

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

# Нефрология и диализ

T. 22 № 3 • 2020

Russian Dialysis Society

# Nephrology and Dialysis

Главный редактор  
Н.А. Томилина

Зам. глав. редактора  
Е.В. Захарова  
Е.И. Прокопенко

Редакционный совет  
Г.Е. Гендлин  
В.М. Ермоленко  
Л.В. Козловская  
Т.В. Сергеева  
А.В. Смирнов  
Фернандо Каррера (Португалия)  
Норбер Ламер (Бельгия)  
Ашгар Растегар (США)  
Владимир Тезар  
(Чешская республика)

Редколлегия  
И.Н. Бобкова  
О.А. Воробьева  
Е.М. Зелтынь-Абрамов  
А.Ю. Земченков  
М.Ю. Каган  
Н.Л. Козловская  
Л.С. Приходина  
Е.С. Столяревич  
А.Н. Цыгин  
А.В. Шаршаткин  
В.Ю. Шило  
Е.М. Шилов  
А.М. Шутов

И.В. Островская – ответственный  
секретарь редколлегии

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".

268 Страница РДО

271 ОТЧЕТ О КОНФЕРЕНЦИИ KDIGO  
Номенклатура функции и болезней почек:  
отчет о результатах согласительной конференции  
инициативы по улучшению глобальных исходов  
заболеваний почек (KDIGO)  
Эндрю Леви, Кай-Уве Экхарт, Ниджи Дорман,  
Стаси Кристиансен, Эвоут Хоорн, Джули Ингельфингер,  
Лесли Инкер, Адера Левин, Ражниш Метротра, Пауль Палевски,  
Марк Перацелла, Алисон Тонг, Сюзан Эллисон,  
Детлеф Бокенхауэр, Жозефин Бриггс, Джонатан Бромберг,  
Эндрю Дэвенпорт, Гарольд Фельдман, Денис Фуке,  
Рон Гансевоорт, Джон Гилл, Эдди Грене, Бренда Хеммельгарн,  
Маттиас Крецлер, Марк Лэмби, Паскаль Лейн, Джозеф Лэйкок,  
Шари Левенталь, Майкл Миттельман, Патрисия Моррисси,  
Марлиз Остреман, Лесли Реес, Пьер Ронко, Франц Шефер,  
Дженифер Рассел, Кэролайн Винк, Стефен Уолш, Дэниел Вейнер,  
Майкл Чонг, Мишель Жадуль, Вольфганг Винкельмаер  
Перевод на русский язык Е.В. Захаровой

293 ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ  
Клиническая интеграция генетической диагностики  
в педиатрическую нефрологию  
Обзор литературы  
Л.С. Приходина

312 Место парикальцитола в профилактике  
и лечении гиперпаратиреоза у пациентов  
после трансплантации почки  
Обзор литературы  
О.Н. Ветчинникова

328 ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Обструктивная уропатия у беременных: урологические  
и акушерские осложнения  
И.Г. Никольская, Н.В. Бычкова, А.В. Климова

340 Фактор трилистника-3 – ранний маркер поражения почек  
у пациентов с анкилозирующим спондилитом  
Л.В. Пленкина., О.В. Симонова, С.В. Попова, В.А. Розина

346 Выбор уровня натрия в диализирующем растворе  
в достижении целей оптимального диализа:  
одноцентровое пилотное исследование  
Д.А. Матвеева, Р.П. Герасимчук, А.Б. Сабодаш,  
А.Ю. Земченков, И.Г. Бакулин

358 Хорошо ли мы лечим дефицит железа при анемии ХБП у пациентов на гемодиализе? Связь между ферритином сыворотки и 1-годичной выживаемостью  
Л.И. Аниконова, В.Ю. Ряснянский, Г.Д. Шостка, К.А. Вишневский, Р.П. Герасимчук, К.Г. Старосельский, А.Р. Габдрахимова, Г.Ю. Тимоховская, А.Н. Исачкина, П.Н. Кислый, В.П. Дору-Товт, И.В. Жданова, И.В. Пермяков, А.Г. Шостка

372 Многофакторный анализ причин острого почечного повреждения после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза  
Е.В. Паршина, А.Б. Зулкарнаев, С.С. Михайлова, П.Н. Кислый, Р.А. Черников

#### ШКОЛА НЕФРОЛОГА

383 Онконефрология: поражения почек при использовании противоопухолевых препаратов  
Обзор литературы – Часть 1  
Е.В. Захарова, О.Д. Остроумова

#### НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

396 Атипичная аденома околощитовидной железы у пациентки с хронической болезнью почек  
Клиническое наблюдение и обзор литературы  
О.Н. Ветчинникова, Е.И. Прокопенко, И.А. Воронкова, Е.В. Бондаренко

406 Роль нефробиопсии в диагностике нефропатии при воспалительных заболеваниях суставов  
Клинические примеры и обзор литературы  
А.В. Беспалова, Н.Л. Козловская, Т.В. Бондаренко, Е.С. Столяревич

416 НЕКРОЛОГ  
Л.И. Цукерман

417 ИНФОРМАЦИЯ

418 Информация для авторов

424 Страница ISN

425 Страница ERA-EDTA

426 Страница KDIGO

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

Рецензируемый научный журнал; включен в перечень ВАК для научных изданий РФ, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований с 2015 г., 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)

Телефон редакции:  
(499) 196-10-11

Почтовый адрес:  
123182, г. Москва, ул. Пехотная,  
д. 3, корпус 3, этаж 1,  
редакция журнала  
e-mail: nephro-dial@yandex.ru

Адрес в Интернете:  
<http://www.nephro.ru>

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

Тираж 2000 экз.

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

Подписано в печать 25.09.20

Отпечатано ООО "Буки Веди"  
115093, г. Москва,  
Партийный пер., д. 1, корп. 58,  
стр. 3, пом. 11  
Тел.: (495) 926-63-96  
[www.bukivedi.com](http://www.bukivedi.com)  
[info@bukivedi.com](mailto:info@bukivedi.com)

## Editor-in-chief

**N.A. Tomilina**

## Deputy editors

E.V. Zakharova

E.I. Prokopenko

## Editorial council

V.M. Ermolenko

G.Ye. Gendlin

L.V. Kozlovskaya

T.V. Sergeeva

A.V. Smirnov

Fernando Carrera (Portugal)

Norbert Lameire (Belgium)

Asghar Rastegar (USA)

Vladimir Tezar (Czech Republic)

## Editorial board

I.N. Bobkova

M.Y. Kagan

N.I. Kozlovskaya

L.S. Prikhodina

A.V. Sharshatkin

V.Yu. Shilo

E.M. Shilov

A.M. Shutov

E.S. Stoliarevich

A.N. Tsygin

O.A. Vorobieva

E.M. Zeltyn-Abramov

A.Y. Zemchenkov

I.V. Ostrovskaya

(Executive Board Secretary)

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".

268 Russian Dialysis Society page

## KDIGO CONFERENCE REPORT

271 Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference

Andrew S. Levey, Kai-Uwe Eckardt, Nijsje M. Dorman, Stacy L. Christiansen, Ewout J. Hoorn, Julie R. Ingelfinger, Lesley A. Inker, Adeera Levin, Rajnish Mehrotra, Paul M. Palevsky, Mark A. Perazella, Allison Tong, Susan J. Allison, Detlef Bockenhauer, Josephine P. Briggs, Jonathan S. Bromberg, Andrew Davenport, Harold I. Feldman, Denis Fouque, Ron T. Gansevoort, John S. Gill, Eddie L. Greene, Brenda R. Hemmelgarn, Matthias Kretzler, Mark Lambie, Pascale H. Lane, Joseph Laycock, Shari E. Leventhal, Michael Mittelman, Patricia Morrissey, Marlies Ostermann, Lesley Rees, Pierre Ronco, Franz Schaefer, Jennifer St. Clair Russell, Caroline Vinck, Stephen B. Walsh, Daniel E. Weiner, Michael Cheung, Michel Jadoul, Wolfgang C. Winkelmayer  
Translated to Russian by Elena Zakharova

## REVIEWS AND LECTURES

293 Clinical integration of genetic diagnostics to pediatric nephrology  
Review  
L.S. Prikhodina

312 Paricalcitol role in prevention and treatment of hyperparathyroidism in patients after kidney transplantation  
Review  
O.N. Vetchinnikova

## ORIGINAL ARTICLES

328 Obstructive uropathy in pregnancy: urological and obstetric complications  
I.G. Nikolskaya, N.V. Bychkova, A.V. Klimova

340 The role of trefoil factor-3 in the evaluation of renal alteration in patients with ankylosing spondylitis  
L.V. Plenkina, O.V. Simonova, S.V. Popova, V.A. Rozinova

346 The choice of sodium dialysate level in achieving of optimal hemodialysis targets: literature review and pilot study  
D.A. Matveeva, R.P. Gerasimchuk, A.B. Sabodash, A.Yu. Zemchenkov, I.G. Bakulin

**358** How well do we treat iron deficiency in hemodialysis patients with CKD-anemia? Association between serum ferritin and 1-year patient survival  
L.I. Anikonova, V.Y. Rysnyanskiy, G.D. Shostka, K.A. Vishnevskii, R.P. Gerasimchuk, K.G. Staroselsky, A.R. Gabdrakhimova, G.Y. Timokhovskaya, A.N. Isachkina, P.N. Kisly, V.P. Doru-Tovt, I.V. Zhdanova, I.V. Permyakov, A.G. Shostka

**372** Multivariate analysis of the causes of acute renal injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism  
E.V. Parshina, A.B. Zulkarnaev, S.S. Mikhaylova, P.N. Kislyy, R.A. Chernikov

EDUCATIONAL MATERIALS

**383** Onco-nephrology: anti-cancer drug-induced kidney damage  
Review of literature – Part 1  
E.V. Zakharova, O.D. Ostroumova

CASE REPORT

**396** Atypical parathyroid adenoma in patient with chronic kidney disease  
Case report and literature review  
O.N. Vetchinnikova, E.I. Prokopenko, I.A. Voronkova, E.V. Bondarenko

**406** The role of nephrobiopsy in the diagnosis of nephropathy in patients with arthritis  
Clinical cases and literature review  
A.V. Bupalova, N.L. Kozlovskaya, T.V. Bondarenko, E.S. Stolyarevich

**416** IN MEMORIAM  
Dr. Leonid I. Tsuckerman

**417** ANNOUNCEMENTS

**418** FOR AUTHORS

**424** ISN page

**425** ERA-EDTA page

**426** KDIGO page

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

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

Editorial office

Phone: +7 (499) 196-10-11

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: 2000 copies

Publishing house of JSC "Vidal Rus"

3, bld. 1, Krasnovorotsky drive,

Moscow, 107078 Russia

Phone: +7 (499) 975-13-61

[vidal@vidal.ru](mailto:vidal@vidal.ru)

[www.vidal.ru](http://www.vidal.ru)

Printed in "Buki Vedi"

1, Partiyuy per., 58 build. 3, room 11,

Moscow, 115093 Russia

Phone: +7 (495) 926-63-96

[www.bukivedi.com](http://www.bukivedi.com)

[info@bukivedi.com](mailto:info@bukivedi.com)



# РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

**Председатель:** Захарова Елена Викторовна

**Заместители председателя:** Вишневский К.А. и Земченков А.Ю.

**Координационный совет:**

- |                                   |                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Анисимова А.И. (Якутск)        | 15. Линева Н.Ю. (Н.Новгород)    |
| 2. Бевзенко А.Ю. (Хабаровск)      | 16. Липатов К.С. (Н. Новгород)  |
| 3. Бобкова И.Н. (Москва)          | 17. Навасардян А.С. (Самара)    |
| 4. Вишневский К.А. (С.-Петербург) | 18. Орлова Г.М. (Иркутск)       |
| 5. Гуревич А.К. (С.-Петербург)    | 19. Петрова Н.Ю. (Саратов)      |
| 6. Гуревич К.Я. (С.-Петербург)    | 20. Сигал В.Е. (Казань)         |
| 7. Дюбанова Г.А. (Новосибирск)    | 21. Ткалич Л.М. (Томск)         |
| 8. Ермоленко В.М. (Москва)        | 22. Толкачев А.Н. (Смоленск)    |
| 9. Зеленин К.Н. (Архангельск)     | 23. Томилина Н.А. (Москва)      |
| 10. Земченков А.Ю. (С.-Петербург) | 24. Цыгин А.Н. (Москва)         |
| 11. Злоказов В.Б. (Екатеринбург)  | 25. Шило В.Ю. (Москва)          |
| 12. Ильин А.П. (Ульяновск)        | 26. Шилов Е.М. (Москва)         |
| 13. Козловская Л.В. (Москва)      | 27. Шутов А.М. (Ульяновск)      |
| 14. Котенко О.Н. (Москва)         | 28. Ямпольский А.Ф. (Краснодар) |

**Исполнительный комитет:**

- |                  |               |
|------------------|---------------|
| 1. Бобкова И.Н.  | 4. Цыгин А.Н. |
| 2. Ильин А.П.    | 5. Шило В.Ю.  |
| 3. Томилина Н.А. | 6. Шилов Е.М. |

**Секретариат РДО:**

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

---

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11 • секретари РДО: 8 (965) 137-03-52, 8 (903) 188-71-45

e-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru) • [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ  
"РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"**

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3  
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11  
e-mail: rosdiagnosis@mail.ru

**Заявление  
для вступления в члены  
Общероссийской общественной организации нефрологов  
"Российское диализное общество"**

1. Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_ Отчество \_\_\_\_\_

2. Почтовый адрес для рассылки журнала:

Почтовый индекс

Республика (область, край) \_\_\_\_\_

Город \_\_\_\_\_

Улица \_\_\_\_\_

Дом \_\_\_\_\_

Телефон: код города ( \_\_\_\_\_ ) тел. \_\_\_\_\_

3. Контактные данные:

Мобильный телефон: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

4. Название учреждения \_\_\_\_\_

отделение \_\_\_\_\_

5. Специальность:

нефролог  терапевт  эндокринолог

хирург  кардиолог  реаниматолог

прочее \_\_\_\_\_

5.1. Специализация:

консервативная нефрология  общая хирургия  урология

гемодиализ  сосудистая хирургия  анестезиология

перитонеальный диализ  хирургия диализного доступа  эндокринология

трансплантация

прочее \_\_\_\_\_

6. Должность:

главный специалист по нефрологии  зав. кафедрой

доцент  научный сотрудник  зав. отделением

врач  ординатор  аспирант

прочее \_\_\_\_\_

7. Ученое звание \_\_\_\_\_

8. Я желаю получать:

бумажную и электронную версию журнала (проверьте, верно ли введен адрес для рассылки)

только электронную версию журнала (проверьте, верно ли указан E-mail)

Дата: " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 202 г. Подпись: \_\_\_\_\_





## ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3  
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11  
e-mail: rosdialysis@mail.ru

---

### Глубокоуважаемые коллеги!

Российское Диализное Общество сообщает о мероприятиях, планируемых РДО  
(основной и технической организатор) в 2020 г.:

1. **XI научно-практическая конференция РДО в режиме он-лайн для Приволжского Федерального Округа «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии»**  
Даты проведения: 2-4 октября 2020 г.
2. **XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО и XIX Северо-Западная нефрологическая школа**  
*мероприятие пройдет в смешанном варианте – предусмотрены лекции и участие в режиме он-лайн*  
Даты проведения: 5-6 ноября 2020 г.  
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
3. **XIX Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)**  
*мероприятие пройдет в смешанном варианте – предусмотрены лекции и участие в режиме он-лайн*  
Дата проведения: 7 ноября 2020 г.  
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
4. **II Региональная научно-практическая конференция РДО в режиме он-лайн для Уральского Федерального Округа**  
Даты проведения: 4-5 декабря 2020 г.
5. **XII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»**  
Планируемые даты проведения: 5-6 декабря 2020 г.  
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург  
В случае ухудшения эпидемиологической ситуации мероприятие пройдет в режиме он-лайн.

Возможны изменения дат или проведение мероприятий в онлайн режиме, следите за информацией на сайте РДО.

Председатель РДО

Захарова Е.В.

---

### Контакты:

Председатель РДО: Захарова Е.В. – тел.: 8 (967) 134-69-36; e-mail: helena.zakharova@gmail.com  
Ответственный секретарь РДО: Водорезова А.В. – тел.: 8 (499) 196-10-11; 8 (965) 137-03-52; e-mail: rosdialysis@mail.ru  
сайт: <http://www.nephro.ru/>

# Номенклатура функции и болезней почек: отчет о результатах согласительной конференции инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO)

Эндрю Леви<sup>1</sup>, Кай-Уве Экхарт<sup>2</sup>, Ниджи Дорман<sup>3</sup>, Стаси Кристиансен<sup>4</sup>, Эвоут Хоорн<sup>5</sup>, Джули Ингельфингер<sup>6,7</sup>, Лесли Инкер<sup>1</sup>, Адера Левин<sup>8</sup>, Ражниш Метротра<sup>9,10</sup>, Пауль Палевски<sup>11</sup>, Марк Перацелла<sup>12,13</sup>, Алисон Тонг<sup>14,15</sup>, Сюзан Эллисон<sup>16</sup>, Детлеф Бокенхауэр<sup>17,18</sup>, Жозефин Бриггс<sup>19</sup>, Джонатан Бромберг<sup>20,21</sup>, Эндрю Дэвенпорт<sup>22</sup>, Гарольд Фельдман<sup>23,24,25</sup>, Денис Фуке<sup>26</sup>, Рон Гансевоорт<sup>27</sup>, Джон Гилл<sup>28</sup>, Эдди Грене<sup>29</sup>, Бренда Хеммельгарн<sup>30,31</sup>, Маттиас Крецлер<sup>32,33</sup>, Марк Лэмби<sup>34</sup>, Паскаль Лейн<sup>35</sup>, Джозеф Лэйкок<sup>36</sup>, Шари Левенталь<sup>37</sup>, Майкл Миттельман<sup>38</sup>, Патрисия Моррисси<sup>39</sup>, Марлиз Остреман<sup>40</sup>, Лесли Реес<sup>41</sup>, Пьер Ронко<sup>42,43,44</sup>, Франц Шефер<sup>45</sup>, Дженифер Рассел<sup>46</sup>, Кэролайн Винк<sup>47</sup>, Стефен Уолш<sup>48</sup>, Дэниел Вейнер<sup>1</sup>, Майкл Чонг<sup>49</sup>, Мишель Жадуль<sup>50</sup>, Вольфганг Винкельмаер<sup>51</sup>

<sup>1</sup>Отдел нефрологии, Медицинский центр Тафтса, Бостон, Массачусетс, США; <sup>2</sup>Отдел нефрологии и интенсивной медицинской помощи, клиника Шарите, Берлинский медицинский университет Берлин, Германия; <sup>3</sup>Ведущий редактор журнала *American Journal of Kidney Diseases*; <sup>4</sup>Ведущий редактор журнала *Journal of the American Medical Association*; <sup>5</sup>Отдел внутренних болезней, отделение нефрологии и трансплантации, Медицинский центр Эразмус, Университетский медицинский центр Роттердама, Роттердам, Нидерланды; <sup>6</sup>Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США; <sup>7</sup>Отделение педиатрии, Массачусетский главный госпиталь, Бостон, Массачусетс, США; <sup>8</sup>Отдел нефрологии, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада; <sup>9</sup>Институт почечных исследований, Медицинская школа Вашингтонского университета, Сиэтл, Вашингтон, США; <sup>10</sup>Отделение нефрологии медицинского центра Харборвью, Отдел медицины, Медицинская школа Вашингтонского университета, Сиэтл, Вашингтон, США; <sup>11</sup>Отдел почек и электролитов, Отделение медицины, Медицинская школа Питтсбургского университета, Питтсбург, Пенсильвания, США; <sup>12</sup>Отдел нефрологии, Медицинская школа Йельского университета, Нью-Хэвен, Коннектикут, США; <sup>13</sup>Медицинский центр помощи ветеранам, Вест Хэвен, Коннектикут, США; <sup>14</sup>Сиднейская школа общественного здоровья, Сиднейский университет, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия; <sup>15</sup>Центр почечных исследований, Вестмидский Детский госпиталь, Вестмид, Новый Южный Уэльс, Австралия; <sup>16</sup>Главный редактор журнала *Nature Reviews Nephrology*; <sup>17</sup>Почечное отделение, Детский госпиталь Грейт Ормонд стрит, Фонд доверия национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания; <sup>18</sup>Отдел почечной медицины, Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания; <sup>19</sup>Главный редактор журнала *Journal of the American Society of Nephrology*; <sup>20</sup>Отдел хирургии, отделение трансплантации, Медицинская школа университета Мэрилэнда, Балтимор, Мэриленд, США; <sup>21</sup>Отдел микробиологии и иммунологии, Медицинская школа университета Мэрилэнда, Балтимор, Мэриленд, США; <sup>22</sup>Королевский лондонский Фонд доверия Национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания; <sup>23</sup>Отдел биостатистики, эпидемиологии и информатики, Медицинская школа Перельмана университета Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, США; <sup>24</sup>Центр клинической эпидемиологии и биостатистики, Медицинская школа Перельмана университета Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, США; <sup>25</sup>Отдел почек, электролитов и гипертензии, Медицинская школа Перельмана университета Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, США; <sup>26</sup>Отделение нефрологии, Госпитальный центр Южного Лиона, Лион, Франция; <sup>27</sup>Отделение нефрологии, Университетский медицинский центр Гронингена, Гронингенский университет, Гронинген, Нидерланды; <sup>28</sup>Отдел нефрологии, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада; <sup>29</sup>Отдел нефрологии и гипертензии, Клиника Мейо, Рочестер, Миннесота, США; <sup>30</sup>Отдел медицины, Университет Калгари, Калгари, Альберта, Канада; <sup>31</sup>Отдел исследований общественного здоровья, Университет Калгари, Калгари, Альберта, Канада; <sup>32</sup>Отделение внутренних болезней, Мичиганский университет, Анн Арбор, Мичиган, США; <sup>33</sup>Отдел компьютерной медицины и биоинформатики, Мичиганский университет, Анн Арбор, Мичиган, США; <sup>34</sup>Институт науки и технологии в медицине, Кильский университет, Кил, Великобритания; <sup>35</sup>Отдел педиатрии, Центр исследований здоровья Оклахомского университета, Оклахома-сити, Оклахома, США; <sup>36</sup>Ведущий редактор журнала *Pediatric Nephrology*; <sup>37</sup>Ответственный редактор, Американское общество нефрологов, Вашингтон, округ Колумбия, США; <sup>38</sup>Американский фонд прижизненного донорства, Филадельфия, Пенсильвания, США;

**Адрес для переписки:**

Andrew S. Levey, Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Box 391, 850 Washington Street, Boston, MA 02111, USA  
e-mail: alevy@tuftsmedicalcenter.org;

или

Kai-Uwe Eckardt, Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin 13353, Germany  
e-mail: kai-uwe.eckardt@charite.de

<sup>39</sup>Ответственный ведущий редактор журнала *Kidney International*; <sup>40</sup>Отделение интенсивной терапии, Лондонский королевский колледж, госпиталь Гайс и Сент-Томас, Лондон, Великобритания; <sup>41</sup>Отделение детской нефрологии, Детский госпиталь Грейт Ормонд стрит, Фонд доверия национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания; <sup>42</sup>Университет Сорбонна, Париж, Франция; <sup>43</sup>Национальный институт здоровья и медицинских исследований, Объединенная исследовательская группа, Париж, Франция; <sup>44</sup>Отделение нефрологии, госпиталь Тенон, Париж, Франция; <sup>45</sup>Отдел детской нефрологии, Центр детской и подростковой медицины, Гейдельбергский университет, Гейдельберг, Германия; <sup>46</sup>Национальный почечный фонд, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США; <sup>47</sup>Ведущий редактор журнала *Nephrology Dialysis Transplantation*; <sup>48</sup>Нефрологический центр, Лондонский университетский колледж, Лондон, Великобритания; <sup>49</sup>Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO), Брюссель, Бельгия; <sup>50</sup>Университетская клиника Сен-Люк, Католический университет Лувэна, Брюссель, Бельгия; <sup>51</sup>Институт почечного здоровья Зельцмана, Отделение нефрологии, Медицинский отдел, Медицинский колледж Бейлор, Хьюстон, Техас, США

С полным списком участников конференции можно ознакомиться в Приложении к оригинальной публикации.

Перевод на русский язык Е.В. Захаровой

Перевод осуществлен по инициативе Российского диализного общества и одобрен KDIGO

## Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference

Andrew S. Levey<sup>1</sup>, Kai-Uwe Eckardt<sup>2</sup>, Nijsje M. Dorman<sup>3</sup>, Stacy L. Christiansen<sup>4</sup>, Ewout J. Hoorn<sup>5</sup>, Julie R. Ingelfinger<sup>6,7</sup>, Lesley A. Inker<sup>1</sup>, Adeera Levin<sup>8</sup>, Rajnish Mehrotra<sup>9,10</sup>, Paul M. Palevsky<sup>11</sup>, Mark A. Perazella<sup>12,13</sup>, Allison Tong<sup>14,15</sup>, Susan J. Allison<sup>16</sup>, Detlef Bockenhauer<sup>17,18</sup>, Josephine P. Briggs<sup>19</sup>, Jonathan S. Bromberg<sup>20,21</sup>, Andrew Davenport<sup>22</sup>, Harold I. Feldman<sup>23,24,25</sup>, Denis Fouque<sup>26</sup>, Ron T. Gansevoort<sup>27</sup>, John S. Gill<sup>28</sup>, Eddie L. Greene<sup>29</sup>, Brenda R. Hemmelgarn<sup>30,31</sup>, Matthias Kretzler<sup>32,33</sup>, Mark Lambie<sup>34</sup>, Pascale H. Lane<sup>35</sup>, Joseph Laycock<sup>36</sup>, Shari E. Leventhal<sup>37</sup>, Michael Mittelman<sup>38</sup>, Patricia Morrissey<sup>39</sup>, Marlies Ostermann<sup>40</sup>, Lesley Rees<sup>41</sup>, Pierre Ronco<sup>42,43,44</sup>, Franz Schaefer<sup>45</sup>, Jennifer St. Clair Russell<sup>46</sup>, Caroline Vinck<sup>47</sup>, Stephen B. Walsh<sup>48</sup>, Daniel E. Weiner<sup>1</sup>, Michael Cheung<sup>49</sup>, Michel Jadoul<sup>50</sup>, Wolfgang C. Winkelmayer<sup>51</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA; <sup>2</sup>Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>3</sup>Managing Editor, American Journal of Kidney Diseases; <sup>4</sup>Managing Editor, Journal of the American Medical Association; <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Division of Nephrology and Transplantation, Erasmus Medical Center, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands; <sup>6</sup>Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; <sup>7</sup>Department of Pediatrics, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA; <sup>8</sup>Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; <sup>9</sup>Kidney Research Institute, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, USA; <sup>10</sup>Harborview Medical Center Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, USA; <sup>11</sup>Renal Electrolyte Division, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA; <sup>12</sup>Section of Nephrology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA; <sup>13</sup>Veterans Affairs Medical Center, West Haven, Connecticut, USA; <sup>14</sup>Sydney School of Public Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; <sup>15</sup>Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia; <sup>16</sup>Chief Editor, Nature Reviews Nephrology; <sup>17</sup>Renal Unit, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>18</sup>Department of Renal Medicine, University College London, London, UK; <sup>19</sup>Editor-in-Chief, Journal of the American Society of Nephrology; <sup>20</sup>Department of Surgery, Division of Transplantation, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; <sup>21</sup>Department of Microbiology and Immunology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; <sup>22</sup>Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>23</sup>Department of Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA; <sup>24</sup>Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA; <sup>25</sup>Renal Electrolyte and Hypertension Division, Department of Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA; <sup>26</sup>Department of Nephrology, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, France; <sup>27</sup>Department of Nephrology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; <sup>28</sup>Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; <sup>29</sup>Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; <sup>30</sup>Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; <sup>31</sup>Department of Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; <sup>32</sup>Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; <sup>33</sup>Department of Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA; <sup>34</sup>Institute for Science and Technology in Medicine, Keele University, Crewe, UK; <sup>35</sup>Department

### Correspondence:

Andrew S. Levey, Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Box 391, 850 Washington Street, Boston, MA 02111, USA  
e-mail: alevy@tuftsmedicalcenter.org;

or

Kai-Uwe Eckardt, Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin 13353, Germany  
e-mail: kai-uwe.eckardt@charite.de

of Pediatrics, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma, USA; <sup>36</sup>Managing Editor, Pediatric Nephrology; <sup>37</sup>Executive Editor, American Society of Nephrology, Washington, DC, USA; <sup>38</sup>American Living Organ Donor Fund, Philadelphia, Pennsylvania, USA; <sup>39</sup>Executive Managing Editor, Kidney International; <sup>40</sup>Department of Critical Care, King's College London, Guy's & St Thomas' Hospital, London, UK; <sup>41</sup>Department of Pediatric Nephrology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>42</sup>Sorbonne Université, Paris, France; <sup>43</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Unité Mixte de Recherche UMR S1155, Paris, France; <sup>44</sup>Hôpital de jour – Néphrologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Tenon, Paris, France; <sup>45</sup>Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Heidelberg University, Heidelberg, Germany; <sup>46</sup>National Kidney Foundation, New York, New York, USA; <sup>47</sup>Managing Editor, Nephrology Dialysis Transplantation; <sup>48</sup>Center for Nephrology, University College London, London, UK; <sup>49</sup>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), Brussels, Belgium; <sup>50</sup>Cliniques Universitaires Saint Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; <sup>51</sup>Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

See Appendix for a list of complete conference participants.

Translated to Russian by Elena Zakharova

Translation is performed by the initiative of Russian Dialysis Society and approved by KDIGO

**Ключевые слова:** острые болезни и поражения почек, острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек, болезни почек, почечная недостаточность, функция почек, почечные показатели, номенклатура, пациенто-центричность, прецизионная медицина

### Резюме

Распространенность болезней почек во всем мире растет, тогда как осведомленность об этой проблеме остается недостаточной, а необходимость в более эффективном взаимодействии всех, так или иначе заинтересованных в сохранении здоровья почек, сторон – недооцененной. Для эффективного взаимодействия нужно в первую очередь взаимопонимание, между тем номенклатура болезней и функции почек далека от единообразия. В июне 2019 года была проведена Согласительная конференция Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек/Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Цель конференции – стандартизация и доработка номенклатуры, используемой на английском языке для описания функции и болезней почек, и создание словаря терминов, который мог бы быть использован в научных публикациях. Руководящие принципы конференции заключались в том, что пересмотренная номенклатура должна быть ориентирована на пациентов, тщательно продумана, и согласоваться с номенклатурой, используемой в ранее опубликованных рекомендациях KDIGO.

Участники достигли консенсуса по следующим рекомендациям: (i) использовать термин "почечный", а не "ренальный" или "нефро-", когда речь идет о заболеваниях или функции почек; (ii) использовать термин "почечная недостаточность" с указанием симптоматики и вида лечения, а не "терминальная стадия болезни почек"; (iii) использовать определения и классификацию KDIGO для острых болезней и поражений почек (ОБП) и острого почечного повреждения (ОПП), а не альтернативные описания, для того чтобы определить и классифицировать тяжесть этих состояний; (iv) использовать определение и классификацию KDIGO для ХБП, а не альтернативные описания, чтобы определить и классифицировать это состояние; и (v) использовать конкретные почечные показатели, такие как альбуминурия или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а не определения "нарушенная" или "сниженная" функция почек для описания нарушений структуры и функции почек. Предложенный словарь терминов содержит 5 специальных разделов, по поводу которых был достигнут консенсус. Участники конференции признают, что рекомендации и словарь терминов имеют ограничения, однако считают, что для улучшения взаимодействия между различными специалистами в первую очередь необходима стандартизация научной номенклатуры.

Опубликовано: *Kidney International* (2020) **97**, 1117-1129; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>

Копирайт © 2020, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. Эта статья находится в свободном доступе по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Abstract

The worldwide burden of kidney disease is rising, but public awareness remains limited, underscoring the need for more effective communication by stakeholders in the kidney health community. Despite this need for clarity, the nomenclature for describing kidney function and disease lacks uniformity. In June 2019, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) convened a Consensus Conference with the goal of standardizing and refining the nomenclature used in the English language to describe kidney function and disease, and of developing a glossary that could be used in scientific publications. Guiding principles

of the conference were that the revised nomenclature should be patient-centered, precise, and consistent with nomenclature used in the KDIGO guidelines. Conference attendees reached general consensus on the following recommendations: (i) to use “kidney” rather than “renal” or “nephro-” when referring to kidney disease and kidney function; (ii) to use “kidney failure” with appropriate descriptions of presence or absence of symptoms, signs, and treatment, rather than “end-stage kidney disease”; (iii) to use the KDIGO definition and classification of acute kidney diseases and disorders (AKD) and acute kidney injury (AKI), rather than alternative descriptions, to define and classify severity of AKD and AKI; (iv) to use the KDIGO definition and classification of chronic kidney disease (CKD) rather than alternative descriptions to define and classify severity of CKD; and (v) to use specific kidney measures, such as albuminuria or decreased glomerular filtration rate (GFR), rather than “abnormal” or “reduced” kidney function to describe alterations in kidney structure and function. A proposed 5-part glossary contains specific items for which there was general agreement. Conference attendees acknowledged limitations of the recommendations and glossary, but they considered standardization of scientific nomenclature to be essential for improving communication.

**Key words:** *acute kidney diseases and disorders, acute kidney injury, chronic kidney disease, kidney disease, kidney failure, kidney function, kidney measures, nomenclature, patient-centeredness, precision medicine*

*Kidney International* (2020) **97**, 1117-1129; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>

Copyright © 2020, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## От переводчика

Дорогие коллеги!

Предлагаемый вашему вниманию перевод на русский язык отчета о результатах согласительной конференции KDIGO по номенклатуре функции и болезней почек может показаться излишним, поскольку номенклатура и словарь терминов, опубликованные в этом отчете, касаются терминологии на английском языке. Тем не менее, перевод был выполнен, и эта работа преследует две цели.

С одной стороны, мы хотели бы привлечь внимание тех, кто читает англоязычную специальную литературу и публикуется или планирует публиковаться в международных изданиях, к предложенным KDIGO изменениям терминологии на английском языке. Мы полагаем, что публикуемый перевод побудит многих из вас обратиться к первоисточнику, а это окажется полезным как при чтении, так и при написании статей, посвященных заболеваниям почек.

С другой стороны, тем, кто планирует проводить какие-либо исследования в области диагностики и лечения болезней почек и публиковать их результаты на русском языке, будет небесполезно ознакомиться с переводом материалов согласительной конференции KDIGO. В русскоязычной литературе, так же, как и в англоязычной, имеется множество «исторических» терминов, применение которых нередко является произвольным, и стандартизация русскоязычной номенклатуры не менее важна для нас, чем стандартизация, предложенная KDIGO для исследований и публикаций на английском языке. Часть явно устаревших, но до сих пор широко используемых терминов, таких, например, как ХПН, тХПН, или ТПН, безусловно нуждается в замене в соответствии с рекомендациями KDIGO по диагностике и ведению хронической болезни почек.

При осуществлении перевода возникли значительные трудности, связанные с тем, что ряд различных англоязычных терминов традиционно переводится на русский язык одинаково. Так, например, Acute Renal Failure переводится как Острая почечная (а вовсе не ренальная) недостаточность, а термины «failure» и «insufficiency», имеющие по-английски различные оттенки значения, по-русски означают «недостаточность» без каких-либо оттенков. Точно так же, дискуссия, касающаяся замены термина «Renal Replacement Therapy» на «Kidney Replacement Therapy» для русскоязычной медицинской литературы

не актуальна, поскольку «Renal Replacement Therapy» всегда звучала по-русски как Заместительная почечная терапия.

Кроме того, грамматика английского языка вообще значительно отличается от грамматики русского. Так, в английском языке многие слова могут в зависимости от контекста являться существительными, глаголами, или прилагательными. Это создает проблемы адекватности перевода и соответствия русскоязычных терминов англоязычным. Так, например, русский термин «почечная недостаточность» полностью соответствующий английскому «kidney failure», не вызывает никаких недоумений, хотя «kidney» вроде бы существительное, а «почечная» – прилагательное. Никому же не придет в голову говорить «недостаточность почек», хотя выглядящая по-английски очень похоже «kidney disease» как раз переводится как «болезнь почек», а не как «почечная болезнь». А вот «renal failure» имеет уже иную грамматическую конструкцию, и «renal» – несомненное прилагательное, как и «почечная».

Все это объясняет различия в русских переводах указанных в тексте терминов. По-английски «Chronic Kidney Disease» и «Acute Kidney Injury» вроде бы построены одинаково, но традиционный перевод первого словосочетания на русский язык – «Хроническая болезнь почек», а второго – «Острое почечное повреждение». Вероятно, причина заключается в том, что длительно существовавший термин «Acute Renal Failure» закономерно переводился как «Острая почечная недостаточность» (renal, еще раз подчеркнем, это прилагательное), и «Acute Kidney Injury» стало «Острым почечным повреждением» по аналогии, хотя «Острое повреждение почек» было бы, возможно, более корректным.

