, Osmond JD, Stewart DR, Hendren WH.* Renal parenchymal tolerance to artery occlusion: a time and damage study in rats developing collateral circulation. Ann Surg. 1973;178:138-142. DOI: 10.1097/00000658-197308000-00005

38. *Love L, Bush IM.* Early demonstration of renal collateral arterial suppl. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.

1968;104(2):296-301. DOI: 10.2214/ajr.104.2.296

39. *Hietala SO, Kunz R.* Collateral circulation in stenosis or occlusion of the renal artery. Cardiovasc Radiol. 1979;2(4):249-55. DOI: 10.1007/BF02552071

40. *Hessel SJ, Gerson DE, Bass A et al.* Renal collateral blood supply after acute unilateral renal artery occlusion. Invest Radiol. 1975; 10(5):490-9. DOI: 10.1097/00004424-197509000-00005

41. *Takahashi M, Abrams HL, Palmer JM, Obrez I.* Collateral arterial development and renal function in experimental renal hypertension: preliminary observations. Invest Radiol. 1968;3(2):108-119. DOI: 10.1097/00004424-196803000-00009

42. *Abrams HL.* Caldwell Lecture. The collateral circulation: response to ischemia. AJR Am J Roentgenol. 1983;140(6):1051-63. DOI: 10.2214/ajr.140.6.1051

43. *Otrock ZK, Mahfouz RA, Makarem JA, Shamseddine AI.* Understanding the biology of angiogenesis: review of the most important molecular mechanisms. Blood Cells Mol Dis. 2007;39(2):212-220. DOI: 10.1016/j.bcmd.2007.04.001

44. *Yune HY, Klatte EC.* Collateral circulation to an ischemic kidney. Radiology. 1976 Jun;119(3):539-46. DOI: 10.1148/119.3.539.

45. *Meola M, Samoni S, Petrucci I, Ronco C.* Clinical Scenarios in Acute Kidney Injury-Parenchymal Acute Kidney Injury – Vascular Diseases. Contrib Nephrol. 2016;188:48-63. DOI: 10.1159/000445467

46. *Hirano M, Ohta T, Nakata N et al.* A case of reocclusion of the renal artery diagnosed by the color Doppler method with evaluation of blood flow direction in the collateral circulation of the kidney in addition to the non-detectable blood signal in the renal artery. J Med Ultrason. 2014;41(4):525-9. DOI: 10.1007/s10396-014-0537-9.

47. *Bertolotto M, Quaia E, Galli G et al.* Color Doppler sonographic appearance of renal perforating vessels in subjects with normal and impaired renal function. J Clin Ultrasound. 2000;28(6):267-76. DOI: 10.1002/1097-0096(200007/08)28:6<267::aid-jcu1>3.0.co;2-p

48. *Белавина НИ, Ларионова СН, Ветшева НН и соавт.* Ультразвуковое исследование с контрастным усилением почечного трансплантата с острым отторжением: клиническое наблюдение и обзор литературы. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2025;31(3):27-45. [*Belavina NI, Larionova SN, Vetsheva NN et al.* Contrast-enhanced ultrasound of kidney allograft in patient with acute rejection. Case report and literature review. Ultrasound & Functional Diagnostics. 2025;31(3):27-45. DOI: 10.24835/1607-0771-322] (In Russian)

49. *Daouk AA, Crummy AB, Schulman EY et al.* Renal vein thrombosis in canine kidney transplants. Ann Surg. 1972;175(1):35-40. DOI: 10.1097/00000658-197201000-00006.

50. *McArthur TA, Lockhart ME, Robbin ML.* High venous pressure in the main renal vein causing development of peritransplant venous collaterals in renal transplant patients: a rare finding. J Ultrasound Med. 2011;30(12):1731-1737. DOI: 10.7863/jum.2011.30.12.1731

51. *Fananapazir G, Moshiri A, Corwin MT, Troppmann C.* Venous Neovascularization in a Recipient of a Pediatric Kidney Transplant. J Vasc Interv Radiol. 2017;28(4):623-625. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.08.016

52. *Shimizu T, Omoto K, Inui M et al.* Clinicopathological Analyses of Chronic Renal Allograft Arteriopathy after Kidney Transplantation. Nephron. 2023;147 Suppl 1:22-27. DOI: 10.1159/000531177

53. *Abrahimi P, Liu R, Pober JS.* Blood Vessels in Allotransplantation. Am J Transplant. 2015 Jul;15(7):1748-54. DOI: 10.1111/ajt.13242

54. *Matsumoto N, Kobayashi A, Yamamoto I et al.* Kidney Transplant Graftectomy by Severe Mixed-Type Rejection with Acute and Chronic Active Vascular Lesions at Entire Levels of the Renal Vasculature. Nephron. 2020;144 Suppl 1:59-64. DOI: 10.1159/000512144.

55. *Atar E, Belenky A, Neuman-Levin M et al.* Nonfunctioning renal allograft embolization as an alternative to graft nephrectomy: report on seven years' experience. Cardiovasc Intervent Radiol. 2003;26(1):37-39. DOI: 10.1007/s00270-002-1976-z

56. *Panarese A, D'Anselmi F, De Leonardis M et al.* Embolization of the renal artery before graft nephrectomy: a comparing study to evaluate the possible benefits. Updates Surg. 2021;73(6):2375-2380. DOI: 10.1007/s13304-021-01018-2

57. *Ахтямов РР, Ионин ВИ.* Нефротрансплантатэктомия с применением рентгенхирургических методов. Уральский медицинский журнал. 2024;23(2):65-75. [*Akhtyamov RR, Ionin VP.* Nephrotransplantectomy Using Radiosurgical Techniques. Ural Medical Journal. 2024;23(2):65-75. DOI: 10.52420/umj.23.2.65. EDN: NRTGRT] (In Russian)

58. *Takase HM, Contti MM, Nga HS et al.* Nephrectomy Versus Embolization of Non-Functioning Renal Graft: A Systematic Review with a Proportional Meta-Analysis. Ann Transplant. 2018;23:207-217. DOI: 10.12659/AOT.907700

59. *Garcia-Padilla PK, Afanador D, Gonzalez CG et al.* Renal Graft Embolization as a Treatment for Graft Intolerance Syndrome. Transplant Proc. 2020;52(4):1187-1191. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.01.051

Дата получения статьи: 25.01.2026
Дата принятия к печати: 08.04.2026
Submitted: 25.01.2026
Accepted: 08.04.2026

ТЕЗИСЫ XXI ОБЩЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ РДО (ОБЪЕДИНЕНИЕ МОЛОДЫХ НЕФРОЛОГОВ РОССИИ И НОВЫХ НЕЗАВИСИМЫХ ГОСУДАРСТВ)

ABSTRACTS OF THE XXI ALL-RUSSIAN CONFERENCE OF THE RUSSIAN DIALYSIS SOCIETY (ASSOCIATION OF YOUNG NEPHROLOGISTS OF RUSSIA AND THE NEW INDEPENDENT STATES)

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-280-281

Вторичный синдром Фанкони, как позднее осложнение терапии опухоли вильмса: клинический случай

Т.А. Алексеева[1] (tatyana_a_alexseeva@mail.ru), М.Е. Аксенова[2], Н.М. Зайкова[1,2]

[1] ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

[2] Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Secondary Fanconi syndrome as a late complication of wilms tumor therapy: a clinical case

T.A. Alekseeva[1] (tatyana_a_alexseeva@mail.ru), M.E. Aksenova[2], N.M. Zaikova[1,2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[2] Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. Нефробластома или опухоль Вильмса – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных эмбриональных опухолей у детей. Распространенность опухоли Вильмса 0,7-0,8 до 1 на 100 000 населения детского возраста. Несмотря на использование риск-адаптированных протоколов ведения детей с нефробластомой, отмечается значительный уровень поздних осложнений. Согласно данным литературы у 10-35% детей отмечается развитие артериальной гипертензии, 15-30% снижение фильтрационной функции почек, 3-30% вторичный синдром Фанкони, 10-20% электролитные нарушения, 5-15% уропатии и 3-10% нейрогенная дисфункция мочевого пузыря через 1-10 лет после лечения злокачественного заболевания почек (нефробластомы). Педиатру и нефрологу важно помнить, что «нефротический статус» пациентов, перенесших противоопухолевое лечение, может меняться в динамике.

Цель работы. Представить клиническое наблюдение позднего осложнения терапии нефробластомы в виде вторичного синдрома Фанкони у ребенка.

Материалы и методы исследования. Обобщены анамнестические, клинико-лабораторные данные пациента.

Полученные результаты. Мальчик 17 лет обследован в связи с глюкозурией, непостоянной гипофосфатемией на фоне повышения экскреции фосфора с мочой, а также повышением ЩФ крови с признаками остеопороза после перенесенной полихимиотерапии. В возрасте 5 месяцев жизни у ребенка была диагностирована нефробластома левой почки, стадия T2N0M0, в 1 год была проведена нефроуретерэктомия слева с удалением околопочечной клетчатки (опухоль 10×82×83 мм), выявлены метастазы в легком 0.3-2.3 см, проведены курсы полихимиотерапии по протоколу SIOP-2001 с последующим курсом лучевой терапии (СОД 16 Гр). В 2 года впервые выявлена протеинурия до 0.6 г/сут, глюкозурия до 10.6 ммоль/л. В 9 лет креатинин крови – 94 мкмоль/л, рСКФ 94 мл/мин/1,73 м^2, протеинурия до 0.4 г/сут, глюкозурия до 3.9 ммоль/л, фосфатурия до 45 ммоль/сут, кальциурия до 7 ммоль/сут, повышение уровня бета-2-микроглобулина в моче до 11015.2 мкг/сут, экстраренальных проявлений нет.