Эти примеры – лишь небольшая часть множества проблемных для перевода терминов, часть затруднений переводчик постарался устранить в подстраничных примечаниях и в самом тексте, сопоставив традиционные русскоязычные термины с традиционными, и, видимо, устаревшими, англоязычными. Хотелось надеяться, что публикация этого перевода окажется бесполезной, возбудит дискуссию, и послужит отправной точкой для пересмотра номенклатуры функции и болезней почек на русском языке.

*С наилучшими пожеланиями.  
Е.В. Захарова*

## Зачем нужна единая номенклатура функции и болезней почек

### Для клиницистов и работников здравоохранения

- Уменьшает путаницу и ошибки в клинической практике
- Пропагандирует единый подход при разработке дизайна исследований, оформлении результатов и обмене информацией
- Повышает осведомленность общественности



### Для пациентов

- Облегчает взаимодействие между работниками здравоохранения и пациентами
- Учитывает предпочтения пациентов, их нужды и ценности
- Минимизирует языковые неточности, мобилизует способность к самопомощи и защите своих интересов



### Основные принципы единой номенклатуры функции и болезней почек

- Ориентированность на пациента: формулировки не должны деморализовать и клеймить
- Точность: формулировки должны обеспечивать четкое взаимодействие при проведении клинических исследований, в клинической практике и в общественном здравоохранении
- Соответствие с рекомендациями KDIGO: принятие определений и формулировок должно облегчать практику, основанную на доказательствах и внедрение рекомендаций

### Ключевые моменты

- 1 Использовать термин «почечный» а не «ренальный» или «нефро-», когда речь идет о болезнях или функции почек
- 2 Использовать термин «почечная недостаточность» с указанием наличия или отсутствия тех или иных признаков и симптомов и вида лечения, а не термин «конечная/терминальная стадия болезни почек», так как последний не деликатен по отношению к пациентам и ассоциируется с неким клеймом
- 3 Использовать определение и классификацию KDIGO для острых болезней и поражений почек (ОБП) и для острого почечного повреждения (ОПП), а не альтернативные описания, для того чтобы определять и классифицировать тяжесть ОБП и ОПП; для того, чтобы обозначить тяжесть ОПП следует пользоваться стадированием (ОПП 1, 2 или 3 стадии)
- 4 Использовать определение и классификацию KDIGO для хронической болезни почек (ХБП), а не альтернативные описания, для того чтобы определять и классифицировать ХБП. Подтверждение ХБП при СКФ > 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> требует оценки маркеров повреждения почек (например, альбуминурии). ХБП следует классифицировать в зависимости от причины, и на основании категорий СКФ и альбуминурии (Причина\_СКФ\_Альбуминурия – ПСА), тяжесть ХБП оценивается в соответствии с категорией риска (см. «тепловую карту» KDIGO)
- 5 Использовать специфические почечные показатели, такие как альбуминурия и снижение СКФ для описания нарушений структуры и функции почек, а не общие формулировки вроде «аномальная» или «сниженная» функция почек. Не следует приравнивать альбуминурию и протеинурию к «сниженной функции почек», поскольку это маркеры повреждения, а не функции

Распространенность болезней почек во всем мире растет, тогда как осведомленность об этой проблеме остается недостаточной, а необходимость в более эффективном взаимодействии всех так или иначе заинтересованных в сохранении здоровья почек сторон – недооцененной [1-4]. Для эффективного взаимодействия нужно в первую очередь взаимопонимание, между тем номенклатура болезней и функции почек далека от единообразия. Проведенный еще двадцать лет назад обзор сотен опубликованных статей и сообщений выявил множество дублирующих друг друга и зачастую нечетких терминов, используемых для описания хронической болезни почек (ХБП), и продемонстрировал необходимость в принятии ясной и непротиворечивой терминологии [5]. Тем не менее термины, обозначенные в этом обзоре как сомнительные, например, "хроническая почечная недостаточность" или "предиализ", продолжают использоваться и в сегодняшних публикациях. Ясная, последовательная и общедоступная номенклатура облегчит взаимодействие и общение на всех уровнях, и не только будет способствовать осознанию истинного бремени болезней почек, но также улучшит понимание того, как пациенты воспринимают свое заболевание, и облегчит взаимодействие между специалистами по болезням почек и клиницистами других специальностей. Более того, такая номенклатура даст возможность точного сравнения и объединения данных, обеспечит лучшее понимание существующих пробелов в знаниях и направлений для дальнейших исследований, а также облегчит разработку расширенных программ общественного здравоохранения в отношении острых и хронических болезней почек.

Рекомендации, разработанные Инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек/Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ввели в научный и практический обиход определения, классификацию, методы оценки и ведения таких состояний как острое почечное повреждение (ОПП), острые болезни и поражения почек (ОБП) и ХБП [6, 7].

Задача, которую KDIGO стремится решить в настоящее время – разработка упорядоченных, ориентированных на пациента и точных описаний болезней и функции

почек для научной литературы. Решение этой задачи упростит взаимодействие между практикующими врачами, исследователями и организаторами здравоохранения. Несмотря на то, что некоторые термины использовались десятилетиями и являются привычными, настало время пересмотреть номенклатуру и обеспечить в дальнейшем единый подход. Это нужно для того, чтобы облегчить взаимодействие специалистов как внутри дисциплины, так и между дисциплинами, а также между практикующими врачами и пациентами, что, как можно надеяться, позволит в конечном итоге улучшить исходы болезней почек.

В июне 2019 года была проведена Согласительная конференция KDIGO, целью конференции являлась стандартизация и доработка номенклатуры, используемой в англоязычных научных статьях для описания функции и болезней почек, и создание словаря терминов, который мог бы быть использован журналами. Еще до проведения конферен-

Таблица 1 | Table 1

Цели конференции Goals of the conference	
Цели и руководящие принципы	Комментарии и примеры
<p><b>Цель:</b> Пересмотреть и обновить номенклатуру для описания функции и болезней почек</p>	<p>Основное внимание сосредоточено на описании острой и хронической болезни почек и на основных почечных показателях, а не на отдельных заболеваниях почек и специальных показателях оценки их функции и структуры</p>
<p><b>Принципы номенклатуры:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ориентированность на пациента</li> <li>• Точность</li> <li>• Совместимость с рекомендациями KDIGO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• "Почечный", а не "ренальный" или "нефро"</li> <li>• "Недостаточность", а не "конечная/терминальная стадия"</li> <li>• Дефиниции и стадирование ОПП и ХБП, а не другие описания заболеваний и их тяжести</li> <li>• Конкретные почечные показатели (СКФ, канальцевые функции и маркеры повреждения), а не неспецифическая "функция почек"</li> <li>• Чтобы облегчить внедрение рекомендаций</li> </ul>
<p><b>Основные вопросы на которые требовалось ответить</b></p>	<p>Согласны ли вы, что в англоязычной медицинской литературе следует использовать:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. термины "почечный", а не "ренальный" или "нефро", когда речь идет о болезни почек или функции почек?</li> <li>2. термин "почечная недостаточность" с описанием наличия или отсутствия тех или иных симптомов и указанием вида лечения, а не "конечная/терминальная стадия болезни"?</li> <li>3. дефиниции и классификацию KDIGO для ОБП и ОПП, а не альтернативные описания, для того чтобы определить и классифицировать тяжесть ОБП и ОПП?</li> <li>4. дефиницию и классификацию KDIGO для ХБП, а не альтернативные описания, для того чтобы определить и классифицировать тяжесть ХБП?</li> <li>5. конкретные почечные показатели (такие как альбуминурия или снижение СКФ), а не термины "нарушенная" или "сниженная" почечная функция, чтобы описать нарушения структуры и функции почек?</li> </ol>

ОБП, острые болезни и поражения почек; ОПП, острое почечное повреждение; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; ХБП, хроническая болезнь почек; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes/Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек.

ции на сайте KDIGO было размещено объявление о предстоящей конференции, включавшее описание круга обсуждаемых вопросов и приглашение публичному обсуждению [8]. В конференции приняли участие редакторы "почечных" журналов, редакторы разделов болезней почек в общемедицинских журналах и журналах других специальностей, опытные специалисты в области исследований здоровья почек, а также пациенты. Руководящие принципы конференции заключались в том, что пересмотренная номенклатура должна быть ориентирована на пациентов, тщательно продумана, и согласована с номенклатурой, используемой в ранее опубликованных рекомендациях KDIGO (Таблица 1). Дискуссия в основном касалась общего описания острой и хронической болезни почек и основных показателей, а не конкретных заболеваний и методов оценки структуры и функции почек. Круг проблем, очерченный еще до начала конференции, содержал, среди прочего, ряд предложений для обсуждения (Дополнительная врезка S1). Обсуждение классификации причин болезней почек, методов обследования и оценки исходов диализа и трансплантации почки на этой конференции не планировалось.

Все предыдущие конференции KDIGO опирались на доказательную базу, однако почти ничего не известно о том, как влияет терминология, обычно используемая для описания функции и болезней почек на тех, кто этими болезнями страдает. Поэтому были заранее сформированы фокус группы, в которые входили пациенты и лица, осуществляющие уход, и распределены темы; результаты представлены ниже, а детали – в отдельной публикации [9]. Кроме того, был составлен и распределен между участниками конференции специальный опросник, результаты опроса также представлены в настоящей публикации.

### Номенклатура функции и болезней почек

Номенклатура определяется как "систематизированный перечень употребляемых в какой-либо специальности названий и терминов". В области биомедицинских наук для создания номенклатуры требуется постоянно продолжающаяся работа международных групп экспертов [10]. Разработка номенклатуры предполагает совмещение множества названий в рамках принятого набора терминов, а это означает что некоторым пользователям придется отказаться от традиционных (привычных и хорошо запомнившихся) слов и выражений. Номенклатура должна согласоваться с текущим уровнем представлений, и при этом быть достаточно стабильной – чтобы оставаться злободневной в обозримом будущем, и одновременно достаточно гибкой – чтобы включать новые термины, появляющиеся вместе с новыми достижениями в той или иной области [10].

Рекомендации KDIGO определяют болезни почек как нарушения структуры или функции почек, оказывающие влияние на состояние здоровья, и классифицируют болезни почек в зависимости от их длительности, причины, тяжести структурных и функциональных изменений, и прогноза (Рис. 1) [11, 12]. Авторы ряда ранее опубликованных работ уже предлагали различные варианты "почечной" номенклатуры, но это касалось не болезней почек в целом, а определенных заболеваний или видов лечения [13-16]; предпринимались также попытки стандартизации, основанные на физиологических или онтологических принципах [17, 18]. Последнее доступное к моменту проведения конференции 10-е издание руководства по стилистике Американской медицинской ассоциации/*AMA Manual of Style*, являющегося наиболее авторитетным и широко используемым руководством по написанию медицинских статей на английском языке, не содержит никаких рекомендаций, касающихся номенклатуры болезней и функции почек [19].

Некоторые журналы, специализирующиеся на болезнях почек, предоставляют авторам руководства по оформлению статей, где указаны предпочтения, касающиеся номенклатуры, но эти рекомендации не отличаются широким охватом и различаются между собой. Участники конференции согласились, что дефиниции и классификационные критерии острой и хронической болезни почек, изложенные в рекомендациях KDIGO, могут послужить основой для стандартизации номенклатуры (Дополнительная таблица 1) [6, 7].

### Ориентированность на пациента и точность

#### *Ориентированность на пациента*

Отдел здоровья и медицины Национальной академии наук США определяет ориентированную на пациента медицинскую помощь как "обеспечение помощи с уважением к пациенту и с учетом предпочтений, нужд и ценностей пациента, когда ценности пациента являются определяющими в принятии клинических решений" [20]. Один из десяти основных принципов, рекомендуемых для создания новой модели системы здравоохранения, звучит так: "Знания и информация распространяются свободно. Пациентам должен быть предоставлен неограниченный доступ к их медицинским данным и к клиническим знаниям. Врачи и пациенты должны эффективно общаться и обмениваться информацией". Проблеме ориентированности на пациента уделялось определенное внимание и в медицинских журналах [21]. В принципе, термины, используемые для описания болезней и функции почек, должны быть понятны всем, с учетом разного уровня грамотности в вопросах здоровья. Использование множества терминов

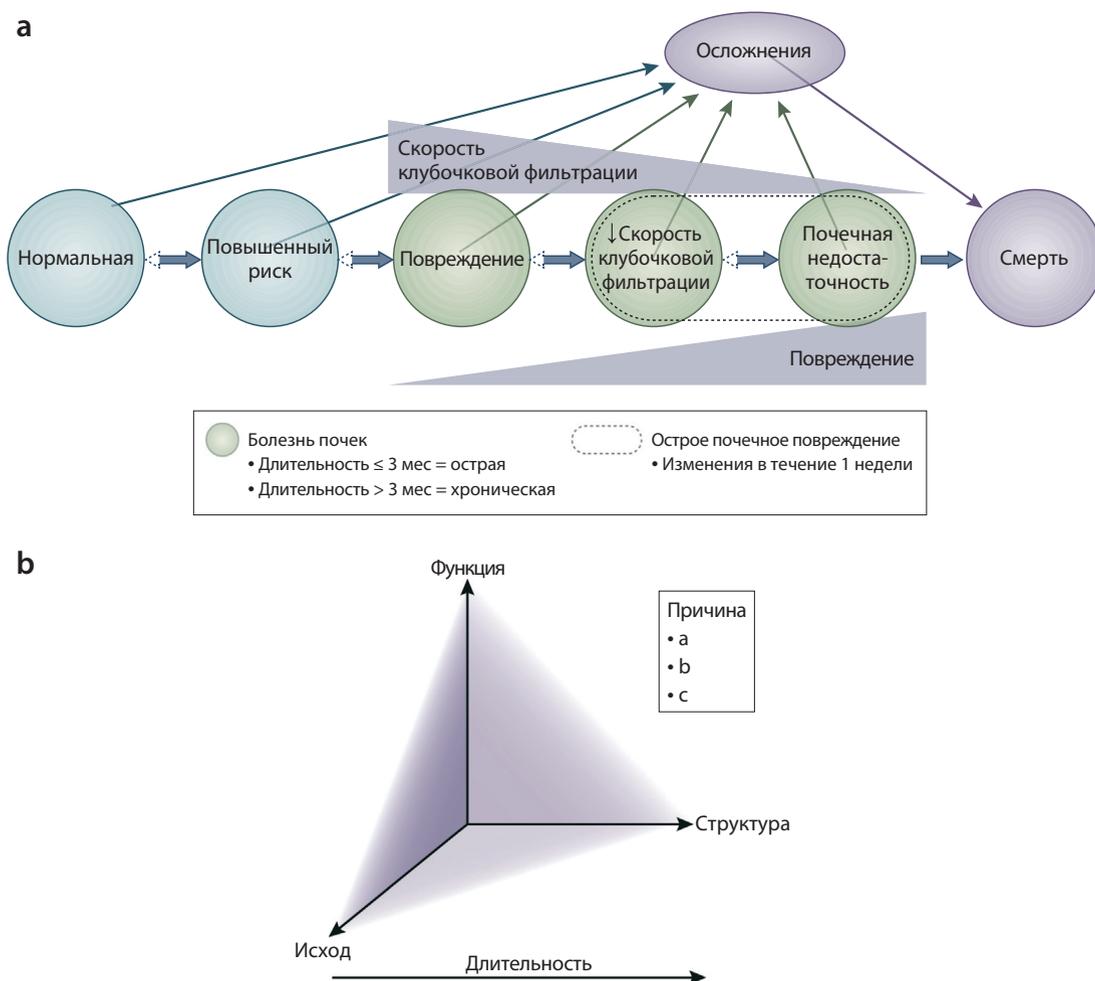


Рис. 1. Концептуальная модель и классификация болезней почек.

(а) Факторы ассоциированные с повышенным риском болезни почек (голубой цвет), стадии заболевания (зеленый цвет), и осложнения (включая смерть, лиловый цвет). Горизонтальные стрелки показывают переход от одной стадии к другой (почечные исходы). Сплошные стрелки, ориентированные слева направо, указывают на прогрессирование болезни почек. Острые стрелки, обозначенные пунктиром и указывающие справа налево означают ремиссию. Серые треугольники демонстрируют непрерывный характер изменений скорости клубочковой фильтрации и повреждения почек. Воспроизводится по *The Lancet*, Volume 382, Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden, Pages 158-169, Copyright 2013, with permission from Elsevier [11].

(б) Домены для классификации болезней почек. Воспроизводится по *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 61, Levey AS, Levin A, Kellum JA. Definition and classification of kidney diseases, Pages 686-688, Copyright 2013, with permission from the National Kidney Foundation, Inc. [12]

Fig. 1. Conceptual model and classification of kidney disease.

(a) Factors associated with increased risk of kidney disease (blue), stages of disease (green), and complications (including death; purple). Horizontal arrows show transitions between stages (kidney outcomes). Solid arrows pointing from left to right show progression of kidney disease. Dashed arrowheads pointing from right to left show remission. Gray triangles show the continuous nature of changes in glomerular filtration rate and kidney damage. Reprinted from *The Lancet*, Volume 382, Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden, Pages 158–169, Copyright 2013, with permission from Elsevier. [11] (b) Domains for classification in kidney disease. Reprinted from *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 61, Levey AS, Levin A, Kellum JA. Definition and classification of kidney diseases, Pages 686–688, Copyright 2013, with permission from the National Kidney Foundation, Inc. [12]

с одинаковым смыслом может приводить к путанице, также, как и использование терминов "предсказательного" характера (таких как "до-диализный") вместо терминов, описывающих текущую ситуацию. Однако сведение множества названий к приемлемому набору терминов требует, чтобы пользователи словаря терминов согласились с тем, что некоторые обозначения, исторически хорошо известные и знакомые многим в настоящее время, должны быть заменены.

### Точность (прецизионность)

Определение понятия "прецизионный" следующее: "факт, состояние или качество с высокой точностью: безошибочность, скрупулезность" [22]. Медицинские определения и понимание болезней быстро меняются – описательные, основанные на отдельных болезнях классификации, отождествляющие различные патогенетических механизмы, сменяются патогенетической классификацией, ко-

торая будет способствовать более четкому решению клинических проблем. Этот подход, при котором молекулярный профиль дополняет клинический и морфологический, уже привел к революционным изменениям в диагностике и лечении онкозаболеваний. В области нефрологии в настоящее время осуществляется Проект прецизионной почечной медицины, финансируемый Национальным Институтом здоровья США, который преследует своей целью изучить как можно больше биопсий почек у пациентов с ОПП и ХБП, создать атлас почечной ткани, определить подгруппы заболеваний и идентифицировать клетки, патогенетические механизмы и мишени, наиболее важные для новых видов терапии [23]. Можно ожидать, что, как и в онкологии, усовершенствования, которые приведут к более точным описаниям болезней, будут включены в настоящую номенклатуру функции и болезней почек, а не приведут к полной ее замене.

### Доводы, выдвинутые до начала конференции

#### *Фокус-группы пациентов и лиц, осуществляющих уход*

В работе 10 фокус-групп приняли участие в общей сложности 54 взрослых пациента с ХБП и 13 человек, осуществляющих уход и проживающих в США, Великобритании и Австралии. Эта работа была инициирована KDIGO с целью обсуждения терминов и концепций, используемых в сфере здоровья почек. Качественный синтез тематического анализа работы фокус-групп выявил слабые стороны и проблемы, связанные с действующей номенклатурой

рой ХБП (Таблица 2) [9]. Из того, что имеет прямое отношение к конференции – участники фокус-групп отметили, что термин "почечный" является более привычным и поэтому предпочтительнее термина "рэнальный"; и что термин "терминальная стадия" должен быть выведен из обращения, поскольку вызывает у пациентов страх неизвестности, наносит дополнительную травму, подразумевает угрозу смерти и является устаревшим. Термин "почечная недостаточность" вызывает меньше возражений, хотя тоже небезупречен. Участники фокус-групп высказали желание, чтобы было больше ясности в отношении тяжести заболевания и прогноза, в том числе в виде количественных характеристик, понимая при этом, что им и другим пациентам предстоит усвоить значение этих описаний. При продолжении обсуждения этих тем в будущем желательнее включить представителей стран с низким и средним доходом, расовых и этнических меньшинств, детей, страдающих заболеваниями почек и их родителей, и пациентов, перенесших острые заболевания почек.

#### *Публичное обсуждение и опрос участников*

Еще до начала работы конференции обзор комментариев, сделанных в ходе публичного обсуждения ее тематики, и результаты опроса участников конференции показали, что имеется общее согласие по поводу необходимости стандартизации номенклатуры и понимание имеющихся проблем. (Врезка 1). Большинство редакторов, участвовавших в конференции, согласились с тем, что стандартизация номенклатуры функции и болезней почек будет полезна для их журналов, и что язык, кото-

Таблица 2 | Table 2

Результаты работы фокус-групп пациентов и ухаживающих за ними лиц<sup>a</sup>  
Results from patient and caregiver focus groups<sup>a</sup>

Тема	Раздел
Психологическая травма	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Страх неизвестного</li> <li>• Признаки надвигающейся смерти</li> <li>• Отчаяние при мысли о неизлечимости заболевания</li> <li>• Преждевременное отнесение себя к определенной категории</li> <li>• Приговор</li> <li>• «Клеймо» и снижение самооценки</li> </ul>
Фрустрация из-за неопределенности	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Растерянность из-за слишком «медицинского» языка</li> <li>• Недостаток личной значимости</li> <li>• Разочарованность неточностью обозначений</li> <li>• Несогласие с устаревшими терминами</li> </ul>
Разгадка тайны прогноза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Концептуализация уровня функции почек</li> <li>• Корреляция с симптомами и влияние на образ жизни</li> <li>• Прогнозирование прогрессии и необходимости во вмешательствах</li> </ul>
Мобилизация и самопомощь	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Противостояние реальности</li> <li>• Обеспечение планирования и подготовки</li> <li>• Заинтересованность в изменениях</li> <li>• Изучение медицинской терминологии для отстаивания своей позиции</li> <li>• Обучение других</li> </ul>

<sup>a</sup> Качественный синтез тематического анализа 10 фокус-групп, в которые входили 54 пациента с хронической болезнью почек (ХБП) всех степеней тяжести и 13 лиц, осуществляющих уход за больными, из США, Великобритании и Австралии. Обсуждение терминов и концепций, используемых в контексте здоровья почек, проходило по инициативе KDIGO в марте-мае 2019 [9].

## Взгляд профессионалов – по данным публичного обсуждения и опроса участников

## Prevailing attitudes of medical professionals emerging from public review and participant survey

**Согласие с целями стандартизации номенклатуры, признание существующих проблем**

- Участники обсуждения и опроса обратили внимание на множественность терминов и недостаточную приверженность к принятым определениям, что вносит неразбериху и может приводить к ошибкам
- Участники обсуждения и опроса ожидают, что стандартизованная номенклатура будет способствовать принятию единого подхода к дизайну, проведению и оформлению результатов исследований
- Участники обсуждения и опроса высказали мнение, что согласованность терминов, используемых в сообществах ученых и сообществах пациентов, является важной целью, однако не превосходящей по значимости достижения точности и эффективности
- Редакторы журналов полностью согласились, что более стандартизованная номенклатура болезней почек будет полезна для их журналов, однако они предвидят что недостаток времени у персонала редакций будет основным барьером для ее внедрения

**Профессиональная поддержка замены термина «рэнальный» на термин «почечный»**

- У участников обсуждения и опроса сложилось впечатление, что приоритетное использование термина «почечный» будет легче восприниматься пациентами и членами их семей
- Участникам обсуждения и опроса представляется вероятным, что при последовательном использовании термина «почечный» будет легче повысить осведомленность, привлечь средства и влиять на общественную политику
- Участники обсуждения и опроса высказано мнение, что требуется с осторожностью подходить к полной замене терминов, поскольку термин «рэнальный» может быть не таким уж неудачным и даже являться необходимым в определенном контексте (например, определение ESRD для служб центров Medicare и Medicaid)

**Неудовлетворенность термином «конечная/терминальная стадия» для описания болезней почек**

- Участники обсуждения и опроса признали, что это выражение может деморализовать и «заклеймить» пациентов
- Участники обсуждения и опроса сочли, что подразумеваемая при использовании этого термина неизбежная скорая смерть в настоящее время совсем не обязательно наступит скоро
- Участники обсуждения и опроса были разочарованы неточностью применения термина (разброс – от синонима пребывания на диализе до описания пациентов с почечной недостаточностью на заместительной почечной терапии или без нее)

**Признание необходимости постоянного внимания к проблемам номенклатуры**

- Участники обсуждения и опроса отметили, что стандартизация номенклатуры зависит от восприятия консенсусных определений
  - Там, где определения постоянно меняются или являются спорными, стандартизация номенклатуры может быть преждевременной
  - Улучшение принятия определений требует постоянных усилий
- Участники обсуждения и опроса подчеркнули необходимость гармонизации с продолжающимися онтологическими работами по широкому кругу вопросов
- Участники обсуждения и опроса ожидают, что улучшение понимания молекулярных механизмов приведет к более точным определениям и номенклатуре

\* ESRD, end-stage renal disease/терминальная стадия болезни почек; Medicare, Федеральная программа медицинской помощи престарелым в США; Medicaid, Федеральная программа медицинского страхования для семей с низким доходом, детей и беременных женщин в США

рым пользуются научные журналы, должен быть тем же самым языком, на котором происходит общение с пациентами. Но были выявлены и важные препятствия к внедрению такой номенклатуры; в частности, некоторые редакторы высказывали беспокойство по поводу недостатка средств, рабочей силы и времени, необходимых для приведения к стандарту терминологии, используемой в уже принятых к печати рукописях.

### Консенсус и предложенный KDIGO словарь терминов

Участники конференции достигли консенсуса по каждому из 5 основных вопросов (Таблица 1). Предложенный словарь терминов состоит, соответственно, из 5 разделов, в которых содержится множество пунктов, по которым было достигнуто общее согласие участников (Таблица 3). В каждом разделе словаря содержатся предпочтительные термины, сокращения, описания и термины, которых следует избегать. При этом участники конференции признают,

что журналы сами будут решать, какие из рекомендаций следует внедрять в практику, а стиль конкретного журнала может определять, какие сокращения использовать чтобы не нарушать согласованности с номенклатурой других болезней. Примеры использования словаря терминов даны в Дополнительной Врезке S2. Для каждого раздела мы приводим краткое описание дискуссии и подчеркиваем вопросы, по поводу которых остается неопределенность.

### Функция и болезни почек

Участники конференции согласились, что предпочтительнее использовать термин "почечный", а не "рэнальный" или "нефро-", когда речь идет об общем описании заболеваний или функции почек (Таблица 3, Часть 1). Такая практика находится в соответствии с предпочтениями пациентов, как это выяснилось при работе фокус-групп. Обоснование заключается в том, что для англоязычных читателей, особенно не профессионалов, "почечный" звучит более знакомо чем "рэнальный" и "нефро-" (тер-

Таблица 3 (Части 1-5) | Table 3 (Parts 1-5)

## Словарь терминологии функции и болезней почек KDIGO: термины, предлагаемые для описания функции почек и болезней почек, и критерии и показатели, их определяющие

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kidney function and disease glossary: suggested terms to describe kidney function and kidney disease and criteria and measures defining them

Предпочтительный термин	Предлагаемые аббревиатуры <sup>a</sup>	Обоснование/объяснения	Термины, которых следует избегать
<b>Часть 1. Функция и болезни почек</b>		Предпочтительнее использовать термин "почечный" когда речь идет об описании болезни почек или функции почек, хотя возможны исключения	Ренальный; приставка "нефро-" (за исключением определенного контекста – конкретные функции, заболевания или синдромы, см. ниже)
<b>Болезни почек</b>		Отражает всю совокупность острых болезней и повреждений почек и хронической болезни почек	Ренальные болезни; нефропатия (за исключением конкретных заболеваний, например – мембранозная нефропатия)
<b>Функция почек</b>		Отражает всю совокупность различных сложных почечных функций; не следует приравнивать лишь к скорости клубочковой фильтрации (СКФ)	Ренальные функции (за исключением описания конкретных функций, например – ренальный тубулярный ацидоз)
Нормальная функция почек		Общий термин, применимый к различным аспектам функции почек, которые должны быть обозначены	
Нарушенная функция почек		Общий термин, применимый к различным аспектам функции почек, которые должны быть обозначены	Ренальная/почечная патология, дисфункция, азотемия
Остаточная функция почек	ОФП	Функция почек у лиц с почечной недостаточностью, получающих ЗПП; требуется дальнейшее уточнение, например – диурез, клиренс растворенных веществ. Обычно это понятие используется у диализных пациентов, но может относиться и к функции собственных почек у реципиентов почечного трансплантата	Остаточная ренальная функция (ОРФ)
<b>Структура почек</b>		Отражает всю совокупность различных сложных почечных структур, устанавливается на основании визуализирующих методов и маркеров повреждения	Ренальная структура (за исключением описания конкретных почечных структур, таких как артерия, вена, капсула, паренхима, кора, клубочки, канальцы, интерстиций, кисты, опухоли) <sup>1</sup>
Нормальная структура почек		Общий термин, применимый к различным аспектам структуры почек, которые должны быть указаны	
Нарушенная структура почек		Общий термин, применимый к различным аспектам структуры почек, которые должны быть указаны	
<b>Причины болезни почек</b>		Причины ОПП, ОБП и ХБП должны быть указаны всегда, когда это возможно. Причина может быть известной, предполагаемой или неизвестной. Следует указывать метод исследования, с помощью которого причина была установлена	Причина не должна устанавливаться только лишь на основании наличия известного коморбидного состояния (например, диабета)
<b>Часть 2. Почечная недостаточность</b>		СКФ <15 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> или лечение диализом, требуется дальнейшее уточнение, см. ниже	Ренальная недостаточность (РН); конечная/терминальная стадия болезни почек (тХПН), конечная/ терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТПН), ренальная болезнь, нефропатия, ренальные/почечные нарушения, недостаточность, дисфункция, азотемия
<b>Длительность</b>		Желательно указать	
Острое почечное повреждение 3 стадии <sup>b</sup>	ОПП 3 стадии	Длительность заболевания ≤3 мес	Острая ренальная недостаточность, ренальная болезнь, нефропатия, ренальные/почечные нарушения, недостаточность, дисфункция, азотемия
Почечная недостаточность	ПН	Длительность заболевания >3 мес	Хроническая ренальная недостаточность, хроническая ренальная болезнь, хроническая нефропатия, хронические ренальные/почечные нарушения, недостаточность, дисфункция, азотемия; уремия, необратимая почечная недостаточность

<sup>1</sup> В русскоязычной литературе и практике не актуально – такие термины как «почечная артерия», «паренхима почек», «почечные канальцы», «кисты почек», «опухоли почек» и т.д. употребляются традиционно, а термины «ренальные кисты» или «ренальная кора» не приняты – *примечание переводчика*

Таблица 3 (Части 1-5) Продолжение | Table 3 (Parts 1-5) Continued

Предпочтительный термин	Предлагаемые аббревиатуры <sup>a</sup>	Обоснование/объяснения	Термины, которых следует избегать
<b>Симптомы и проявления</b>		Желательно уточнение (с теми или иными симптомами или проявлениями, или без них); с симптомами и проявлениями которые соответствуют уремии	
Уремия/уремический синдром		Синдром, представляющий собой совокупность симптомов и проявлений, ассоциированных с почечной недостаточностью (не означает, что его причиной является мочевины)	
<b>Лечение</b>		Требуется уточнение	
Заместительная почечная терапия <sup>c</sup>	ЗПТ	Требуется дальнейшее уточнение – диализ или трансплантация	Заместительная ренальная терапия (ЗРТ)
Диализ	ОПП 3Д стадии ХБП С5Д	ОПП 3 стадии, леченая диализом ХБП С5 стадии, леченная диализом	ОПП-Д, диализ-зависимое ОПП тХПН, ТПН, конечная/терминальная стадия болезни почек (ТСБП), конечная/терминальная стадия ренальной недостаточности (ТРН), диализ-зависимая ХБП
Длительность		Длительный или кратковременный, длительный означает диализ при ХБП; может также обозначаться как поддерживающий диализ. Кратковременный диализ – диализ при ОПП	Хронический диализ, острый диализ (термины острый и хронический относятся к длительности заболевания почек, а не к длительности диализного лечения)
Метод и частота		Метод <ul style="list-style-type: none"> <li>• гемодиализ (ГД)</li> <li>• гемофильтрация (ГФ)</li> <li>• гемодиофильтрация (ГДФ)</li> <li>• перитонеальный диализ (ПД, амбулаторный или автоматизированный)</li> </ul> Частота <ul style="list-style-type: none"> <li>• постоянный</li> <li>• интермиттирующий (короткий ли продленный)</li> </ul>	
Трансплантация почки	ХБП С1Т-С5Т	ХБП С1-С5 стадии после трансплантации	тХПН, ТПН, ТСБП, ТРН
Тип донора		Указать – трансплантация почки от живого донора (ТПЖД) или от трупного донора (ТПТД)	
Почечная недостаточность на заместительной терапии	ПНЗТ	ХБП С5 стадии, леченая диализом, или ХБП С1-С5 стадии после трансплантации; при проведении эпидемиологических исследований следует включать и то, и другое	тХПН, ТПН, ТСБП, ТРН
Почечная недостаточность без заместительной терапии	ХБП С5 стадии без ЗПТ	Желательно дальнейшее уточнение: указать, пациент отказался от ЗПТ, или ЗПТ недоступна	тХПН, ТПН, ТСБП, ТРН, не леченная почечная недостаточность
С комплексной консервативной помощью		Желательно дальнейшее уточнение, понятие комплексной консервативной помощи меняется со временем	
Без комплексной консервативной помощи		Желательно дальнейшее уточнение; указать, пациент отказался от комплексной консервативной помощи ли она недоступна.	
<b>Часть 3. Острые болезни и поражения почек (ОБП) и острое почечное повреждение (ОПП)</b>		Длительность заболевания ≤3 мес; концептуально отличается от раннего распознавания ХБП	Острая ренальная недостаточность (ОРН), острая почечная недостаточность (ОПН)
<b>Острые болезни почек</b>	ОБПс	Определение KDIGO: ОПП, или СКФ <60 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> , или маркеры повреждения почек в течение ≤3 мес, или снижение СКФ на ≥35% или повышение сывороточного креатинина на >50% в течение ≤3 мес	ОРН, ОПН
<b>Острое почечное повреждение</b>	ОПП	Определение KDIGO (ОПП является вариантом ОБП): олигурия в течение >6 часов, повышение СКр на >0,3 мг/дл в течение 2 дней или на >50% в течение 1 недели	ОРН, ОПН
<b>Классификация ОПП</b>		Классификация KDIGO с учетом причины и стадии предпочтительней, чем с учетом только стадии; например, пациент с ОПП 3 стадии вследствие ОКН; классификация применима ко всем стадиям ОПП.	Предыдущие классификации, в том числе RIFLE и AKIN (классификация KDIGO гармонизировала предыдущие определения)