На момент обследования физическое развитие ребенка соответствовало возрасту: рост 182 см (perc. 75-90), масса 69 кг (perc. 50-75), АД 122/68 мм. рт.ст., в крови глюкоза – 4.5 (норма 3.3-5.6 ммоль/л), креатинин 131 мкмоль/л (рСКФ по CKiD U25 59.7 мл/мин/1,73 м^2), мочевина – 6.4 ммоль/л (норма 1.4-7.2 ммоль/л), альбумин – 43 г/л (норма 35-52 г/л), калий – 4.4 ммоль/л (норма 3.7-5.12 ммоль/л), фосфор неорганический – 0.98 ммоль/л (норма 0.81-1.62 ммоль/л), ЩФ – 105 МЕ/л (норма 52-171 МЕ/л), в моче – глюкоза 10.792 ммоль/сут (норма 0-2.77 ммоль/сут), белок 0.273 г/сут (норма 0-0.1 г/сут), бета-2-микроглобулин – 10213.6 мкг/сут (норма 0-100 мкг/сут), кальций – 0.74 ммоль/сут (норма 1.5-4 ммоль/сут), калий – 33.4 ммоль/л (норма 25-125 ммоль/л), фосфор – 21.41 ммоль/л, TmP/GFR – 0.84 ммоль/л, TRP – 85%. При УЗИ отмечалась викарная гипертрофия единственной правой почки, правосторонний нефроптоз, диффузные изменения паренхимы почки. Установлен диагноз: Тубулопатия с дисфункцией проксимальных канальцев (глюкозурия, протеинурия). ХБП – IIIA стадии. В связи с выявленной протеинурией назначена терапия ингибиторами АПФ, рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования.

Заключение. Таким образом, представлено клиническое наблюдение позднего осложнения терапии нефробластомы в виде вторичного синдрома Фанкони в педиатрической практике. Это случай подчеркивает необходимость длительного и систематического наблюдения за пациентами, перенесшими опухоль Вильмса, с обязательным контролем функции почки. Особое внимание следует уделять раннему выявлению признаков тубулярной дисфункции, поскольку своевременная диагностика и коррекция позволяют замедлить прогрессирование хронической болезни почек, тем самым улучшив качество жизни пациентов.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-281-282

Генетические особенности взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом в Свердловской области

Т.В. Блинова[1] (tanikonova@yandex.ru), Д.В. Блинов[2] (d.v.blinov@urfu.ru), А.Г. Столяр[1] (ambr375@mail.ru)

[1] ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург, Россия

[2] Уральский Федеральный Университет, г. Екатеринбург, Россия

Genetic features of adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in the Sverdlovsk region

T.V. Blinova[1] (tanikonova@yandex.ru), D.V. Blinov[2] (d.v.blinov@urfu.ru), A.G. Stolyar[1] (ambr375@mail.ru)

[1] 1 Regional Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

[2] Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia

Актуальность проблемы. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) это орфанное жизнеугрожающее заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА), обусловленное патологией системы комплемента, которая в большинстве случаев связана с генетическими нарушениями в данной системе. К настоящему времени описано большое количество различных вариантов мутаций генов системы комплемента, ассоциированных с развитием аГУС.

Цель исследования. Изучить генетический профиль системы комплемента у взрослых пациентов с аГУС, наблюдающихся в Свердловской области.

Материалы и методы. В исследование включено 35 пациентов с аГУС: 14 мужчин (40%) и 21 женщины (60%), наблюдавшихся в нефрологическом отделении ГАУЗ СО «СОКБ №1» с 2012 по 2025 год. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза – 36 лет. Из них – находящихся на гемодиализе 12 пациентов (34%). Пациенток с акушерским аГУС – 13 (37%). Число пациентов, у которых был проведен молекулярно-генетический анализ (поиск мутаций в клинически значимой части генома человека − экзоме) – 30 (86%). Анализ производился методом секвенирования лабораторией ООО "Генотек". Проанализированы гены CD46, CFB, CFH, CFHR1-5, CFI, DGKE, PIGA, THBD, C3, ADAMTS13, SERPINE1, MTHFR, ITGA2, FGB, F13A1, F7, F5, F2, ITGB3, MMACHC, INF2, VTN.

Результаты. Генетические мутации, ассоциированные с развитием аГУС, выявлены у 16 из 30 обследованных пациентов (53,3%), из них пациенток с акушерским аГУС – 5 (31,3%).

У 9 пациентов выявлено по 1 мутации (56%), у 5 – по 2 (31%) и у 2 – 3 мутации (13%).

Выявленные мутации представлены в таблице 1.

При сравнении кривых общей и почечной выживаемости пациентов с генетическими мутациями и без них статически значимых различий обнаружено не было.

Выводы. По нашим данным распространенность генетических мутаций среди пациентов с аГУС составила 53,3%.

На сегодняшний день, учитывая то, что численность пациентов с аГУС при исследовании влияния генетических мутаций системы комплемента мала, делать окончательные выводы о их значении не представляется возможным. Необходимы дальнейшие исследования.

Таблица 1. Генетические мутации, ассоциированные с аГУС

Ген	Число мутаций	Классификация мутаций по ACMG
CFH	4	Вероятно патогенная
CFHR 1	6	Вероятно патогенная
CFHR 3	7	Вероятно патогенная
CFHR 5	1	Неясное клиническое значение
CFI	1	Вероятно патогенная
CD46 (MCP)	3	Вероятно патогенная
C3	1	Неясное клиническое значение
ADAMTS-13	2	Вероятно патогенная

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-282-283

Особенности пересадки почки реципиентам с печеночным трансплантатом: серия случаев

А.Н. Горбач[1] (rainy.season@yandex.ru), А.В. Терентьев[1,2], М.А.Х. Хусаинов[1]

[1] ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», Волгоградская область, г. Волжский, Россия

[2] Кафедра урологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград, Россия

Features of kidney transplantation in recipients with a liver transplantation: a series of cases

A.N. Gorbach[1] (rainy.season@yandex.ru), A.V. Terentyev[1,2], M.A.Kh. Khusainov[1]

[1] Volgograd Regional Uronephrology Center, Volgograd Region, Volzhsky, Russia

[2] Department of Urology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Цель исследования. Нарушение функции почек часто является сопутствующим состоянием по отношению к терминальной недостаточности печени. В связи с чем возникает вопрос о тактике выполнении трансплантации почки такой когорте пациентов. Необходимо учитывать как срочность оказания помощи пациенту с полиорганной недостаточностью, так и эффективность использования донорских почек с наилучшим потенциалом долгосрочного функционирования. Для решения этой проблемы применяются 2 основные стратегии: одновременная трансплантация печени и почки (СТПП) и последовательная трансплантация почки после печени (ТППП). *Цель:* представить наблюдение 2-х родственных трансплантаций почки, выполненных в нашей клинике, пациентам с хронической болезнью почек 5-й стадии после ранее выполненной пересадки печени.

Материалы и методы. В качестве объектов наблюдения выступили пациент М. 32 года с ранее выполненной пересадкой левой доли печени от родственного донора и пациент Д. 43 года с ранее выполненной трансплантацией левого латерального сектора печени от живого неродственного донора.

Результаты. В 1 случае нефрэктомия была выполнена справа лапароскопическим ретроперитонеальным доступом, пересадка почки выполнена с использованием внутренней подвздошной артерии и наружной подвздошной вены. Мочеточниково-пузырный анастомоз сформирован по методу Барри. Функция трансплантата немедленная. В качестве иммуносупрессии на старте: циклоспорин 300 мг/сут, микофеноловая кислота 1440 мг/сут и метипред 0,5 мг/кг с последующим снижением в течение первого месяца до 8 мг/сутки. В ближай-

шем послеоперационном периоде уровень общ. билирубина составлял 14-16 мкмоль/л, АСТ – 45-70 Е/л, АЛТ – 80-150 Е/л. Пациент выписан на 33 сутки с креатинином плазмы 85 мкмоль/л, мочевины – 7,5 ммоль/л. Через 6 месяцев после пересадки почки креатинин плазмы – 60 мкмоль/л, мочевина – 6,5 ммоль/л, общ. билирубин и трансаминазы в пределах нормальных значений. Концентрация циклоспорина – 100-120 нг/мл. Признаков репликации ДНК вируса не выявлено.

Во 2 наблюдении выполнена донорская нефрэктомия слева ретроперитонеальным лапароскопическим доступом. Пересадка почки в правую подвздошную область аналогично с использованием внутренней подвздошной артерии и наружной подвздошной вены. Функция трансплантата немедленная. Иммуносупрессия включала эверолимус в дозе 5 мг/сут, метилпреднизолон 30 мг с прогрессивным снижением дозы в течение месяца до 8 мг/сутки и такролимус, начиная с 0,2 мг/кг/сутки с последующей коррекцией дозы по концентрации). Пациент выписан на 32-е сутки с креатинином плазмы 95 мкмоль/л, мочевиной – 11 ммоль/л. Противовирусная терапия тенофавиром продолжена. Через полгода после пересадки почки функция трансплантата стабильная, креатинин плазмы 110 мкмоль/л, мочевина 8 мкмоль/л, общий билирубин 14-20 мкмоль/л, АСТ и АЛТ – 15-20 Е/л. ДНК вируса гепатита В крови не определяется.