Таблица 3 (Части 1-5) Продолжение | Table 3 (Parts 1-5) Continued

Предпочтительный термин	Предлагаемые аббревиатуры <sup>a</sup>	Обоснование/объяснения	Термины, которых следует избегать
<b>Стадии ОПП</b>		Определение KDIGO (применимо только к пациентам с ОПП)	
	ОПП 1 стадии	Критерии: сывороточный креатинин/или диурез	
	ОПП 2 стадии	Критерии: сывороточный креатинин/или диурез	
	ОПП 3 стадии	Критерии: сывороточный креатинин/или диурез	
<b>Часть 4. Хроническая болезнь почек (ХБП)</b>		Длительность заболевания >3 мес	Хроническая почечная недостаточность (ХПН); тХПН, нарушение функции почек, дисфункция
<b>ХБП</b>		Определение KDIGO: СКФ <60 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> или маркеры повреждения почек в течение >3 мес	ХПН, тХПН, ренальные/почечные нарушения, дисфункция
<b>Классификация ХБП</b>		Классификация KDIGO CGA на основании причины, категории СКФ и (С1-С5), и категории альбуминурии (А1-А3), определения категорий С и А см. ниже. Например, пациент с ХБП С1, А3 вследствие диабета, или когорта пациентов с ХБП С4-С5, А1-А3 от любых причин. Необходимо помнить, что эта классификация ХБП применима только к лицам с ХБП, поэтому пациента нельзя классифицировать как ХБП С2А1 если у него нет других признаков повреждения почек	Легкая, средняя, тяжелая, начальная, далеко зашедшая ХБП, ХБП 1-5 стадии (полное описание предпочтительнее использования только категории С)
ХБП без ЗПТ	ХБП без ЗПТ	ХБП С1-С5, А1-А3 от любых причин, не на диализе и не после трансплантации почки	ХБП-НД (не-диализная ХБП), НДЗ-ХБП (не диализ-зависимая ХБП), пред-диализная ХБП, пре-терминальная ХБП
<b>Категории риска ХБП</b>		Определение KDIGO (цвета соответствуют "тепловой", Дополнительные материалы, рисунок S1), если не дано другого определения; риск зависит от того, какой исход ожидается	Легкая, средняя, тяжелая, начальная, далеко зашедшая ХБП
ХБП – категория риска низкая	Низкий риск	Соответствует С1А1, С2А1 (зеленый цвет)	
ХБП – категория риска средневысокая	Умеренный риск	Соответствует С1А2, С2А2, С3аА1 (желтый цвет)	
ХБП – категория риска высокая	Высокий риск	Соответствует С1А3, С2А3, С3аА2, С3бА1 (оранжевый цвет)	
ХБП – категория риска очень высокая	Очень высокий риск	Соответствует С3аА3, С3бА2, С3бА3, С4А1, С4А2, С4А3, С5А1, С5А2, С5А3 (красный цвет)	
<b>Прогрессирование ХБП</b>		Относится к снижению СКФ или нарастанию альбуминурии. Другие биомаркеры в определение термина не входят. По вопросу разграничений прогрессирования по времени (раннее, позднее) и скорости (быстрое, медленное) консенсус пока не достигнут. Использование такого рода терминов в исследованиях должно быть оговорено в методах исследования. Может потребоваться дальнейшее уточнение: снижение СКФ может произойти в период лечения по поводу других заболеваний и не рассматриваться как прогрессирование ХБП.	
<b>Ремиссия ХБП</b>		Относится к улучшению со стороны СКФ или альбуминурии. Критерии зависят от заболевания. Использование конкретных терминов должно быть оговорено в методах исследования.	
<b>Часть 5. Почечные показатели</b>		Применимы к лицам с заболеваниями почек и без них. Важными являются вопросы качества измерений (методы) и вариабельности (повторные определения могут помочь улучшить классификацию)	
<b>Скорость клубочковой фильтрации и клиренс</b>		СКФ и клиренс креатинина не являются синонимами	
Скорость клубочковой фильтрации	СКФ	Должны быть указаны единицы измерения (мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> или мл/мин)	
Измеренная скорость клубочковой фильтрации	иСКФ	Методы измерения клиренса и экзогенные маркеры фильтрации должны быть указаны отдельно в методах исследования	
Расчетная скорость клубочковой фильтрации	рСКФ	Формулы расчета (например, СКД-EPI и MDRD) и маркеры фильтрации (например, креатинин и цистатин С) должны быть указаны отдельно в методах исследования	

Таблица 3 (Части 1-5) Продолжение | Table 3 (Parts 1-5) Continued

Предпочтительный термин	Предлагаемые аббревиатуры <sup>a</sup>	Обоснование/объяснения	Термины, которых следует избегать
Расчетная скорость клубочковой фильтрации; маркер	рСКФкр рСКФцис рСКФкр-цис	рСКФ по креатинину рСКФ по цистатину С рСКФ по креатинину и цистатину С	
Клиренс	Кл	Должен быть указано вещество и единицы измерения (мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> или мл/мин)	
Измеренный клиренс	иКл	Методы измерения клиренса и маркеры должны быть указаны отдельно в методах исследования	
Измеренный клиренс; маркер	иКлам иКлкр иКлам-кр	иКл по азоту мочевины иКл по креатинину иКл по азоту мочевины и креатинину	
Расчетный клиренс	рКл	Формулы расчета (например, Кокрофта-Голта) и маркеры должны быть указаны отдельно в методах исследования	
Расчетный клиренс; маркер	рКлкр	рКл по креатинину	
<b>Категории СКФ</b>		Для использования при описании уровня СКФ независимо от наличия или отсутствия заболевания почек; единицы измерения СКФ мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> для этих категорий, несколько категории могут быть объединены (например, С3-С5)	
Нормальная ли повышенная СКФ	С1	СКФ ≥90 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	
Слегка сниженная СКФ	С2	СКФ 60-90 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	
Умеренно сниженная СКФ	С3a	СКФ 45-59 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	
	С3b	СКФ 30-44 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	
Значительно сниженная СКФ	С4	СКФ 15-29 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	
Почечная недостаточность	С5	СКФ <15 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> или лечение диализом	
Гиперфильтрация		Концепция гиперфильтрации является общепринятой, но не имеет унифицированного определения. Если этот термин используется для характеристики воздействия, исходные или переменные, должен быть определен порог СКФ (например, >120 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> ).	Ренальная гиперфильтрация
Резерв СКФ		Концепция резерва СКФ является общепринятой, резерв СКФ определяется как разница между стимулированной и сходной СКФ	Ренальный/почечный функциональный резерв
<b>Альбинурия и протеинурия</b>		Должны быть указаны условия определения (разовая порция мочи или моча, собранная за определенный период времени; количественное определение или определение с помощью тест-полосок); при наличии клинических показаний необходимо дифференцировать альбумин и другие белки	
<b>Альбинурия</b>			Микроальбуминурия, макроальбуминурия
Концентрация альбумина в моче			
Экскреция альбумина с мочой	ЭАМ	Требуется сбор мочи за определенный период времени, интервал времени, за который происходит сбор мочи, должен быть указан в разделе «методы»; единицы времени могут быть различными (часы или сутки)	
Отношение альбумин/креатинин мочи	АКО	В разовой порции мочи или в моче, собранной за определенный период времени; интервал времени, за который происходит сбор мочи, или время суток, когда происходит сбор разовой порции, должны быть указаны в разделе «методы»	
<b>Протеинурия</b>			Клиническая протеинурия, явная протеинурия
Концентрация белка в моче			
Экскреция белка с мочой	ЭБМ	Требуется сбор мочи за определенный период времени, интервал времени, за который происходит сбор мочи, должен быть указан в разделе «методы»; единицы времени могут быть различными (часы или сутки)	

Таблица 3 (Части 1-5) Продолжение | Table 3 (Parts 1-5) Continued

Предпочтительный термин	Предлагаемые аббревиатуры <sup>a</sup>	Обоснование/объяснения	Термины, которых следует избегать
Отношение белок/креатинин мочи	БКО	В разовой порции мочи или в моче, собранной за определенный период времени; интервал времени, за который происходит сбор мочи, или время суток, когда происходит сбор разовой порции, должны быть указаны в разделе «методы»	
<b>Категории альбуминурии и протеинурии</b>		Используются для описания уровня альбуминурии или протеинурии независимо от наличия или отсутствия болезни почек	
Нормальная		ЭАМ <10 мг/сут; АКО <10 мг/г (<1 мг/ммоль)	Нормоальбуминурия
Слегка повышенная (легкая)		ЭАМ 10-29 мг/сут; АКО 10-29 мг/г (1.0-2.9 мг/ммоль)	
От нормальной до слегка повышенной (нормальная – легкая)	A1	ЭАМ <30 мг/сут; АКО <30 мг/г (<3 мг/ммоль) ЭБМ <150 мг/сут; БКО <150 мг/г (<15 мг/ммоль)	
Умеренно повышенная (средняя)	A2	ЭАМ 30-300 мг/сут; АКО 30-300 мг/г (3-30 мг/ммоль) ЭБМ 150-500 мг/сут; БКО 150-500 мг/г (15-50 мг/ммоль)	Микроальбуминурия
Значительно повышенная (тяжелая)	A3	ЭАМ >300 мг/сут; АКО >300 мг/г (>30 мг/ммоль) ЭБМ >500 мг/сут; БКО >500 мг/г (>50 мг/ммоль)	Макроальбуминурия, клиническая протеинурия, явная протеинурия
Нефротического уровня/нефротический синдром <sup>d</sup>		ЭАМ >2200 мг/сут; АКО >2200 мг/г (>220 мг/ммоль) ЭБМ >3500 мг/сут; БКО >3500 мг/г (>350 мг/ммоль) Необходимо указать наличие или отсутствие нефротического синдрома, определяемого по наличию гипоальбуминемии (в большинстве случаев в сочетании с отеками и гиперлипидемией)	
<b>Канальцевые функции</b>			
Канальцевая секреция	КС	Требуется дальнейшее уточнение с указанием, идет ли речь о скорости, клиренсе или фракции (по сравнению с фильтрационной нагрузкой)	
Канальцевая реабсорбция	КР	Требуется дальнейшее уточнение с указанием, идет ли речь о скорости, клиренсе или фракции	
Фракционная экскреция; маркер	ФЭ <sub>Na</sub>	ФЭ натрия	
Фракционная реабсорбция; маркер	ФР <sub>Na</sub>	ФР натрия	

АКО, отношение альбумин/креатинин мочи; БКО, отношение белок/креатинин мочи; ГД, гемодиализ; ГДФ, гемодиализация; ГФ, гемофильтрация; ЗПТ, заместительная почечная терапия; Кл, клиренс; КР, канальцевая реабсорбция; КС, канальцевая секреция; НД-ХБП, не-диализная ХБП; НДЗ-ХБП, не диализ-зависимая ХБП; ОБП, острые болезни и повреждения почек; ОКН, острый канальцевый некроз; ОПП, острое почечное повреждение; ОПН, острая почечная недостаточность; ОРН, острая ренальная недостаточность; ОРФ, остаточная ренальная функция; ОФП, остаточная функция почек; ПД, перитонеальный диализ; ПНЗТ, почечная недостаточность на заместительной терапии; РН, ренальная недостаточность; СКр, сывороточный креатинин; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; иСКФ, измеренная СКФ; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТПН, терминальная стадия почечной недостаточности; ТПЖД, трансплантат/трансплантация почки от живого донора; ТПТД, трансплантат/трансплантация почки от трупного донора; ТРН, конечная/терминальная стадия ренальной недостаточности; ТСПБ, конечная/терминальная стадия болезни почек; ФЭ<sub>Na</sub>, фракционная экскреция натрия; ФР<sub>Na</sub>, фракционная реабсорбция натрия; ХБП, хроническая болезнь почек; ХПН, хроническая почечная недостаточность; тХПН, конечная/терминальная стадия болезни почек; ЭБМ, экскреция белка с мочой; ЭАМ, экскреция альбумина с мочой; AKIN, Acute Kidney Injury Network/Ассоциация Острого Повреждения Почек; CGA, Cause, GFR, Albuminuria/причина, СКФ, альбуминурия; CKD-EPI, CKD Epidemiology Collaboration/Совместный проект по эпидемиологии ХБП; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes/Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease/Модификация диеты при заболеваниях почек; RIFLE, Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease/Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, Конечная стадия болезни почек.

<sup>a</sup> Стиль журнала будет определять, использовать ли аббревиатуры и в каких случаях это делать.

<sup>b</sup> Продолжается обсуждение; возможен пересмотр при обновлении рекомендаций KDIGO по ОПП.

<sup>c</sup> Продолжается обсуждение; возможен пересмотр на согласительной конференции KDIGO по ОБП.

<sup>d</sup> Продолжается обсуждение; возможен пересмотр при обновлении рекомендаций KDIGO по гломерулонефритам.

мины, чаще применяемые в более узкопрофессиональном контексте). Кроме того, использование единого термина вместо множества дублирующих друг друга терминов с меньшей долей вероятности вызовет затруднения. Тем не менее, некоторые устоявшиеся термины, произошедшие от латыни ("ренальный") или греческого языка ("нефро-") по-прежнему

будут использоваться для описания отдельных почечных функций, болезней и синдромов<sup>2</sup>.

Участники конференции отдавали себе отчет в том, что для многих авторов, публикующихся в англоязычной литературе, английский язык не является

<sup>2</sup> Например, ренин, нефрон, ренопривный, нефрогенный, нефрология (другие примеры см. Таблицу 3) – примечание переводчика

родным; редакторам, соответственно, следует понимать, что применение этих рекомендаций может потребовать обсуждения с авторами; но это гораздо лучше, чем просто заменить в рукописи одно слово на другое.

Классификация причин болезней почек не вошла в круг рассматриваемых конференцией вопросов, однако участники конференции согласились, что причина ОПП, ОБП и ХБП должна быть указана везде, где это возможно и обозначена как установленная, предполагаемая или неизвестная, и метод, с помощью которого устанавливали причину болезни, должен быть указан. Причина болезни почек не должна быть автоматически интерпретирована в рамках известных коморбидных состояний, например, не стоит умозаключать, что ХБП у пациентов с сахарным диабетом всегда обусловлена именно и только диабетом.

### *Почечная недостаточность*

Участники конференции практически единодушно согласились с тем, что при описании определенной стадии заболеваний почек или пациентов с этой стадией, следует избегать такого словосочетания, как "конечная/терминальная стадия" (Таблица 3, Часть 2). Обоснованием является тот факт, что термин довольно расплывчатый и используется, за исключением административных целей, не унифицировано. Так, например, в Федеральном законе США понятие конечная стадия болезни почек/end-stage renal disease (ESRD)<sup>3</sup> охарактеризовано как "... медицинское состояние, при котором почки человека перестают функционировать, что ведет к необходимости длительного регулярного диализа или трансплантации почки для поддержания жизни. Правомочные получатели страхового обеспечения программы Medicare<sup>4</sup> при наличии ESRD обеспечиваются всеми страховыми услугами, причем страховка покрывает не только те виды лечения, которые непосредственно связаны с почечной недостаточностью" [24]. В данном контексте термин относится скорее к лечению состояния, нежели к самому состоянию. Таким образом, этот термин часто используется по отношению к пациентам с ХБП, получающим лечение диализом или перенесшим трансплантацию почки, но не к тем, кто в аналогичном состоянии не получает лечения (по причине нераспознанного заболевания, в связи с недоступностью лечения или отказом от него). Участники фокус-групп отметили также, что термин не пригоден для характеристики пациентов, которые, получая лечение, могут прожить многие годы; он вводит в заблуж-

<sup>3</sup> В русскоязычной литературе эквивалентом ESRD является традиционно принятая в течение длительного времени аббревиатура тХПН (терминальная стадия хронической почечной недостаточности) – *примечание переводчика*

<sup>4</sup> Федеральная программа медицинской помощи престарелым в США – *примечание переводчика*

дение, так как понятия "конечный", "терминальный" неявно подразумевают, что близок конец жизни, и их использование может оказаться социальным клеймом для лиц, чей конец жизни вовсе не близок.

Для хронических состояний рекомендуется термин "почечная недостаточность", которая, в соответствии с рекомендациями KDIGO по ХБП, определяется как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> или лечение диализом, с дальнейшим уточнением длительности, симптомов и вида лечения [6, 7]. Для острых состояний участники конференции согласились с характеристикой заболевания по тяжести и лечению, но не достигли консенсуса по вопросу использования термина "почечная недостаточность" вместо ОПП 3 стадии. Также не было достигнуто согласие по поводу использования термина заместительная почечная терапия (ЗПТ) для всех видов лечения; эта тема будет повторно обсуждаться в связи с планируемым обновлением рекомендаций KDIGO по ОПП [25]. Участники конференции отметили, что симптоматика почечной недостаточности (обозначаемая в совокупности как уремия или уремический синдром) может быть слабо выраженной и неспецифичной, и что не существует общепринятых клинических или полученных на основании опроса пациентов методов ее оценки. Эта тема рассматривается как весьма плодотворная в плане дальнейших исследований, идея в том, чтобы в будущем оказалось возможным классифицировать почечную недостаточность по наличию (и тяжести) или отсутствию тех или иных симптомов и проявлений. Проведенная KDIGO в 2013 году Конференция по противоречиям «Поддерживающая медицинская помощь при Хронической болезни почек» рекомендовала использовать термин «всесторонняя консервативная помощь» применительно к пациентам, которые отказались от проведения ЗПТ, но согласились на симптоматическое лечение почечной недостаточности [26]. Участники конференции также обсуждали аббревиатуры, которые могли бы использоваться вместо ESRD; аббревиатура ПНЗТ (почечная недостаточность на заместительной терапии) сочтена наиболее согласующейся с предпочтительной номенклатурой. Наконец, участники конференции подчеркнули важность еще одного аспекта – внедрение этих изменений номенклатуры не должно полностью устранять длительно существующие наименования (например, ESRD), если они являются основанием для предоставления услуг, на которые распространяется медицинское страхование в США или где бы то ни было еще.

### *Острые болезни и поражения почек (ОБП) и острое почечное повреждение (ОПП)*

Участники конференции согласились, что следует отдавать предпочтение определению и класси-

фикации ОПП KDIGO, а не предыдущим классификациям, таким как Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage (RIFLE)<sup>5</sup> или Acute Kidney Injury Network (AKIN)<sup>6</sup>; обе эти классификации были согласованы и гармонизированы в рекомендациях KDIGO 2012 года (Таблица 3, Часть 3) [6]. Критерии ОПП включают внезапное снижение СКФ, проявляющееся повышением сывороточного креатинина или олигурией в течение периода от 48 часов до 7 дней; тяжесть (стадия) ОПП определяются на основании выраженности повышения креатинина или олигурии. Критерии для маркеров повреждения почек при ОПП, аналогичные таковым при ХБП (см. далее), отсутствуют. Общеизвестно, что диурез может служить критерием ОПП только в условиях отделений интенсивной терапии, и что во всех других условиях выявление ОПП и установление его тяжести допустимо на основании изменений уровня сывороточного креатинина за определенный период времени. Критерии ОБП были впервые предложены KDIGO в 2012 году в рекомендациях по ОПП и включают маркеры повреждения почек или СКФ <60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> в течение ≤3 месяцев, без классификации по степени тяжести. По определению ОБП включает ОПП, но также и заболевания, характеризующиеся наличием маркеров повреждения почек (таких как гематурия, пиурия, обструкция мочевых путей), при которых темпы снижения СКФ не такие быстрые, как при ОПП. Представляется, что ОБП без ОПП более распространена, чем ОПП [27]. Альтернативные определения ОБП и ОПП были предложены 16-й Конференцией ADQI<sup>7</sup> в 2015 году [28]. Участники конференции пришли к выводу, что необходимо гармонизировать определение ОБП, с тем, чтобы оно согласовывалось с определениями ОПП и ХБП; это послужило темой одной из планируемых на будущее Согласительных конференций KDIGO.

### *Хроническая болезнь почек (ХБП)*

Участники конференции пришли к соглашению, что для ХБП должны использоваться определение и классификация KDIGO, а не другие определения и классификации (Таблица 3, Часть 4). Критерии ХБП – маркеры повреждения почек или СКФ <60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> в течение >3 месяцев остаются без изменений с 2002 года, с момента выхода рекомендаций KDOQI<sup>8</sup> по ХБП [29]. Классификация ХБП была обновлена в рекомендациях KDIGO 2012 года и, в отличие от предыдущей, включавшей только СКФ (5 стадий по рекомендациям KDOQI), теперь включает основную причину, уровень СКФ

(6 категорий) и уровень альбуминурии (3 категории). Все вместе это называется классификацией CGA<sup>9</sup> [7, 29]. Категории альбуминурии и СКФ были сгруппированы в 4 категории риска в зависимости от их ассоциации с риском различных исходов (смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, почечная недостаточность, требующая заместительной терапии, ОПП и прогрессирование ХБП) и обычно изображаются в виде тепловой карты или светофора (Дополнительный рисунок S1) [7]. Рекомендации предлагают специальную терминологию для описания альбуминурии, СКФ и категорий риска. Диагностика ХБП, ее тяжести и прогноза на основании только СКФ, без учета альбуминурии, неприемлема. Термины "прогрессирование" или "ремиссия", хотя и широко применяются, но определены недостаточно четко, а их использование не стандартизовано, поэтому их следует каждый раз оговаривать в контексте каждого конкретного исследования.

### *Почечные показатели*

Участники конференции пришли к соглашению, что для описания нарушений структуры и функции почек следует использовать специфические почечные показатели (такие как альбуминурия, протеинурия и снижение СКФ), а не такие термины, как "нарушенная" или "сниженная" функция почек (Таблица 3, часть 5). Для всех показателей важно учитывать точность методов измерения и вариабельность показателей, в рекомендациях 2012 года по ведению ХБП описаны предпочтительные методы измерения [7]. Измерение общего белка и альбумина в моче широко распространено, однако предпочтение часто отдается измерению альбумина, поскольку этот метод может быть стандартизован и является более точным при низких концентрациях. И для альбуминурии, и для протеинурии важно указывать время сбора мочи (за определенный промежуток времени для оценки экскреции альбумина или белка, или же разовая "случайная" порция для определения отношения альбумин/креатинин или белок/креатинин мочи), а также методику проведения исследования.

Термины СКФ и "клиренс" не должны употребляться как синонимы. Для измеренной СКФ (иСКФ) важно указать, какой экзогенный маркер фильтрации был использован, каким методом проводилось исследование, и как именно оценивался клиренс. Для расчетной СКФ (рСКФ) необходимо указать эндогенный маркер фильтрации, метод исследования и формулу расчета. Как иСКФ, так и рСКФ должны быть указаны в пересчете на площадь поверхности тела 1,73 м<sup>2</sup>. Методы определения креатинина и цистатина С должны быть пригодны для контроля с помощью референсных методов. Другие экскреторные

<sup>5</sup> Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, Конечная стадия – примечание переводчика

<sup>6</sup> Ассоциация Острого Повреждения Почек – примечание переводчика

<sup>7</sup> Инициатива качества острого диализа – примечание переводчика

<sup>8</sup> Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек – примечание переводчика

<sup>9</sup> ПКА (Причина, Клубочковая фильтрация, Альбуминурия) – примечание переводчика

функции, такие как канальцевая реабсорбция и канальцевая секреция, а также определение фильтрационной фракции, могут быть оценены по клиренсу с мочой. Альбуминурия и СКФ как категории ХБП описаны в рекомендациях 2012, но могут, разумеется, использоваться и у лиц без ХБП; однако у лиц с альбуминурией A1 или СКФ C1-C2 необходимо специально указывать, имеется или отсутствует у них ХБП<sup>10</sup>. Участники конференции согласились, что выделение альбуминурии или протеинурии «нефротического уровня» имеет важное значение, но требуется дальнейшее уточнение – о наличии или отсутствии нефротического синдрома. В настоящее время рекомендации KDIGO 2012 года по гломерулонефритам обновляются, и, возможно, термину «нефротический уровень» будет найдена альтернатива [30].

### *Применение у детей*

Рекомендации KDIGO 2012 года по ОПП и ХБП содержат комментарии по поводу применения определений и классификации у детей [6, 7]. Например, длительность >3 месяцев не применима к новорожденным, у которых причиной ХБП является гипоплазия или дисплазия почек, а пороговые значения для альбуминурии, протеинурии и СКФ у детей и взрослых различаются. Для исследований, проводимых у детей, требуется дальнейшее уточнение в отношении использования терминов, описывающих острую или хроническую болезнь почек и почечные показатели (Таблица 3, Части 3-5).

### **Выводы**

Участники конференции пришли к соглашению, что ее основной целью является стандартизация и обновление номенклатуры, используемой на английском языке для описания функции и болезней почек, и создание словаря терминов, который мог бы быть взят на вооружение при подготовке и публикации научных статей. Участники достигли консенсуса по 5 основным рекомендациям (Таблица 1) и по словарю терминов (Таблица 3), что позволяет распространять и внедрять эти рекомендации в медицинских журналах.

### *Сила и ограничения*

Основная сила предложенного словаря терминов заключается в том, что он основан на уже существующих дефинициях, классификациях и номенклатуре KDIGO для острой и хронической болезни почек. Кроме того, он был разработан на систематической основе, включавшей: четкую формулировку обоснования (ориентированность на пациента и точность); выяснение точки зрения заинтересован-

ных лиц с помощью фокус-групп, опроса и общественного обсуждения; и достижение согласия между участниками конференции. И хотя рекомендации, вероятно, не отвечают на все вопросы и не разрешают всех проблем, было достигнуто главное – консенсус по поводу того, что стандартизация научной номенклатуры является необходимым первым шагом для улучшения взаимодействия между клиницистами и другими работниками здравоохранения, исследователями, организаторами здравоохранения, пациентами, их семьями, лицами, осуществляющими уход, и широкой общественностью.

Ограничения предложенного словаря терминов следующие: словарь является англоязычным, и некоторые нюансы могут трудно поддаваться переводу; лишь относительно небольшое число заинтересованных лиц смогли принять участие в работе; словарь не носит исчерпывающего характера (не включает классификацию болезней и вопросы диализа и трансплантации); для исследований у детей потребуются дальнейшие уточнения. По этим и по ряду других причин мы считаем, что предлагаемый в настоящее время словарь терминов – лишь отправная точка, и потребуются его дальнейшее расширение и обновление.

### *Внедрение*

Достижение консенсуса между участниками конференции и публикация отчета о конференции и словаря терминов – это только первые шаги по внедрению пересмотренной номенклатуры. Словарь терминов будет размещен в свободном доступе на сайте KDIGO (<https://kdigo.org/conferences/nomenclature/>). Для того, чтобы повысить осведомленность, данный отчет о конференции и аналитическая записка, освещающая ее основные положения, будут одновременно опубликованы во многих журналах, чьи представители принимали участие в конференции. Кроме того, отдельные элементы словаря терминов будут включены в онлайн-обновления недавно выпущенного 11-го издания руководства по стилистике Американской медицинской ассоциации [31]. Медицинские журналы, принимающие эти рекомендации, должны будут определить порядок их внедрения; этот процесс потребует обучения сотрудников редакций и активного взаимодействия с авторами, как в целом, так и по поводу конкретных рукописей. В случае успеха, дальнейшее внедрение в клиническую практику, в научные исследования и в общественное здравоохранение потребует широкого распространения и профессиональной подготовки. Улучшение взаимодействия с пациентами и общественностью потребует усилий, направленных на обучение пациентов, повышение грамотности по вопросам здоровья у населения, и разработку руководств по общению с пациентами. Критически важным для этого является участие про-

<sup>10</sup> Например, СКФ C1 у здорового лица или альбуминурия A1 у пациента с ОБП – примечание переводчика

фессиональных сообществ, фармацевтических компаний и организаций пациентов.

Достижения дальнейших исследований, в особенности в области прецизионной медицины, принесут мириады новых терминов и новые концепции, которые потребуются инкорпорировать в дефиниции и классификации болезней. Рекомендации предназначены для публикации результатов клинических исследований, но авторы признают, что точность (прецизионность) несомненно предпочтительна и в сообщениях о результатах экспериментальных исследований. И, наконец, все увеличивающаяся роль и участие сообществ пациентов и лиц, осуществляющих уход, в определении целей исследований и наилучшей клинической практики позволит в дальнейшем уточнить характеристики ориентированной на пациента терминологии. Расширение и обновление словаря терминов будет осуществляться на постоянной основе в рамках дальнейшей деятельности KDIGO по разработке рекомендаций и проведению конференций.

### Конфликт интересов

С раскрытием конфликта интересов авторов статьи можно ознакомиться в оригинальной публикации и на сайте KDIGO.

### Благодарности

Спонсором конференции явилась Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO) при частичной поддержке за счет образовательных грантов компаний AstraZeneca, Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Fresenius Medical Care, Roche, и Sanofi. Содержание данной статьи не обязательно отражает взгляды и мнения организаций и журналов, чьи представители участвовали в конференции. Ответственность за информацию и точку зрения лежит только на соавторах статьи.

Авторы выражают благодарность Джуи Шодари, МРН<sup>11</sup> из медицинского центра Тафтса за помощь в подготовке рукописи, и сотрудникам KDIGO Джону Дэвису, Эми Эрли, Тане Грин и Мелиссе Томпсон за помощь в организации конференции и подготовке статьи.

### Приложение: Список участников

#### Со-председатели KDIGO

Мишель Жадуль, Бельгия и Вольфганг Винкельмайер, США (ответственный редактор журнала *Journal of the American Medical Association*).

#### Со-председатели конференции

Эндрю Леви, США; Кай-Уве Экхарт, Германия;

Ниджи Дорман, США (ведущий редактор журнала *American Journal of Kidney Diseases*); и Стаси Кристинансен, США (ведущий редактор журнала *Journal of the American Medical Association*).

#### Председатели рабочих групп

Эвоут Хоорн, Нидерланды; Джули Ингельфингер, США (заместитель главного редактора журнала *New England Journal of Medicine*); Лесли Инкер, США; Адера Левина, Канада; Ражиниш Метротра, США (главный редактор журнала *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*); Пауль Палевски, США (заместитель главного редактора журнала *Journal of the American Society of Nephrology*); Марк Перацелла, США (заместитель главного редактора журнала *Kidney360*); и Алисон Тонг, Австралия.

#### Другие участники конференции

Сюзан Элиссон, Великобритания (главный редактор журнала *Nature Reviews Nephrology*); Нейл Беннет, Великобритания; Детлеф Бокенхауэр, Великобритания; Жозефин Бриттс, США (главный редактор журнала *Journal of the American Society of Nephrology*); Джонатан Бромберг, США (ответственный редактор журнала *Transplantation*); Эндрю Дэвенпорт, Великобритания (член редакционной коллегии журнала *Hemodialysis International*); Гарольд Фельдман, США (главный редактор журнала *American Journal of Kidney Diseases*); Денис Фуке, Франция, (главный редактор журнала *Nephrology Dialysis Transplantation*); Рон Гансевоорт, Нидерланды; Али Гарави, США; Джон Гилл, Канада (заместитель главного редактора журнала *American Journal of Transplantation*); Эдди Грене, США (ответственный редактор журнала *Diabetes Care*); Бренда Хеммельгарн, Канада; Маттиас Керцлер, США; Марк Лэмби, Великобритания (член редакционной коллегии журнала *Peritoneal Dialysis International*); Паскаль Лейн, США (сопредседатель комитета по связям Американского общества нефрологов); Джозеф Лейкок, Великобритания (ведущий редактор журнала *Pediatric Nephrology*); Шари Левенталь, США; Майкл Миттельман, США (наблюдатель от международной организации пациентов, журнал *The BMJ*); Патриция Моррисси, США (ответственный ведущий редактор журнала *Kidney International*); Синтия Мулроу, США; Марлиз Остерман, Великобритания (редактор раздела, журнал *Journal of Critical Care & Blood Purification*); Джайа Рао, США; Лесли Реес, Великобритания (со-редактор журнала *Pediatric Nephrology*); Пьер Ронко, Франция (редактор журнала *Kidney International*); Франц Шефер, Германия; Дженифер Рассел, США; Кэролайн Винк, Бельгия (ведущий редактор журнала *Nephrology Dialysis Transplantation*); Стефен Уолш, Великобритания; и Дэниел Вейнер, США (главный редактор журнала *Kidney Medicine*).

#### Сотрудники KDIGO

Майкл Чонг, Джон Дэвис, Эми Эрли и Таня Грин.

<sup>11</sup> Магистр общественного здравоохранения, стандартная аббревиатура – примечание переводчика

## Дополнительные материалы

**Таблица S1.** Определения и классификация болезней почек KDIGO

**Врезка S1.** Темы, предложенные для определения тематики конференции.

**Врезка S2.** Примеры использования словаря терминов при редактировании.

**Дополнительные ссылки.**

**Рисунок S1.** Номенклатура хронической болезни почек KDIGO.

С дополнительными материалами и ссылками можно ознакомиться в дополнениях к оригинальной публикации на английском языке.

## Список литературы

1. *Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, et al.* Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med* 2008; 168:2268–2275.
2. *Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al.* US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019; 73:A7–A8.
3. *James SL.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1789–1858.
4. Global Burden of Disease 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392:1736–1788.
5. *Hsu CY, Chertow GM.* Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:415–418.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:1–138.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1–150.
8. Kidney Disease: International Global Outcomes. Consensus Conference on Nomenclature for Kidney Function & Disease. Available at: <https://kdigo.org/conferences/nomenclature/>. Accessed April 15, 2020.
9. *Tong A, Levey AS, Eckardt KU, et al.* Patient and caregiver perspectives on terms used to describe kidney health [e-pub ahead of print]. *Clin J Am Soc Nephrol*. <https://doi.org/10.2215/CJN.00900120>. Accessed April 16, 2020.
10. *Iverson C.* Nomenclature. In: *Christiansen S, Iverson C, Flanagan A, et al.* American Medical Association (AMA) Manual of Style: A Guide for Authors and Editors. 11th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2020:642–644.
11. *Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al.* Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382:158–169.
12. *Levey AS, Levin A, Kellum JA.* Definition and classification of kidney diseases. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:686–688.
13. *Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73:391–398.
14. *Neri M, Villa G, Garzotto F, et al.* Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care* 2016; 20:318.
15. *Glassberg KI, Stephens FD, Lebowitz RL, et al.* Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney: a report of the Committee on Terminology, Nomenclature and Classification, Section on Urology, American Academy of Pediatrics. *J Urol* 1987; 138:1085–1092.
16. *Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, et al.* Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management – a KDIGO consensus report. *Kidney Int* 2015; 88:676–683.
17. *Kriz W, Bankir L.* A standard nomenclature for structures of the kidney. The Renal Commission of the International Union of Physiological Sciences (IUPS). *Kidney Int* 1988; 33:1–7.
18. Kidney Tissue Atlas Ontology. Available at: <https://biportal.bioontology.org/ontologies/KTAO>. Accessed April 15, 2020.
19. American Medical Association. American Medical Association (AMA) Manual of Style. 10th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2007.
20. Committee on the Quality of Healthcare in the United States. Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
21. *Chen GM, Pather SR, DeLisser HM.* Trends in the use of common words and patient-centric language in the titles of medical journals, 1976–2015. *JAMA Netw Open*. 2019; 2:e191083.
22. Oxford Dictionary of English. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2010.
23. Kidney Precision Medicine Project. Available at: <https://kmp.org/>. Accessed April 15, 2020.
24. Centers for Medicare and Medicaid Services. End-stage renal disease (ESRD). Available at: <https://www.cms.gov/Medicare/Coordination-of-Benefits-and-Recovery/Coordination-of-Benefits-and-Recovery-Overview/End-Stage-Renal-Disease-ESRD/ESRD.html>. Accessed April 15, 2020.
25. Kidney Disease: International Global Outcomes. KDIGO Controversies Conference on Acute Kidney Injury. April, 2019; Rome, Italy. Available at: <https://kdigo.org/conferences/aki-conference/>. Accessed April 15, 2020.
26. *Davison SN, Levin A, Moss AH, et al.* Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int* 2015; 88:447–459.
27. *James MT, Levey AS, Tonelli M, et al.* Incidence and prognosis of acute kidney diseases and disorders using an integrated approach to laboratory measurements in a universal health care system. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e191795.
28. *Chawla LS, Bellomo R, Biborac A, et al.* Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13:241–257.

29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1):S1–266.

30. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, *et al.* Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019;95:268–280.

31. Christiansen S, Iverson C, Flanagan A, *et al.* American Medical Association (AMA) Manual of Style: A Guide for Authors and Editors. 11th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2020.

Дата получения статьи: 05.07.2020

Дата принятия к печати: 06.07.2020

Submitted: 05.07.2020

Accepted: 06.07.2020

# Клиническая интеграция генетической диагностики в педиатрическую нефрологию

## Обзор литературы

Л.С. Приходина<sup>1,2\*</sup>

- <sup>1</sup> Отдел наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева», ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2
- <sup>2</sup> Кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

## Clinical integration of genetic diagnostics to pediatric nephrology

### Review

L.S. Prikhodina<sup>1,2\*</sup>

- <sup>1</sup> M.S. Ignatova Division of Inherited and Acquired Kidney Diseases, Y.E. Veltishev Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, 2 Taldomskaya str., 125412, Moscow, Russia
- <sup>2</sup> G.N. Speransky Department of Pediatrics with polyclinic pediatrics course, Russian Academy of Medical Continuous Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya str., bld. 1, 123242, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** педиатрическая нефрология, генетика, дети, наследственные заболевания почек, секвенирование нового поколения, гены

### Резюме

Наследственные заболевания почек являются одной из ведущих причин хронической болезни почек в детском возрасте. Диагностика генетически-ассоциированных заболеваний почек на клиническом уровне нередко сложна вследствие выраженной генетической гетерогенности патологии и клинического полиморфизма проявлений. В последние годы в клинической практике применяется массовое параллельное секвенирование, разновидностью которого являются методы секвенирования нового поколения. Современное генетическое тестирование привело к улучшению диагностики генетически гетерогенных заболеваний, идентификации новых генов, что способствовало значительному прогрессу в понимании патогенетических механизмов, выявлению ранее нераспознанных фенотипов, а также реклассификации ряда заболеваний почек, включая COL4A-ассоциированную гломерулопатию и аутосомно-доминантные тубуло-интерстициальные заболевания почек.