Заключение. Пересадка почки после трансплантации печени представляется относительно благоприятной стратегией, позволяющей своевременно выполнить ее реципиентам печени, у которых не восстановилась функция почек, и тем, пациентам, у которых развилась почечная недостаточность после первой трансплантации. Наши клинические случаи подтверждают, что при индивидуальном подходе к иммуносупрессии ТППП позволяет достичь хороших, по крайней мере, краткосрочных и среднесрочных результатов.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-283-284

Факторы, ассоциированные с достижением почечного ответа у пациентов с волчаночным нефритом: одноцентровое ретроспективное когортное исследование

К.А. Горчакова[1] (karina.gumashian@yandex.ru), К.В. Капустина[3], В.А. Пугач[1], Е.С. Столяревич[2], Н.М. Буланов[1]

[1] ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[2] ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

[3] ГБУЗ ПК «Пермская Краевая Клиническая Больница», г. Пермь, Россия

Factors associated with achieving renal response in patients with lupus nephritis: a single-center retrospective cohort study

K.A. Gorchakova[1] (karina.gumashian@yandex.ru), K.V. Kapustina[3], V.A. Pugach[1], E.S. Stolyarevich[2], N.M. Bulanov[1]

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[2] Moscow Clinical Scientific and Research Center, City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

[3] Perm Regional Clinical Hospital of the Perm Krai Ministry of Health, Perm, Russia

Актуальность. Волчаночный нефрит (ВН) является одним из наиболее распространённых (~60%) и прогностически значимых висцеральных проявлений системной красной волчанки (СКВ). ВН приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) примерно у 10-30% пациентов, что ассоциировано с высоким риском преждевременной смертности.

Значительная доля больных не достигает полной почечной ремиссии. Анализ факторов, влияющих на эффективность терапии в условиях реальной клинической практики, имеет важное значение для оптимизации лечения.

Цель исследования. Охарактеризовать клинико-лабораторные и морфологические особенности пациентов с волчаночным нефритом (ВН) и опре-

делить факторы, ассоциированные с достижением почечного ответа через 12 месяцев терапии.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включали взрослых пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и морфологически подтверждённым ВН, классифицированным в соответствии с критериями ISN/RPS. Почечный ответ оценивали согласно рекомендациям KDIGO (2024). Для анализа факторов, ассоциированных с уровнем почечного ответа (отсутствие, частичный, полный) через 12 месяцев, применяли порядковую логистическую регрессию.

Результаты. Для анализа почечного ответа через 12 месяцев терапии включены 54 пациента с морфологически подтверждённым ВН и достаточным периодом наблюдения после биопсии. Среди них преобладали женщины (85%). Медиана возраста манифестации поражения почек составила 29 [22-39] лет. Пролиферативные классы ВН(III/IV±V) выявлены у 72%. Медиана исходной протеинурии составила 3,4 (1,6-4,0) г/сут. Полный почечный ответ через 6 месяцев достигнут у 38% пациентов, через 12 месяцев – у 48%. Частичный или первичный эффективный ответ через год отмечен ещё у 30% больных, у 22% ответ отсутствовал. Схемы лечения на основе микофенолата мофетила продемонстрировали лучшие показатели достижения полного почечного ответа (ОШ 3,08; 95% ДИ 1,10-8,96; p=0,03). Приём гидроксихлорохина был ассоциирован с более высокой вероятностью достижения ответа (ОШ 3,60; 95% ДИ 1,08-12,70; p=0,04). В многофакторной модели независимым фактором, ассоциированным с достижением лучшего уровня почечного ответа являлось сочетание III+V классов ВН (ОШ 16,69; 95% ДИ 2,17-381,19; p=0,02), а исходно низкая рСКФ (<30 мл/мин/1,73 м^2) ассоциировалось с меньшей вероятностью ответа (ОШ 0,09; 95% ДИ 0,01-0,42; p<0,01).

Заключение. Частота достижения полного почечного ответа через 12 месяцев лечения у пациентов с волчаночным нефритом в целом остается неудовлетворительной. Независимыми факторами, ассоциированными с вероятностью достижения более высокого уровня почечного ответа, являлись морфологический вариант ВН (сочетание III+V классов) и исходное состояние функции почек. Выраженное снижение рСКФ (<30 мл/мин/1,73 м^2) на момент начала терапии достоверно ухудшало вероятность благоприятного исхода, что подчёркивает необходимость ранней диагностики и своевременного начала активного лечения. Применение современных схем лечения, с использованием ММФ и гидроксихлорохина, ассоциировано с достижением более полного ответа на лечение.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-284-285

Клинический случай: медикаментозная двухстороняя нефрэктомия у пациента с осложненным хроническим гломерулонефритом со стероидорезистентным нефротическим синдромом

А.Н. Загребельникова[3] (zagrebelnikova.a@mail.ru), В.Н. Шелепова[3], Т.А. Гаркуша[1,3], М.А. Фирсов[2,3]

[1] КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», Красноярск, Россия

[2] КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

[3] ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Clinical case: medical bilateral nephrectomy in a patient with complicated chronic glomerulonephritis with steroid-resistant nephrotic syndrome

A.N. Zagrebelnikova[3] (zagrebelnikova.a@mail.ru), V.N. Shelepova[3], T.A. Garkusha[1,3], M.A. Firsov[2,3]

[1] Krasnoyarsk Regional Pathological Anatomy Bureau, Krasnoyarsk, Russia

[2] Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

[3] V.F. Voyno-Yasenetsky Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

Актуальность. Терапия болезни минимальных изменений основана на иммуносупрессии системными глюкокортикостероидами (сГКС) или цитостатиками. Однако у части пациентов к имеется резистентность к стероидам. В тяжелых случаях может быть показано проведение нефрэктомии, однако осложнения нефротического синдрома могут являться противопоказаниями к наркозу, что актуализирует поиск малоинвазивных хирургических методик.

Цель. Продемонстрировать эффективность рентгенэндоваскулярной окклюзии (РЭО) почечных артерий как возможного малоинвазивного метода нефрэктомии у пациентов со стероид-резистентным нефротическим синдромом.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ истории болезни пациента с интерпретацией результатов проведенных диагностических исследований.

Результаты. Пациент С., 19 лет, поступил в больницу г. Красноярск 30.03.25 с отеками, одышкой, прибавкой веса 15 кг., развившимися через 2 недели после перенесенной ОРВИ. С учетом результатов нефробиопсии, лабораторных исследований и клинической картины была диагностирована болезнь минимальных изменений (БМИ). 07.04.25 была начата терапия преднизолоном, пульс-терапия метилпреднизолоном (трижды), 22.04.25 пульс-терапия циклофосфаном. Также проводились инфузии альбумина, свежезамороженной плазмы. На фоне проводимой терапии положительной динамики не было, 25.04.25 пациент был переведен на метипред. 29.04.2025 инструментально подтвердилась правосторонняя нижнедолевая пневмония, плеврит двухсторонний. Была подключена антибактериальная терапия (АБТ). Наблюдалось нарастание азотемических показателей, начат гемодиализ. 30.04.25 в связи с неэффективностью терапии пациент переведен в краевой нефрологический центр. Проводилась попытка терапии Циклоспорином, но в связи с развитием флегмонозного аппендицита препарат был отменен. В условиях гнойной хирургии проведена аппендэктомия, санация брюшной полости. Состояние пациента было тяжелое, что обусловлено полинейропатией (ПНП), наблюдались эпизоды эпиприступов, вторичный иммунодефицит. Проводились неоднократные курсы иммуноглобулина. У пациента наблюдались также ПНП с ограничением функции ходьбы и самообслуживания. 03.09.25 проведён консилиум. Учитывая противопоказания к наркозу, тяжелое состояние пациента, риск развития геморрагических и инфекционно-воспалительных осложнений, невозможность применения анти В-клеточной терапии (Ритуксимаба), принято решение о проведении РЭО почечных артерий. 09.09.25 была проведена операция. В послеоперационном периоде имела место массивная гематома поясничной области, выраженный болевой синдром, однократно лихорадка, рост воспалительной активности, проводилась коррекция АБТ.

На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика: нормотермия, отсутствие признаков дыхательной недостаточности, увеличение междиализных промежутков, отсутствие прогрессирования сердечной недостаточности, стабильное АД, пульс в пределах референсных значений, отеки сохранялись в области стоп, междиализная прибавка веса 2-3 кг. Для дальнейшего наблюдения и продолжения заместительной почечной терапии пациент был переведён в стационар по месту жительства.

06.02.26 проводилась повторная госпитализация. При осмотре состояние пациента ближе к удовлетворительному. Ведущие синдромы: ПНП с ограничением функции ходьбы и самообслуживания, почечная дисфункция, анурия, анемия легкой степени тяжести.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует целесообразность проведения РЭО артерий почек у больных со стероидрезистентным нефротическим синдромом, осложненным состояниями, исключающими классические варианты нефрэктомии. В долгосрочной перспективе процедура создает благоприятные условия для подготовки пациента к последующей трансплантации почки.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-285-286

Ig-G ассоциированные заболевания (IgG4-RD) с поражением почек: клинический случай

Г.А. Илес[1] (Gaziza060201@gmail.com), Е.В. Капинос[2], И.В. Бачева[1]

[1] НАО «МУК», Минздрава Казахстана, г. Караганда, Казахстан

[2] КГП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области, г. Караганда, Казахстан

IgG-associated diseases (IgG4-RD) with kidney involvement: a clinical case

G.A. Iles[1] (Gaziza060201@gmail.com), E.V. Kapinos[2], I.V. Bacheva[1]

[1] Non-profit Joint Stock Company "Medical University of Karaganda", Ministry of Health of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan

[2] Municipal State Enterprise "Regional Clinical Hospital" of the Health Department of the Karaganda Region, Karaganda, Kazakhstan

Актуальность проблемы. IgG4-ассоциированные заболевания (IgG4-RD) представляют собой редкую, системную иммуновоспалительную патологию, характеризующуюся инфильтрацией тканей IgG4-плазматическими клетками с развитием фиброза и опухолеподобных образований. Особую клиническую значимость данная патология приобретает при поражении почек и забрюшинного пространства, так как может имитировать злокачественные новообразования, что затрудняет диагностику и приводит к задержке своевременного лечения.

Цель. Продемонстрировать клинический случай IgG4-ассоциированного заболевания с поражением забрюшинного пространства и почек, имитирующего опухолевый процесс, а также оценить эффективность своевременно начатой глюкокортикостероидной терапии в улучшении функции почек и общего состояния пациента.

Клиническое наблюдение. Пациент, 71 года, в феврале 2025г госпитализирована по поводу артериальной гипертензией (головные боли, головокружение, мах повышение АД до 190/110 мм рт.ст.), астеническим (общая слабость, утомляемость, снижение аппетита, похудание) и интоксикационным синдромами (повышение температуры тела 38 °С). 2024 года после простатэктомии (доброкачественная гиперплазия предстательной железы) появились жалобы на частые посещения туалета. Началась слабость, потеря аппетита и потеря веса. При обследовании выявлено повышение азотистых оснований (креатинин – 392 мкмоль/л, мочевина – 30 ммоль/л, СКФ – 13,3 мл/мин/1,73 м^2). Проведено КТ ОБП без контрастирования: массивное патологическое образование, муфтообразно окутывающее инфраренальный отдел аорты. Признаки уменьшения правой почки, вторичное сморщивание. Рекомендован КТ ОБП с контрастом. Однако в виду наличие ХБП С5, решено воздержаться. По данным ПЭТ/КТ от 07.03.2026 г.: картина опухолевого конгломерата забрюшинного пространства (на уровне инфраренального отдела брюшной аорты) с повышенной метаболической активностью (дифференцировать с болезнью Ормонда, вторичным бластным поражением, поражением лимфатических узлов, при лимфопролиферативных заболеваниях, васкулитами). Повышенного уровня накопления 18-FDG в лимфатических узлах средостения больше соответствует вторичному поражению. ПЭТ/КТ признаки участка повышенного накопления 18-FDG в стенах антрального отдела желудка и в проекции тонкой кишки. Рекомендовано дообследование, КТ брюшного сегмента с контрастированием, морфологическая верификация. В самостоятельном порядке обследовался в Турецкой клинике по поводу почечной недостаточности. Учитывая лимфаденопатию, проведена биопсия медиастенального лимфоузла. Верифицирована IgG-4ассоциированное заболевания, IgG4-RD на основании гистологического исследования медиастенального лимфоузла от 07.03.2025 г.: реактивный лимфатический узел с фолликулярной и парафолликулярной гиперплазией, характеризуется политипических клеток >100/одно поле зрения микроскопа с высоким увеличением. Соотношение IgG4/IgG составляет примерно 50%. Консультирован онкогематологом: рекомендовано терапия метилпреднизолоном 1 мг/кг/сут с постепенным снижением. Проведена Пульс терапия с преднизолоном 500 мг в/в №3, с 16.05.2026 г. 32 мг №10, с 27.05 – 60 мг, далее 40 мг. С 03.06 – 30 мг по настоящее время. В динамике отмечается снижение азотистых шлаков в крови (креатинин – 189 мкмоль/л мочевина – 10 ммоль/л), СКФ повысился до 30 мл/мин/1,73 м^2.

Заключение. Представленный клинический случай иллюстрирует сложность диагностики IgG4-ассоциированного заболевания, которое на ранних этапах может маскироваться под онкологическую патологию вследствие формирования опухолеподобных инфильтратов и лимфоаденопатии.

Проведение морфологической верификации (биопсия лимфатического узла) позволило установить правильный диагноз и избежать необоснованного онкологического лечения. Назначение системной глюкокортикостероидной терапии привело к значительному клинико-лабораторному улучшению: снижению уровня креатинина и мочевины, а также увеличению скорости клубочковой фильтрации, что свидетельствует о частичной обратимости почечного поражения при IgG4-RD.

Таким образом, данный случай подчеркивает необходимость включения IgG4-ассоциированных заболеваний в дифференциально-диагностический поиск при наличии ретроперитонеальных образований и необъяснимого снижения функции почек, особенно у пациентов пожилого возраста. Ранняя диагностика и своевременное начало терапии являются ключевыми факторами благоприятного прогноза.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-287-288

Клинический случай семейного нефронофтиза 1 типа у мальчиков

А.А. Исаченко (dekunovaanas@mail.ru), А.В. Порубель, В.М. Негода, В.Е. Пудеян

ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

A family case of nephronophthisis type 1 in boys

A.A. Isachenko (dekunovaanas@mail.ru), A.V. Porubel, V.M. Negoda, V.E. Pudeyan

1 State Budget Institution Rostov Region «Regional Children's Clinical Hospital», Rostov-on-Don, Russia

Актуальность. Нефронофтиз – редкое аутосомно-рецессивное заболевание почек, одна из частых наследственных причин, приводящих к терминальной стадии хронической болезни почек у детей и подростков.

В основе этиологии заболевания лежит цилиопатия, что обусловливает возможное полиорганное поражение с вовлечением центральной нервной системы, органа зрения, печени. Пациентам необходим мониторинг функции почек и печени, офтальмологические осмотры.

Для нефронофтиза гистологически характерны кисты, преимущественно в кортико-медуллярном слое, тубулоинтерстициальный фиброз и атрофия канальцев.

Молекулярно-генетическое исследование считается «золотым стандартом» диагностики нефронофтиза.

Цель. Представить клиническое описание случая нефронофтиза у двух братьев.

Полученные результаты. Мальчик А., 13 лет, госпитализирован в ОРИТ с жалобами на слабость, рвоту, мышечные спазмы и судороги. При обследовании выявлена анемия (эритроциты $2{,}95\times10^{12}$, Нв – 85 г/л), в биохимическом анализе крови повышение уровней мочевины до 100,4 ммоль/л, креатинина до 1318 мкмоль/л, рСКФ 13,8 мл/мин/1,73 м^2. В анализе мочи протеинурия до 2 г/л, эритроциты 3 кл/мкл. По жизненным показаниям проводилась ЗПТ методом гемодиализа. После стабилизации состояния пациент переведен в нефрологическое отделение.

При дальнейшем обследовании: сохранялась анемия (эритроциты $2{,}79\times10^{12}$, Hb – 84 г/л), гиперазотемия (мочевина 33,1 ммоль/л, креатинин 567 мкмоль/л), гипокальциемия 0,92 ммоль/л, выявлено повышение паратгормона до 1109 пг/мл, снижение эритропоэтина до 2,72 МЕ/л, что свидетельствовало в пользу хронической болезни почек. В общем анализе мочи эритроцитурия до 15,4 кл/мкл, лейкоцитурия до 5,7 кл/мкл, протеинурия до 0,5 г/л, удельный вес 1010. В анализе суточной мочи белок 1 г/сут., альбумин 59 мг/сут. Бета-2-микроглобулин в моче 15143 нг/мл, что говорит о повреждении канальцевого аппарата. По данным УЗИ размеры почек в норме, КМД не прослеживается, кровоток обеднен.

С учетом неясного генеза ХБП 5Д стадии проведена пункционная нефробиопсия: фокальный глобальный гломерулярный склероз/гиалиноз (3/5), интерстициальный фиброз и атрофия канальцев на всем протяжении. Картина гломеруло-нефросклероза, соответствующая поздней стадии повреждения почек.

Также было рекомендовано обследование родителей и сибса. При обследовании младшего брата 9-ти лет, не имевшего жалоб, выявлена гиперазотемия – мочевина 15 ммоль/л, креатинин 195 мкмоль/л, рСКФ 34,8 мл/мин/1,73 м^2 Общий анализ мочи в норме, удельный вес 1008. Анализ крови на паратгормон – 157 пг/мл.

При УЗИ – размеры почек в норме, снижение КМД, кровоток в медуллярном слое с обеих сторон.

С учетом семейного анамнеза, дети консультированы генетиком, рекомендовано исследование на болезнь Фабри (получен отрицательный результат) и на наследственные заболевания почек.

Младшему брату проведена пункционная нефробиопсия: выраженный фиброз интерстиция, атрофия канальцев на всем протяжении, тубулопатия неясного генеза (картина нефросклероза, соответствующая поздней стадии повреждения почек).