В обзоре представлены различные типы наследования моногенных заболеваний на примере патологии почек, сгруппированные из медицинской базы данных OMIM. Приводятся литературные сведения о современных молекулярно-генетических и цитогенетических методах диагностики,

Адрес для переписки: Лариса Серафимовна Приходина  
e-mail: prikhodina@rambler.ru

Corresponding author: Dr. Larisa S. Prikhodina  
e-mail: prikhodina@rambler.ru

\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0702-4932>

включая секвенирование по Сэнгеру, таргетные мультигенные панели, технологии массового параллельного секвенирования экзома и генома, а также хромосомный микроматричный анализ. Освещены в сравнительном аспекте преимущества и ограничения молекулярно-генетических методов диагностики. Представлены показания к генетическому обследованию при подозрении на наследственный характер патологии почек, обращается внимание на необходимость интерпретации данных генетических исследований в соответствии с международными и российскими рекомендациями профессиональных сообществ медицинских генетиков. В статье приводится алгоритм генетической диагностики с примерами клинического применения в нефрологической практике, включая обоснованные диагностические и терапевтические подходы. Представлены клинические ситуации, при которых проведение генетического тестирования может позволить пациентам избежать нефробиопсии или иммуносупрессивной терапии с потенциальными побочными эффектами. Показано, что применение генетических методов исследования в педиатрической нефрологии является необходимым диагностическим инструментом для поиска причин наследственных заболеваний, выбора фармакотерапии, прогнозирования течения заболевания, а также медико-генетического консультирования семей пациентов и пренатальной диагностики наследственных заболеваний.

### *Abstract*

Hereditary kidney disease is a major cause of chronic kidney disease in childhood. Diagnosis of inherited kidney diseases in clinics is often complicated by the genetic heterogeneity of the pathology and clinical polymorphism of manifestations. Mass parallel sequencing with modern sequencing methods has been used in clinical practice over recent years. Up-to-date genetic testing has improved the diagnosis of various inherited diseases, which contributed to significant progress in the understanding of pathogenetic mechanisms, the identification of previously unrecognized phenotypes, and the reclassification of a number of kidney diseases, including COL4A-associated glomerulopathy and autosomal dominant tubulointerstitial diseases. The review presents various types of inheritance of monogenic diseases using the example of kidney pathology, grouped according to the OMIM medical database. The literature provides information concerning the up-to-date inherited of genetic and cytogenetic diagnostic, including Sanger sequencing, targeted multigene panels, technologies for massively parallel sequencing of the exome and genome, as well as chromosomal microarray analysis. The advantages and limitations of the molecular genetic diagnostic methods are highlighted in a comparative aspect. The indications for genetic testing in the case of suspicion of a hereditary nature of kidney pathology are presented, attention is drawn to the need to interpret the data of genetic studies in accordance with international and Russian national recommendations of professional communities of medical geneticists. The review an algorithm for genetic diagnostics with examples of clinical application in nephrological practice, including reasonable diagnostic and therapeutic approaches. Clinical situations in which genetic testing may allow patients to avoid kidney biopsy or immunosuppressive therapy with potential side effects are presented. It is shown that the use of genetic methods in pediatric nephrology is a necessary diagnostic tool for finding the causes of hereditary diseases, choosing pharmacotherapy, predicting the course of the disease, as well as medical and genetic counseling of patients' families and prenatal diagnosis of hereditary diseases.

*Key words:* pediatric nephrology, genetics, children, hereditary kidney diseases, next-generation sequencing, genes

### **Введение**

Наследственные заболевания почек составляют около 20% в структуре хронической болезни почек (ХБП) в детском возрасте [1, 2] и являются причиной ХБП 5 стадии у 10% у взрослых пациентов [3, 4]. В настоящее время выявлено более 200 причинных генов, ответственных за развитие 70% заболеваний почек, прогрессирующих в ХБП 3-5 стадий в детском возрасте [1]. Генетический вклад в наследуемость скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевого транспорта электролитов, по данным ряда исследований, составляет 30-60% в популяции [5-7]. Более того, у 10-29% взрослых пациентов с ХБП 5 стадии установлена отягощенная наследственность по патологии органов мочевой системы (ОМС) различной этиологии [8-10].

В настоящее время известно более 50 генов, ассоциированных с аномалиями ОМС, более 80 генов, ответственных за развитие стероид-резистентного нефротического синдрома и более 95 генов кистозных цистопатий [1, 11-14]. Таким образом, у ~20% пациентов с ХБП моногенные причины заболевания могут быть идентифицированы современными генетическими методами диагностики [1].

Генетические заболевания почек в большинстве случаев имеют широкие фенотипические проявления, характеризуются прогрессирующим течением со снижением функций почек и имеют неблагоприятный прогноз. Диагностика наследственных заболеваний почек на клиническом уровне нередко сложна вследствие выраженной генетической гетерогенности патологии, клинического полиморфизма, наличия гено- и фенокopies. В настоящее время мо-

лекулярно-генетические и цитогенетические методы исследований применяются на заключительных этапах диагностики, после клинического обследования пациента с применением лабораторных и инструментальных исследований.

В последние годы нефрогенетика развивается стремительными темпами. Массовое параллельное секвенирование, разновидностью которого являются методы секвенирования нового поколения (NGS) привело к улучшению диагностики генетически гетерогенных заболеваний, идентификации новых генов, что способствовало значительному прогрессу в понимании патогенетических механизмов, выявлению ранее нераспознанных фенотипов, а также реклассификации ряда заболеваний почек [15].

Таким образом, применение генетических методов исследования в педиатрической нефрологии, является необходимым диагностическим инструментом для поиска причин наследственных заболеваний, выбора фармакотерапии, прогнозирования течения заболевания, а также медико-генетического консультирования семей пациентов и пренатальной диагностики.

### Типы наследования заболеваний

Выделяют следующие типы наследования моногенных заболеваний: аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный, если аллели находятся на аутосомах; X-сцепленный доминантный и рецессивный, если ген расположен на хромосоме X; сцепленный с хромосомой Y, если ген расположен на хромосоме Y; митохондриальный в случае мута-

ций в митохондриальной ДНК. Примеры родословных с различными типами наследования заболеваний представлены на рисунке 1 по данным Waters A. et al. (2016) с модификациями [16].

#### Аутосомно-доминантный тип наследования:

- Мутантный ген наследуется от одного из родителей и реализуется в заболевание в гетерозиготном состоянии
- Лица мужского и женского пола могут иметь заболевание в равной пропорции
- Передача заболевания от лица любого пола лицу любого пола
- Заболевание встречается в каждом поколении родословной
- Заболевание может быть выявлено впервые вследствие мутации *de novo*
- Вероятность наследования заболевания у детей пробаанда составляет 50%

#### Аутосомно-рецессивный тип наследования:

- Мутантный ген реализуется в заболевание в гомозиготном состоянии при бессимптомном носительстве родителями пробаанда по одной копии мутированного гена (родители гетерозиготы)
- Лица мужского и женского пола могут иметь заболевание в равной пропорции
- Заболевание может проявляться через одно или несколько поколений в родословной
- Вероятность рождения от родителей-носителей мутации больных детей составляет 25%, здоровых детей – 25%, гетерозиготных носителей заболевания – 50%

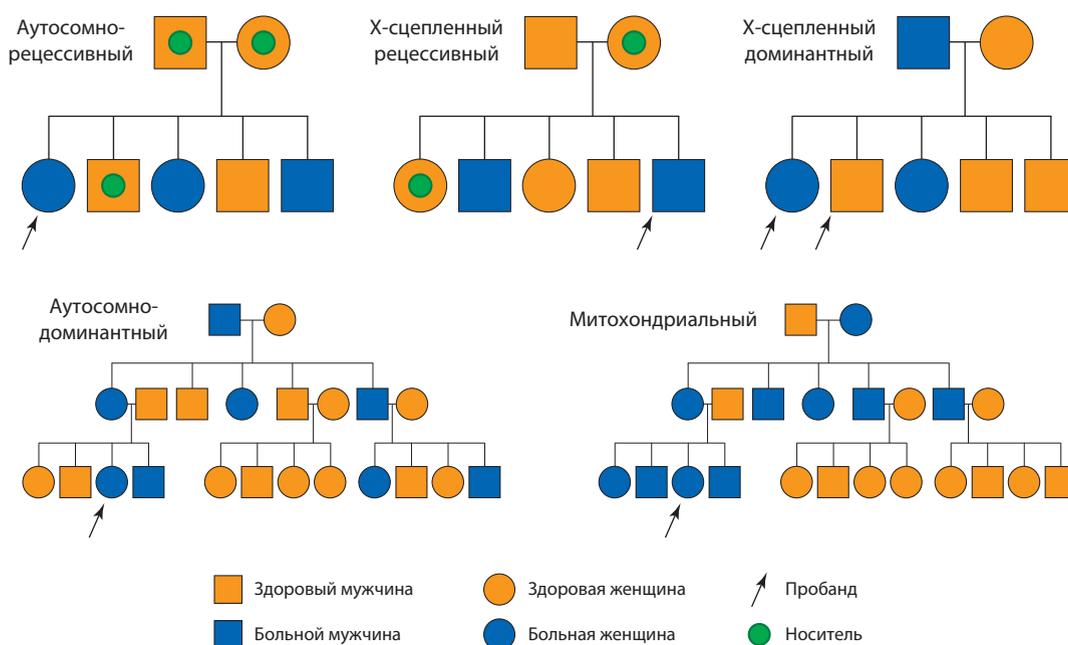


Рис. 1. Примеры родословных с различными типами наследования заболеваний

Fig. 1. Examples of pedigrees for most common types of inheritance

- В большинстве случаев у пациентов компаунд-гетерозиготные (разные) мутации в каждом из двух аллелей одного и того же гена
- Пациенты, родившиеся от близкородственного брака, как правило, являются гомозиготными носителями мутантного гена, т.е. имеют одинаковые мутации в обоих аллелях одного и того же гена, получивших от обоих родителей

### Наследование, сцепленное с полом

**X-сцепленное наследование** заболеваний принято делить на X-сцепленное рецессивное и X-сцепленное доминантное.

#### X-сцепленный рецессивный тип наследования

X-сцепленные рецессивные болезни проявляются только у лиц мужского пола, которые имеют только один мутантный аллель, а передаются гетерозиготными женщинами-носителями их сыновьям. У женщин-носителей заболевания, имеющих мутацию в одной из двух X хромосом, обычно отсутствуют проявления болезни. Однако женщин-

носителей возможны клинические проявления заболевания различной степени выраженности, если они гомозиготны по мутантному аллелю, гемизиготны, т.е. имеют одну хромосому X (синдром Шершевского-Тернера), или при структурной аномалии хромосомы X, а также при инактивации другой хромосомы X.

Больные мужчины передают мутантный ген своим дочерям – облигатным носителям, но не сыновьям. Если облигатная женщина-носитель X-сцепленной рецессивной мутации вступает в брак со здоровым мужчиной, то каждый их сын будет иметь 50% риск заболевания, а каждая дочь – 50% риск носительства заболевания. Поскольку мужчина передает хромосому X только своим дочерям, а хромосому Y – сыновьям, то все дочери больных мужчин от браков со здоровыми женщинами являются облигатными носителями заболевания, а все их сыновья здоровы. Таким образом, мужчина не может передать X-сцепленное заболевание своему сыну за очень редким исключением.

Таблица 1 | Table 1

Типы наследования заболеваний почек  
Types of inheritance of kidney diseases

Фенотип (#ОМIM)	Гены	Авторы
<b>Аутосомно-рецессивный тип наследования</b>		
Врожденный нефротический синдром финского типа (#256300)	<i>NPHS1</i>	[18]
Нефротический синдром, тип 2 (#600995)	<i>NPHS2</i>	[19]
Синдром Альпорта (#203780)	<i>COL4A3, COL4A4</i>	[20]
Поликистозная болезнь почек, тип 4, с/без патологии печени (#263200)	<i>PKHD1</i>	[21]
Поликистозная болезнь почек, тип 5, с/без патологии печени (#617610)	<i>DZIP1L</i>	[22]
Нефропатический цистиноз (#219800)	<i>CTNS</i>	[23]
Первичная гипероксалурия, тип 1 (#259900)	<i>AGXT</i>	[24]
Первичная гипероксалурия, тип 2 (#260000)	<i>GRHPR</i>	[25]
Первичная гипероксалурия, тип 3 (#613616)	<i>HOGA1</i>	[26]
Инфантильная идиопатическая гиперкальциемия, тип 1 (#143880)	<i>CYP24A1</i>	[27]
Инфантильная идиопатическая гиперкальциемия, тип 2 (#616963)	<i>SLC34A1</i>	[28]
<b>Аутосомно-доминантный тип наследования</b>		
Нефротический синдром, тип 4 (#256370)	<i>WT1</i>	[29]
Синдром Альпорта (#104200)	<i>COL4A3, COL4A4</i>	[30]
<i>HNF1B</i> -ассоциированная нефропатия (#137920)	<i>HNF1B</i>	[31]
Поликистозная болезнь почек, тип 1, с/без поликистозной болезни печени (#173900)	<i>PKD1</i>	[32]
Поликистозная болезнь почек, тип 2, с/без поликистозной болезни печени (#613095)	<i>PKD2</i>	[33]
Поликистозная болезнь почек, тип 3, с/без поликистозной болезни печени (#600666)	<i>GANAB</i>	[34]
Поликистозная болезнь почек, тип 6, с/без поликистозной болезни печени (#618061)	<i>DNAJB11</i>	[35]
<b>X-сцепленный рецессивный тип наследования</b>		
Нефротический синдром, тип 20(#301028)	<i>TBC1D8B</i>	[36]
Болезнь Дента, тип 1(#300008)	<i>CLCN5</i>	[37]
Болезнь Дента, тип 2(#300555)	<i>OCRL</i>	[38]
Синдром Альпорта (#301050)	<i>COL4A5</i>	[39]
<b>X-сцепленный доминантный тип наследования</b>		
X-сцепленный гипофосфатемический рахит (#307800)	<i>PHEX</i>	[40]
<b>Митохондриальный тип наследования</b>		
Гипомагниемия, гипертензия и гиперхолестеринемия (#500005)	Митохондриальная tPHK(IIe)	[41]

**Х-сцепленный доминантный тип наследования** встречается значительно реже, чем Х-сцепленный рецессивный тип наследования и выявляется у женщин-гетерозигот и у мужчин-гемизигот, имеющих мутантный аллель на единственной хромосоме Х. Иногда трудно отличить Х-сцепленный доминантный тип от аутосомно-доминантного типа наследования. При Х-сцепленном доминантном типе наследования передача заболевания от отца к сыну невозможна. Все девочки рождаются больными от больного отца и с вероятностью 50% рождаются больными от больной матери, тогда как мальчики с вероятностью 50% рождаются больными только от больной матери. При многих Х-сцепленных доминантных заболеваниях у женщин может наблюдаться мозаицизм проявлений патологии.

**Наследование, сцепленное с хромосомой У**, предполагает, что болеют только лица мужского пола и заболевание передается только от отца всем сыновьям. В настоящее время вклад генетической изменчивости хромосомы У в заболевания почек остается неизученным, что связано как с необходимостью обработки данных хромосомы У отдельно от аутосомных данных, так и невозможности точно условно оценить хромосому У по тем же стандартам, которые применяются при аутосомной оценке. Кроме того, включение хромосомы У в различные генетические анализы является в большинстве случаев неясным, был ли анализ выполнен, или отрицательные результаты просто не сообщались.

**Митохондриальный тип наследования**, известный как материнское наследование, характерен для особого класса наследственной патологии – митохондриальных болезней. Митохондрии содержат собственную кольцевую молекулу ДНК (5-10 копий) и наследуются от матери. Митохондриальные заболевания также могут наследоваться по законам Менделя, как и другие моногенные заболевания.

- Митохондриальные мутации наследуются только по материнской линии
- Заболевание встречается во всех поколениях
- Лица мужского и женского пола могут иметь заболевание в равной пропорции
- У матери-носителя митохондриальной мутации все дети (мальчики и девочки) наследуют заболевание
- У больного отца все дети (мальчики и девочки) здоровы

Основные типы наследования на примере заболеваний почек, сгруппированные из медицинской базы данных *OMIM*, представлены в таблице 1 [17].

### Генетические методы диагностики

Диагностическое генетическое тестирование направлено на выявление мутаций, которые являются причиной заболевания у пациента, но разнообразие вариаций в геноме человека значительно усложняет

данную задачу. Человеческий геном содержит приблизительно 3 миллиарда нуклеотидов ДНК, из которых ~20 миллионов являются простыми однонуклеотидными полиморфными вариантами, которые не влияют на здоровье человека [42], и ~20 000 генов, из которых почти 4 000 могут быть причиной заболевания [17].

Наиболее общая классификация методов изучения генома человека базируется на двух основных типах мутаций: генных и хромосомных (геномных). Таким образом, выделяют два основных направления исследования генетических нарушений: молекулярно-генетическое и цитогенетическое.

### Молекулярно-генетические методы

Поиск изменений последовательностей нуклеиновых кислот и белков на молекулярном уровне является одним из основных направлений молекулярной генетики. Молекулярно-генетические методы исследования направлены на идентификацию патогенных и вероятно-патогенных генетических вариантов в ДНК с целью диагностики заболевания с последующим определением тактики терапии и прогноза течения болезни.

В настоящее время известно достаточно большое количество молекулярно-генетических методов с широким спектром применения в клинической практике. Многие из них являются либо модификацией, либо комбинацией основных методов – полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование, которое позволяет определить нуклеотидную последовательность четырех оснований – аденина, гуанина, цитозина и тимидина в одной цепи ДНК.

### Секвенирование по Сэнгеру

Секвенирование по Сэнгеру представляет собой метод определения нуклеотидной последовательности ДНК, который позволяет выявлять причинные однонуклеотидные варианты и небольшие (<5-10 пар нуклеотидов) вставки или делеции и является «золотым» стандартом для молекулярной диагностики ряда моногенных заболеваний почек, а также применяется для валидации выявленных вариантов при высокопроизводительном секвенировании методами следующего поколения (NGS), определения статуса *de novo* и сегрегации варианта в семье [43-45]. Однако секвенирование по Сэнгеру ограничено отдельными фрагментами ДНК размером <1000 пар нуклеотидов, то есть не может обнаруживать более крупные структурные варианты, что ограничивает его диагностическую ценность для генетически гетерогенных заболеваний [46-48].

С 2000-х годов стали доступны технологии высокопроизводительного секвенирования – NGS, что открыло перспективы внедрения в клиническую практику мультигенных таргетных панелей, клини-

ческого и полноэкзомного секвенирования, а также полногеномного секвенирования. Современные технологии высокопроизводительного секвенирования используют массовое параллельное секвенирование для одновременной оценки изменений в отдельных регионах генома, что позволяет проводить широко-масштабные генетические исследования.

Каждый метод высокопроизводительного секвенирования – NGS имеет свои достоинства и недостатки относительно диагностической чувствительности, аналитической точности и ряда других параметров. Выбор оптимального метода генетического исследования представляет непростую задачу для клинициста с учетом необходимости характеристики фенотипа конкретного пациента, современных знаний диагностических возможностей каждого генетического метода с учетом потенциальных ограничений, экономической эффективности и длительности исследования.

### *Таргетные мультигенные панели*

В настоящее время таргетные панели, включающие ряд известных генов, разработаны в отношении групп заболеваний почек, объединенных общими клиническими проявлениями, включая стероид-резистентный нефротический синдром [49, 50], нефролитиаз и/или нефрокальциноз [51, 52], нефрофтиз-ассоциированные цилиопатии [53, 54], аномалии ОМС [55, 56].

Использование таргетной панели, включающей 27 генов, ассоциированных со стероид-резистентным нефротическим синдромом у пациентов до 25-летнего возраста, позволило выявить моногенный генез в 29,5% случаев [57]. При этом, частота выявленных мутаций обратно пропорционально коррелировала с возрастом манифестации заболевания: у 69,4% пациентов – в первые 3 месяца жизни, у 49,7% – в 4-12 месяцев, у 25,3% – в 1-6 лет, у 17,8% – в 7-12 лет и у 10,8% в 13-18 лет, соответственно [57].

При обследовании взрослых пациентов с клиническими проявлениями канальцевых дисфункций применение таргетной панели, включающей 46 генов, ассоциированных с различными тубулопатиями, позволило установить генетический диагноз в 26% случаев [58]. Генетический генез тубулопатий был подтвержден у одной трети обследованных взрослых пациентов, что в 2 раза меньше по сравнению с частотой выявленных мутаций у детей с тубулопатиями (64%) [59].

Использование таргетных мультигенных панелей в клинической практике наиболее целесообразно применять для заболеваний почек с низкой генетической гетерогенностью, например, при подозрении на синдром Альпорта. Применение таргетной панели, включающей 3 гена, ассоциированных с синдромом Альпорта – *COL4A3*, *COL4A4* и *COL5A5*,

позволило диагностировать заболевание у 83% пациентов с семейной гематурией [60].

Генетическая диагностика с применением таргетных панелей генов не исключает отрицательного результата, что может быть связано с ограничениями данного метода, включая невозможность определения больших делеций или дупликаций, пропусков глубоких интронных патогенных вариантов и нуклеотидных повторов, а также ограниченным количеством включенных генов в панели.

При генетически гетерогенной патологии почек применение панели генов нецелесообразно. В таких случаях врач совместно с клиническим генетиком осуществляют обоснованный выбор дальнейшего генетического метода исследования, например, секвенирование экзома (клиническое, полное) или генома.

**Технология массового параллельного секвенирования** представляет собой технику определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК, которая позволяет одновременно «прочитать» большое количество участков генома, что является её главным отличием от более ранних методов секвенирования [61]. В ходе данной технологии могут генерироваться до сотен миллионов и миллиардов нуклеотидных последовательностей за один рабочий цикл с последующим многократным прочтением анализируемой нуклеотидной последовательности.

В настоящее время применяется несколько видов секвенирования, позволяющих выявлять генетические варианты, ответственные за заболевания, включая клиническое секвенирование экзома, полноэкзомное и полногеномное секвенирование.

### *Секвенирование экзома*

Экзом человека включает все кодирующие последовательности ядерной ДНК (~180 000 экзонов) за исключением митохондриальной, что составляет только 1-2% генома человека и, тем не менее, содержит большинство известных в настоящее время патогенных вариантов, вызывающих заболевания. При этом примерно 85% известных отклонений, вызывающих наследственные заболевания, происходят именно в этой части генома.

Секвенирование экзома – технология определения последовательности всех белок-кодирующих генов в геноме с целью обнаружения патогенных генетических вариантов. Преимущество экзомного секвенирования состоит в том, что оно позволяет проводить массовый скрининг генов, поэтому является эффективным инструментом молекулярно-генетической диагностики, заменяющим дорогостоящие исследования отдельных генов.

**Клиническое секвенирование экзома** представляет собой технологию определения кодирующих последовательностей известных генов (~4700), ответственных за развитие наследственных заболеваний, то есть является «большой» панелью генов.

Применение клинического секвенирования экзоза с исследованием 68 генов, ассоциированных со стероид-резистентным нефротическим синдромом у детей, позволило установить моногенные причины заболевания в 27,5% случаев [62]. Мутации идентифицированы в 8 генах, включая *NPHS2*, *WT1*, *COL4A4*, *COL4A5*, *LMX1B*, *C3*, *LAMA5* и *LAMB2*. Среди пациентов с установленным моногенным стероид-резистентным нефротическим синдромом у 50% выявлены мутации в 2-х генах – *NPHS2* и *WT1*. Моногенный генез инфантильного нефротического синдрома установлен у 50% детей с применением клинического секвенирования экзоза [63].

У детей с гиперкальциемией и медулярным нефрокальцинозом клиническое секвенирование экзоза позволило установить частоту и спектр наследственных заболеваний: идиопатическая инфантильная гиперкальциемия 1 и 2 типов выявлена в 38,5% и 19,2% случаев, соответственно, гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией – в 30,8%, синдром Вильямса – у 11,5% пациентов [64].

Клиническое секвенирование экзоза с исследованием 625 генов, ассоциированных с ХБП различной этиологии у 3315 взрослых пациентов, позволило выявить моногенные заболевания почек в 9,3% случаев [65]. Частота идентификации мутаций была самой высокой у пациентов с аномалиями ОМС и кистозными заболеваниями почек (23,9%), а также с нефропатиями ранее невыявленного генеза (17,1%) [65]. У 63% пациентов с установленными моногенными заболеваниями почек, мутации идентифицированы в 6 генах, включая *PKD1*, *PKD2*, *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* и *UMOD* [65].

По мере появления описаний новых фенотипов и открытия новых генов, предшествующие версии секвенирования клинического экзоза со временем теряют свою актуальность.

### Полноэкзомное секвенирование

Секвенирование полного экзоза – технология идентификации и анализа белок-кодирующих генов в геноме, которое обеспечивает более широкое и полное тестирование, чем таргетные мультигенные панели и клиническое секвенирование экзоза, так как определяет варианты по всему геному.

Полноэкзомное секвенирование применяется для диагностики различных заболеваний почек с высокой генетической гетерогенностью, например, нефронофтиз и стероид-резистентный нефротический синдром. В настоящее время известно более 90 генов, ассоциированных с нефронофтизом и применение полноэкзомного секвенирования в клинической практике, позволило идентифицировать новые гены-кандидаты патологии [66, 67]. Частота обнаружения патогенных вариантов, ассоциированных с нефронофтизом, составляла 12% при

использовании 13-генной панели [68], 21% – при применении 34-генной панели [54] и ~60-70% – при полноэкзомном секвенировании [11, 69].

Полноэкзомное секвенирование позволило идентифицировать патогенные варианты у 26% детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом, при этом у 61% пациентов с манифестацией заболевания в раннем возрасте мутации выявлены в 3-х генах *NPHS1*, *NPHS2* и *WT1* [70].

Кроме того, при использовании полноэкзомного секвенирования были обнаружены новые гены, ответственные за развитие ряда заболеваний почек, которые ранее считались генетически однородными. Общеизвестным являлся тот факт, что поликистозная болезнь почек является результатом мутаций только в 3-х генах, включая гены *PKD1* и *PKD2*, ассоциированные с аутосомно-доминантным типом и ген *PKHD1*, ответственный за аутосомно-рецессивный тип заболевания. Однако у 7-10% семей с аутосомно-доминантным типом поликистозной болезни почек ранее не выявлено мутаций в генах *PKD1* и *PKD2* [71, 72], а мутации в гене *PKHD1* не обнаруживались, по меньшей мере, у 13% пациентов с аутосомно-рецессивным типом поликистозной болезни почек [73, 74]. Применение полноэкзомного секвенирования у пациентов с ранее не выявленными мутациями в известных генах позволило обнаружить новые гены-кандидаты: *GANAB* при аутосомно-доминантном типе поликистозной болезни почек [34] и *DZIP1L* при аутосомно-рецессивном типе поликистозной болезни почек [22], что расширило генетический спектр поликистозной болезни почек.

И наоборот, применение полноэкзомного секвенирования в клинической практике продемонстрировало, что многие генетически детерминированные заболевания почек могут вызывать более широкий спектр фенотипов, чем считалось ранее, что свидетельствует об отсутствии генотип-фенотипических взаимосвязей. Например, мутации в генах *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, которые ассоциированы с синдромом Альпорта, были обнаружены у детей и взрослых пациентов с клиническим диагнозом стероид-резистентного нефротического синдрома и фокально-сегментарным гломерулосклерозом, что расширило диапазон фенотипов, связанных с *COL4A*-ассоциированной гломерулопатией [75-77].

В сложно-диагностируемых случаях предполагаемых наследственных заболеваний полноэкзомное секвенирование может иметь высокую диагностическую информативность для пациентов с нехарактерными почечными фенотипами или заболеваниями почек неустановленного генеза [78, 79]. Например, одно из первых клинических описаний применения полноэкзомного секвенирования представлено у новорожденного с гипокальциемическим метаболическим алкалозом с подозрением на синдром Бартера [80]. При полноэкзомном секвенировании была

идентифицирована гомозиготная мутация в гене *SLC26A3*, что позволило диагностировать у ребенка хлоридную диарею, а варианты-кандидаты в локусах, ассоциированных с синдромом Барттера не были выявлены. Патогенные варианты в гене *SLC26A3* были обнаружены еще у 13% пациентов с предполагаемым синдромом Барттера, что подтверждает целесообразность анализа полного экзона в клинически сложных случаях [80].

Применение полноэкзомного секвенирования у взрослых пациентов с неустановленным диагнозом ХБП позволило выявить патогенные варианты у 24% пациентов, включая синдром Альпорта, болезнь Дента и *HNF1B*-ассоциированную нефропатию [81]. Кроме того, у многих пациентов ранняя диагностика с применением полноэкзомного секвенирования имеет чрезвычайно важное значение для выбора терапии и определения прогноза течения заболевания. Например, необходимость отмены иммуносупрессивной терапии при генетически-ассоциированном стероид-резистентном нефротическом синдроме, а также проведение превентивной трансплантации печени при ХБП 3-4 стадии или комбинированной трансплантации печени и почки при ХБП 5 стадии у пациентов с первичной гиперкальциемией типа 1.

Полноэкзомное секвенирование позволяет повторно анализировать ранее полученные данные с использованием новых инструментов биоинформатики и/или повторным изучением аннотированных вариантов в свете недавно обнаруженных ассоциаций ген-болезнь. Однако клинически значимые сегменты генома могут быть пропущены и при использовании полноэкзомного секвенирования [82]. Например, ~50% зарегистрированных патогенных вариантов в гене *WT1*, ассоциированном с нефротическим синдромом 4-го типа и синдромом Денис-Драш, были недостаточны покрыты полноэкзомным секвенированием и, соответственно, патогенные варианты были пропущены [83].

### *Полногеномное секвенирование*

Секвенирование полного генома – технология идентификации и анализа всех кодирующих и некодирующих ДНК последовательностей, то есть всего генома человека, который состоит из более чем трех миллиардов нуклеотидов. Основное различие между полногеномным и полноэкзомным секвенированием состоит в том, что полногеномное секвенирование охватывает весь геном, включая все экзоны (т.е. включает полный экзон) и позволяет обнаруживать мутации и в некодирующих элементах ДНК, которые могут быть пропущены при полноэкзомном секвенировании [84]. Еще одним существенным преимуществом полногеномного секвенирования перед полноэкзомным секвенированием состоит в значительно повышенной способности

идентифицировать различные типы вариаций числа копий последовательности ДНК в генах (инсерции, дупликации и др.) [85].

При полном секвенировании генома можно получить информацию об известных мутациях, а также о мутациях, не встречавшихся ранее и расположенных в некодирующих областях генома. Например, диагноз инфантильного атипичного гемолитико-уремического синдрома был установлен с применением полногеномного секвенирования с идентификацией интронной мутации в гене *DGKE* [86]. Интронные мутации, приводящие к измененному сплайсингу, также были выявлены в ранее генетически не диагностируемых случаях синдрома Альпорта [87], иммуно-костной дисплазии Шимке [88] и синдрома Гиттельмана [89]. Секвенирование полного генома также обеспечивает более полный охват кодирующих и некодирующих областей, облегчая точное обнаружение вариантов в генах с высокомолекулярными участками, такими как *PKD1*, ответственного за развитие аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек [90]. По данным литературы, полногеномное секвенирование выявляет причинные варианты заболеваний у ~20-40% пациентов, оставшихся не диагностированными с помощью полноэкзомного секвенирования и/или хромосомного матричного анализа (ХМА) [91, 92].

Важно отметить, что некоторые типы генетических вариантов остаются не обнаруженными с использованием современных технологий секвенирования. Например, патогенные варианты в гене *MUC1*, который ассоциирован с аутосомно-доминантным тубуло-интерстициальным заболеванием почек были пропущены при полноэкзомном и полногеномном секвенировании и идентифицированы только с помощью ПЦР с амплификацией протяженных участков ДНК (10 тысяч и более пар оснований) и молекулярного клонирования [93]. Недавно был разработан новый метод для диагностики *MUC1*-ассоциированного аутосомно-доминантного тубуло-интерстициального заболевания почек, основанный на масс-спектрометрии [94]. Кроме того, ограничениями методов NGS могут являться: неравномерное покрытие, артефакты секвенирования, мутации в областях повторяющихся последовательностей ДНК (экспансии повторов и др.), мутации в областях генов, гомологичных псевдогенам, структурные перестройки (инверсии, транслокации), вариации числа копий ДНК, мозаицизм, эпигенетические варианты.

Вопрос о том, будет ли полноэкзомное или полногеномное секвенирование наиболее информативным генетическим тестом клинической диагностики в ближайшем будущем, является предметом постоянных дискуссий. Как известно, причины возникновения менделианских (моногенных) заболеваний в подавляющем большинстве случаев находятся в кодирующих регионах генов [95], полноэкзомное

секвенирование в настоящее время было предложено в качестве наиболее информативного и экономически эффективного метода молекулярно-генетической диагностики в клинической практике [96, 97].

### *Молекулярно-цитогенетические методы*

Диагностика хромосомных аномалий проводится с использованием цитогенетических методов, которые включают в себя культивирование с целью получения метафазных клеток с последующим применением дифференциального окрашивания хромосом по длине и исследованием кариотипа с помощью светового микроскопа. Данный комплекс приемов получил широкое распространение в связи с тем, что в течение долгих лет он представлял собой практически единственный способ идентификации хромосомных аномалий.

Среди самых распространенных молекулярно-цитогенетических методов известны: флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization – FISH) и сравнительная геномная гибридизация (comparative genomic hybridization – CGH) на процессе гибридизации нуклеиновых кислот. Разрешающая способность молекулярно-цитогенетических методов определяется минимальным размером последовательности хромосомной ДНК (количеством нуклеотидов), которую возможно регистрировать с помощью микроскопа [98].

Цитогенетический метод FISH применяют для определения положения специфической последовательности ДНК на метафазных хромосомах или в интерфазных ядрах *in situ*, а также для выявления специфических мРНК в образце ткани, что позволяет установить пространственно-временные особенности экспрессии генов в клетках и тканях.

Метод CGH имеет высокую разрешающую способность и позволяет выявлять количественные и качественные нарушения структуры хромосом, диагностировать анеуплоидии и микроструктурные хромосомные аномалии одновременно во всех хромосомах. Среди недостатков метода CGH можно выделить относительно высокую стоимость, большую продолжительность (по сравнению с FISH), ограничения в выявлении сбалансированных перестроек и несбалансированных перестроек за пределами разрешения.

Цитогенетические методы FISH и CGH используют в клинической практике с целью преимплантационной, пренатальной и постнатальной (врожденные аномалии развития и др.) генетической диагностики.

### *Хромосомный микроматричный анализ*

Исторически тестирование на генетические заболевания, вызванные структурными вариантами, включало кариотипирование, которое может вы-

являть хромосомные расстройства, транслокации и другие большие геномные дисбалансы. Однако многие нарушения генома вызваны изменениями числа копий ДНК, что меньше разрешения кариотипирования [99, 100]. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) представляет собой усовершенствованный метод молекулярного кариотипирования, который позволяет обнаруживать как маленькие, так и большие вариации числа копий генов [101].

В клинической практике используются два основных типа ХМА: сравнительной геномной гибридизации и однонуклеотидных вариантов, которые обеспечивают широкий охват всего генома с разрешением на уровне одного экзона [102, 103]. Благодаря такому высокому разрешению, ХМА имеет большую диагностическую информативность по сравнению с кариотипированием для множественных врожденных аномалий, в том числе ОМС, и в настоящее время рекомендуется в качестве генетической диагностики первой линии по данным показаниям [102, 104, 105].

Ограничениями ХМА являются невозможность выявления мозаицизма, полиплоидии, сбалансированных хромосомных транслокаций, а также микроделеций и микродупликаций за пределами разрешающей способности метода (до ~1-2 kb), что может препятствовать точному определению размеров границ вариаций числа копий затронутых генов, что является ключевыми критериями в диагностической интерпретации [106, 107].

Врожденные аномалии ОМС являются наиболее частой нефрологической патологией в детском возрасте [2, 108] и могут проявляться как изолированно или являться одним из проявлений наследственных полиорганных синдромов [109]. Установлено, что ХМА является эффективным диагностическим инструментом первой линии как у пациентов с синдромальными, так и несиндромальными формами врожденных аномалий ОМС [110, 111]. Среди всех опубликованных к настоящему времени исследований патогенные варианты числа копий генов были выявлены у ~4-10% пациентов с врожденными аномалиями ОМС [111-113].

### **Показания к генетическому обследованию**

Генетические исследования рекомендуется проводить пациентам с заболеваниями почек, манифестирующими в раннем возрасте, при подозрении на наследственный генез патологии почек, с клинически не дифференцируемыми заболеваниями почек, а также для обоснованного назначения терапии, прогноза течения заболевания, обследования родственных доноров почек, прогноза возврата заболевания почек в трансплантат [114, 115].

Генетическое тестирование рекомендуется выполнять женщинам, предполагаемым носителям моногенных X-сцепленных нефропатий, таких как X-сцепленного синдрома Альпорта или болезни

Таблица 2 | Table 2

## Основные генетические методы: показания и ограничения

## Major genetic testing modalities: indications and limitations

Методы: возможности	Показания к применению (примеры)	Преимущества	Ограничения
<b>Секвенирование по Сэнгеру:</b> Определение одно-нуклеотидных вариантов и небольших инсерций (<10 п.н.) в сегменте ДНК <1 кб	<ul style="list-style-type: none"> <li>Подтверждение результатов NGS (валидация патогенного варианта в гене <i>COL4A3</i>, идентифицированного методами NGS);</li> <li>Регионы, невосприимчивые к NGS, такие как богатые гуанин-цитозином, повторяющиеся сегменты ДНК (диагностика болезни Фабри в т.ч. с почечным вовлечением);</li> <li>Подтверждение моногенного заболевания у пациентов с характерным фенотипом (идентификация мутации в гене <i>CTNS</i>, ассоциированным с нефропатическим цистинозом у пациента с кристаллами цистина в роговице и синдромом Фанкони)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более легкая и быстрая интерпретация данных по сравнению с NGS;</li> <li>Отсутствует риск выявления вторичных находок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Разрешающая способность &lt;1 кб не позволяет выявлять большие структурные варианты;</li> <li>Увеличение времени выполнения и эффективности затрат с увеличением длины гена и/или количества тестируемых генов</li> </ul>
<b>Хромосомный микроматричный анализ:</b> Определение во всем геноме вариаций числа копий ДНК ≥ 200-400 кб	<ul style="list-style-type: none"> <li>Множественные врожденные аномалии (определение делеции гена <i>HNF1B</i> у пациентов с гипо-/дисплазией почек и аутизмом);</li> <li>Определение 22q11.2 делеции, характерной для синдрома Ди-Джорджи у пациентов с агенезией почки и неонатальной гипокальциемией</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более высокое разрешение позволяет обнаружить вариации числа копий ДНК, пропущенные при карриотипировании;</li> <li>Обнаружение вариаций числа копий ДНК по всему геному повышает диагностическую чувствительность метода</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не может определять одно-нуклеотидные варианты, инсерции, и небольшие вариации числа копий ДНК;</li> <li>Ограниченная возможность выявления сбалансированных хромосомных перестроек, соматического мозаицизма низкого уровня (&lt;20%) и вариаций числа копий ДНК в определенных регионах (псевдогены, элементы повтора)</li> </ul>
<b>Таргетные NGS панели генов:</b> Определение одно-нуклеотидных вариантов и небольших инсерций (<1 кб) в генах, включенных в панель для определенного фенотипа	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с характерными фенотипами конкретного заболевания (определение мутаций в генах <i>AGXT</i>, <i>GRHPR</i> и <i>HOGA1</i> для диагностики первичной гипероксалурии 1-3 типов у детей с оксалатно-кальциевым нефролитиазом);</li> <li>Заболевания с низкой генетической и/или фенотипической гетерогенностью (определение мутаций в генах <i>COL4A3</i>, <i>COL4A4</i>, <i>COL4A5</i> у пациентов с подозрением на синдром Альпорта)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возможна оптимизация с увеличением числа включенных генов для обеспечения достаточного охвата вариантов в целевых регионах;</li> <li>Включение в панель генов, связанных с определенными фенотипами, облегчает интерпретацию и сводит к минимуму риск вторичных находок</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тестирование ограниченного числа генов снижает диагностическую чувствительность, особенно для генетически и/или фенотипически гетерогенных заболеваний;</li> <li>Проблемы дизайна панели (выбор генов и необходимость частых обновлений)</li> <li>Минимальная возможность повторного анализа секвенирования</li> </ul>
<b>Полноэкзомное секвенирование:</b> Определение одно-нуклеотидных вариантов и небольших инсерций (<1 кб) в пределах кодирующих регионов генома	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с генетически-гетерогенными или нехарактерными фенотипами (диагностика</li> <li>врожденной хлоридной диареи у пациента с неподтвержденным синдромом Бартера);</li> <li>ХБП неустановленной этиологии (диагностика <i>LMX1B</i> гломерулопатии);</li> <li>Пациенты с неустановленным диагнозом после применения таргетных NGS панелей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повышение диагностической чувствительности по сравнению с панелями генов;</li> <li>Позволяет проводить массовый скрининг кодирующих, последовательностей относительно дешево, чем при полногеномном секвенировании;</li> <li>Возможность проводить повторный анализ секвенирования с потенциальным обнаружением новых генов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более низкая аналитическая чувствительность и специфичность, чем при полногеномном секвенировании из-за ограниченного охвата определенных регионов и неспособности выявлять некоторые типы вариантов (например, инсерции (&gt;1 кб));</li> <li>Может выявить несколько вариантов – кандидатов заболевания, увеличивая время интерпретации данных биоинформатического анализа;</li> <li>Дополнительная нагрузка при выявлении вторичных находок в генах, не связанных с первичным показанием для NGS</li> </ul>
<b>Полногеномное секвенирование:</b> Определение одно-нуклеотидных вариантов и небольших инсерций (<1 кб) в кодирующих и не-кодирующих регионах генома	<ul style="list-style-type: none"> <li>Пациенты с генетически гетерогенными фенотипами (выявление причинных интронных вариантов, ассоциированных с синдромом Гиттельмана);</li> <li>Пациенты с неспецифическими фенотипами;</li> <li>ХБП неустановленной этиологии (нефронофтиз);</li> <li>Пациенты с неустановленным диагнозом после применения других генетических методов диагностики (выявление причинно-сбалансированных транслокаций при врожденных аномалиях)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более высокая диагностическая и аналитическая чувствительность по сравнению с секвенированием полного экзона благодаря способности определять одно-нуклеотидные варианты, инсерции и вариации числа копий генов в кодирующих и некодирующих областях, а также более полное покрытие</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сложность интерпретации некодирующих вариантов;</li> <li>Большой объем генерируемых данных, что приводит к значительным временным и финансовым затратам;</li> <li>Нагрузка вторичными находками в генах, не связанных с первичным показанием для тестирования</li> </ul>

Дента, учитывая потенциальную возможность развития заболевания почек даже при более мягком фенотипе, чем у мужчин [116]. У всех обследованных матерей мальчиков с болезнью Дента 1 и 2 типов установлена фенотипическая вариабельность клинических проявлений данной X-сцепленной тубулопатии в виде низкомолекулярной протеинурии, снижения реабсорбции фосфатов, гипофосфатемии, медулярного нефрокальциноза и прогрессирования в ХБП 2 стадии [117].

Генетические исследования рекомендуется проводить при обследовании потенциальных родственников доноров почек, при этом донорство противопоказано лицам с аутосомно-доминантными формами наследственного заболевания почек, например, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. Ранее установлено, что среди пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек вследствие мутаций в гене *PKD1* мутации с потерей функции приводят к более тяжелому течению заболевания с прогрессированием в ХБП 5 стадии по сравнению с пациентами с миссенс-мутациями [35, 118].

Носители аутосомно-рецессивных заболеваний в настоящее время считаются подходящими донорами почек, поскольку не ожидается, что у гетерозиготных носителей причинной аллели развивается заболевание [119]. Однако не исключаются субклинические «мягкие» фенотипы заболеваний у носителей, что предполагает более высокий риск заболевания почек, что требует нефрологического контроля. Например, гепаторенальное вовлечение в виде гиперэхогенности паренхимы почек и/или кист печени было выявлено у облигатных гетерозиготных носителей аутосомно-рецессивной поликистозной болезни почек [120], а легкие дефекты ацидификации и нефролитиаз наблюдались у облигатных гетерозиготных носителей мутации в гене *ATP6V1B1*, ответственного за развитие дистального канальцевого почечного ацидоза с тугоухостью [121]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для оценки долгосрочных последствий статуса носителя для функций почек, риска развития заболеваний почек и отдаленных результатов донорства почек.

Проведенные исследования подтверждают необходимость применения генетического тестирования у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек неустановленной этиологии, особенно, в случаях семейного характера патологии. Применение современных методов NGS позволило установить диагноз у 17-56% пациентов с ХБП неустановленной этиологии [81, 115, 122].

Генетические исследования рекомендуется проводить с целью пренатальной диагностики наследственного заболевания у плода на стадии внутриутробного развития. При известной выявленной патогенной мутации у родителей или пробанда,

может быть проведено генетическое исследование фетальной ДНК, выделенной из образца ворсин хориона (хорионбиопсия 10-13 недель) или амниоцитов (амниоцентез 15-20 недель) или лимфоцитов пуповинной крови путем чрескожной пункции пуповины (кордоцентез 21-24 неделя). Предложение семье пренатальной генетической диагностики зависит от наследственного заболевания почек, типа его наследования и прогноза течения патологии. Кроме того, применяемая процедура также может зависеть от положения плода во время биопсии. Все эти вопросы должны быть подробно обсуждены с родителями заранее и обычно требуют междисциплинарного подхода, включая нефрологов, гинекологов и клинических генетиков, учитывая, что обсуждение должно также отражать возможные результаты и последствия для текущей беременности.

Ограничениями для пренатальной генетической диагностики являются возможная контаминация эмбриональной ДНК материнской тканью, приводящая к ложноотрицательному результату. Во избежание данной проблемы и подтверждения результатов прямого генетического тестирования, пренатальный генетический тест всегда должен сопровождаться непрямой анализом взаимосвязей (linkage analysis).

Сравнительные характеристики основных генетических методов с показаниями к их проведению, преимуществами и ограничениями представлены в таблице 2 по данным Groorpmann E.E. et al. (2018) с модификациями [115].

Биоинформатический переанализ полученных данных полноэкзомного и полногеномного секвенирования проводится при отсутствии идентифицированных мутаций в случае появления новой клинической информации, не менее, чем через 1 год после исследования в связи с открытием новых генов, обновлением генетических баз данных, а также при необходимости получения второго мнения.

### Клиническое применение генетической диагностики в практике нефролога

Первым шагом в установлении генетического диагноза у пациента с заболеванием почек является характеристика фенотипа заболевания путем анализа данных анамнеза жизни и заболевания, результатов биохимических, инструментальных, гистопатологических и других исследований. Затем охарактеризованный фенотип пациента анализируется в соответствии с современными литературными данными о заболевании для обоснованного выбора метода генетического тестирования. Алгоритм геномной нефрологии, составленный по данным Groorpmann E.E. et al. (2018) с модификациями представлен на рисунке 2 [115].

У пациентов с подозрением на наследственные генетически гетерогенные заболевания, с клинически неоднозначными фенотипами или нулевыми

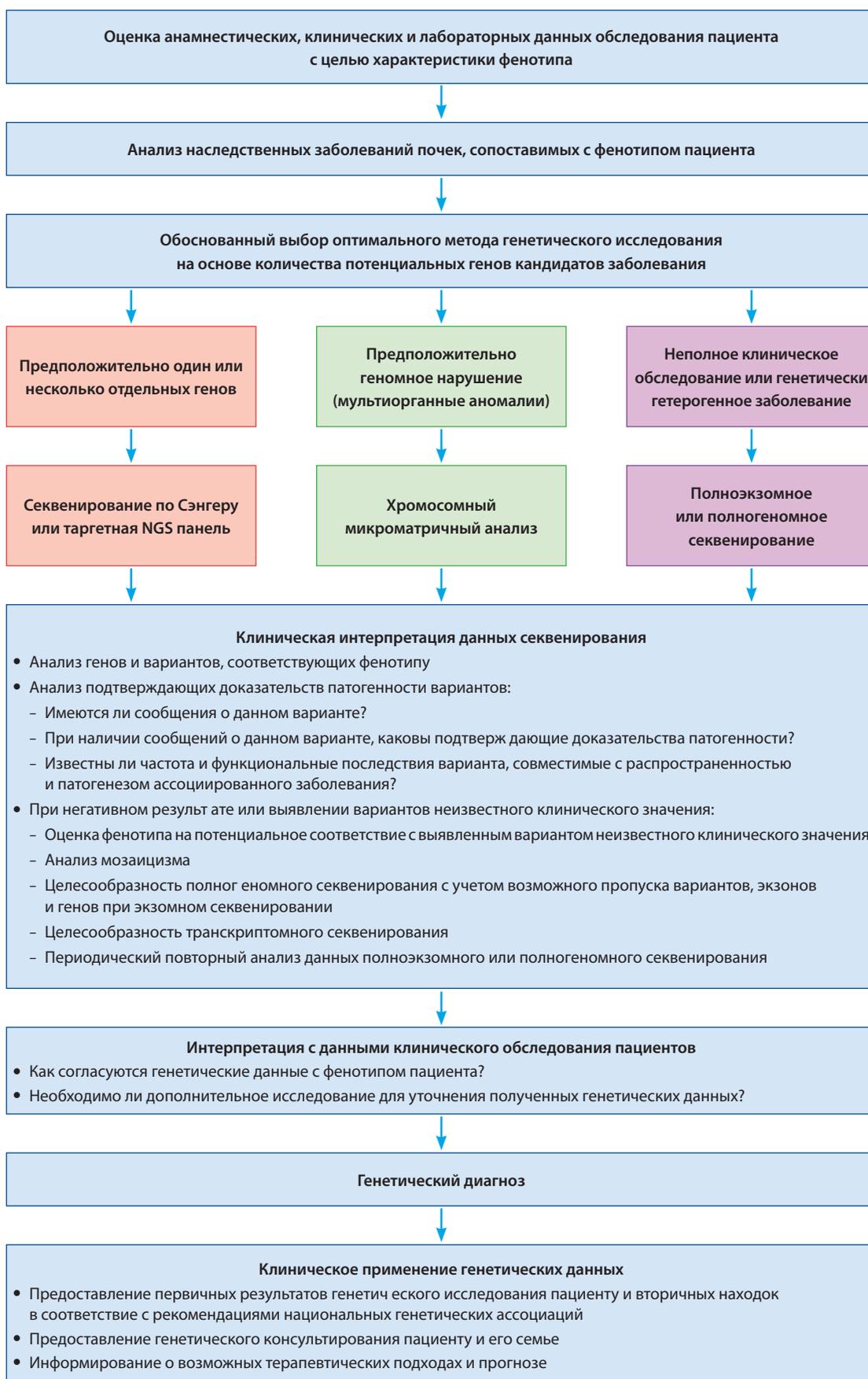


Рис. 2. Алгоритм геномной нефрологии: генетическая диагностика и клиническое применение

Fig. 2. The genomic nephrology workflow: genetic diagnosis and clinical application

результатами целевых методов генетического тестирования, таких как секвенирование по Сэнгеру или таргетные мультигенные панели, целесообразно применять полноэкзомное или полногеномное секвенирование.

Интерпретация полученных данных генетических исследований должна проводиться в соответствии с международными и российскими рекомендациями профессиональных сообществ медицинских генетиков [45, 61, 123, 124]. Данный процесс включает в себя выявление генов, имеющих отношение к фенотипу пациента с последующим анализом

доказательств патогенности идентифицированных вариантов на основании имеющихся сообщений о заболевании и его распространенности в популяции, биоинформатических программ предсказания, а также оценки соответствия между генетическими данными и клиническим фенотипом. Полученные данные с установленным генетическим диагнозом передаются пациенту и могут быть использованы специалистами – нефрологом и клиническим генетиком для информирования о возможностях персонализированной терапии, прогнозе и необходимости медико-генетического консультирования.

Таблица 3 | Table 3

## Примеры клинического применения генетической диагностики в педиатрической нефрологии

## Examples of clinical application of genetic diagnostics in pediatric nephrology

Мутации в гене	Фенотип (#OMIM)	Клиническое применение	Авторы
<b>Стероид-резистентный нефротический синдром</b>			
<i>COQ2</i>	Нефротический синдром вследствие первичного дефицита $C_0Q_{10}$ 1 (#607426)	Терапия коэнзимом Q10: снижение протеинурии, улучшение функций почек, индукция ремиссии в ряде случаев	[126]
<i>ADCK4</i>	Нефротический синдром, тип 9 (#615573)		[127]
<i>WT1</i>	Нефротический синдром, тип 4 (#256370), Синдром Денис-Драш (#194080), Синдром Фрайзера (#136680)	Показано кариотипирование, УЗИ почек, органов малого таза и половых органов для исключения нефробластомы гонадобластомы, дисгенезии гонад	[125]
<i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i> , <i>COL4A5</i>	Синдром Альпорта: аутосомно-доминантный (#104200), аутосомно-рецессивный (#203780), X-сцепленный (#303630)	Раннее (до появления протеинурии) назначение ингибиторов АПФ с нефропротективной целью; Риск развития антител к гломерулярной базальной мембране после трансплантации почки при наличии большой делеции в гене <i>COL4A5</i> ; У лиц женского и мужского пола с <i>COL4A5</i> мутациями с потерей функции наблюдается более раннее развитие ХБП 5 стадии, тугоухости и патологии органов зрения; Не рекомендуется рассматривать в качестве доноров почки матерей мальчиков с X-сцепленным синдромом Альпорта в связи с риском снижения функций почек и развития артериальной гипертензии	[128]
<b>Нефролтиаз/нефрокальциноз</b>			
<i>CTNS</i>	Нефропатический цистиноз (#219800)	Раннее назначение цистеамина и внутриглазных капель с цистеамином	[129, 130]
<i>CLCN5</i>	Болезнь Дента, тип 1 (#300008)	Назначение гипотиазида	[131, 132]
<i>OCRL</i>	Болезнь Дента, тип 2 (#300555)		
<i>AGXT</i>	Первичная гипероксалурия, тип 1 (#259900)	Назначение высоких доз витамина B6, превентивная трансплантация печени или комбинированная трансплантация печени и почки	[133]
<i>CYP24A1</i>	Инфантильная гиперкальциемия, тип 1 (#143880)	Противопоказаны витамин D и инсоляция, рекомендуется диета с исключением кальций- и витамин D-содержащих продуктов	[134]
<i>SLC34A3</i>	Гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (#241530)	Противопоказаны витамин D и гипотиазид, показаны препараты фосфора	[135]
<i>ATP6V0A4</i>	Почечный дистальный тубулярный ацидоз (#602722)	Назначение бикарбоната/цитрата натрия, хлорида/цитрата калия	[136]
<i>CLDN16</i>	Ренальная гипомагниемия, тип 3 (#248250)	Назначение гипотиазида, препаратов магния	[137]
<i>APRT</i>	Дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы (#614723)	Назначение аллопуринола	[138]
<i>SLC3A1</i>	Цистинурия, тип A (#220100)	Назначение D-пеницилламина, тиопрониона, бикарбоната или/и цитрата калия	[139]
<i>SLC7A9</i>	Цистинурия, тип B (#220100)		
<i>HNF1B</i>	HNF1B-ассоциированная нефропатия (#137920)	Рекомендуется одновременная трансплантация поджелудочной железы и почки пациентам с кистами почек и сахарным диабетом; избегать назначения в пост-трансплантационном периоде назначения стероидов и такролимуса для минимизации риска развития сахарного диабета	[140]

Определенные клинические ситуации могут требовать проведения генетического тестирования, что может позволить пациентам избежать инвазивных процедур (например, нефробиопсия у пациентов с болезнью Дента) или иммуносупрессивной терапии с потенциально существенными побочными эффектами (например, у пациентов с генетически ассоциированным стероид-резистентным нефротическим синдромом). Кроме того, установленные генотип-фенотипические ассоциации при ряде наследственной патологии почек позволяют прогнозировать не только течение заболевания, но и риск экстраренальных поражений. У детей с интронными мутациями сайта-сплайсинга в гене *WT1* отмечена более поздняя манифестация стероид-резистентного нефротического синдрома с относительно медленно прогрессирующим течением в ХБП 5 стадии в подростковом возрасте [125]. У детей с *WT1*-ассоциированными гломерулопатиями опухоль Вильмса выявлялась чаще у пациентов с экзонными мутациями по сравнению с интронными мутациями (73% и 19%, соответственно), а наиболее часто (78%) отмечена у пациентов с *WT1* мутациями, приводящими к синтезу укороченного белка (truncating мутации) [125]. У 75% кариотипированных мальчиков с интронными мутациями сайта-сплайсинга в гене *WT1* выявлен мужской псевдогермафродитизм, типичный для синдрома Фрайзера [125].

Примеры клинического применения генетической диагностики в педиатрической нефрологии представлены в таблице 3.

### Заключение

Применение современных генетических методов диагностики NGS произвели значительный прогресс во всех областях медицины, включая нефрологию, что привело к открытию новых механизмов молекулярного патогенеза различных генетически ассоциированных заболеваний почек, что имеет большое потенциальное клиническое применение по широкому спектру показаний.

В настоящее время известно около 450 генов, ассоциированных с развитием наследственных заболеваний почек, что объясняет примерно 30% случаев в педиатрических выборках и ~5-30% в когортах взрослых пациентов [141]. Однако существует большое количество неизвестных пока генов, ответственных за развитие патологии почек, которые могут быть выявлены современными методами NGS – секвенированием полного экзона или генома.

Внедрение методов высокопроизводительного секвенирования в клиническую практику позволяет установить генетический диагноз, обосновать назначение фармакотерапии, прогнозировать течение заболевания, проводить медико-генетическое консультирование семей пациентов и выполнять пренатальную диагностику наследственных заболеваний.

### Финансирование

Данная статья подготовлена в рамках Государственного задания Минздрава России № АААА-А18-118051790107-2.

*Автор не имеет конфликта интересов*

*The author declares no conflict of interests*

### Список литературы

1. *Vivante A., Hildebrandt F.* Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12: 133-146. DOI:10.1038/nrneph.2015.205
2. *Ingelfinger J.R., Kalantar-Zadeh K., Schaefer F. et al.* World Kidney Day Steering Committee. World Kidney Day 2016: averting the legacy of kidney disease – focus on childhood. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31: 343-348. DOI: 10.1007/s00467-015-3255-7
3. *Dervyst O., Knoers N.V., Remuzzi G. et al.* Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet.* 2014; 383: 1844-1859. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60659-0.
4. *Wuhl E., van Stralen K.J., Wanner C. et al.* Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: an analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29(Suppl. 4): 1-8. DOI: 10.1093/ndt/gfu030
5. *Arpegard J., Victorin A., Chang Z. et al.* Comparison of heritability of Cystatin C- and creatinine-based estimates of kidney function and their relation to heritability of cardiovascular disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4: e001467. DOI: 10.1161/JAHA.114.001467
6. *Lieske J.C., Turner S.T., Edeb S.N. et al.* Heritability of urinary traits that contribute to nephrolithiasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 943-950. DOI: 10.2215/CJN.08210813
7. *Moulin F., Ponte B., Pruijm M. et al.* A population-based approach to assess the heritability and distribution of renal handling of electrolytes. *Kidney Int.* 2017; 92: 1536-1543. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.020
8. *McClellan W.M., Satko S.G., Gladstone E. et al.* Individuals with a family history of ESRD are a high-risk population for CKD: implications for targeted surveillance and intervention activities. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 100-106. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.07.059
9. *Skrunes R., Svarstad E., Reisaeter A.V. et al.* Familial clustering of ESRD in the Norwegian population. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 1692-1700. DOI: 10.2215/CJN.01680214
10. *Connaughton D.M., Bukhari S., Conlon P. et al.* The Irish Kidney Gene Project – prevalence of family history in patients with kidney disease in Ireland. *Nephron.* 2015; 130: 293-301. DOI: 10.1159/000436983
11. *Gee H.Y., Otto E.A., Hurd T.W. et al.* Whole-exome resequencing distinguishes cystic kidney diseases from phenocopies in renal ciliopathies. *Kidney Int.* 2014; 85: 880-887. DOI: 10.1038/ki.2013.450
12. *Knoers N.V.A.M., Renkema K.Y.* The genomic landscape of CAKUT; you gain some, you lose some. *Kidney Int.* 2019; 96: 267-269. DOI: 10.1016/j.kint.2019.03.017
13. *Park E.* Genetic Basis of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome. *Child. Kidney Dis.* 2019; 23(2): 86-92. <https://doi.org/>

org/10.3339/jkspn.2019.23.2.86

14. *Li A.S., Ingham J.F., Lennon R.* Genetic Disorders of the Glomerular Filtration Barrier. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2020; 15 [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.2215/CJN.11440919>

15. *van Eerde A.M., Krediet C.T.P., Rookmaaker M.B. et al.* Pre-pregnancy advice in chronic kidney disease: do not forget genetic counseling. Kidney Int. 2016; 90: 905-907. DOI: 10.1016/j.kint.2016.05.035.

16. *Waters A., Lemaire M.* Genetic Diagnosis of Renal Diseases: Basic Concepts and Testing. In: Pediatric Kidney Disease. Geary D.F., Schaefer F. eds. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016. P. 107-149.

17. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. An online catalog of Human Genes and Genetic Disorders [Electronic resource]. 2020. Available at: <http://omim.org> (дата обращения: 26.06.2020).

18. *Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M. et al.* Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. Mol. Cell. 1998; 1: 575-82. DOI: 10.1016/s1097-2765(00)80057-x

19. *Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al.* NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. Nature Genet. 2000; 24: 349-354. DOI: 10.1038/74166

20. *Mochizuki T., Lemmink H.H., Mariyama M. et al.* Identification of mutations in the alpha-3(IV) and alpha-4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. Nature Genet. 1994; 8: 77-81. DOI: 10.1038/ng0994-77

21. *Adeva M., El-Youssef M., Rossetti S. et al.* Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Medicine. 2006; 85: 1-21. DOI: 10.1097/01.md.0000200165.90373.9a

22. *Lu H., Galeano M.C.R., Ott E. et al.* Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. Nat. Genet. 2017; 49: 1025-1034. DOI: 10.1038/ng.3871

23. *Town M., Jean G., Cherqui S. et al.* A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. Nature Genet. 1998; 18: 319-324. DOI: 10.1038/ng0498-319

24. *Nishiyama K., Funai T., Katafuchi R. et al.* Primary hyperoxaluria type I due to a point mutation of T to C in the coding region of the serine:pyruvate aminotransferase gene. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991; 176: 1093-1099. DOI: 10.1016/0006-291x(91)90396-o

25. *Cramer S.D., Ferree P.M., Lin K. et al.* The gene encoding hydroxypyruvate reductase (GRHPR) is mutated in patients with primary hyperoxaluria type II. Hum. Molec. Genet. 1999; 8: 2063-2069. DOI: 10.1093/hmg/8.11.2063

26. *Belostotsky R., Seboun E., Idelson G.H. et al.* Mutations in DHDPSL are responsible for primary hyperoxaluria type III. Am. J. Hum. Genet. 2010; 87: 392-399. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.023

27. *Schlingmann K.P., Kaufmann M., Weber S. et al.* Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. New Eng. J. Med. 2011; 365: 410-421. DOI: 10.1056/NEJMoa1103864

28. *Schlingmann K.P., Ruminska J., Kaufmann M. et al.* Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. J. Am. Soc. Nephrol. 2016; 27: 604-614. DOI: 10.1056/NEJ-

Moa1103864

29. *Jeanpierre C., Denamur E., Henry I. et al.* Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database. Am. J. Hum. Genet. 1998; 62: 824-833. DOI: 10.1086/301806

30. *Jefferson J.A., Lemmink H.H., Hughes A.E. et al.* Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen alpha 3 and alpha 4 genes (COL4A3 and COL4A4). Nephrol. Dial. Transplant. 1997; 12: 1595-1599. DOI: 10.1093/ndt/12.8.1595

31. *Horikawa Y., Inasaki N., Hara M., Furuta H. et al.* Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. Nat. Genet. 1997; 17: 384-385. DOI: 10.1038/ng1297-384

32. European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. Cell. 1994; 77: 881-894. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90137-6

33. *Mochizuki T., Wu G., Hayashi T. et al.* PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. Science. 1996; 272: 1339-1342. DOI: 10.1126/science.272.5266.1339

34. *Porath B., Gainullin V.G., Cornec-Lé Gall E. et al.* Mutations in GANAB, encoding the glucosidase IIa lpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. Am. J. Hum. Genet. 2016; 98: 1193-1207. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.004

35. *Cornec-Lé Gall E., Audrézet M.P., Chen J.M. et al.* Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. J. Am. Soc. Nephrol. 2013; 24: 1006-1013. DOI: 10.1681/ASN.2012070650

36. *Dorval G., Kuzmuk V., Gribouval O. et al.* TBC1D8B loss-of-function mutations lead to X-linked nephrotic syndrome via defective trafficking pathways. Am. J. Hum. Genet. 2019; 104:348-355. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.12.016

37. *Lloyd S.E., Pearse S.H.S., Fisher S. E. et al.* A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. Nature. 1996; 379: 445-449. DOI: 10.1038/379445a0

38. *Hoopes R.R., Shrimpton A.E., Knobl S.J. et al.* Dent disease with mutations in OCRL1. Am. J. Hum. Genet. 2005; 76: 260-267. DOI: 10.1086/427887

39. *Barker D.F., Hostikka S.L., Zhou J. et al.* Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. Science. 1990; 248: 1224-1227. DOI: 10.1126/science.2349482

40. HYP Consortium. A gene (HYP) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Nature Genet. 1995; 11: 130-136. DOI: 10.1038/ng1095-130

41. *Wilson F.H., Hariri A., Farhi A. et al.* A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. Science. 2004; 306: 1190-1194. DOI: 10.1126/science.1102521

42. *Auton A., Abecasis G., Altshuler D. et al.* A global reference for human genetic variation. Nature. 2015; 526: 68-74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>

43. *Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R.* DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1977; 74(12): 5463-5467. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463

44. *Katsanis S.H., Katsanis N.* Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. Nat. Rev. Genet. 2013; 14:

415-426. DOI: 10.1038/nrg3493

45. *Rehm H.L., Bale S.J., Bayrak-Toydemir P. et al.* ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet. Med.* 2013; 15: 733-747. DOI: 10.1038/gim.2013.92

46. *Rehm H.L.* Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. *Nat. Rev. Genet.* 2013; 14: 295-300. DOI: 10.1038/nrg3463.

47. *Xue Y., Ankala A., Wilcox W.R. et al.* Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet. Med.* 2015; 17: 444-451. DOI: 10.1038/gim.2014.122

48. *Petersen B.S., Fredrich B., Hoepfner M.P. et al.* Opportunities and challenges of whole-genome and -exome sequencing. *BMC Genet.* 2017; 18: 14. <https://doi.org/10.1186/s12863-017-0479-5>

49. *McCarthy H.J., Bierzynska A., Wberlock M. et al.* Simultaneous sequencing of 24 genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 637-648. DOI: 10.2215/CJN.07200712

50. *Sadowski C.E., Lovric S., Ashraf S. et al.* A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 1279-1289. DOI: 10.1681/ASN.2014050489

51. *Halbritter J., Baum M., Hynes A.M. et al.* Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 543-551. DOI: 10.1681/ASN.2014040388

52. *Braun D.A., Lawson J.A., Gee H.Y. et al.* Prevalence of monogenic causes in pediatric patients with nephrolithiasis or nephrocalcinosis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 664-672. DOI: 10.2215/CJN.07540715

53. *Halbritter J., Diaz K., Chaki M. et al.* High-throughput mutation analysis in patients with a nephronophthisis-associated ciliopathy applying multiplexed barcoded array-based PCR amplification and next-generation sequencing. *J. Med. Genet.* 2012; 49: 756-767. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-100973

54. *Schueler M., Halbritter J., Phelps I.G. et al.* Large-scale targeted sequencing comparison highlights extreme genetic heterogeneity in nephronophthisis-related ciliopathies. *J. Med. Genet.* 2016; 53: 208-214. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103304

55. *Hwang D.Y., Dworschak G.C., Kobl S. et al.* Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2014; 85: 1429-1433. DOI: 10.1038/ki.2013.508

56. *Kobl S., Hwang D.Y., Dworschak G.C. et al.* Mild recessive mutations in six Fraser syndrome-related genes cause isolated congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 1917-1922. DOI: 10.1681/ASN.2013101103

57. *Lovric S., Fang H., Vega-Warner V. et al.* Rapid detection of monogenic causes of childhood-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 1109-1116. DOI: 10.2215/CJN.0901081

58. *Hureaux M., Ashton E., Daban K. et al.* High-throughput sequencing contributes to the diagnosis of tubulopathies and familial hypercalcemia hypocalciuria in adults. *Kidney Int.* 2019; 96: 1408-1416. DOI: 10.1016/j.kint.2019.08.027

59. *Ashton E.J., Legrand A., Benoit V. et al.* Simultaneous sequencing of 37 genes identified causative mutations in the ma-

ajority of children with renal tubulopathies. *Kidney Int.* 2018; 93: 961-967. DOI: 10.1016/j.kint.2017.10.016

60. *Moriniere V., Daban K., Hilbert P. et al.* Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 2740-2751. DOI: 10.1681/ASN.2013080912

61. *Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б. и соавт.* Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019; 18(2): 3-23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>

*Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б. et al.* Guidance on the interpretation of human DNA sequence data obtained by mass parallel sequencing (MPS) methods (2018 edition, version 2). *Medical genetics.* 2019; 18(2): 3-23. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>

62. *Prikhodina L., Papizh S., Stolyarevich E. et al.* Next generation sequence in steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34: 2045. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04325-4>

63. *Приходина Л.С., Папуж С.В., Столяревич Е.С. и соавт.* Инфантильный нефротический синдром: клинико-морфологическая характеристика, генетическая гетерогенность, исходы (опыт одного центра). *Нефрология и диализ.* 2019; 21(2): 234-242. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-234-242

*Prikhodina L.S., Papizh S.V., Stolyarevich E.S. et al.* Infantile nephrotic syndrome: clinical and morphological characteristics, genetic heterogeneity, outcomes (experience of one center). *Nephrology and Dialysis.* 2019; 21(2): 234-242. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-234-242

64. *Papizh S., Prikhodina L.* Hypercalcemia as a cause of nephrocalcinosis in children with inherited disorders. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34: 2071. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04325-4>

65. *Groopman E.E., Marasa M., Cameron-Christie S. et al.* Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 142-151. DOI: 10.1056/NEJMoa1806891

66. *Renkema K.Y., Stokman M.F., Giles R.H. et al.* Next-generation sequencing for research and diagnostics in kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; 10: 433-444. DOI: 10.1038/nrneph.2014.95.

67. *Braun D.A., Hildebrandt F.* Ciliopathies. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017; 9(3): a028191. DOI: 10.1101/cshperspect.a028191

68. *Halbritter J., Porath J.D., Diaz K.A. et al.* Identification of 99 novel mutations in a worldwide cohort of 1,056 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Hum. Genet.* 2013; 132: 865-884. DOI: 10.1007/s00439-013-1297-0

69. *Braun D.A., Schueler M., Halbritter J. et al.* Whole exome sequencing identifies causative mutations in the majority of consanguineous or familial cases with childhood-onset increased renal echogenicity. *Kidney Int.* 2016; 89: 468-475. DOI: 10.1038/ki.2015.317

70. *Bierzynska A., McCarthy H.J., Soderquest K. et al.* Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int.* 2017; 91: 937-947. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.013.