Также проведено МРТ органов забрюшинного пространства, выявлена выраженная дольчатость почек. При исследовании старшего сибса по данным МРТ обнаружены признаки снижения кортико-медуллярной дифференцировки.

У мальчика А. при молекулярно-генетическом исследовании выявлена микроделеция на длинном плече хромосомы 2 длиной 158454 нуклеотида – seq[GRCh38]del(2)(q13)chr2:g.(110091788_110095232)_(110229067_110250241)del. Варианты в гене NPHP1 в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с «ювенильным нефронофтизом 1».

В настоящее время мальчик А. получает ЗПТ методом гемодиализа, внесен в реестр для трансплантации почки. Мальчик И. в стабильном состоянии, получает нефропротективную и симптоматическую терапию.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует семейное проявление нефронофтиза 1 типа, которое привело к терминальной почечной недостаточности у сибса в подростковом возрасте и к ХБП 4 ст. у сибса младшего возраста.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-288-289

Взаимосвязь индекса массы тела с показателями клинико-лабораторных биомаркеров определяющих функции почек у детей

А.А. Маркова (elinadzr@list.ru), А.Ю. Урлина, С.А. Махова, Е.В. Туш

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ

ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1» г. Нижнего Новгорода

Relationship between body mass index and clinical and laboratory biomarkers of renal function in children

A.A. Markova (elinadzr@lisr.ru), A.U. Urlina, S.A. Makhova, E.V. Tush

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

City Clinical Children's Hospital №1, Nizhny Novgorod

Актуальность проблемы. Избыточная масса тела и ожирение предрасполагают к развитию хронической болезни почек (https://kdigo.org/wp-content/uploads/2025/12/KDIGO-2025-Obesity-in-CKD-Conference-Report_Corrected-Proof.pdf). Зависимость между индексом массы тела (ИМТ) и функциональным состоянием почек у детей нуждается в тщательном изучении для своевременного прогнозирования рисков и предотвращения необратимых изменений в морфологии нефронов. Особый интерес представляет анализ влияния SDS-ИМТ на показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленные по креатинин и цистатит-С основанным формулам.

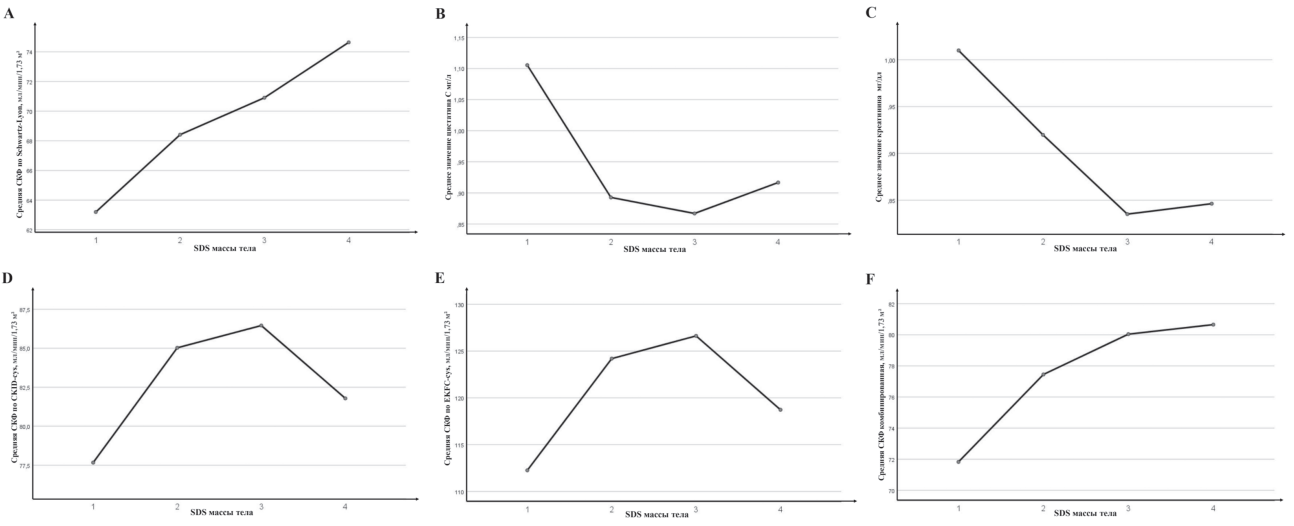


Рис. 1. Графики средних (медианных) значений основных показателей клубочковых функций

Цель работы. Оценить зависимость между SDS-ИМТ и основными лабораторными показателями функции почек (креатинин, цистатин С, гемоглобин), а также расчетными формулами СКФ (Schwartz-Lyon, CKID-cys, EKFC-cys) у детей.

Материалы и методы исследования. Было проведено клинико-лабораторное обследование 211 детей (мальчики 106, девочки 105, средний возраст 10,8 лет) на базе ДГКБ 1 г. Нижнего Новгорода. Выполнен статистический анализ лабораторных данных в зависимости от групп SDS-ИМТ (1 группа – z менее -1, 2 группа – z от -1 до +1, 3 группа – z от +1 до +2, 4 группа – z более +2). Для сравнения средних значений между группами использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для выявления характера зависимости показателей от увеличения SDS-ИМТ применялся анализ полиномиальных контрастов, оценивающий линейный тренд и отклонения от линейности.

Полученные результаты. Статистически значимых различий между группами SDS-ИМТ по данным ANOVA не выявлено для СКФ по формуле Schwartz-Lyon (p=0,252), уровня цистатина С (p=0,086), креатинина (p=0,222) и гемоглобина (p=0,119). Однако анализ полиномиальных контрастов показал наличие значимого линейного тренда увеличения расчетной СКФ по формуле Schwartz-Lyon (p=0,049) и уровня сывороточного креатинина (p=0,049) при увеличении SDS-ИМТ . Для цистатина С и гемоглобина выявлена пограничная тенденция к линейному изменению (p=0,067 и p=0,052 соответственно). Для формул СКФ на основе цистатина С (CKID-cys и EKFC-cys) статистически значимой зависимости от SDS-ИМТ не обнаружено (p>0,33). Отклонения от линейности для всех анализируемых показателей выявлено не было (p>0,19), что свидетельствует о линейном характере наблюдаемых тенденций. Результаты представлены на рисунке 1.

Заключение. Несмотря на отсутствие значимых различий при межгрупповом сравнении, выявленные линейные тренды свидетельствуют о наличии дозозависимого эффекта SDS-ИМТ на уровень креатинина и СКФ (Schwartz-Lyon). Показатели на основе цистатина С оказались более стабильными и не зависели от массы тела в данной выборке, что может указывать на их предпочтительность при оценке функции почек у детей с различным нутритивным статусом.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-289-290

Гиперволемия как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на программном гемодиализе

Ё.Э. Расулев (r.yorqin@mail.ru), Д.Д. Усарова (diyorausarova@gmail.com)

Ташкентский Государственный медицинский университет, Узбекистан

Hypervolemia as an Independent Predictor of Cardiovascular Complications in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis

Yo.E. Rasulev (r.yorqin@mail.ru), D.D. Usarova (diyorausarova@gmail.com)

Tashkent State Medical University, Uzbekistan

Актуальность исследования. Гиперволемия является одним из ведущих и потенциально модифицируемых факторов риска у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на программном гемодиализе. Хроническая перегрузка объемом инициирует каскад патофизиологических изменений, включая активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышение постнагрузки, ремоделирование миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности. Несмотря на регулярную ультрафильтрацию, у значительной части пациентов сохраняется положительный водный баланс, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. В этой связи оценка гиперволемии как независимого предиктора осложнений приобретает особую клиническую значимость.

Цель исследования. Оценить влияние гиперволемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и определить её прогностическую значимость у пациентов на программном гемодиализе.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 72 пациента с ХБП V стадии, получающие программный гемодиализ не менее 6 месяцев. Пациенты были стратифицированы на группы в зависимости от междиализной прибавки массы тела (МПМТ): <2,5% и ≥2,5% от «сухого веса».

Оценивались:

1. Клинические параметры: уровень артериального давления, наличие отеков, одышки, частота госпитализаций.
2. Кардиоваскулярные показатели: признаки сердечной недостаточности, толерантность к физической нагрузке.
3. Лабораторные маркеры: С-реактивный белок, альбумин, гемоглобин.
4. Диализные параметры: объем ультрафильтрации, адекватность диализа, корректность определения «сухого веса».

Проводился сравнительный анализ между группами, корреляционный анализ, а также многофакторная оценка факторов риска неблагоприятных исходов.

Результаты исследования. У пациентов с МПМТ ≥2,5% достоверно чаще выявлялись клинические признаки гиперволемии, включая периферические отеки, одышку и повышение артериального давления ($p<0,05$). В данной группе отмечалась более высокая частота госпитализаций и снижение толерантности к физической нагрузке.

Выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем МПМТ и выраженностью симптомов сердечной недостаточности ($r=0,42$; $p<0,05$). У пациентов с выраженной гиперволемией чаще регистрировались признаки перегрузки малого круга кровообращения. Многофакторный анализ показал, что гиперволемия (МПМТ ≥2,5%) является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (OR=1,9; 95% ДИ: 1,2-3,1), независимо от возраста, уровня гемоглобина и длительности диализной терапии.