71. *Audrezet M.P., Cornec-Le Gall E., Chen J.M. et al.* Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum. Mutat.* 2012; 33: 1239-1250. DOI: 10.1002/humu.22103
72. *Heyer C.M., Sundsbak J.L., Abebe K.Z. et al.* Predicted mutation strength of nontruncating PKD1 mutations aids genotype-phenotype correlations in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 2872-2884. DOI: 10.1681/ASN.2015050583
73. *Gunay-Aygun M., Tuchman M., Font-Montgomery E. et al.* PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis. *Mol. Genet. Metab.* 2010; 99: 160-173. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.010
74. *Krall P., Pineda C., Ruiz P. et al.* Cost-effective PKHD1 genetic testing for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29: 223-234. DOI: 10.1007/s00467-013-2657-7
75. *Malone A.F., Phelan P.J., Hall G., Cetincelik U. et al.* Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2014; 86: 1253-1259. DOI: 10.1038/ki.2014.305
76. *Gast C., Pengelly R.J., Lyon M. et al.* Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31: 961-970. DOI: 10.1093/ndt/gfv325
77. *Prikhodina L., Lebedenkova M., Papizh S. et al.* Collagen (COL4) mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) in children. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(9): 1615. DOI: 10.1007/s00467-017-3753-x
78. *Wuttke M., Seidl M., Malinoc A. et al.* A COL4A5 mutation with glomerular disease and signs of chronic thrombotic microangiopathy. *Clin. Kidney J.* 2015; 8: 690-694. DOI: 10.1093/ckj/sfv091
79. *Nakata T., Ishida R., Mihara Y. et al.* Steroid-resistant nephrotic syndrome as the initial presentation of nail-patella syndrome: a case of a de novo LMX1B mutation. *BMC Nephrol.* 2017; 18: 100. DOI: 10.1186/s12882-017-0516-7
80. *Choi M., Scholl U.I., Ji W. et al.* Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 19096-19101. DOI: 10.1073/pnas.0910672106
81. *Lata S., Marasa M., Li Y. et al.* Whole-exome sequencing in adults with chronic kidney disease: a pilot study. *Ann. Intern. Med.* 2018; 168(2): 100-109. DOI: 10.7326/M17-1319
82. *Mandelker D., Schmidt R.J., Ankala A. et al.* Navigating highly homologous genes in a molecular diagnostic setting: a resource for clinical next-generation sequencing. *Genet. Med.* 2016; 18: 1282-1289. DOI: 10.1038/gim.2016.58
83. *Park J.Y., Clark P., Londin E. et al.* Clinical exome performance for reporting secondary genetic findings. *Clin. Chem.* 2015; 61: 213-220. DOI: 10.1373/clinchem.2014.231456
84. *Bick D., Dimmock D.* Whole exome and whole genome sequencing. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011; 23: 594-600. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834b20e
85. *Stankiewicz P., Lupski J.R.* Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med.* 2010; 61: 437-455. DOI: 10.1146/annurev-med-100708-204735
86. *Mele C., Lemaire M., Iatropoulos P. et al.* Characterization of a new DGKE intronic mutation in genetically unsolved cases of familial atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1011-1019. DOI: 10.2215/CJN.08520814
87. *King K., Flinter F.A., Nihalani V. et al.* Unusual deep intronic mutations in the COL4A5 gene cause X linked Alport syndrome. *Hum. Genet.* 2002; 111: 548-554. DOI: 10.1007/s00439-002-0830-3
88. *Carroll C., Hunley T.E., Guo Y. et al.* A novel splice site mutation in SMARCAL1 results in aberrant exon definition in a child with Schimke immunosseous dysplasia. *Am. J. Med. Genet. A.* 2015; 167A:2260-2264. DOI: 10.1002/ajmg.a.37146
89. *Lo Y.F., Nozu K., Iijima K. et al.* Recurrent deep intronic mutations in the SLC12A3 gene responsible for Gitelman's syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(3): 630-9. DOI: 10.2215/CJN.06730810
90. *Mallavaarachchi A.C., Hort Y., Conley M.J. et al.* Whole-genome sequencing overcomes pseudogene homology to diagnose autosomal dominant polycystic kidney disease. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24: 1584-1590. DOI: 10.1038/ejhg.2016.48
91. *Stavropoulos D.J., Merico D., Jobling R. et al.* Whole genome sequencing expands diagnostic utility and improves clinical management in pediatric medicine. *NPJ Genomics Med.* 2016; 1: 15012. DOI: 10.1038/npjgenmed.2015.12.
92. *Carss K., Arno G., Erwood M. et al.* Comprehensive rare variant analysis via whole-genome sequencing to determine the molecular pathology of inherited retinal disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2017; 100: 75-90. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.12.003
93. *Kirby A., Gnirke A., Jaffe D.B. et al.* Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat. Genet.* 2013; 45: 299-303. DOI: 10.1038/ng.2543
94. *Blumenstiel B., DeFelice M., Birsoy O. et al.* Development and validation of a mass spectrometry-based assay for the molecular diagnosis of mucin-1 kidney disease. *J. Mol. Diagn.* 2016; 18: 566-571. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.03.003
95. *Cooper D.N., Chen J.M., Ball E.V. et al.* Genes, mutations, and human inherited disease at the dawn of the age of personalized genomics. *Hum. Mutat.* 2010; 31: 631-655. DOI: 10.1002/humu.21260
96. *Ku C.S., Naidoo N., Pawitan Y.* Revisiting Mendelian disorders through exome sequencing. *Hum. Genet.* 2011; 129: 351-370. DOI: 10.1007/s00439-011-0964-2
97. *Boycott K.M., Vanstone M.R., Bulman D.E. et al.* Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat. Rev. Genet.* 2013; 14: 681-691. DOI: 10.1038/nrg3555
98. *Юров И.Ю., Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г. и соавт.* Молекулярные и клинические основы наследственных болезней. Учебное пособие. ИД: Академия Естествознания, 2018. 100 с. ISBN 978-5-91327-517-2
99. *Yurov I.Yu., Voinova V.Yu., Vorsanova S.G. et al.* Molecular and clinical foundations of hereditary diseases. Uchebnoe posobie. Publishing House: Academy of Natural Sciences, 2018. 100 с. ISBN 978-5-91327-517-2
100. *Watson C.T., Marques-Bonet T., Sharp A.J. et al.* The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2014; 15: 215-244.

DOI: 10.1146/annurev-genom-091212-153408

100. *Carvalho C.M., Lupski J.R.* Mechanisms underlying structural variant formation in genomic disorders. *Nat. Rev. Genet.* 2016; 17: 224-238. DOI: 10.1038/nrg.2015.25

101. *Carter N.P.* Methods and strategies for analyzing copy number variation using DNA microarrays. *Nat. Genet.* 2007; 39: 1621. DOI: 10.1038/ng2028

102. *Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S. et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 86: 749-764. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006

103. *Kearney H.M., Thorland E.C., Brown K.K. et al.* American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet. Med.* 2011; 13: 680-685. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182217a3a

104. *Reddy U.M., Page G.P., Saade G.R. et al.* Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2185-2193. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1201569

105. *South S.T., Lee C., Lamb A.N. et al.* ACMG Standards and Guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. *Genet. Med.* 2013; 15: 901-909. DOI: 10.1038/gim.2013.129

106. *Pinto D., Darvishi K., Shi X. et al.* Comprehensive assessment of array-based platforms and calling algorithms for detection of copy number variants. *Nat. Biotechnol.* 2011; 29: 512-520. DOI: 10.1038/nbt.1852

107. *Alkan C., Coe B.P., Eichler E.E.* Genome structural variation discovery and genotyping. *Nat. Rev. Genet.* 2011; 12: 363-376. DOI: 10.1038/nrg2958

108. *Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J. et al.* Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 363-373. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1

109. *Nicolaou N., Renkema K.Y., Bongers E.M. et al.* Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11: 720-731. DOI: 10.1038/nrneph.2015.140

110. *Weber S., Landwehr C., Renkert M. et al.* Mapping candidate regions and genes for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) by array-based comparative genomic hybridization. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 136-143. DOI: 10.1093/ndt/gfq400

111. *Sanna-Cherchi S., Kiryluk K., Burgess K.E. et al.* Copy-number disorders are a common cause of congenital kidney malformations. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91: 987-997. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.007

112. *Caruana G., Wong M.N., Walker A. et al.* Copy-number variation associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30: 487-495. DOI: 10.1007/s00467-014-2962-9

113. *Westland R., Verbitsky M., Vukojevic K. et al.* Copy number variation analysis identifies novel CAKUT candidate genes in children with a solitary functioning kidney. *Kidney Int.* 2015; 88: 1402-1410. DOI: 10.1038/ki.2015.239

114. *Aymé S., Bockenbauer D., Day S. et al.* Common elements in rare kidney diseases: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies

Conference. *Kidney Int.* 2017; 92: 796-808. DOI: 10.1016/j.kint.2017.06.018

115. *Groopman E.E., Rasouly H.M., Gharavi A.G.* Genomic medicine for kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018; 14(2): 83-104. DOI: 10.1038/nrneph.2017.167

116. *Savigne J., Colville D., Rheault M. et al.* Alport syndrome in women and girls. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11: 1713-1720. DOI: 10.2215/CJN.00580116

117. Приходина Л.С., Пануж С.В., Баширова З.Р. с соавт. Являются ли мамы мальчиков с болезнью Дента бессимптомными носителями X-сцепленной тубулопатии? *Нефрология.* 2018; 22(2): 74-80. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-74-80>

*Prikhodina L.S., Papizb S.V., Bashirova Z.R. et al.* Whether moms of boys with Dent disease are asymptomatic carriers of X-linked tubulopathy? *Nephrology.* 2018; 22(2): 74-80. DOI: <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-74-80>

118. *Hwang Y.H., Conklin J., Chan W. et al.* Refining genotype-phenotype correlation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 1861-1868. DOI: 10.1681/ASN.2015060648

119. *Lentine K.L., Kasiske B.L., Levey A.S. et al.* KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation.* 2017; 101: 1-109. DOI: 10.1097/TP.0000000000001769

120. *Gunay-Aygun M., Turkbey B.I., Bryant J. et al.* Hepatorenal findings in obligate heterozygotes for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Mol. Genet. Metab.* 2011; 104: 677-681. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.09.001

121. *Zhang J., Fuster D.G., Cameron M.A. et al.* Incomplete distal renal tubular acidosis from a heterozygous mutation of the V-ATPase B1 subunit. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014; 307: 1063-1071. DOI: 10.1152/ajprenal.00408.2014

122. *Connaughton D.M., Kennedy C., Shril S. et al.* Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int.* 2019; 95(4): 914-928. DOI: 10.1016/j.kint.2018.10.031

123. *Wallis Y.P.S., McAnulty C., Bodmer D. et al.* Practice guidelines for the evaluation of pathogenicity and the reporting of sequence variants in clinical molecular genetics. [https://www.acgs.uk.com/media/10791/evaluation\\_and\\_reporting\\_of\\_sequence\\_variants\\_bpgs\\_june\\_2013\\_-\\_final.pdf](https://www.acgs.uk.com/media/10791/evaluation_and_reporting_of_sequence_variants_bpgs_june_2013_-_final.pdf). Published September 2013.

124. *Richards S., Aziz N., Bale S. et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30

125. *Lipska B.S., Ranchin B., Iatropoulos P. et al.* Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2014; 85: 1169-1178. DOI: 10.1038/ki.2013.519

126. *Heeringa S.F., Chernin G., Chaki M. et al.* COQ6 mutations in human patients produce nephrotic syndrome with sensorineural deafness. *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 2013-2024. DOI: 10.1172/JCI45693

127. *Ashraf S., Gee H.Y., Woerner S. et al.* ADCK4 mutations promote steroid-resistant nephrotic syndrome through CoQ10 biosynthesis disruption. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 5179-5189. DOI: 10.1172/JCI69000

128. *Kashtan C.E., Ding J., Garosi G. et al.* Alport syn-

drome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV  $\alpha 3(\text{IV})$ : a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int.* 2018; 93: 1045-1051. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.018>

129. *Markello T.C., Bernardini I.M., Gabl W.A.* Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *New Engl. J. Med.* 1993; 328: 1157-1162. DOI: 10.1056/NEJM199304223281604

130. *Gabl W.A., Kuehl E.M., Ivata F. et al.* Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol. Genet. Metab.* 2000; 71: 100-120. DOI: 10.1006/mgme.2000.3062

131. *Blanchard A., Vargas-Poussou R., Peyrard S. et al.* Effect of hydrochlorothiazide on urinary calcium excretion in Dent disease: an uncontrolled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 52:1084-1095. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.08.021

132. *Raja K.A., Schurman S., D'mello R.G. et al.* Responsiveness of hypercalciuria to thiazide in Dent's disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2938-2944. DOI: 10.1097/01.asn.0000036869.82685.f6

133. *Cochat P., Hulton S-A., Acquaviva C. et al.* Nephrology Dialysis Transplantation. 2012; 27(5): 1729-1736. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs078>

134. *Schlingmann K.P., Cassar W., Konrad M.* Juvenile onset PH and CYP24A1 mutations. *Bone Reports.* 2018; 9: 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.06.005>

135. *Bergwitz C., Miyamoto K.* Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and therapy. *Pflugers Arch. – Eur. J. Physiol.* 2019; 471: 149-163. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2184-2>

136. *Lopez-Garcia S.C., Emma F., Walsh S.B. et al.* Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34(6): 981-991. DOI: 10.1093/ndt/gfy409

137. *Sikora P.; Zaniew M.; Haisch L. et al.* Retrospective cohort study of familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis due to CLDN16 mutations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30: 636-644. DOI: 10.1093/ndt/gfu374

138. *Bollée G., Harambat J., Bensman A. et al.* Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (9) 1521-1527; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.02320312>

139. *Pereira D.J., Schoobwerth A.C., Pais V.M.* Cystinuria: Current concepts and future directions. *Clinical Nephrology.* 2015; 83(3): 138-146. DOI: 10.5414/cn108514

140. *Faguer S., Esposito L., Casemayou A. et al.* Calcineurin Inhibitors Downregulate HNF-1 $\beta$  and May Affect the Outcome of HNF1B Patients After Renal Transplantation. *Transplantation.* 2016; 100(9): 1970-8. DOI: 10.1097/TP.0000000000000993

141. *Connaughton D.M., Hildebrandt F.* Personalized medicine in chronic kidney disease by detection of monogenic mutations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35(3): 390–397. DOI: 10.1093/ndt/gfz028

Дата получения статьи: 27.04.2020

Дата принятия к печати: 25.08.2020

Submitted: 27.04.2020

Accepted: 25.08.2020

DOI:

# Место парикальцитола в профилактике и лечении гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки

Обзор литературы

**О.Н. Ветчинникова\***

*Хирургическое отделение трансплантации почки, кафедра трансплантологии нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2*

## Paricalcitol role in prevention and treatment of hyperparathyroidism in patients after kidney transplantation

Review

**O.N. Vetchinnikova\***

*Surgical Department of Kidney Transplantation, chair of Transplantology Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina str., 129110, Moscow, Russia*

*Ключевые слова: гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, трансплантация почки, парикальцитол*

### *Резюме*

*Актуальность:* гиперпаратиреоз (ГПТ) встречается у трети-половины пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), перенесших трансплантацию почки, и оказывает неблагоприятное воздействие на течение посттрансплантационного периода, повышая риск потери почечного трансплантата, возникновения костных переломов, сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов.

*Цель исследования:* обзор факторов риска развития ГПТ у пациентов с ХБП после трансплантации почки и эффективности и безопасности применения парикальцитола для его профилактики и лечения.

*Материалы и методы:* обзор литературы проведен с использованием поисковой системы PubMed в электронных базах данных Medline, Embase, Cochrane Library, материалов конференций и поискового портала Международного регистра клинических испытаний по июнь 2020 г.

*Результаты:* существенными факторами риска персистенции и развития de novo ГПТ после трансплантации почки является наличие вторичного ГПТ в дооперационном периоде и снижение функции почечного трансплантата при развитии хронической трансплантационной нефропатии. Парикальцитол продемонстрировал эффективную и безопасную коррекцию вторичного ГПТ в предтрансплантационном периоде – у пациентов с ХБП 3-4 ст. и на этапе диализной терапии, обеспечивая надежное снижение ПТГ крови без значительного изменения сывороточных концентраций кальция и фосфора. Серия небольших наблюдательных исследований и проспективное рандомизированное открытое исследование Amer H. et al. из клиники Мэйо (США), выполненные у пациентов после трансплантации почки с ГПТ, показали высокую эффективность парикальци-

---

*Адрес для переписки: Ольга Николаевна Ветчинникова*

*e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru*

*Corresponding author: Dr. Olga N. Vetchinnikova*

*e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru*

\* *ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>*

тола в плане подавления избыточной функции околощитовидных желез, синтеза и секреции ПТГ, хорошую переносимость и безопасность в плане развития гиперкальциемии, гиперфосфатемии и функции почечного трансплантата.

**Заключение:** парикальцитол является надежным средством, предупреждающим персистенцию ГПТ у пациентов после трансплантации почки, а также для коррекции вторичного ГПТ у пациентов с функцией почечного трансплантата, соответствующей ХБП 3-4 ст. Необходимы дальнейшие исследования с более длительным сроком наблюдения для оценки спектра дополнительных (плейотропных) эффектов парикальцитола на организм и функцию трансплантированной почки.

### Abstract

**Background:** hyperparathyroidism (HPT) occurs in one-third to half of patients with chronic kidney disease (CKD) who have undergone kidney transplantation and have an adverse effect on the transplant period, increasing the risk of kidney transplant loss, bone fractures, cardiovascular events and deaths.

**Objectives:** this review analyzes of risk factors for the development of HPT in patients with CKD after kidney transplantation and the efficacy and safety of paricalcitol for its prevention and treatment.

**Search methods:** a literature review was conducted using the PubMed search engine in the electronic databases Medline, Embase, Cochrane Library, conference proceedings, the International Clinical Trials Register (ICTRP) Search Portal and ClinicalTrials.gov. for June 2020.

**Results:** the most important risk factors for persistence and de novo development of HPT after kidney transplantation are the presence of secondary HPT in the preoperative period and a decrease in renal transplant function in the development of chronic transplant nephropathy. Paricalcitol demonstrated an effective and safe correction of HPT in the pre-transplant period – in patients with CKD G3-G4 and dialysis patients, providing a reliable reduction in blood PTH without a significant change in serum concentrations of calcium and phosphorus. A series of small observational studies and a prospective, randomized, open-label study of Amer N. et al. from Mayo Clinic (USA) in patients after kidney transplantation with HPT showed high efficacy of paricalcitol in suppressing the parathyroid glands and good tolerance and safety in terms of the development of hypercalcemia, hyperphosphatemia and renal transplant function.

**Conclusions:** paricalcitol is a reliable means of preventing the persistence of HPT in patients after kidney transplantation and for correction of secondary HPT in patients with a renal transplant function corresponding to CKD G3-G4. Further studies with a longer follow-up period are needed to evaluate the spectrum of additional (pleiotropic) effects of paricalcitol on the body and the function of the transplanted kidney.

**Key words:** hyperparathyroidism, chronic kidney disease, kidney transplantation, paricalcitol

## Введение

Трансплантация почки является наилучшим методом заместительной почечной терапии у больных с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии, обеспечивая им высокий уровень медицинской и социальной реабилитации. Отечественные и зарубежные публикации последних лет свидетельствуют об устойчивом росте числа трансплантаций почки и о высокой одно-пятилетней выживаемости почечных трансплантатов и реципиентов [1-3]. Вместе с тем, несмотря на высокое качество жизни, обеспеченное функционирующим почечным трансплантатом, у реципиентов продолжают сохраняться некоторые «старые» свойственные ХБП проблемы, а также появляются новые, связанные с оперативным вмешательством, иммунным конфликтом, проведением иммуносупрессивной терапии, функцией пересаженной почки.

Одним из таких часто встречаемых осложнений ХБП является вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ), предпосылки для возникновения которого появляются уже при скорости клубочковой фильтрации

(СКФ) менее 60 мл/мин. Снижение функции почек запускает цепь сложных изменений со стороны гормонального гомеостаза, к основным представителям которого относятся активная форма витамина D (кальцитриол, 1,25 (ОН)<sub>2</sub>D), паратиреоидный гормон (ПТГ), фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23), а также минерального обмена и костного метаболизма. Итогом этих сдвигов является формирование вторичного ГПТ, закономерного осложнения ХБП. Поначалу «ответная реакция» околощитовидных желез (ОЩЖ), выражающаяся в повышении синтеза и секреции ПТГ, является адаптивной, затем при дальнейшей утрате функции почек она приобретает «характер» неадекватной адаптации с клеточной пролиферацией и гиперплазией ОЩЖ – диффузной, диффузно-узловой, узловой [4, 5]. ГПТ при ХБП впервые был описан в 1934 г. [6, 7].

К моменту трансплантации почки до половины всех пациентов имеют различной степени тяжести ГПТ и увеличение (гиперплазию) ОЩЖ, гиперфосфатемию, низкий сывороточный уровень кальцитриола и высокий – ФРФ23. Успешная трансплантация почки нивелирует многие сложные эндокринно-ме-

табolicеские нарушения, в том числе ГПТ, однако этот процесс нормализации происходит медленно и не у всех пациентов [8-10]. Обращает внимание, что информация о ГПТ после трансплантации почки представлена исключительно в зарубежных публикациях. Несмотря на ежегодно увеличивающееся число трансплантаций почки в России, отечественные исследования, анализирующие частоту, факторы риска развития ГПТ, эффективность тех или иных профилактических и лечебных мероприятий, единичны.

### **Функция околощитовидных желез после трансплантации почки**

Спонтанное разрешение ГПТ при удовлетворительной функции трансплантированной почки наблюдается почти у 60% пациентов на протяжении первых одного-двух лет [8, 11]. Ранний послеоперационный период вызывает существенные изменения со стороны гормональной активности ОЩЖ и синтеза других гормонов – ФРФ23 и кальцитриола, принимающих участие в минеральном и костном метаболизме. Но, если содержание в крови ФРФ23 и кальцитриола меняется достаточно быстро параллельно функции почечного трансплантата, то динамика ПТГ имеет свои особенности [10, 12, 13]. В первые месяцы наблюдается быстрое почти наполовину его снижение вследствие уменьшения функциональной массы ОЩЖ. В последующем процесс инволюции ОЩЖ замедляется, поскольку паратиреоциты имеют большую продолжительность жизни, ежегодно обновляется приблизительно всего 5% клеток [9, 11]. При удовлетворительной функции почечного трансплантата ПТГ крови стабилизируется через один-два года после операции, однако его оптимальный уровень остается до сих пор неизвестным [11, 14-16]. Предполагается, что после трансплантации почки аномальный кальциемический ответ кости на действие ПТГ полностью не исчезает, поэтому несколько повышенный уровень ПТГ при нормальной функции почечного трансплантата может сохранить необходимую активность обмена костной ткани. Lou I. и соавт. [11] проанализировали динамику сывороточного ПТГ на протяжении двух лет у 1609 пациентов, перенесших первичную трансплантацию почки с 1 января 2004 по 30 июня 2012 гг., и показали, что только у 30,3% из них его уровень нормализовался (менее 72 пг/мл – верхний предел для локальной лаборатории) к концу первого года и еще 26,6% – к концу второго года, т.е. через два года после операции 56,9% пациентов имели сывороточный ПТГ в референсном диапазоне. Perrin P. и соавт. [17] указали на 58% реципиентов с хорошей функцией трансплантата, которые имели нормальный уровень ПТГ крови (<65 пг/мл) через пять лет после трансплантации почки. По результатам наших исследований лишь единичные реципиенты,

в том числе в группе с хорошо функционирующей почкой с длительностью посттрансплантационного периода от одного до шести лет, имели плазменную концентрацию ПТГ в пределах целевых значений, обозначенных в национальных клинических рекомендациях [18-20].

### **Факторы риска персистенции/развития гиперпаратиреоза после трансплантации почки**

Анализ разнообразных факторов риска развития посттрансплантационного ГПТ продолжается на протяжении многих лет. Рассматриваются длительность и модальность предшествующей диализной терапии, наличие вторичного ГПТ перед операцией, функция почечного трансплантата и другие, при этом в отношении одних уже получены убедительные доказательства, в отношении других – мнения разнятся. Следует отметить, у всех специалистов, не вызывает сомнения, что существенным фактором риска персистенции ГПТ после трансплантации почки является наличие вторичного ГПТ в дооперационном периоде, особенно в случае формирования диффузно-узловой гиперплазии ОЩЖ с признаками автономизации узлов [11, 15, 19, 21, 22]. В частности, Garcia V. и коллеги [15] проанализировали сывороточный уровень ПТГ у реципиентов на протяжении двух лет после трансплантации почки в зависимости от его уровня на этапе диализной терапии (1 группа ПТГ <150 пг/мл, 2 группа ПТГ 150-300 пг/мл и 3 группа ПТГ >300 пг/мл) и показали, что наибольшее значение ПТГ регистрировалось у пациентов 3-й группы, эти же пациенты чаще нуждались в лечении ГПТ после трансплантации почки. Такого же мнения об определяющем значении предтрансплантационного ГПТ на долгосрочную функцию ОЩЖ после операции придерживаются и австралийские ученые [22]. Убедительные данные в отношении влияния дооперационного сывороточного уровня ПТГ на частоту посттрансплантационного ГПТ получены Perrin P. и соавт. [23], которые проанализировали две группы пациентов с различной тактикой коррекции ГПТ до трансплантации почки. В первой группе трансплантация почки выполнялась в период с 2004 по 2006 гг., во второй – в период с 2009 по 2011 гг. Пациентам второй группы чаще, чем пациентам первой группы, назначали цинакальцет и нативный витамин D (соответственно 34% против 4% и 39% против 11%,  $p < 0,01$ ), сывороточный уровень ПТГ перед трансплантацией составил соответственно 238 (122-450) нг/л и 334 (151-641) нг/л. Через три месяца после трансплантации почки частота ГПТ (ПТГ >130 нг/л) в первой группе составила 48,2%, во второй – 29,4% ( $p = 0,001$ ), к концу первого года – 41,3% и 26,2% ( $p = 0,001$ ), сывороточная концентрация ПТГ соответственно 123 (75-224) и 101 (63-142) нг/л ( $p = 0,006$ ), 117 (71-181)

и 91 (57-136) нг/л ( $p=0,006$ ). Авторы заключили, что изменение терапевтической тактики, направленной на поддержание целевого уровня ПТГ, рекомендованного К/DOQI [24], приводит к снижению частоты ГПТ после трансплантации почки. Косвенным доказательством взаимосвязи ГПТ до и после трансплантации почки служит не только сам предоперационный уровень сывороточного ПТГ, но и другие признаки тяжелого или неадекватно компенсированного ГПТ. В частности, реципиенты почечного трансплантата, имеющие ГПТ, на этапе диализной терапии чаще получали лечение цинакальцетом [15, 25]. Предоперационная гиперфосфатемия повышала риск персистенции ГПТ через год после трансплантации почки в 4,2 раза ( $p=0,04$ ) [26].

Снижение функции почечного трансплантата, равно как и прогрессирование ХБП, является еще одной причиной, вызывающей повышение ПТГ в крови. Обратная корреляционная зависимость между сывороточным ПТГ и рСКФ установлена в серии исследований [15, 18, 19, 21, 27]. Отсроченная функция почечного трансплантата, определяемая как необходимость проведения диализа в течение недели после операции, также оказалась предиктором повышенной функции ОЩЖ в посттрансплантационном периоде – её частота оказалась в два раза выше у пациентов с ГПТ ( $p<0,001$ ) [11]. Между тем четкое понимание того, какой сывороточный уровень ПТГ является адаптивным ответом на снижение почечной функции, а какой уровень ПТГ требует проведение профилактических и терапевтических мероприятий на сегодняшний день отсутствует.

В отношении влияния длительности предшествующей диализной терапии на персистенцию ГПТ после трансплантации почки данные исследователей не совпадают: одни установили подобную связь, другие её не обнаружили [11, 17, 19, 22, 25]. В качестве еще одного фактора, стимулирующего функцию ОЩЖ у реципиентов почечного трансплантата, рассматривается часто регистрируемый у них недостаток/дефицит витамина D, обусловленный несколькими причинами такими, как недостаточная медикаментозная/пищевая коррекция витамина D до и после трансплантации почки, увеличение катаболизма витамина D, индуцированное иммуносупрессивной терапией или повышенным уровнем ФРФ23, ограниченная солнечная инсоляция [10]. Timalina S. и соавт. [28], определив распространенность гиповитаминоза D у непальских пациентов на первом году и в отдаленные сроки посттрансплантационного периода, установили значительную отрицательную корреляцию между сывороточным содержанием кальцидиола и ПТГ ( $p=0,001$ ). Похожие результаты получены и для латинской популяции [26]. В свою очередь снижение уровня витамина D (кальцитриол) может быть следствием гипомagneмнии, поскольку большинство ферментов, участвующих

в метаболизме витамина D, требуют магния [29]. Снижение сывороточной концентрации магния, связанное с торможением его канальцевой реабсорбции под влиянием ингибиторов кальцинейрина, чаще встречается в раннем послеоперационном периоде, но возможно и в отдаленные сроки [30]. В то же время некоторые исследователи не обнаружили взаимосвязи между сывороточными концентрациями кальцидиола и ПТГ, однако следует помнить, что сывороточный уровень кальцидиола не отражает содержания в крови его активной формы – D-гормона (кальцитриола), а является лишь оптимальным индикатором обеспеченности организма витамином D [12, 17-19].

Допустимо, что в некоторых случаях определенная роль в развитии посттрансплантационного ГПТ отводится гормону адипоцитов – лептину. Известно, ожирение связано с изменением сывороточных концентраций гормонов, участвующих в регуляции кальций-фосфорного обмена – ПТГ, ФРФ23 и кальцитриола. Результаты исследования этих гормонов, а также лептина у женщин, перенесших бариатрическую операцию, позволили Grethen E. и соавт. [31, 32] заключить, что диагностируемый при ожирении ГПТ, не связан с дефицитом витамина D и функцией почек, а напрямую связан с избыточным синтезом лептина. Именно лептин, по мнению авторов, является главным стимулом повышенной секреции ПТГ при ожирении. У реципиентов почечного трансплантата, имеющих ПТГ  $>130$  нг/л, индекс массы тела действительно оказался выше и составил  $25,9 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup> (избыточный вес) против  $23,9 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup> (нормальный вес) у пациентов с ПТГ  $\leq 130$  нг/л ( $p=0,004$ ) [17]. В исследовании Lou I. и соавт. [11] частота ожирения (индекс массы тела  $>30$  кг/м<sup>2</sup>) среди 915 реципиентов с нормальным уровнем ПТГ составила 26,1%, а среди 694 реципиентов с ГПТ – 42,4% ( $p<0,001$ ). Результаты нашего исследования по установлению факторов, влияющих на развитие ГПТ у реципиентов почечного трансплантата, во многом совпали с зарубежными публикациями (табл. 1); не установлено ассоциации между повышенной функцией ОЩЖ и такими факторами риска, как недостаточность/дефицит витамина D, гипомagneмния, избыточная масса тела [19].

Анализ факторов риска персистенции/развития ГПТ у пациентов, перенесших успешную трансплантацию почки, свидетельствует о сложном генезе данного заболевания. Представляется возможным выделить несколько вариантов развития посттрансплантационного ГПТ: функциональный ГПТ, обусловленный недостаточностью/дефицитом витамина D или магния в организме, возможно, гиперлептинемией; вторичный ГПТ, связанный с исходно субоптимальной или с последующим снижением функции почечного трансплантата и развивающийся по тем же механизмам, что и при ХБП;

Таблица 1 | Table 1

Влияние различных факторов на развитие ГПТ у пациентов после трансплантации почки [19]  
Impact of various factors on the development of hyperparathyroidism in patients after kidney transplantation [19]

Фактор	Частота в группе с ГПТ (n=47)	Частота в группе без ГПТ (n=50)	ОР	95% ДИ	p
Длительность диализной терапии > 18 мес	31 (66%)	19 (38%)	1,736	1,169-2,659	0,0082
ПТГ > 585 пг/мл	33 (70%)	12 (24%)	2,926	1,785-5,046	<0,0001
Повторная трансплантация почки	8 (17%)	1 (2%)	8,511	1,467-51,52	0,0137
Отсроченная функция почечного трансплантата	23 (49%)	10 (20%)	1,567	1,584-9,868	0,0049
pСКФ < 60 мл/мин	34 (72%)	18 (36%)	2,009	1,362-3,089	0,0005

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

третичный ГПТ, вследствие диффузно-узловой гиперплазии ОЩЖ с признаками автономизации узлов до операции или в результате прогрессирования вторичного ГПТ после операции.

### Распространенность гиперпаратиреоза после трансплантации почки

По данным нескольких источников распространенность ГПТ у реципиентов почечного трансплантата варьирует в значительной степени в зависимости от используемого диагностического порога сывороточного ПТГ, варианта развития заболевания, длительности посттрансплантационного периода. В качестве диагностического уровня для ГПТ некоторые авторы используют референсный интервал сывороточного содержания ПТГ для локальной лаборатории, другие – увеличенный в 1,5-2,5 раза верхний предел референсного диапазона [11, 17, 33, 34]. По мнению бразильских исследователей сывороточный ПТГ, равный 150 пг/мл через 6 мес после трансплантации почки, с высокой долей вероятности прогнозирует наличие ГПТ через 1 год (специфичность = 92,1%) [35].

Частота ГПТ максимальна в первый год после трансплантации почки – 40-50% и более, в последующие годы она меньше [8, 11, 17, 21, 26, 33-35]. В частности Lou I. и соавт. [11] диагностировали ГПТ у 43,1% реципиентов через два года после трансплантации почки. Долгосрочное наблюдение показало, что повышенный уровень ПТГ (>10 пмоль/л или >95 пг/мл) через год после операции имели 47,6% из 1000 реципиентов почечного трансплантата, через два – 51,1%, через три – 43,4%, через четыре – 39,3% [33]. Американское проспективное многоцентровое наблюдательное исследование, включившее 246 реципиентов, показало, что в первый год после операции более 80% из них имели выходящий за референсные значения уровень ПТГ, 40% – более 130 пг/мл (удвоенная верхняя граница референсного диапазона, принимаемая некоторыми авторами для диагностики посттрансплантационного ГПТ) [34]. Созвучные данные приводит и другое небольшое по объему исследование – из 143 реципиентов, подвергшихся комплексному послеоперационному

обследованию, у 48,2%, 41,3% и 34,1% определялся ПТГ >130 пг/мл соответственно через 3, 12 и 60 мес после трансплантации почки [17]. В недавно опубликованном исследовании, проанализировавшем 176 реципиентов на протяжении десятилетнего периода после трансплантации почки, сообщается о 9,2% и 10,7% частоте стойкого ГПТ (ПТГ в 2,5 раза выше верхнего предела нормального диапазона) соответственно через 5 и 10 лет [21]. Коллектив немецких исследователей, наблюдавший 72 реципиента с функционирующим почечным трансплантатом более 25 лет, сообщил, что 60% из них имели ГПТ, преимущественно вторичный по своему происхождению [27]. Согласно нашим данным, у пациентов с продолжительностью посттрансплантационного периода от одного до шести лет при диагностическом пороге сывороточного ПТГ в 130 пг/мл распространенность ГПТ составила 48,5% с тенденцией к нарастанию частоты по мере увеличения срока после операции [19].

### Влияние гиперпаратиреоза на течение посттрансплантационного периода

Влияние ГПТ на течение посттрансплантационного периода оценено в нескольких крупных исследованиях (табл. 2).

Анализ 522 пациентов из норвежского регистра, получивших первую трансплантацию почки в период 2001-2008 гг. и имевших удовлетворительную функцию почечного трансплантата, определенную по СКФ, как более 60 мл/мин, при медиане наблюдения в 3,9 лет показал, что измеренный через 10 недель после операции сывороточным ПТГ >137 пг/мл связан с неблагоприятным клиническим исходом, включающим сердечно-сосудистые события, потерю трансплантата или смертность от всех причин [36]. Неблагоприятное влияние посттрансплантационного ГПТ на выживаемость почечного трансплантата было подтверждено и в другом крупном исследовании – 911 пациентов, перенесших трансплантацию почки с 2005 по 2014 гг. и средней длительностью наблюдения 47 мес [35]. Реципиенты с ГПТ имели существенно меньшую выживаемость почечного трансплантата даже после корректировки

Таблица 2 | Table 2

Влияние ГПТ на течение посттрансплантационного периода [17, 35-37]  
Effect of HPT on post-transplant period [17, 35-37]

Клинический исход	ОР	95% ДИ	p
Потеря почечного трансплантата [35]	1,99	1,004-3,971	0,049
Потеря почечного трансплантата [37]	1,85	1,41-2,42	<0,001
Летальность от всех причин [37]	1,46	1,12-1,92	0,006
Сердечно-сосудистые события + потеря трансплантата + смертность от всех причин [36]	2,6	1,10-6,16	0,03
Костные переломы [17]	7,46	2,18-25,51	0,001

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

на возраст пациента, возраст и тип донора, перенесенные острое отторжение и паратиреоидэктомия, а также рСКФ через 1 год после трансплантации почки. Еще одно крупное исследование, включившее 1840 реципиентов в среднем через 5,1 г. после операции, показало, что ПТГ крови >65 пг/мл увеличивал риск общей летальности и риск потери трансплантата соответственно на 46% и 85% [37]. Пациенты, которые нормализовали уровень ПТГ крови к концу первого года имели лучшую медианную выживаемость почечного трансплантата, чем пациенты, развившие ГПТ (7,33 против 5,13 лет); пятилетняя выживаемость почечного трансплантата составила соответственно 88% и 84% ( $p=0,012$ ) [11]. Perrin P. и соавт. [17] проанализировали частоту костных переломов у реципиентов на протяжении пяти лет после трансплантации почки и показали, что именно персистирующий ГПТ (ПТГ >130 пг/мл через три месяца после операции) является независимым фактором их развития. Сывороточный ПТГ явился также важнейшим фактором риска прогрессирования коронарной кальцификации, наблюдаемой у 12,2% реципиентов почечного трансплантата на протяжении двух лет [38].

Таким образом, очевидно, что персистирующий или вновь возникший в послеоперационном периоде ГПТ оказывает неблагоприятное влияние на качество и продолжительность жизни реципиентов и почечного трансплантата.

### Профилактика гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки

Существование недостаточно компенсированного вторичного или третичного ГПТ на этапе консервативной и диализной терапии ХБП является важнейшей причиной его появления у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Из сказанного следует что, правильное ведение ГПТ до операции послужит основой профилактики за счет минимизации его персистенции в посттрансплантационном периоде. Согласно выпущенным в 2017 г. обновлениям клинических рекомендаций Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) по минерально-костным нарушениям при ХБП, ранее принятых, витамин D

и его аналоги показаны для коррекции и торможения прогрессирования тяжелого ГПТ у пациентов с ХБП 3-5 ст. Они же, а также кальцимитетики являются препаратами первой линии для лечения ГПТ у диализной популяции больных [39, 40].

В конце прошлого столетия появился первый препарат третьего поколения аналогов витамина D – парикальцитол (19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>), позднее переведенный в группу антипаратиреоидных лекарственных средств. Препарат зарегистрирован в 1998 г. в США, в 2006-2007 гг. в странах Европы, в 2010 г. в России, сначала внутривенная, затем капсульная форма. На сегодняшний день парикальцитол является единственным синтетическим селективным агонистом рецепторов витамина D. Его появление было продиктовано клинической необходимостью расширения «терапевтического окна» классических форм витамина D и минимизации развития гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Селективность парикальцитола проявляется в тканевой избирательности ОЩЖ, позволяющей более интенсивно ингибировать синтез и секрецию ПТГ с меньшим его влиянием на кишечник.

В действительности, последующая серия спланированных и проведенных исследований подтвердила – у пациентов с ХБП 3-5-5(А) стадиями парикальцитол эффективно подавляет функцию ОЩЖ, длительно поддерживая ПТГ в целевом диапазоне, имеет минимальное гиперкальциемическое и гиперфосфатемическое действие, а также обладает благоприятными плейотропными эффектами [41-45]. Спустя несколько лет был опубликован мета-анализ рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность парикальцитола по отношению к плацебо при лечении вторичного ГПТ у пациентов с ХБП 2-5, включая диализ-зависимую, стадиями [46]. В поисковых базах MEDLINE, Embase и Кокрановская библиотека авторы обнаружили 255 статей, в конечный анализ включили всего 9 с участием 832 пациентов. Мета-анализ показал, по сравнению с плацебо парикальцитол достоверно снижает сывороточный ПТГ на 30% и более ( $p<0,001$ ) и не оказывает влияния на сывороточный кальций ( $p=0,12$ ). В нескольких исследованиях регистрировалась противоположная

динамика со стороны костно-специфической щелочной фосфатазы: повышение в группе плацебо и снижение в группе парикальцитола; последнее убеждает в достижении устойчивого контроля за ГПТ и улучшении течения свойственной для него высокообменной костной болезни. Наряду с эффективным подавлением функции ОПЖ, авторы также отметили у пациентов с диализ-независимой ХБП, леченных парикальцитолом, снижение протеинурии ( $p < 0,001$ ). Лечение парикальцитолом переносилось без повышенного риска неблагоприятных событий. Высокая эффективность и безопасность внутривенного введения парикальцитола для коррекции вторичного ГПТ задокументирована в крупном проспективном наблюдательном исследовании, включившем 1313 пациентов, находящихся на диализной терапии. Через полгода от начала лечения парикальцитолом у 63% пациентов сывороточный уровень ПТГ снизился на 30% и более, а у 36% пациентов это снижение составило 60% и более. При этом содержание кальция и фосфора в крови оставалось стабильным; регистрировалось уменьшение активности щелочной фосфатазы плазмы (медиана 83 ед/л, против 98 ед/л,  $p < 0,0001$ ) [47].

В прошлом году опубликован первый крупный комплексный мета-анализ для оценки эффективности и безопасности парикальцитола в лечении ГПТ в сравнении с другими активаторами рецепторов витамина D у пациентов, находящихся на лечении гемодиализом [48]. Два исследователя независимо друг от друга просмотрели 1032 статьи в базах данных PubMed, Embase и Web of Science и для окончательного анализа отобрали всего 13: 4 высококачественных когортных исследования и 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общим участием 112695 пациентов. В большинстве исследований (10) проведен сравнительный анализ между парикальцитолом и кальцитриолом, в единичных – парикальцитолом с альфакальцидолом, доксакальциферолом, максакальцитолом и цинакальцетом. Согласно данному мета-анализу, парикальцитол по сравнению с другими агонистами рецепторов витамина D эффективно снижает сывороточный ПТГ ( $p = 0,004$ ), не оказывает существенного влияния на сывороточный уровень кальция и фосфора (соответственно  $p = 0,078$  и  $p = 0,727$ ) и имеет сопоставимый профиль безопасности ( $p = 0,674$ ).

В этом году опубликован еще один систематический обзор и мета-анализ, сравнивший эффективность и безопасность парикальцитола с другими агонистами витамина D рецепторов в коррекции ГПТ у пациентов, получающих лечение гемодиализом [49]. Он включил 15 исследований (110544 пациента): 11 РКИ, 9 из которых вошли в предыдущий мета-анализ, и 4 когортных исследования, также вошедших в предыдущий мета-анализ. При объединенном анализе, включившем все исследования, получены такие же результаты, что и в прошлогоднем мета-ана-

лизе: парикальцитол превосходил неселективными агонистами витамин D рецепторов в отношении снижения сывороточного ПТГ ( $p = 0,004$ ) и оказывал сходное влияние на содержание кальция и фосфора крови (соответственно  $p = 0,05$  и  $p = 0,63$ ). Раздельный же анализ РКИ и когортных исследований не выявил групповых различий между сывороточным содержанием ПТГ и представил противоречивые результаты для уровня кальция и фосфора в крови. Настоящее исследование, как и предыдущее, не установило существенных различий в частоте возникновения гиперкальциемии, гиперфосфатемии и нежелательных явлений между группами пациентов, принимавших парикальцитол и принимавших другие препараты витамина D. В целом, мнение авторов обоих мета-анализов совпадает: парикальцитол эффективен и безопасен для коррекции ГПТ у пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом.

Таким образом, проведенные на протяжении многих лет исследования указывают на высокую активность парикальцитола в плане подавления функции ОПЖ у пациентов с ГПТ на додиализном и диализном этапах ХБП. Широкое внедрение препарата в реальную клиническую практику и включение его в схемы коррекции вторичного ГПТ повысит уровень медицинской реабилитации пациентов с ХБП, планируемых на трансплантацию почки, и тем самым будет обеспечивать профилактику ГПТ после операции.

#### **Витамин D и его аналоги в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки**

Лечение посттрансплантационного ГПТ представляет собой трудную задачу. Не существует единого мнения о тактике ведения реципиентов почечного трансплантата с ГПТ, в силу существования нескольких вариантов его развития и отсутствия больших рандомизированных клинических исследований, посвященных этой проблеме. Функциональный ГПТ требует коррекции содержания в организме витамина D или магния, нормализации массы тела. Третичный ГПТ, протекающий со стойкой гиперкальциемией в течение более 12 мес после трансплантации почки при неэффективности медикаментозной терапии, является показанием к хирургическому лечению [50]. Намного сложнее складывается ситуация у реципиентов почечного трансплантата при развитии вторичного ГПТ. С одной стороны, гиперсекреция ПТГ является важным адаптивным ответом на снижение почечной функции и направлена на поддержание равновесного минерального и костного обмена, с другой – неправильно подобранная терапия опасна как прогрессированием ГПТ, так и развитием гипопаратиреоза. Основная задача, стоящая перед нефрологом, курирующем пациентов после трансплантации почки

с вторичным ГПТ, сводится к достижению сывороточного уровня ПТГ, соответствующего функции почечного трансплантата, и нормальному содержанию в крови тесно связанных с функцией ОЩЖ кальция, фосфора, витамина D. В настоящее время в единственную группу лекарственных средств, рекомендуемую для лечения вторичного ГПТ у реципиентов почечного трансплантата, включены витамин D и его аналоги [20, 39, 40]. Кальцимитетики зарегистрированы только для лечения ГПТ у диализной категории пациентов, допускается временное их назначение в посттрансплантационном периоде (вне инструкции по медицинскому применению – off-label) с целью коррекции гиперкальциемии при третичном ГПТ.

По результатам ранее проведенных исследований терапевтическая эффективность нативного препарата витамина D остается спорной, а терапия неселективными агонистами витамина D рецепторов у реципиентов почечного трансплантата также, как и у пациентов с додиализной и диализной ХБП, чревата возникновением гиперкальциемии, гиперфосфатемии и гиперкальциурии [51, 52]. Перечисленные нарушения со стороны кальций-фосфорного обмена в долгосрочной перспективе ускоряют развитие сосудистой кальцификации, повышают риск летальности от сердечно-сосудистых заболеваний и способствуют прогрессированию почечной дисфункции [53]. Появление парикальцитола – препарата с преимущественным воздействием на витамин D рецепторы ОЩЖ, открыло новые возможности в лечении вторичного ГПТ у пациентов после трансплантации почки. Выше было показано, что субоптимальная функция почечного трансплантата сразу после операции или её снижение в отдаленном периоде представляет собой важнейший фактор стимуляции функции ОЩЖ, приводящей к развитию посттрансплантационного (вторичного) ГПТ по тем же механизмам, что и при ХБП. Существование определенной степени сходства между хронической трансплантационной нефропатией и ХБП, а также доказанная высокая эффективность и безопасность парикальцитола для коррекции ГПТ при ХБП 3-4 ст. позволили экстраполировать эти результаты на пациентов, перенесших трансплантацию почки, многие из которых имеют рСКФ < 60 мл/мин. К сожалению, исследований, посвященных вопросу применения парикальцитола при ГПТ у пациентов после трансплантации почки, недостаточно, опубликовано около двадцати работ. Подобный отечественный опыт отсутствует, поскольку до этого года ГПТ у реципиентов почечного трансплантата в показании к применению препарата не значился. В конце января с.г. в инструкцию по медицинскому применению парикальцитола внесено дополнение «для лечения ГПТ у пациентов после трансплантации почки с ХБП 3-4 ст.». В связи с этим представляется интересным обобщить накопленный к сегод-

нящему дню опыт применения парикальцитола для лечения ГПТ у пациентов, перенесших трансплантацию почки.

### **Эффективность и безопасность парикальцитола в лечении вторичного гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки**

#### ***Влияние парикальцитола на лабораторные параметры ГПТ***

Первые небольшие по числу включенных в них реципиентов почечного трансплантата наблюдательные исследования засвидетельствовали эффективность и безопасность парикальцитола для коррекции ГПТ в данной популяции [54-58]. Реципиентам со стабильно сниженной функцией почки (рСКФ < 60 мл/мин), ГПТ (ПТГ > 65 пг/мл) и отсутствием отклонений со стороны сывороточных концентраций кальция и фосфора назначали парикальцитол в дозе 0,5-1 мкг/сут от нескольких месяцев до полутора-двух лет; доза препарата титровалась в зависимости от уровней кальция и фосфора в крови. К концу срока наблюдения все авторы зарегистрировали снижение ПТГ крови от 10% до 49%, его уровень был значимо ниже, чем у пациентов, не принимавших парикальцитол или принимавших кальцитриол; каких-либо нежелательных явлений не отмечалось. Крупное проспективное рандомизированное открытое исследование по оценке эффективности и безопасности пероральной формы парикальцитола для снижения частоты развития ГПТ у пациентов в первый год после трансплантации почки было проведено Amer H. и коллегами [59] в клинике Мэйо (США). Наблюдались 100 реципиентов, из которых 51 (основная группа) получали пероральную форму парикальцитола в дозе 1-2 мкг/сут, назначаемого на третий день после операции трансплантации почки. Уже через месяц от начала исследования у пациентов основной и контрольной групп регистрировалось достоверное различие между уровнем ПТГ в крови, которые сохранялись на протяжении всего года, к концу наблюдения медиана составила 42 и 85 пг/мл, соответственно ( $p=0,0004$ ). Частота ГПТ, определяемого как потребность в паратиреоидэктомии в течение срока наблюдения или ПТГ > 65 пг/мл, в основной группе составила 29%, в контрольной – 63% ( $p=0,0005$ ). Снижение относительного риска развития ГПТ составило 54%, а снижение абсолютного риска – 34%. Анализ безопасности парикальцитола выявил отсутствие нежелательных и серьезных нежелательных явлений.

Несколько исследований, опубликованных позже, представляли однотипные данные по эффективности и безопасности кратко- и долгосрочной терапии посттрансплантационного ГПТ с использо-

ванием парикальцитола [60-64]. Так, одноцентровое, проспективное рандомизированное перекрестное открытое исследование, выполненное группой итальянских исследователей, показало снижение сывороточного ПТГ к концу шестимесячного лечения парикальцитолом с 115,6 (94,8-152,0) нг/мл до 63,3 (52,0-79,7) нг/мл ( $p < 0,001$ ), в контрольной группе динамики ПТГ не наблюдалось [60]. Аналогичная двухгодичная динамика ПТГ описана Borrego Utiel F.J. и соавт. [61] у 69 реципиентов, получавших парикальцитол по поводу ГПТ в отдаленном посттрансплантационном периоде, а также в других публикациях [62-64]. Все авторы подчеркивают хорошую переносимость лечения и отсутствие существенных изменений со стороны кальция и фосфора крови и кальциурии. Прирост сывороточного кальция на протяжении лечения не превышал 0,1 ммоль/л, (в отдельных наблюдениях это было достоверно значимым), а его усредненное значение находилось в референсном диапазоне. В частности, в исследовании Amer H. и соавт. [59] сывороточное содержание кальция через год в основной группе составило  $9,9 \pm 0,5$  мг/дл ( $2,5 \pm 0,1$  ммоль/л), в контрольной группе –  $9,7 \pm 0,5$  мг/дл ( $2,4 \pm 0,1$  ммоль/л) ( $p < 0,001$ ); авторы регистрировали единичные эпизоды слабой степени гиперкальциемии, которые легко устранялись коррекцией дозы препарата. Похожая ситуация имела место и в отношении фосфора крови – его динамика при лечении от трех месяцев до двух лет была минимальной. Оригинальное исследование с использованием специального теста, проведенное Ussif A. и соавт. [65], не обнаружило склонности реципиентов к процессу внекостной кальцификации, что подтверждает отсутствие индуцированной парикальцитолом грубых нарушений концентрации кальция и фосфора в крови. Анализ кальциурии и фосфатурии в процессе лечения парикальцитолом выполнен в нескольких исследованиях [54, 59, 61, 62]. Amer H. и коллеги [59] сообщили о нарастании суточной мочевой экскреции кальция в основной группе, она была существенно выше, чем в контрольной группе, на протяжении всего года лечения, но не превышала 250 мг/сут (референсный диапазон 100-300 мг/сут). Perez V. с соавт. [54] и Borrego Utiel F.J. с соавт. [61], наблюдавшие пациентов на протяжении 3-х и 24-х месяцев соответственно, не обнаружили изменения в уровне суточной кальциурии. В ретроспективном исследовании Žilinská Z. и соавт. [62] представлена исходная и через год наблюдения концентрация кальция в моче (соответственно  $2,7 \pm 2,4$  ммоль/л и  $4,3 \pm 4,1$  ммоль/л,  $p = 0,002$ ) без указания суточной экскреции электролита. Поэтому неизвестно, насколько увеличилась абсолютная кальциурия и превысила ли она физиологический уровень. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость очень тщательного динамического наблюдения за реципиентами почечного трансплантата, получающих лечение препаратами

витамина D по поводу ГПТ. Суточная мочевая экскреция фосфора не менялась при трехмесячном и годовом приеме парикальцитола, но снизилась на втором году наблюдения [54, 61].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о схожести благоприятного эффекта парикальцитола на течение ГПТ у реципиентов почечного трансплантата и пациентов с ХБП 3-4 ст. [42]. Как правило, и те и другие пациенты имели аналогичные исходные сывороточные параметры ПТГ, кальция, фосфора и аналогичную временную динамику этих параметров на фоне лечения парикальцитолом. Таким образом, представленный анализ свидетельствует, что селективный активатор витамина D рецепторов – парикальцитол эффективен и безопасен для предупреждения развития и коррекции ГПТ у реципиентов после трансплантации почки.

### *Влияние парикальцитола на костный метаболизм*

Особый интерес представляет влияние терапии парикальцитолом на костный метаболизм и посттрансплантационный остеопороз. ГПТ после трансплантации почки является ведущей причиной потери минеральной массы в костях с кортикальным строением (шейка бедра, лучевая кость) и, как указывалось выше, независимым фактором риска развития костных переломов [Perrin P., 2013]. В серии проведенных исследований, как правило, отмечалась устойчивая положительная динамика биохимических параметров костного метаболизма, прежде всего сывороточной активности общей или костноспецифической щелочной фосфатазы [57, 59-61]. По данным Perez V. и соавт. [57] через 12 мес лечения парикальцитолом снижение щелочной фосфатазы крови составило в среднем 11,1% ( $p < 0,021$ ), в контрольной группе она осталась на исходном уровне. По данным Borrego Utiel F.J. и соавт. [61] к концу первого года лечения щелочная фосфатаза крови составила  $81 \pm 39$  МЕ/л, против  $92 \pm 50$  МЕ/л перед назначением парикальцитола ( $p < 0,001$ ). Кроме того, Trillini M. и соавт. [60] регистрировали уменьшение концентрации остеокальцина в крови, а также отношение деоксипиридолина к креатинину в моче, что отражает подавление процесса чрезмерной резорбции кости, характерной для ГПТ. Результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии скелета демонстрировали нарастание минеральной костной массы либо только в шейке бедра, либо и в шейке бедра и в поясничных позвонках (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>) [57, 59, 60]. Однако, если в исследовании Amer H. и соавт. [59] различие в доле пациентов с остеопенией в этих отделах к концу лечения отсутствовало, то Žilinská Z. и соавт. [62] сообщили о снижении остеопении в поясничных позвонках (L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>) через 12 мес приема парикальцитола с 38,6% до 14,8%

( $p < 0,01$ ) и остеопороза с 40,9% до 30,7% ( $p = 0,16$ ). Представленные данные обнадеживают отдаленные результаты у пациентов после трансплантации почки – уменьшение развития/прогрессирования остеопороза и повышенного риска патологических костных переломов, сопутствующих ГПТ [17].

### *Влияние парикальцитола на функцию почечного трансплантата*

Важным фрагментом выполненных исследований явилось изучение функции почечного трансплантата в процессе терапии парикальцитолом. Большинство авторов не установили каких-либо отклонений со стороны креатинина крови и СКФ как в ближайшие три-шесть месяцев, так и через один-полтора года [54, 57-59, 62-64]. Убедительные данные представлены Amer H. и соавт. [59], определявшими СКФ по клиренсу нерадиоактивного иоталамата и расчетным методом: оба показателя были идентичными для пациентов, принимавших и не принимавших парикальцитол. Более того, в этом же исследовании через год наблюдения у пациентов контрольной группы по данным биопсии почечного трансплантата чаще встречался умеренный и тяжелый интерстициальный фиброз ( $ci > 2$ ) и большее число воспалений, чем в группе парикальцитола (соответственно 10,5% против 0%,  $p = 0,04$  и 24% против 11%,  $p = 0,13$ ). Уникальное одноцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование, которое в целом подтвердило отсутствие негативного влияния терапии парикальцитолом (в течение 44 недель, 2 мкг/сут, назначаемого через 8 недель после операции) на функциональное состояние почечного трансплантата, провели Pihlström H.K. и соавт. [64]. Авторы оценили СКФ по клиренсу йогексола, а также профиль экспрессии генов, ответственных за развитие воспалительных и фиброзных процессов, и динамику гистологических характеристик по результатам биопсии трансплантата, выполненной до и после курса лечения. Авторы не зафиксировали групповых различий и разницы по сравнению с исходными результатами ни для СКФ, ни для уровня экспрессии генов, ни для гистологических данных трансплантата. В последнем случае доля пациентов с умеренным и тяжелым интерстициальным фиброзом ( $ci \geq 2$ ) была одинаковой. Исходя из этого, Pihlström H.K. и соавт. [64] призывают с осторожностью интерпретировать полученную в исследовании Amer H. и соавт. [59] информацию, указывая на то, что морфология почечного трансплантата, помимо приема парикальцитола, зависима от многих других факторов. Oblak M. и соавт. [66] указали на снижение рСКФ у реципиентов через 6 мес приема парикальцитола с  $52 \pm 20$  мл/мин до  $48 \pm 19$  мл/мин ( $p = 0,035$ ) и, в то же время, отсутствие изменения в показателе клиренса креатинина  $54 \pm 24$  мл/мин и  $53 \pm 23$  мл/мин ( $p = 0,563$ ). В двух наблюдениях длительностью от 6

до 24 мес у принимавших парикальцитол реципиентов регистрировалось небольшое увеличение сывороточного креатинина, снижение клиренса креатинина и рСКФ [60, 61]. Такие же изменения отмечены в прошлых исследованиях у пациентов с ХБП, при этом влияние агонистов витамин D рецепторов на клиренс инулина – «золотого стандарта» оценки СКФ – не установлено. Полученный результат объясняют снижением канальцевой секреции креатинина и/или повышением его продукции [43, 67, 68]. Следует допустить связь снижения почечной функции с гиперкальциемией/гиперкальциурией. Pihlström H.K. и соавт. [64] обнаружили очаговое отложение кальция в трансплантате по результатам биопсии через год лечения парикальцитолом у четырех реципиентов с легкой гиперкальциемией; подобные «находки» у реципиентов контрольной группы не обнаруживались.

Важнейшим критерием функционального состояния почек, в том числе и почечного трансплантата, а также важнейшим фактором прогрессирования почечной дисфункции является протеинурия. К моменту проведения исследований по эффективности и безопасности парикальцитола при ГПТ после трансплантации почки об антипротеинурическом эффекте подобной терапии у пациентов с ХБП 3-4 ст. диабетического и недиабетического происхождения было уже известно [43-46]. Логично, что многие клиницисты оценили суточную экскрецию белка и альбумина при назначении парикальцитола реципиентам почечного трансплантата и получили различные результаты независимо от длительности наблюдения – от отсутствия динамики до снижения в два раза [54, 57-60, 62, 63]. Определенный интерес представляет исследование Oblak M. и соавт. [66]. Оно явилось первым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, которое оценило влияние парикальцитола (2 мкг/сут) на экскрецию белка с мочой в достаточно большой когорте реципиентов почечного трансплантата (всего 168 человек, из них 85 – в контрольной группе и 83 – в основной группе) на протяжении 24 недель. К концу наблюдения авторы зарегистрировали снижение отношения белка к креатинину в моче на 39% ( $p < 0,001$ ), суточной протеинурии в среднем на 35% ( $p < 0,001$ ) и отношения альбумина к креатинину в моче в среднем на 47% ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе подобные изменения не определялись. Опираясь на экспериментальные и ранее проведенные клинические исследования, авторы связали антипротеинурический эффект парикальцитола с его влиянием на подоциты, подавлением активности ренин-ангиотензиновой системы, противовоспалительным и антифибротическим действием, а также как дополнение к антипротеинурическому эффекту принимаемых реципиентами препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [69-72]. Связь антипротеинурического эффекта

парикальцитола со снижением систолического артериального давления, которое зафиксировали авторы, менее вероятна, с воздействием на функцию иммунной системы реципиента требует дальнейшего уточнения [73]. В то же время, в ранее упомянутом одноцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании, выполненном группой норвежских специалистов, не установлено существенного различия в показателях отношения альбумина к креатинину в моче и суточной экскреции альбумина между основной и контрольной группами, а также между этими показателями перед началом лечения и после его завершения [64].

Таким образом, анализ СКФ, динамики суточной экскреции белка в совокупности с пока единичными гистологическими данными указывает на отсутствие негативного влияния парикальцитола на функциональное состояние почечного трансплантата. Такое заключение вместе с заключением ряда исследователей о высокой эффективности препарата в плане подавления повышенной функции ОЩЖ, синтеза и секреции ПТГ, хорошей переносимости и безопасности лечения расширяет перспективы его использования в реальной клинической практике при вторичном ГПТ теперь и у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Сообщается также об успешном назначении парикальцитола в комбинации с цинакальцетом, хотя его применение после трансплантации почки не зарегистрировано, для предупреждения цинакальцет-ассоциированной гипокальциемии у реципиента почечного трансплантата с кальцинирующей уремической артериолопатией (кальцифилаксией) [74].

### *Сравнение эффективности и безопасности парикальцитола и кальцифедиола*

Представленный обзор свидетельствует о большом количестве исследований, посвященных применению парикальцитола для лечения ГПТ у пациентов после трансплантации почки. Может быть поэтому не проводилось сравнительных анализов эффективности и безопасности парикальцитола с другими лекарственными средствами витамина D, за исключением небольшой пилотной презентации на 24-ом Международном Конгрессе трансплантационного общества (TTS 2012) [56]. Первое такое исследование выполнено группой испанских ученых [75]. Это было 6-месячное многоцентровое в параллельных группах (всего 93 реципиента) открытое рандомизированное проспективное клиническое исследование, поставившее своей целью сравнить эффективность назначаемых в раннем посттрансплантационном периоде парикальцитола (в начальной дозе 1 мкг/сут 46 пациентам) и кальцифедиола\* (в начальной дозе 20 мкг/сут 47 пациентам) для кон-

троля ГПТ пациентам, имевшим его до операции (ГПТ 250-600 пг/мл за сутки до трансплантации почки). Первичной конечной точкой была выбрана доля пациентов с сывороточным ПТГ >110 пг/мл к концу наблюдения, вторичной – динамика параметров минерально-костного обмена, функции и результатов биопсии трансплантата.

Авторы установили, что первичная конечная точка имела место у 19,6% пациентов, принимавших парикальцитол, и у 36,2% – принимавших кальцифедиол ( $p=0,07$ ), но у первых чаще определялся ПТГ <70 пг/мл (соответственно 63,4% против 37,2%,  $p=0,03$ ). В обеих группах регистрировалась однотипная положительная динамика со стороны биохимических маркеров костного обмена (щелочная фосфатаза, С-терминальный телопептид, остеокальцин) без межгруппового различия, минеральная плотность кости в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника не изменилась, рСКФ и альбуминурия оставались стабильными, частота интерстициального фиброза и канальцевой атрофии по результатам биопсии трансплантата также не достигала статистической значимости (в группе парикальцитола 48%, в группе кальцифедиола 23,8%;  $p=0,09$ ). Переносимость лечения обоими препаратами была удовлетворительной, в обеих группах наблюдалось одинаково значимое увеличение сывороточного кальция и снижение фосфора, которые находились в референсном диапазоне, эпизоды гиперкальциемии были единичными. Тем не менее, ссылаясь на значительное снижение ПТГ и опасность развития адинамической болезни скелета у пациентов, принимавших парикальцитол, авторы исследования высказали настороженность в плане его широкого использования при ГПТ у пациентов после трансплантации почки. Однако, как показали другие авторы, присущий парикальцитолу супрессивный эффект на функцию ОЩЖ является дозозависимым и хорошо контролируется при правильно спланированном динамическом наблюдении за реципиентами [59, 60]. К тому же, думается, несмотря на убедительные результаты исследования Amer H. и соавт. [59], раннее назначение парикальцитола реципиентам почечного трансплантата, даже при наличии у них ГПТ до операции, не всегда целесообразно. Необходим очень взвешенный и индивидуальный подход к лечению посттрансплантационного (вторичного) ГПТ, помня о том, что функция ОЩЖ восстанавливается на протяжении нескольких месяцев после трансплантации почки, она зависит от функции почечного трансплантата и целевые значения ПТГ для реципиентов остаются пока неизвестными.

### *Дополнительные эффекты парикальцитола*

Вызывает интерес небольшое пилотное исследование, оценившее влияние парикальцитола временно на сывороточный ПТГ, ФРФ23, уровень

\* Кальцифедиол или кальцидиол (25-гидроксивитамин D, 25 (ОН) D) в настоящее время в России как лекарственный препарат не зарегистрирован

экспрессии гена Клото и сывороточное содержание Клото у реципиентов почечного трансплантата, получавших и не получавших парикальцитол [76]. Авторы показали, что трехмесячный прием парикальцитола приводил к удовлетворительной коррекции ГПТ (снижение ПТГ с 177,9 до 129,7 нг/мл,  $p < 0,0001$ ) и повышению ФРФ23 (с 62,8 до 75,4 ед/мл,  $p < 0,01$ ) без динамики сывороточных кальция и фосфора. Параллельно регистрировалась тенденция к увеличению экспрессии Клото и сывороточного уровня Клото (с 546 до 601 нг/мл,  $p = 0,067$ ). Авторы подчеркивают, что клиническое значение полученных результатов пока неизвестно, и будут ли они иметь защитный эффект, учитывая многообразные негативные последствия дефицита Клото, покажут будущие исследования.

Серия экспериментальных исследований и успешное на протяжении многих лет применение парикальцитола в реальной клинической практике для коррекции ГПТ у пациентов с ХБП 3-4 ст. анонсировало, помимо классического воздействия на минеральный обмен, ряд дополнительных (плейотропных) эффектов препарата – модуляцию функции иммунной системы, окислительного стресса и воспаления, которые были обнаружены и у реципиентов почечного трансплантата [44, 77-79]. В одном из первых исследований Gonzalez E. и соавт. [58] ретроспективный анализ терапевтической эффективности парикальцитола выявил снижение сывороточного уровня суррогатного воспалительного маркера – С-реактивного белка. Через несколько лет поисковое исследование, включившее всего 31 реципиента с ГПТ и продолжающееся 3 мес, установило наряду со снижением сывороточного ПТГ параллельное снижение сывороточных концентраций интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа соответственно на 29% и 9,5% ( $p < 0,05$ ), а также снижение уровней экспрессии генов в мононуклеарных клетках периферической крови, кодирующих эти цитокины, соответственно на 14,1% и 34,1% ( $p < 0,001$ ) [80]. Следующее крупное исследование по изучению влияния парикальцитола на активность ренин-альдостероновой системы и активность интерлейкина-6 и трансформирующего фактора некроза опухоли-бета проведено Oblak M., и соавт. [66, 81]. Авторы в течение 24 недель наблюдали 168 реципиентов почечного трансплантата, из которых 83 – получали парикальцитол в дозе 2 мкг/мл и 85 – плацебо. К концу наблюдения установлено, что активность ренина плазмы и альдостерон крови не претерпели изменений в обеих группах, а сывороточные концентрации интерлейкина-6 и трансформирующего фактора некроза опухоли-бета снизились соответственно на 29% (от 2,53 до 2,02 нг/мл) и 12% (от 8,011 до 6,935 нг/мл) в группе парикальцитола и увеличились на 23% (от 2,07 до 2,54 нг/мл) и 21% (от 7,418 до 8,992 нг/мл) в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). По мнению авторского коллектива полученные результаты

снижения провоспалительных и профибротических биомаркеров обусловлены приемом парикальцитола. Однако небольшой объем и небольшая продолжительность исследования, а также определение лишь нескольких биомаркеров ограничивают формулировку определенных выводов в отношении ренопротективного действия парикальцитола и его влияния на отдаленные результаты трансплантации почки. Для реципиентов почечного трансплантата клиническое значение этих эффектов, равно как и ранее установленные изменения в системе Клото-ФРФ23, остается неизвестным. Необходимо подчеркнуть, что эффективность и безопасность парикальцитола для лечения посттрансплантационного ГПТ, а не наличие плейотропных эффектов будет определять применение препарата в реальной клинической практике. Проведение же новых проспективных испытаний с длительным периодом наблюдения позволит всесторонне оценить спектр дополнительного воздействия парикальцитола на организм, клиническое значение этого воздействия и его влияние на выживаемость почечного трансплантата и выживаемость реципиентов.

## Заключение

ГПТ – распространенная патология, встречающаяся у трети-половины пациентов с ХБП, перенесших трансплантацию почки. Посттрансплантационный ГПТ имеет сложное происхождение. По варианту развития выделяют функциональный ГПТ, вторичный ГПТ, обусловленный субоптимальной функцией почечного трансплантата, и третичный ГПТ, возникающий при наличии узловой гиперплазии ОЩЖ до операции. ГПТ у пациентов после трансплантации почки имеет неблагоприятные последствия, повышая риск потери почечного трансплантата, возникновения костных переломов, сердечно-сосудистых событий и смертельных исходов.

Для достижения удовлетворительной медико-социальной реабилитации реципиентов почечного трансплантата важен надежный контроль посттрансплантационного ГПТ. Профилактика ГПТ у пациентов после трансплантации почки включает правильную коррекцию заболевания до операции. Селективный активатор витамина D рецепторов – парикальцитол – показал высокую эффективность и безопасность в лечении ГПТ у пациентов с ХБП на гемодиализном этапе и получающих диализную терапию. Включение парикальцитола в алгоритмы коррекции ГПТ у пациентов, ожидающих трансплантацию почки, будет способствовать профилактике развития заболевания после операции.

Внесение дополнения в инструкцию по медицинскому применению парикальцитола позволит использовать препарат для коррекции посттрансплантационного (вторичного) ГПТ у пациентов с функцией почечного трансплантата, соответ-

ствующей ХБП 3-4 ст. Накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует – парикальцитол эффективно подавляет избыточную функцию ОПЖ, хорошо переносится и безопасен в плане развития гипекальциемии, гиперфосфатемии и функции почечного трансплантата, обладает оптимальным соотношением эффективность/стоимость. Его внедрение в реальную клиническую практику существенно расширяет возможности коррекции вторичного ГПТ у пациентов после трансплантации почки. Парикальцитол показан реципиентам с ХБП (3Т) – ХБП (4Т) при диагностике у них вторичного ГПТ; его следует назначать пациентам, получавшим активную форму витамина D или его аналоги в случае недостаточной эффективности, возникновения побочных явлений или непереносимости. Следует помнить, что долгосрочная терапия парикальцитолом требует динамического наблюдения за пациентом. Необходимо: 1. тщательный мониторинг уровня ППТ, кальция и фосфора в крови; 2. регулярное определение суточной мочевой экскреции кальция; 3. коррекция дозы парикальцитола при необходимости.

В перспективе требуется проведение новых исследований и накопление опыта применения парикальцитола в реальной клинической практике для коррекции ГПТ у пациентов после трансплантации почки.

*Автор не имеет конфликтов интересов*

*The author declares no conflict of interest*

### Список литературы

1. Готье С.В., Хамяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2020; 22 (2): 8-34. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34.
2. Gantier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs 2020; 22 (2): 8-34. (In Russ., English abstract) DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34.
3. Андрусев А.М., Томиллина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2014-2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Нефрология и диализ 2020; 22 (1 приложение): 1-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1 suppl-1-71.
4. Andrushev A.M., Tomilina N.A., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2014-2018. Russian National Renal replacement therapy registry report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". Nefrologiya i dializ. Russian Journal of Nephrology and Dialysis 2020; 22 (1 suppl): 1-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1 suppl-1-71. [In Russ., English abstract].
5. Wang J.H., Skeans M.A., Israni A.K. Current status of kidney transplant outcomes: dying to survive. Adv Chronic Kidney Dis. 2016; 23(5): 281-286. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.07.001.
6. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 913-921. DOI: 10.2215/CJN.06040710.
7. Jamal S.A., Miller P.D. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health 2013; 16 (1): 64-68. DOI: 10.1016/j.jocd.2012.11.012.
8. Pappenheimer A.M., Wilens S.L. Enlargement of the parathyroid glands in renal disease. Am J pathol 1934; 11 (1): 73-91.
9. Albright F., Baird P.C., Cope O., Cockrill J.R. Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism. Am J Med Sci 1934; 187: 49-65.
10. Garcia-Padilla P.K., Quijano J.E., Navarro K., Gonzalez C.G. Behavior of bone mineral metabolism in renal posttransplantation patients with severe hyperparathyroidism. Transplant Proc. 2020; 7 (19): 31733-31736. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.01.055.
11. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. Semin Nephrol 2013; 33: 191-203. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.019.
12. Cianciolo G., Galassi A., Capelli I. et al. Vitamin D in kidney transplant recipients: mechanisms and therapy. Am J Nephrol 2016; 43: 397-407. DOI: 10.1159/000446863
13. Lou I., Foley D., Odorico S.K. et al. How well does renal transplantation cure hyperparathyroidism. Ann Surg 2015; 262 (4): 653-659. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001431.
14. Mehrotra S., Sharma R.K., Patel M.R. Vitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D, FGF23 and graft function after renal transplantation. Indian J Nephrology 2019; 29: 242-247.
15. Prasad N., Jaiswal A., Agarwal V. et al. FGF23 is associated with early post-transplant hypophosphataemia and normalizes faster than iPTH in living donor renal transplant recipients: A longitudinal follow-up study. Clin Kidney J 2016; 9 (5): 669-676. DOI: 10.1093/ckj/sfw065.
16. Kawarazaki H., Shibagaki Y., Fukumoto S. et al. Natural History of Mineral and Bone Disorders After Living-Donor Kidney Transplantation: A One-Year Prospective Observational Study. Ther Apher Dial 2011; 15(5): 481-487. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00932.x
17. Garcia V., Sanchez-Agosta V., Agüera L. M. et al. Influence of pre-kidney transplant secondary hyperparathyroidism on later evolution after renal transplantation. Transplantation 2018; 102: S535
18. Bouqueneau A., Salam S., Delanaye P. et al. Bone disease after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2016; 11: 1282-1296.
19. Perrin P., Caillard S., Javier R.M. et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. Am J Transplant. 2013; 13: 2653-2663. DOI: 10.1111/ajt.12425.
20. Ветчинникова О.Н., Шестеро Е.В., Егорова Е.А. Минерально-костные нарушения у реципиентов почечного трансплантата. Нефрология 2016; 20 (6): 49-56.