Выводы. Гиперволемия у пациентов на программном гемодиализе является значимым независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Междиализная прибавка массы тела ≥2,5% может рассматриваться как простой и клинически значимый маркер неблагоприятного прогноза. Оптимизация контроля водного баланса, индивидуализация «сухого веса» и повышение приверженности пациентов к водно-солевым ограничениям являются ключевыми направлениями снижения риска осложнений. Учет гиперволемии как модифицируемого фактора должен стать обязательным компонентом персонализированного ведения пациентов, получающих гемодиализ.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-290-291

Опыт лечения острого гуморального отторжения почечного трансплантата: клинический случай

Д.Ю. Тутыне[1] (d.kumanyaeva@yandex.ru), А.Л. Румянцев[1], О.Л. Чугунова[1,2], Т.Р. Жилинская[3], Е.С. Столяревич[3,4]

[1] ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департаментаздравоохранения города Москвы», Москва, Россия

[2] ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[3] Московский клинический научно-исследовательский центр «Больница 52» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

[4] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Experience in treating acute humoral rejection of a renal transplant: a clinical case

D.U. Tutyne[1] (d.kumanyaeva@yandex.ru), A.L. Rumyancev[1], O.L. Chugunova[1,2], T.R. Zhilinskaya[3], E.S. Stolyarevich[3,4]

[1] N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[3] Moscow Clinical Research Center «Hospital 52», Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

[4] Federal state institution «Russian university of medicine», Chair of Nephrology, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. Трансплантация почки остается терапией выбора у детей с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). Подростки являются группой наивысшего риска из-за отсутствия приверженности к иммуносупрессивной терапии и особенностей гормонального фона. У подростков отторжение трансплантата реже купируется и чаще приводит к хронической дисфункции органа. Гуморальное отторжение, согласно проведённым исследованиям, приводит к потере почечного трансплантата у 50% пациентов в течение 2 лет, несмотря на проводимую терапию.

Цель работы. Продемонстрировать опыт успешного лечения острого тяжелого отторжения почечного трансплантата по смешанному типу (клеточное Banff 1a и гуморальное) у подростка с высоким уровнем донор-специфических антител (ДСА) и выраженной почечной дисфункцией, а также подтвердить эффективность выбранной иммуносупрессивной стратегии.

Материал и методы исследования. Помимо общепринятых методов оценки почечной функции, проводилось: иммунофенотипирование лимфоцитов, определение HLA-антител, определение в крови ДНК цитомегаловируса, полиомавируса и Эпштейн-Барр вируса методом ПЦР, биопсия почечного трансплантата.

Полученные результаты. Пациентка М., 15 лет с диагнозом: Хроническая болезнь почек 5 стадии. Синдром Барде-Бидля, состояние после аллогенной трупной трансплантации почки от 18.10.2017 г. Ребенок наблюдался в амбулаторном режиме нерегулярно, до 02.2023 функция трансплантата оставалась удовлетворительной (мочевина 4.9 ммоль/л, креатинин 90 мкмоль/л). В августе 2023 поступила в отделение нефрологии с жалобами на слабость, рост креатинина сыворотки до 650 мкмоль\л, мочевины до 37 ммоль/л. Донор-специфические антитела – HLA 2 класса max MFI 9000 (Immucor, Inc). По биопсии трансплантата от 08.2023 г. острое отторжение трансплантата по смешанному типу (Banff 1a и гуморальное). Проведено лечение пульсами метипреда (МП), плазмаферезом (ПФ) №3, ритуксимабом. Отмечена стабилизация функции трансплантата (креатинин 218 мкмоль/л, мочевина 13-16 ммоль/л).

В течение 2024 года получала базовую иммуносупрессию.

С декабря 2024 отмечен рост креатинина в динамике до 338 мкмоль/л и мочевины до 19 ммоль/л, без значимой протеинурии. Биопсия трансплантата в январе 2025: активное антитело-опосредованное отторжение трансплантата (микрососудистое воспаление, диффузная экспрессия C4d на перитубулярных каппилярах (ПТК) +++). Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (ИФТА) 2 степени. Титр антител к HLA антигенам 2 класса 130,65 max MFI 21741 (Immucor, Inc).

Проведен курс комбинированной терапии: селективная плазмоиммуносорбция (5 сеансов), пульс терапия метилпреднизолоном (МП) №3, введен ритуксимаб (Рт) (375 мг/м^2), продолжена базовая иммуносупрессия, высокодозный внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) 2 г/кг №6 ежемесячно, затем тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг х 1 раз в месяц №6. На фоне терапии в течение 14 месяцев отмечалось снижение креатинина в 2 раза – до 181 мкмоль/л и снижение HLA антител на 65% до max MFI 7607. Суточная протеинурия не нарастала. Контрольная биопсия трансплантата от 02.2026 года показала в динамике снижение выраженности экспрессии C4d (ПТК фокально +), при сохраняющейся картине микрососудистого воспаления. Распространенность ИФТА не превышала 25% паренхимы. На протяжении всего периода терапии не зарегистрировано тяжелых инфекционных осложнений, уровень лейкоцитов и нейтрофилов оставался в пределах безопасных значений.

Заключение. Продемонстрирован результат успешного лечения тяжелого отторжения трансплантата по смешанному типу (Banff 1a и гуморальное), возникшего в позднем послеоперационном периоде (5 лет 10 месяцев после трансплантации почки) на фоне погрешности приема иммуносупрессии. Заболевание дебютировало тяжёлым нарушением функции трансплантата (СКФ по CKiD U25: 11.7 mL/min/1.73 m^2 (Cr)).

Лечение отторжения (МП, ПФ, Рт и ВВИГ) привело к улучшению функции, однако через год отмечено очередное ухудшение (рост титра антител к HLA антигенам, снижение СКФ), что потребовало повторной биопсии трансплантата и дополнительного агрессивного лечения. Включение в терапию тоцилизумаба в комбинации с плазмоиммуносорбцией, ВВИГ и Рт позволило избежать потерю трансплантата и к настоящему времени стабилизировать его функцию, что подтверждено результатом морфологического исследования.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-292-293

Обострение и развитие IgA-нефропатии после гормональной стимуляции в программе вспомогательных репродуктивных технологий: серия случаев

М.В. Хачатрян[1] (kha4atryan.milena@yandex.ru), К.А. Демьянова[1,2,3], Н.Л. Козловская[1,2,3], М.В. Алексеева[1,2,3], С.В. Апресян[1,3]

[1] ***Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия***

[2] ***Центр помощи беременным с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева, Москва, Россия***

[3] ***ГБУЗ «ГКБ имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ», Москва, Россия***

Exacerbation and development of IgA nephropathy after hormonal stimulation in the assisted reproductive technology program: a case series

M.V. Khachatryan[1] (kha4atryan.milena@yandex.ru), K.A. Demyanova[1,2,3], N.L. Kozlovskaya[1,2,3], M.V. Alekseeva[1,2,3], S.V. Apresyan[1,3]

[1] ***Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba", Moscow, Russia***

[2] ***Center for Assistance to Pregnant Women with Kidney Pathology of A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia***

[3] ***A.K. Yeramishantsev State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia***

Введение. IgA-нефропатия (IgAN) – наиболее распространённый первичный гломерулонефрит (ГН), характеризующийся мезангиальным отложением IgA и проявляющийся гематурией, протеинурией и нередко прогрессирующим снижением функции почек. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) помогают реализовать детородную функцию при различных формах бесплодия, однако их использование сопряжено с осложнениями: синдром гиперстимуляции яичников, инфекции и кровотечения после пункции фолликулов яичников. Несмотря на редкость аутоиммунных нарушений, гормональные и иммунные изменения, возникающие при проведении ВРТ, потенциально могут усиливать продукцию IgA и способствовать активации заболевания.

Цель. Описание серии клинических наблюдений развития обострения и IgAN de novo на фоне применения ВРТ.

Общая характеристика пациентов. Во всех случаях пациентки обратились в центр помощи беременным с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева после проведения ВРТ (1-ая пациентка в связи с медленным созреванием яйцеклеток, 2-ая и 3-я – с бесплодием по мужскому фактору). Все пациентки были старше 30 лет. Стимуляцию овуляции проводили с использованием летрозола или кломифена; в ряде случаев – с гормональной поддержкой

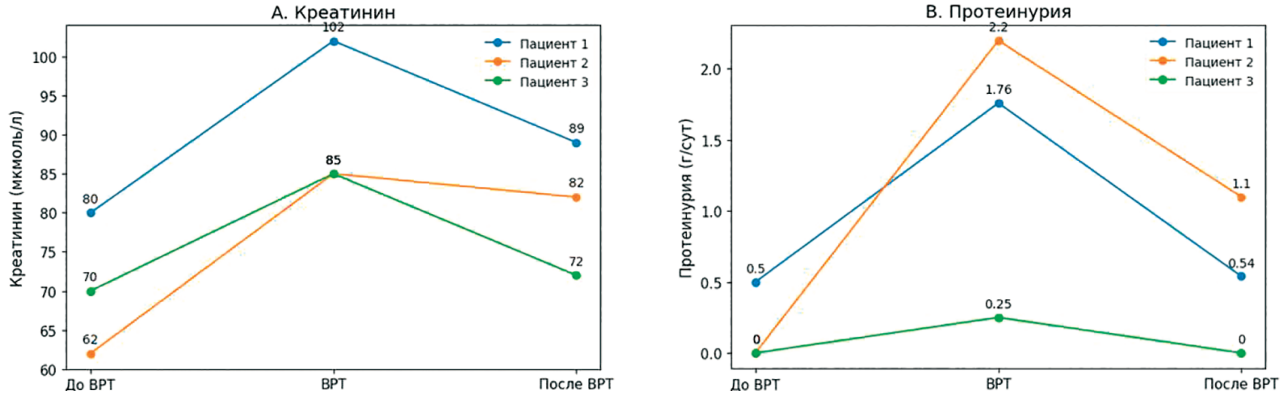


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей

эстрадиолом. Во всех случаях исключена системная патология, как возможная причина появления и нарастания мочевого синдрома. Динамика лабораторных показателей представлена на рисунке 1.

Клинический случай №1

Пациентка 37 лет. Первая беременность с помощью ВРТ в 2018 г., замершая. В 2023 г. после перенесенной COVID инфекции эпизодически подъем АД до 150/90 мм рт.ст., протеинурия (ПУ) до 0,5 г/л, микрогематурия. Функция почек сохранна. В 2024 г. повторные попытки стимуляции овуляции сопровождались повышением креатинина до 102 мкмоль/л, протеинурией более 1 г/сут. Выполнена нефробиопсия, выявлена картина IgAN с диффузно пролиферативным и склерозирующим гломерулонефритом с формированием 41% фиброзно-клеточных и фиброзных полулуний. Выполнена «пульс» терапия метилпреднизолоном, далее преднизолон per os 40 мг/сут в течение 4 мес. В результате лечения креатинин нормализовался, ПУ 0,54 г/сут.

Клинический случай №2

Пациентка 38 лет. В анамнезе сезонная аллергия. В 2016 году развился гнойный синусит, проводилась аллерген-специфическая иммунотерапия, после чего отмечен эпизод макрогематурии и ПУ. Симптомы самостоятельно регрессировали через 2 месяца, но сохранялась изолированная микрогематурия. Установлен диагноз ХГН, вероятнее всего, IgAN. В декабре 2025 года выполнена гормональная стимуляция перед забором яйцеклеток. В анализах после стимуляции овуляции ПУ 2,2 г/сут, микрогематурия, функция почек сохранна, АД в норме. Планирование беременности отложено, назначена нефропротективная терапия лозартаном с эффектом, через 1 месяц ПУ 1,1 г/сут.

Клинический случай №3

Пациентка 40 лет. Ранее анализы мочи в норме. Первая беременность в 2019 году с помощью ВРТ замерла на сроке 5 недель. После стимуляции овуляции впервые появились ПУ 0,25 г/л, микрогематурия. Функция почек сохранна, АД в норме. Выявлено изолированное повышение АНФ 1:2560-5120, заподозрена СКВ. Для уточнения диагноза перед планированием беременности выполнена нефробиопсия, выявлена картина IgAN. Назначен гидроксихлорохин 200 мг/сут. Вторая успешная беременность наступила в 2020 г с помощью ВРТ. Во время беременности микрогематурия постепенно регрессировала. Третья самостоятельная благополучная беременность в 2022 году. Изменения в анализах мочи отсутствовали.

Обсуждение и заключение. В доступных источниках нами найдено лишь одно описание развития IgA-васкулита у здоровой женщины вскоре после проведения стимуляции яичников (Brader и соавт. (2025 г.)).

В нашей работе описаны 2 клинических случая обострения ХГН на фоне применения ВРТ и 1 случай развития IgAN de novo. Несмотря на небольшое число наблюдений, полученные данные позволяют предположить возможную связь между проведением ВРТ и дебютом или обострением IgAN, вероятно, обусловленными гормональными и иммунными изменениями, сопровождающими овариальную стимуляцию, особенно у женщин в позднем репродуктивном возрасте.

Проведение ВРТ у пациенток с заболеваниями почек требует индивидуального подхода и тщательного наблюдения.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-293-294

Анализ исходов функционирования перманентных центральных венозных катетеров у пациентов на программном гемодиализе

В.А. Шейденков (vladsheydenkov@gmail.com), К.С. Комиссаров

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Беларусь

Analysis of outcomes of permanent central venous catheters in patients on hemodialysis

V.A. Sheydenkov (vladsheydenkov@gmail.com), K.S. Komissarov

State Institution «Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology», Minsk, Belarus

Актуальность проблемы. Перманентные центральные венозные катетеры (ПЦВК) являются широко используемым вариантом сосудистого доступа у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, особенно при невозможности или отсрочке формирования артериовенозной фистулы. Для опти-

мального использования ПЦВК необходимо понимание структуры исходов и длительности их работы.

Цель работы. Оценить причины удаления и длительность функционирования ПЦВК у взрослых пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ электронной базы данных пациентов, получающих лечение программным гемодиализом в ГУ «Минский НПЦ ХТиГ» за период 2015-2025 гг. Учитывались причины удаления ПЦВК: инфекция, дисфункция, переход на другой вид лечения, потеря. Включено 159 эпизодов катетеризации у 117 пациентов. Средний возраст пациентов составил 50,8±13,2 года. Женщины составили 61 (52,1%), мужчины – 56 (47,9%). Определены первичные и вторичные точки оценки результатов: 1 год и более 1 года. Для анализа конкурирующих рисков использован метод Аалена-Йохансена. Повторные эпизоды у одного пациента учитывались как независимые. Для анализа общей длительности функционирования ПЦВК использовался метод Каплана-Майера. Для оценки влияния возраста и пола на риск развития инфекции или дисфункции использовали регрессионную модель Кокса.

Полученные результаты. Общая длительность функционирования ПЦВК (Kaplan-Meier): 25% катетеров удалены к 62 дню, 75% – к 667 дням; ограниченное среднее время за 730 дней = 327,7 дня. Причинами удаления катетера явились: инфекция – 33 случая (27,4% от всех удалений), дисфункция – 20 случаев (16,8%), самопроизвольное извлечение – 6 случаев (5,0%). Трансплантация выполнена у 27 пациентов (23,1%), переход на другой вариант сосудистого доступа – в 9 случаях (7,7%), смерть наступила у 12 пациентов (10,3%). Выживаемость пациентов: 1 год пережили 105 пациентов (89,7%), более 1 года – 93 пациента (79,5%). Кумулятивная частота инфекции к 180 и 365 дням достигла 22% и 27%, дисфункции – 11% и 16% соответственно. По данным регрессионной модели Кокса, возраст (HR 0,995; p=0,64) и мужской пол (HR 1,39; p=0,25) не являлись независимыми предикторами инфекции или дисфункции ЦВК.

Заключение. Перманентные ЦВК обеспечивают возможность проведения почечно-заместительной терапии у значительной части пациентов. Медиана времени функционирования катетеров не достигнута к 730 дням наблюдения, при этом 25% катетеров удаляются к 62 дню, а 75% – к 667 дням; ограниченное среднее время работы за 2 года составляет 327,7 дня. К наиболее частым событиям, ограничивающим использование ЦВК, относятся инфекционные осложнения (кумулятивная частота 27% к 1 году), в то время как дисфункция встречается реже (16% к 1 году). Демографические факторы (возраст, пол) не влияют на риск возникновения этих событий. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы (инфекция 20-35%, дисфункция 10-20% к 1 году), однако частота инфекций остаётся высокой, что требует дальнейших мер профилактики и оптимизации ухода за катетером.

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-294-295

Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с ХБП С5д: результаты анкетирования

А.Д. Шейко (anna-scheiko@mail.ru), Е.В. Колмакова, А.Н. Исачкина, Н.В. Бакулина

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Gastrointestinal symptoms in patients with CKD stage 5 receiving dialysis: survey results

A.D. Sheiko (anna-scheiko@mail.ru), E.V. Kolmakova, A.N. Isachkina, N.V. Bakulina

I.I. Mechnikov Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Распространенность желудочно-кишечных симптомов среди пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), высока, о чем свидетельствуют данные систематического обзора 5161 диализных пациента (3804 из них пациенты на гемодиализе). [1] Наиболее распространенными среди них являются: констипация (38-60%), диспепсия (48-53%), изжога (21-39%), симптомы СРК (11-25% в соответствии с Римскими критериями IV). [1-3]

Цель работы. Оценить частоту гастроэнтерологических симптомов у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом (ХБП С5д).

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в период с мая по июль 2025 года на базе отделения диализа №2 ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург). Проведено анкетирование 49 пациентов с ХБП С5д. Из них мужчин – 24 (49%), женщин – 25 (51%). В анкете содержались вопросы по наличию в анамнезе известных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, факторам риска, жалобам, принимаемым лекарственным препаратам (антикоагулянты, антиагреганты, фосфат-биндеры). Статистическая обработка результатов исследования выполнялась на персональном компьютере с применением программы «Statistica 12 for Windows». Средний возраст составил 60,7±13,9 лет (диапазон 25-79 лет). Оценка гастроэнтерологических симптомов проводилась с использованием стандартизированных опросников. Статистический анализ выполнен с расчетом 95% доверительных интервалов (95% ДИ) и уровня значимости p.

Полученные результаты. Общая частота гастроинтестинальных симптомов среди пациентов с ХБП С5д отделения диализа №2 – 86% (42 из 49 человек). Распространенность симптомов ГЭРБ у пациентов терминальной стадии ХБП сопоставима с таковой у здоровых лиц во всех возрастных категориях и по данным анкетирования составила 26,5% (p>0,05), 95%ДИ [34,0; 41,8]. Симптомы СРК выявлены у 42,9% анкетируемых, что более чем в 2 раза превышает распространенность среди лиц не страдающих ХБПС5 по данным литературы 95%ДИ [30.0; 56.7] p>0,05. Более 30% пациентов страдают от констипационного синдрома. Среди факторов риска констипации определены характерные только для пациентов на диализе: строгий водно-солевой режим, низкая адекватность диализа, высокие объемы ультрафильтрации, прием фосфатбиндеров.

Заключение. У пациентов с ХБП С5д, получающих гемодиализ, наблюдается высокая распространенность гастроэнтерологических симптомов, что подтверждается литературными данными и собственными наблюдениями. Частота симптомов ГЭРБ не отличается от популяционной, тогда как симптомы СРК встречаются значимо чаще. Констипационный синдром регистрируется более чем у 30% пациентов и ассоциирован с рядом модифицируемых и немодифицируемых факторов, связанных как с общепопуляционными факторами, так и с проводимой ЗПТ. Полученные данные обосновывают необходимость активного скрининга желудочно-кишечных расстройств у данной категории больных для своевременной коррекции и улучшения качества жизни.

Список литературы

1. *Zuvela, J., Trimingham, C., Leu, R., Faull, R., Clayton, P., Jesudason, S., & Meade, A. (2018).* Gastrointestinal symptoms in patients receiving dialysis: A systematic review. Nephrology, 23. https://doi.org/10.1111/nep.13243
2. *Kaze, F., Kowo, M., Ndikum, E., Fouda, H., Nzana, V., Ndjong, E., & Halle, M. (2020).* Prevalence and Determinants of Gastrointestinal Symptoms in Adults on Maintenance Hemodialysis in Cameroon. Open Journal of Nephrology. https://doi.org/10.4236/ojneph.2020.103020
3. *Khalid, M., Iqbal, J., Memon, H., Hanif, F., Butt, M., Luck, N., & Majid, Z. (2018).* Dyspepsia Amongst End Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: Views from a Large Tertiary Care Center. Journal of Translational Internal Medicine, 6, 78-81. https://doi.org/10.2478/jtim-2018-0013

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-2-295-297

Динамика развития службы гемодиализа в Республике Узбекистан за период 2019-2024 гг.

Д.У. Юсуфхонова[1] (liyasiliyanova@gmail.com), А.Ю. Холиков[2] (alisher.kholikov@bk.ru), Ю.М. Урманова[1] (yulduz.urmanova@mail.ru)

[1] Университет Альфраганус, кафедра внутренние болезни Университета Альфраганус, г. Ташкент, Республика Узбекистан

[2] Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова, отделение гемодиализа, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Dynamics of development of hemodialysis service in the Republic of Uzbekistan for the period 2019-2024

D.U. Yusufkhonova[1] (liyasiliyanova@gmail.com), A.Yu. Kholikov[2] (alisher.kholikov@bk.ru), Yu.M. Urmanova[1] (yulduz.urmanova@mail.ru)

[1] Alfraganus University, Department of Internal Medicine, Alfraganus University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

[2] Yo.Kh. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology, hemodialysis department Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Актуальность проблемы. В Республике Узбекистан создана единая Специализированная нефрологическая и гемодиализная помощь населению. Реализацию системы осуществляют районные нефрологические отделения, межрайонные отделения гемодиализа, областные нефрологические и гемодиализные отделения, Научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки, Министерство здравоохранения. Головным учреждением системы в Республике Узбекистан является Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки (РСНПММЦНиТП). Нефрологическая и гемодиализная службы оказывают медицинскую помощь населению через 14 региональных филиалов РСНПММЦНиТП, 60 межрайонных отделений гемодиализа и 208 нефрологических кабинетов районных и городских медицинских объединений.

После вступления в силу Постановления Президента Республики Узбекистан от 12 июля 2018 года №ПП-3846 «О мерах по повышению эффективности оказания нефрологической и гемодиализной помощи населению Республики Узбекистан» акцент на сфере гемодиализа кардинально изменился. Обеспечена бесперебойность поставок расходных материалов для гемодиализа. Число пациентов увеличилось в 2019-2020 годах. Из-за пандемии COVID-19 количество больных в 2021 году сократилось на 32% по сравнению с 2020 годом. По данным отчета за 9 месяцев 2024 года количество больных выросло на 23% по сравнению с 2021 годом. В этой связи важно отметить, что в нашей республике развивается направление трансплантации почки.

Цель исследования. Изучить динамику развития службы гемодиализа в РУз за период 2019-2024 гг.

Материал и методы исследования. Материалом исследования послужили данные государственного департамента. Специализированная нефрологическая и гемодиализная помощь населению Республики Узбекистане.. Реализацию системы данной службы осуществляют районные нефрологические отделения, межрайонные отделения гемодиализа, областные нефрологические и гемодиализные отделения, Научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки, Министерство здравоохранения. Головным учреждением системы является Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки (РСНПММЦНиТП). Нефрологическая и гемодиализная службы оказывают медицинскую помощь населению через 14 региональных филиалов РСНПММЦНиТП, 60 межрайонных отделений гемодиализа и 208 нефрологических кабинетов районных и городских медицинских объединений.

Результаты исследования. В результате создания Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нефрологии и трансплантации почки и его филиалов по инициативе нашего Президента был создан единый практический и методический центр.Сформирована система управления, позволяющая выполнять мониторинг эффекивности данной службы. Индикаторами эффективности являются такие показатели как смертность, летальность, осложнения сахарного диабета 2 типа.

Внедрение первого в своем роде использования расходных материалов для плановой процедуры гемодиализа значительно повысило эффективность лечения и предотвратило такие осложнения, как заболевания, передающиеся через кровь, и микротромбозы.

За указанный период в динамике число отделений возросло в течение 5 лет в 2.5 раза по всей Республике, при этом в г Ташкенте увеличилось вдвое (от 7 до 14), в Кашкадарье – в 2.5 раза (от 4 до 10), в Фергане – втрое (от 3 до 9).

За период с 2019 по 2024 гг число аппаратов искусственной почки возросло от 326 до 768, то есть в 2 раза. При этом, в г. Ташкенте возросло от 91 до 177 штук, в Ташкентской области от 45 до 87 штук, в Самарканде от 16 до 64 штук, в Сурхандарье от 16 до 47 штук.

В 2019 году общее число пациентов с хронической болезнью почек составило 125 274 человека. Число больных в 2020-2021 годах увеличилось на 27% по сравнению с 2019 годом. Число пациентов в 2022 году увеличилось на 11,4% по сравнению с 2021 годом. Число пациентов в 2023 году увеличилось на 16,2% по сравнению с 2022 годом

Установлено, что общая заболеваемость больных ХБП V стадии, получающих гемодиализ, увеличивается из года в год, и тенденция к росту соответствует мировой статистике хронической почечной недостаточности.

Таким образом, в РУз до 2019 года отделения гемодиализа и их медицинское оборудование находились в плачевном состоянии, поставки были крайне скудными. Палат и квартир для размещения пациентов не хватало. По мере роста внимания к сектору росло и предложение медицинского оборудования, а также количество отделений. В 2020 году поставки медицинского оборудования увеличились на 21%, в 2021 году – на 34%, в 2022 году – на 6%, в 2023 году – на 6%, в 2024 году – на 11%. Это, естественно, привело к появлению новых центров гемодиализа. В настоящее время в нашей республике пациентам не приходится ждать в очереди на лечение гемодиализом. Обеспеченность расходными материалами также составляет 100%.

Заключение

1. Установлено, что общая заболеваемость увеличивается из года в год, и тенденция к росту соответствует мировой статистике хронической почечной недостаточности.

2. При анализе данного заболевания по регионам выявлено, что число больных по отношению к численности населения было низким в Андижанской и Бухарской областях, а высоким – в Ташкентской, Самаркандской, Кашкадарьинской и Сурхандарьинской областях.

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 Вишневский (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
Исмоил Рашидов (Таджикистан) – член команды
Мейлис Реджепов (Туркменистан) – член команды
Тарсила Эмануэль (Танзания) – член команды

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME и EAP – в течение всего года, но не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке http://www.theisn.org.

С 2021 года начала работать новая программа ISN – программа Региональных учебных центров, эти центры начинают функционировать во всех регионах мира, для России и СНГ таким центром стала ГКБ имени С.П. Боткина (г. Москва).

Всемирный конгресс нефрологов WCN 2026 состоялся 28-31 марта 2026 года в Йокогаме. Всемирный конгресс нефрологов WCN 2027 состоится 1-4 апреля 2027 года в Куала-Лумпур.

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research
- Regional Training Centers

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 nephro_rus: чат. Координатором является Н.М. Буланов.

Российское Диализное Общество аффилировано к ERA более 10 лет, и к EKHA (European Kidney health Alliance) – более 5 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 CME по Эпидемиологии (Introdictory Course on Epidemiology).

Представители РДО неоднократно принимали участие в форумах EKHA http://web.era-edta.org/ekha.

Данные Общероссийского регистра заместительной почечной терапии РДО подавались в Регистр ERA 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/.

63 Конгресс ERA состоялся в Глазго 3-6 июня 2026 года.

64 Конгресс ERA состоится в Роттердаме 3-6 июня 2027 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.