*Vetchinnikova O.N., Shbestero E.V., Egorova E.A.* Mineral and Bone Disorder in Renal Transplant Recipients. *Nefrologiya* 2016; 20 (6): 49-56. [In Russ, English abstract].

19. *Ветчинникова О.Н., Иванова М.Ю.* Распространенность и факторы риска гиперпаратиреоза у пациентов после трансплантации почки: опыт одного центра. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020; 22 (2): 63-71. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-63-71.

*Vetchinnikova O.N., Ivanova M.Yu.* Prevalence and risk factors of post-kidney transplant hyperparathyroidism: a single-center study. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2020; 22 (2): 63-71. (In Russ, English abstract) DOI: 10.15825/1995-1191-2020-2-63-71.

20. *Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред.: Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской.* – М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2016: 687-709.

*Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii / Pod red.: E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoj.* – М.: GEOTAR-Media; 2016: 687-709. (In Russ)]

21. *Alagoz S., Trabulus S.* Long-term evaluation of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2019; 51 (7): 2330-2333. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.01.181.

22. *Amin T., Coates T.P., Barbara J. et al.* Prevalence of hypercalcaemia in a renal transplant population: A single center study. *Int J Nephrology* 2016; 7126290, 5 pages. DOI: 10.1155/2016/7126290

23. *Perrin P., Kiener C., Javier R-M. et al.* Recent changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders, and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation* 2017; 101: 1897-1905. DOI: 10.1097/TP.0000000000001449

24. National kidney foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 3): S1-S202.

25. *Nakai K., Fujii H., Ishimura T. et al.* Incidence and risk factors of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2017; 49, Issue 1: 53-56. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.10.011

26. *Balcázar-Hernández L., Vargas-Ortega G., González-Virila B. et al.* Biochemical characteristics of bone mineral metabolism before and throughout the first year after kidney transplantation, persistent hyperparathyroidism, and risk factors in a Latin Population. *Int J Endocrinol.* 2020. DOI: 10.1007/s00268-019-05124-6.

27. *Kettler B., Scheffner I., Bräsen J.H. et al.* Kidney graft survival of >25 years: a single center report including associated graft biopsy results. *Transplant International* 2019; 7: 9 p. DOI: 10.1111/tri.13469

28. *Timalcina S., Sigdel M.R., Baniya S., Subedee S.* Status of vitamin D and parameters of calcium homeostasis in renal transplant recipients in Nepal: a cross sectional study. *BMC Nephrol.* 2018; 22; 19 (1): 290-295. DOI: 10.1186/s12882-018-1088-x.

29. *Uwitonze A.M., Razzaque M.S.* Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc* 2018; 118: 181-189.

30. *Pochineni V., Rondon-Berrios H.* Electrolyte and acid-base disorders in renal transplant recipients. *Front Med* 2018; 5: 261. DOI: 10.3389/fmed.201800261

31. *Grethen E., McClintock R., Gupta C.E. et al.* Vitamin

D and hyperparathyroidism in obesity *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1320-1326.

32. *Grethen E., Hill K.M., Jones R. et al.* Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1655-1662. DOI: 10.1210/jc.2011-2280

33. *Muirhead N., Zaltman J.S., Gill J.S. et al.* Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant.* 2014; 28 (2): 161-165. DOI: 10.1111/ctr.12291.

34. *Wolf M., Weir M.R., Kopyt N. et al.* A prospective Cohort Study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation* 2016; 100 (1): 184-193 DOI: 10.1097/TP.0000000000000823

35. *Araujo M.J.C.L.N., Ramalho J.A.M., Elias R.M. et al.* Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. *Surgery* 2018; 163: 1144-1150. DOI: 10.1016/j.surg.2017.12.010

36. *Bleskestad I.H., Bergrem H., Leivestad T. et al.* Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant* 2014; 28: 479-486. DOI: 10.1111/ctr.12341

37. *Pihlström H., Dable D.O., Mjoen G. et al.* Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2015; 99 (2): 351-359. DOI: 10.1097/tp.0000000000000583.

38. *Mazzafferro S., Pasquali M., Taggi F. et al.* Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 685-690.

39. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009; 113: S1-S130. DOI: 10.1038/ki.2009.188

40. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; 7(1): 1-59.

41. *Abboud H., Coyne D., Smolenski O. et al.* Comparison of dosing regimens of paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4. *Am J Nephrol* 2006; 26: 105-114. DOI: 10.1159/000092033

42. *Coyne D., Acharya M., Qiu P. et al.* Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (2): 263-276. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.10.007

43. *de Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M. et al.* Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1543-1551.

44. *Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. et al.* Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249-255. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113159

45. *Fishbane S., Chittineni H., Packman M. et al.* Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria:

a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 647-652.

46. Cheng J., Zhang W., Zhang X. *et al.* Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 391-400. DOI: 10.2215/CJN.03000311

47. Biggar P., Kovarik J., Klausner-Braun R. *et al.* Paricalcitol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a German-Austrian single-arm open-label prospective noninterventional observational study. *Nephron Clin Pract* 2014; 126 (1): 39-50.

48. Liu Y., Liu L.-Y., Jia Y. *et al.* Efficacy and safety of paricalcitol in patients undergoing hemodialysis: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy* 2019; 13: 999-1009. DOI: 10.2147/DDDT.S176257

49. Geng X., Shi E., Wang S., Song Y. A comparative analysis of the efficacy and safety of paricalcitol versus other vitamin D receptor activators in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and metaanalysis of 15 randomized controlled trials. *PLOS ONE* 2020; 15 (5): e0233705. DOI: 10.1371/journal.pone.0233705

50. Tang J.A., Friedman J., Hwang M.S. *et al.* Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngology* 2017; DOI: 10.1016/j.amjoto.2017.06.009

51. Wissing K.M., Broeders N., Moreno-Reyes R. *et al.* A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005; 79 (1): 108-115.

52. Sabin G., Yasar N.S., Sirmagul B. *et al.* The effect of low-dose cholecalciferol and calcium treatment on posttransplant bone loss in renal transplant patients: a prospective study. *Ren Fail* 2008; 30 (10): 992-999.

53. D'Marco L., Bellasi A., Mazzafferro S., Raggi P. Vascular calcification, bone and mineral metabolism after kidney transplantation. *World J Transplant* 2015; 24; 5(4): 222-230. DOI: 10.5500/wjt.v5.i4.222

54. Perez V., Sanchez A., Bayes B. *et al.* Effect of paricalcitol on the urinary peptidome of kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 2924-2927. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.07.077

55. Valga E.F., De la Flor J.C., Calvo M. *et al.* Effects of paricalcitol in calcium-phosphorus metabolism, renal function and proteinuria in kidney transplantation. *Transplantation (Suppl)* 2012; 94 (10S): 889.

56. Oviden C., Leon L., Tavera M. *et al.* Oral paricalcitol versus oral calcitriol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *Transplantation (Suppl)* 2012; 94 (10S): 898.

57. Pérez V., Sánchez-Escudero A., Lauzurica R. *et al.* Magnetic bead-based proteomic technology to study paricalcitol effect in kidney transplant recipients. *Eur J Pharmacol* 2013; 709 (1-3): 72-79. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.03.040.

58. Gonzalez E., Rojas-Rivera J., Polanco N. *et al.* Effects of Oral Paricalcitol on Secondary Hyperparathyroidism and Proteinuria of Kidney Transplant Patients. *Transplantation* 2013; 95 (7): e49-e52. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182855565.

59. Amer H., Griffin M.D., Stegall M.D., *et al.* Oral paricalcitol reduces the prevalence of posttransplant hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *Am J Transplant*. 2013;

13: 1576-1585. DOI: 10.1002/ajt.12227

60. Trillini M., Cortinovis M., Ruggenenti P. *et al.* Paricalcitol for Secondary Hyperparathyroidism in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1205-1214. DOI: 10.1681/ASN.2013111185

61. Borrego Utiel F.J., Bravo Soto J.A., Merino Pérez M.J. *et al.* Effect of paricalcitol on mineral bone metabolism in kidney transplant recipients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia* 2015; 35 (4): 363-373. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.06.018

62. Žilinská Z., Dedinská I., Brezja J., Laca L. Effect of paricalcitol on bone density after kidney transplantation. Analysis of 2 transplant centers. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2017; 11 (6): 461-466.

63. Donate-Correa J., Henríquez-Palop F., Martín-Núñez E. *et al.* Anti-inflammatory profile of paricalcitol in kidney transplant recipients. *Nefrologia*. 2017; 37 (6): 622-629. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.03.028.

64. Pihlström H.K., Gatti F., Hammarström C. *et al.* Early introduction of oral paricalcitol in renal transplant recipients. An open-label randomized study. *Transpl Int*. 2017; 30 (8): 827-840. DOI: 10.1111/tri.12973.

65. Ussif A., Pihlström H., Pasch A. *et al.* Paricalcitol supplementation during the first year after kidney transplantation does not affect calcification propensity score. *BMC Nephrol*. 2018; 19 (1): 212-216. DOI: 10.1186/s12882-018-1000-8.

66. Oblak M., Mlinské G., Kandus A. *et al.* Paricalcitol versus placebo for reduction of proteinuria in kidney transplant recipients: a double-blind, randomized controlled trial. *Transplant International* 2018; DOI: 10.1111/tri.13323

67. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y., *et al.* Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: The PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 674-684.

68. Agarwal R., Hynson J.E., Hecht T.J. *et al.* Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2011; 80: 1073-1079.

69. Larsen T., Mose F.H., Bech J.N., Pedersen E.B. Effect of paricalcitol on renin and albuminuria in non-diabetic stage III-IV chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Nephrol* 2013; 14: 163-173.

70. Kuhlmann A., Haas C.S., Gross M.L. *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F526-F533.

71. Zhang Y., Kong J., Deb D.K. *et al.* Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 966-973. DOI: 10.1681/ASN.2009080872.

72. Mizobuchi M., Morrissey J., Finch J.L. *et al.* Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1796-1806. DOI: 10.1681/ASN.2006091028.

73. Beveridge L.A., Struthers A.D., Khan F. *et al.* Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 745-754. DOI: 10.1001/jamain-

ternmed.2015.0237.

74. Welte T., Arnold F., Technau-Hafsi K. et al. Successful management of calciphylaxis in a kidney transplant patient: Case report. *Transplantation Direct* 2016; 2: e70. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000582.

75. Cruzado J.M., Lauzurica R., Pascual J. et al. Paricalcitol versus calcifediol for treating hyperparathyroidism in kidney transplant recipients. *Kidney Int Rep* 2018; 3: 122-132. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.08.016

76. Donate-Correa J., Henríquez-Palop F., Martín-Núñez E. et al. Effect of paricalcitol on FGF-23 and Klotho in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2016; 100 (11): 2432-2438. DOI: 10.1097/TP.0000000000001339

77. Kim C.S., Joo S.Y., Lee K.E. et al. Paricalcitol attenuates 4-hydroxy-2-hexenal-induced inflammation and epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubular epithelial cells. *PLoS ONE* 2013; 17: e63186.

78. Navarro-González J.F., Donate-Correa J., Méndez M.L. et al. Anti-inflammatory profile of paricalcitol in hemodialysis patients: a prospective, open-label, pilot study. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 421-426.

79. Izquierdo M.J., Cavia M., Muñiz P. et al. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2012; 13: 159.

80. Donate-Correa J., Henríquez-Palop F., Martín-Núñez E. et al. Anti-inflammatory profile of paricalcitol in kidney transplant recipients. *Nefrologia* 2017; 37 (6): 622-629. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.03.028.

81. Oblak M., Mlinšek G., Kandus A. et al. Effects of paricalcitol on biomarkers of inflammation and fibrosis in kidney transplant recipients: results of a randomized controlled trial. *Clin Nephrol.* 2017; 88 (Suppl 1): S119-S125. DOI: 10.5414/CNP88FX26.

Дата получения статьи: 19.06.2020

Дата принятия к печати: 03.08.2020

Submitted: 19.06.2020

Accepted: 03.08.2020

# Обструктивная уропатия у беременных: урологические и акушерские осложнения

И.Г. Никольская<sup>1</sup>, Н.В. Бычкова<sup>2</sup>, А.В. Климова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии», 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, 22 А

<sup>2</sup> Урологическая клиника ГБУЗ МО «Московский Областной Научно-исследовательский Клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

## Obstructive uropathy in pregnancy: urological and obstetric complications

I.G. Nikolskaya<sup>1</sup>, N.V. Bychkova<sup>2</sup>, A.V. Klimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 22a Pokrovka str., 101000, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Urological clinic of the Moscow Regional research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, 61/2 Shchepkina str., 129110, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** мочевыводящие пути, обструктивная уропатия, беременность, мочекаменная болезнь, врожденные аномалии развития, инфекция мочевыводящих путей, стентирование мочеточников, чрескожная пункционная нефростомия, контактная уретеролитотрипсия, внутриутробное инфицирование плода

### Резюме

Обструктивная уропатия (ОУ) как широкое наднозологическое понятие характеризуется структурным или функциональным препятствием нормальному оттоку мочи, иногда приводящему к нарушению функции почек (обструктивной нефропатии). Причина обструкции не всегда может быть диагностирована у беременных из-за невозможности использования при гестации лучевой диагностики. В связи с этим возникают трудности с выбором тактики лечения, ведущим в которой является решение вопроса о целесообразности и, если это необходимо, о выборе метода восстановления пассажа мочи в мочевыводящих путях (МВП), а также длительности пребывания в них дренажных систем. Вариативность возможных урологических и/или акушерских осложнений диктует необходимость улучшения диагностики и оптимизации лечения ОУ у этого особенного контингента беременных. Одним из опасных осложнений обструкции МВП является острый обструктивный пиелонефрит – заболевание, вызванное инфекционным агентом при нарушении уродинамики, что требует неотложного дренирования верхних МВП с проведением последующей антибактериальной терапии (АБТ), при этом дренирование является жизненно необходимой операцией. Особенностью ОУ у беременных является полиэтиологичность: в ее возникновении и развитии могут участвовать несколько взаимно отягощающих факторов: некоторые врожденные аномалии развития (ВАР), с которыми женщина вступает в беременность (анатомические нарушения, включая стриктуры лоханочно-мочеточникового и мочеточниково-пузырного отделов МВП, уретеровазальный конфликт), бессимптомные камни чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки, смещение которых может приводить к ургентной ситуации, сдавление МВП растущей маткой, реже – внеорганный опухолью. Еще одной особенностью является сходство клинико-лабораторных симптомов при урологических и акушерских осложнениях. Уточнение диагноза, определение показаний к дренированию МВП, правильный выбор способа восстановления пассажа мочи, профилактика и адекватное

Адрес для переписки: Никольская Ирина Георгиевна  
e-mail: nikolskaya.55@bk.ru

Corresponding author: Dr. Irina G. Nikolskaya  
e-mail: nikolskaya.55@bk.ru

лечение острого обструктивного пиелонефрита, своевременное удаление или замена дренажей – все эти лечебные мероприятия при определенных клинических ситуациях являются дискуссионными и требуют консенсусного осмысления.

### Abstract

Obstructive uropathy (OU) as a broad supranosological concept is characterized by a structural or functional obstacle to normal outflow of urine, sometimes leading to impaired renal function (obstructive nephropathy). The cause of obstruction may not always be diagnosed in pregnant women due to inability to use radiation diagnostics during gestation. In this regard, there are difficulties with the choice of treatment tactics, leading to a decision on the feasibility and, if necessary, the choice of a method for restoring the passage of urine in the urinary tract (UT), as well as the duration of the presence of drainage systems in them. The variability of possible urological and/or obstetric complications dictates the need to improve the diagnosis and to optimize the treatment of OU in pregnant women. One of the dangerous complications of UT obstruction is acute obstructive pyelonephritis – a disease caused by an infectious agent in violation of urodynamics, which requires urgent drainage of the upper UT with subsequent antibacterial therapy, while drainage is a vital operation. A feature of acute OU in pregnant women is polyethologicity: several mutually aggravating factors may participate in its occurrence and development: some congenital malformations (CM) with which woman enters pregnancy (anatomical disorders, including strictures of the ureter-vesical or pelvic-ureteral joints, vasoureteral conflict), asymptomatic stones of the calyx-pelvic system of the kidney, whose displacement can lead to urgent situation, compression of UT by a growing uterus, and, less often, a tumor. Another feature of OU is the possibility of similar clinical and laboratory symptoms in urological and obstetric complications. Clarification of the diagnosis, determination of indications for drainage of the UT, the correct choice of method for restoring the passage of urine, prevention and adequate treatment of acute obstructive pyelonephritis, timely removal or replacement of drains – all these therapeutic measures in certain clinical situations are debatable and require consensus understanding.

**Key words:** urinary tract, obstructive uropathy, pregnancy, urolithiasis, congenital malformations, urinary tract infection, ureteral stenting, percutaneous puncture nephrostomy, contact ureterolithotripsy, fetal intrauterine infection

### Введение

Обструктивная уропатия (ОУ) – полиэтиологическая патология, характерным для которой является обструкция мочевыводящих путей (МВП). ОУ может быть полной или частичной, одно- или двухсторонней, острой или хронической [1]. Обструкция может происходить на любом уровне МВП, как в суправезикальном отделе (в шейках чашечек почки, в прилоханочном отделе мочеточника, в месте его перекреста с подвздошными сосудами, в интрамуральном отделе), так и в инфравезикальном отделе (в области шейки мочевого пузыря, уретры и меатуса). Если в ОУ вовлекается почечная паренхима, где процесс затрагивает гломерулы, проксимальные и дистальные каналы, собирательные трубочки, то присоединяются/прогрессируют артериальная гипертензия, протенинурия, азотемия. Согласно данным Glenn M. Preminger, 2018 год, механизм развития ОУ включает в числе многих факторов повышенное внутриканальцевое давление и локальную ишемию. При двусторонней обструкции нефропатия может приводить к развитию/прогрессированию почечной недостаточности. В редких случаях почечная недостаточность развивается и при односторонней обструкции за счет формирования синергетического спазма сосудов или мочеточника контралатеральной почки [1].

### Этиология и патогенез обструктивной уропатии при беременности

В патогенезе ОУ при беременности важное значение имеет гестационная перестройка организма. С 10-12 недель и почти до 30-32 недель постепенно снижаются мышечный тонус и сократительная активность мочеточников. Под воздействием повышенного уровня прогестерона, эстрадиола и других эстрогенов, а также глюкокортикоидов у беременных происходит дилатация, удлинение и искривление мочеточников, снижение тонуса и перистальтики МВП, приводящие к их гипотонии, дискинезии/гипокинезии и застою мочи с её возможным инфицированием [2]. Нарушение уродинамики нарастает с увеличением срока беременности по мере компрессии мочеточников расширенными яичниковыми венами и растущей беременной маткой, что особенно проявляется при многоплодии, многоводии, крупном плоде, узком тазе. Стаз мочи является предрасполагающим фактором персистенции микрофлоры. Инфекция в моче при нарушении уродинамики вызывает острый обструктивный пиелонефрит, а воспалительные изменения стенки мочеточника усугубляют уростаз. Это может приводить к жизнеугрожающим урологическим, акушерским и перинатальным осложнениям, таким как гнойный деструктивный пиелонефрит, уросепсис, внутри-

тробный сепсис, внутриутробное инфицирование плода (ВУИ), а также к невынашиванию или преждевременным родам, выявляемых в подобной ситуации в 15-19% случаев [3, 4].

Для того, чтобы предотвратить необратимые повреждения, острую обструкцию мочевых путей необходимо как можно быстрее диагностировать и лечить.

Ургентная ситуация с нарастающей или сохраняющейся ОУ и тем более с присоединяющейся воспалительной симптоматикой вынуждает прибегнуть к выполнению дренирующих операций даже в случаях с невыясненной причиной самой обструкции.

Чаще всего причиной острой ОУ у беременных являются осложнения мочекаменной болезни (МКБ). Камень мочеточника, мигрировавший из чашечно-лоханочной системы почки в мочеточник, вызывает нарушение пассажа мочи, что проявляется характерной болевой симптоматикой. Среди других причин нарушений уродинамики при беременности выделяют врожденные аномалии развития (ВАР) мочевой системы с хроническим уростазом, усугубляющимся по мере увеличения срока гестации механическим сдавлением МВП беременной маткой с присоединением острого обструктивного пиелонефрита. Следует также учитывать вероятность вторичного камнеобразования при врожденных аномалиях развития (ВАР) почек и МВП на фоне имеющихся изменений уродинамики и инфекции в моче. Конкременты, как правило, образуются в мочевой системе женщины еще до наступления беременности и часто никак себя не проявляют. При беременности они выявляются либо при ультразвуковом исследовании (УЗИ) как находка, либо при клинических проявлениях осложнений МКБ в виде почечной колики и/или острого обструктивного пиелонефрита. Это возможно при всех сроках гестации и часто провоцируется самим состоянием беременности с характерной для нее гормональной перестройкой. Вероятность первичного образования камней в почках непосредственно в период гестации низка из-за повышения коллоидной активности мочи у беременной женщины, а частота миграции камней, наоборот, повышена вследствие характерного снижения тонуса и изменения перистальтики мочеточников под воздействием гормонов беременности [5].

### Методы диагностики обструктивной уропатии у беременных

Уточнение этиологии острой ОУ у беременной пациентки является актуальной задачей, для которой должны быть применены все разрешенные во время беременности методы диагностики с целью проведения не только дренирующей операции, но и при возможности устранения самой причины обструкции.

Основным визуализирующим методом обследования почек и верхних МВП у беременных яв-

ляется трансабдоминальное УЗИ мочевой системы и магнитно-резонансная томография (МРТ), которая используется во второй половине беременности (после 23 недель) в тех случаях, когда необходимо дифференцировать причины болей в животе и определиться с тактикой ведения пациентки. При диагностике ОУ, вызванной камнем мочеточника высокая точность УЗИ сочетается с его наименьшим негативным воздействием на беременную и плод и имеет 77% прогностической ценности [3]. (Рис. 1. Собственное наблюдение). При этом следует учитывать, что визуализация камней мочеточников при гестации затруднительна, а иногда невозможна. Необходимо отметить, что граница между расширением МВП при острой ОУ и их «физиологическим» расширением, обусловленным гестационной перестройкой во второй половине беременности, очень условна. В третьем триместре беременности до 90% беременных имеют расширение верхних МВП справа, которое, в случае бессимптомного течения расценивается как физиологическое, а при пиелонефрите или почечной колике – как проявление ОУ. Следовательно, четких научно обоснованных критериев дифференцирования патологической дилатации МВП с физиологической гестационной по данным УЗИ на сегодняшний день не имеется. Это может создавать определенные трудности, связанные с запоздалой диагностикой острой ОУ и, соответственно, с началом лечения. Помощь в дифференциальной диагностике подобных состояний следует искать в клинико-лабораторной картине.



Рис. 1. Ультразвуковое исследование. Дилатация чашечно-лоханочной системы при обструктивной уропатии у беременной  
Fig. 1. Ultrasound examination. Dilatation of the calico-pelvic system in a pregnant woman with obstructive uropathy

Наличие таких клинических жалоб у больной, как нарастающие боли в области почки с характерной иррадиацией, озноб, гипертермия, выраженная интоксикация, гематурия, усугубление гидронефроза, рецидивирующая почечная колика, признаки острого повреждения почек и/или воспалительной реакции в клинических и биохимических исследованиях, следует трактовать в пользу острой обструкции, что требует немедленного начала лечения с применением инвазивных методов дренирования МВП [6].

### Клинические проявления обструктивной уропатии во время беременности

Клинические проявления ОУ различаются в зависимости от локализации, степени обструкции и скорости ее развития. Боль является наиболее частым признаком дилатации верхних МВП или растяжения почечной капсулы. Изменения в верхнем отделе мочеточника или почке сопровождаются болью или повышенной чувствительностью в поясничной области, в то время как острая обструкция нижнего отдела мочеточника чаще вызывает одностороннюю боль с соответствующей иррадиацией в половые губы и дизурию. При полной обструкции мочеточника боль может быть резко выраженной и сопровождаться тошнотой и рвотой. Боль может быть минимальной или вообще отсутствовать при частичной или медленно развивающейся ОУ (например, при рецидиве ОУ после перенесенной в детстве операции в связи с врожденным рефлюксирующим мегауретером при прогрессировании беременности) [7]. Объем выделенной мочи при односторонней обструкции, как правило, не уменьшается. При полной двухсторонней обструкции мочеточников развивается анурия. При неполной обструкции может возникать полиурия вследствие нарушения концентрационной способности почек и реабсорбции натрия. Присоединяющаяся на фоне ОУ инфекция мочевыводящих путей (ИМП) вносит в клиническую картину новые симптомы: дизурию, пиурию, лихорадку, а в наиболее тяжелых случаях – сепсис.

### Тактика лечения

Выбор тактики лечения ОУ и решение основного вопроса о способе дренирования в каждом конкретном клиническом случае зависят от ряда факторов, где ключевыми являются причина, уровень обструкции, наличие воспалительных осложнений. При этом требуется индивидуальный подход к каждой пациентке с учетом срока гестации, особенностей течения беременности, длительности заболевания, выраженности клинических проявлений, наличия отягчающих факторов, таких как ВАР мочевого системы, МКБ в анамнезе, сахарный диабет. Следует учитывать возможность «скрытой» инфекции, а также высокий риск инфицирования нозокомналь-

ной флорой. ИМП с признаками обструкции при беременности всегда является осложненной, что необходимо учитывать при оценке степени рисков гестационных и урологических осложнений [8].

В случаях острой ОУ, при отсутствии интоксикации методом выбора, прежде всего, является консервативное лечение, направленное на восстановление пассажа мочи: обезболивающая – с возможностью применения опиатов или нестероидных противовоспалительных средств (вторая группа используется только при сохранной функции почек), спазмолитическая, антибактериальная (АБТ) [8], инфузионная, позиционная терапия. Следует учитывать абсолютные противопоказания к АБТ при полной обструкции мочеточника. Чаще всего (в 70-80% случаев) такое лечение дает положительный эффект: колика купируется с отхождением мелкого конкремента и восстановлением уродинамики. Согласно данным Max Drescher и др., 2018 г., обобщивших частоту осложнений беременности у 3904 беременных с МКБ, родоразрешенных в Калифорнии и Флориде, консервативное лечение ОУ имеет успех в 71,4% случаев [9]. В случае отсутствия эффекта от консервативной тактики, при рецидивирующем характере почечной колики, или ургентной ситуации: картине острого обструктивного пиелонефрита, наличии обструктивной нефропатии (острого повреждения почек, связанного с обструкцией), симптомах выраженной интоксикации, приступают к инвазивным методам лечения, которые могут осуществляться под любым видом обезболивания (регионарной, общей или местной анестезией), и перед которыми целесообразно применение антитромботической профилактики низкомолекулярным гепарином [3]. Таких беременных, требующих дренирующих вмешательств, в исследованиях Max Drescher, было чуть меньше 30%, а это немалая частота [9].

Восстановление адекватного оттока мочи достигается дренированием верхних МВП: внутренним – ретроградным стентированием мочеточника (СМ) с установкой в нем стента, или наружным – чрескожной пункционной нефростомией (ЧПНС). При уточнении диагноза «камень мочеточника» и отсутствии противопоказаний в виде острого пиелонефрита возможна радикальная малоинвазивная операция – контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ). При проведении дренирующих операций следует четко придерживаться следующих правил: СМ или КУЛТ производятся только при отсутствии развернутой клинической картины острого пиелонефрита. В случае необходимости дренирующей операции у пациенток с множественной МКБ, диабетической нефропатией, ВАР мочевыводящей системы, следует отдавать предпочтение ЧПНС. При остром обструктивном пиелонефрите методом выбора дренирования у беременных является только ЧПНС. Следует подчеркнуть, что все инвазивные способы дренирования имеют свои как положительные, так

и отрицательные стороны, что определяется частотой послеоперационных осложнений.

Согласно публикациям К.А. Локшина, 2019 г., существующая до настоящего времени общепринятая тактика дренирования верхних МВП с длительным нахождением дренажных систем и их обязательным удалением лишь через 3-4 недели после родов, не обоснована доказательной медициной, в то время как риск осложнений от длительного нахождения дренажей в МВП очень высок. Автор исходит из всеми признанного факта «поведения» дренажных систем в МВП с инфицированием и солевой инкрустацией, нарушающими их проходимость и, тем самым, способствующими рецидивам обструкции. Он предлагает проведение СМ с последующим удалением стентов по окончании АБТ [6]. Данный подход еще не подтвержден значительным числом исследований и отдельных клинических наблюдений, но, безусловно, заслуживает внимания. Поэтому мониторинг беременных с наличием дренажей в мочевой системе должен быть особенно пунктуальным и мультидисциплинарным. Ретроградное стентирование или ЧПНС должны проводиться для купирования почечной колики или для дренирования инфицированной чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) в случае обструкции, однако четких развернутых указаний, касающихся сроков пребывания дренажей, основанных на доказательной медицине в многочисленных урологических руководствах на настоящий момент не имеется. Поскольку причиной ОУ во время беременности чаще всего является МКБ, хотелось бы подробнее остановиться именно на данной патологии, и ее особенностях при гестации.

### Мочекаменная болезнь, ее обострение и лечение у беременных

По имеющимся данным в последнее десятилетие наблюдается рост МКБ. В Российской Федерации заболеваемость МКБ непрерывно увеличивается, и если в 2005 году ее частота составляла 567,6 случаев на 100 000 человек, то в 2016 году эти показатели увеличились до 737,5 на 100 000 населения [10]. Ежегодный прирост заболеваемости МКБ составляет 3%. Это происходит, в том числе и за счет «сложных» форм МКБ: 2-х стороннего рецидивного кораллового нефролитиаза, а также камнеобразования при ВАР МВП. Именно «сложные» формы МКБ являются показанием к госпитализации пациентов в урологические отделения третьего уровня и порой требуют проведения повторных операций с применением нестандартных подходов к дренированию МВП. Согласно исследованию Max Drescher и др., 2018 г, известно, что МКБ, в ее различных формах, встречается у 0,14-0,8% беременных [9], однако, в связи с ростом заболеваемости МКБ в настоящее время, этот показатель требует уточнения. По дан-

ым L. Reinstatler и др., 2017 г. распространенность нефролитиаза достоверно возрастает с увеличением паритета – с 5,2% среди тех, у кого не было зарегистрировано беременностей, до 12,4% у кого их было три и более. Средняя распространенность нефролитиаза среди женщин репродуктивного возраста по данным его исследования составляет 6,4% [11].

При МКБ типичная клиника почечной колики развивается у беременных реже, нежели периодически возобновляющиеся тупые боли в поясничной области и в нижних отделах живота. Это вызывает необходимость проведения дифференциальной диагностики с язвенной болезнью, радикулитом, постуральным синдромом, острым аппендицитом, острым холециститом или началом родовой деятельности. Следует обратить внимание на тот факт, что ОУ с картиной острого повреждения почек (нарастания креатинина сыворотки крови  $>26,5$  мкмоль/л в течение 48 часов, или в 1,5 раза от исходного в течение 7 суток, а также при олигурии менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов), а также в ряде случаев с нарастающей протеинурией и артериальной гипертензией, необходимо дифференцировать с преэклампсией при помощи как визуализационных исследований, так и определения биомаркера этого грозного осложнения (ангиогенного коэффициента sFlt1/PlGF) [7]. МКБ у беременных очень часто сопровождается присоединением ИМП в виде бактериурии или же осложняется обострением хронического пиелонефрита, – в этой ситуации частота гестационных осложнений резко возрастает [12-15]. При диагностированной до беременности МКБ, ИМП во время гестации наблюдается в 40% случаев. Вместе с тем, самый высокий риск преждевременных родов наблюдается именно у этой категории беременных. Исследование, проведенное в период с 2007 по 2011 гг., показало, что преждевременные роды имели место у 9,1% при МКБ, не требовавшей во время гестации инвазивных урологических вмешательств, у 11,2% беременных, перенесших СМ и у 19,5% с ЧПНС. Автором сделан вывод, что ОУ, ставшая показанием к проведению инвазивных манипуляций, равно как и осложнения после них, в наибольшей степени повышают риск преждевременных родов [9]. Согласно данным Локшина, 2019 г., в целом, у женщин с диагнозом острого гестационного пиелонефрита, даже без МКБ, вероятность преждевременных родов составляет 10,3%, что статистически значимо чаще, по сравнению с беременными без данного осложнения (7,9%,  $p < 0,001$ ). Согласно заключению автора острый пиелонефрит статистически достоверно повышает риск хориоамнионита и оперативного родоразрешения [6]. В то же время, исследователи не выявили взаимосвязи гестационного пиелонефрита с крайне низкой массой тела плода, преэклампсией, антенатальной или неонатальной гибелью плода. Не опровергая того, что риск преждевременных родов превалирует над другими гестационными осложнениями, ряд иссле-

дователей все же подтверждает корреляцию рецидивов ИМП на фоне МКБ с преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью (ФПН) и ВУИ плода [9]. По данным Базаева В.В. и др., 2018 г., у пациенток с МКБ, осложненной пиелонефритом, угроза прерывания беременности выявлялась в 25% случаев, а преэклампсия – в 10,7%. Среди осложнений у плода отмечалось присоединение ФПН (20-33%) и инфекционных осложнений (17,6-21,8%), которые проявлялись в форме ВУИ без установленного очага, локализованной ВУИ среднетяжелого течения и тяжелых локальных форм ВУИ или его генерализованных форм [16].

В наблюдении за беременными, страдающими МКБ, требуется мультидисциплинарный подход как минимум с участием акушера-гинеколога и уролога. В случаях МКБ при ВАР, коралловидных или двухсторонних камнях, наличии почечной недостаточности необходимо участие в ведении таких пациенток врача нефролога. Согласно данным Л.А. Сиянковой и др., 2019, крайне необходимой является подготовка молодых женщин с болезнями МВС к наступлению беременности. Обследование до беременности в обязательном порядке должно быть проведено женщинам с МКБ, ВАР мочевыделительной системы, перенесенными ранее урологическими операциями, наличием хронических инфекций МВП. В план обследования женщины, готовящейся стать матерью, должны входить: УЗИ почек и МВП, общий анализ мочи, посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам, обследование на наличие инфекций, передающихся половым путем, посев отделяемого из влагалища с обязательным указанием количества лактобацилл. При наличии МКБ должен быть решен вопрос об удалении конкрементов тем или иным способом до наступления беременности [17]. При беременности обязательным является скрининг беременных в конце первого триместра на наличие бактериурии и профилактика/лечение инфекций, передающихся половым путем. При выявлении бактериурии в титре равном или более  $10^5$  КОЕ в 1 мл у пациенток с МКБ особенно важно проведение этиотропной АБТ с применением лекарственных средств, разрешенных при беременности согласно классификации FDA (Food and Drug Administration) и Федеральным клиническим рекомендациям 2020 года [8]. Частота возникновения острого пиелонефрита при МКБ с бактериурией в первом триместре достигает 50% [3]. Несмотря на положительный эффект от АБТ, ввиду высокого риска рецидивов ИМП на фоне МКБ беременным следует повторять исследование бактериограмм мочи в динамике [18].

При возникновении осложнений МКБ из-за обструкции мочеточника камнем, что клинически проявляется некупирующейся или рецидивирующей почечной коликой, и чревато развитием острого обструктивного пиелонефрита, урологу необходимо

срочно восстановить пассаж мочи в МВП. Перед выполнением дренирующей операции необходима консультация акушера – гинеколога для оценки акушерских рисков и проведения профилактики осложнений (седативная и спазмолитическая терапия, антитромботическая профилактика, блокаторы кальциевых каналов для влияния на сократительную функцию матки с целью профилактики преждевременных родов) [3].

По рекомендациям европейской урологической ассоциации EAU по лечению МКБ у беременных с камнем мочеточника методом первой линии при возникших показаниях к дренированию МВП являются СМ или ЧПНС. [6, 19]. Однако, как уже указывалось, это лечение в силу длительного нахождения дренажей в МВП плохо переносится больными, требует неоднократных замен стентов, чревато возникновением стент-ассоциированных жалоб. КУЛТ во время гестации, все чаще применяемая в последние годы при камнях мочеточника, рассматривается как альтернативный метод лечения, при этом исключается необходимость в пролонгированном послеоперационном дренировании МВП. Между тем, применение КУЛТ еще в 2006 г. при старых технических возможностях сопровождения данной операции, являлось абсолютным противопоказанным методом лечения при беременности. В настоящее время как альтернатива другим инвазивным операциям у беременных с камнями в мочеточниках, КУЛТ находит все большее и большее применение в силу наименьших по частоте как урологических, так и акушерских осложнений в послеоперационном периоде. По данным В.К. Soman и др., 2017 г., после применения КУЛТ частота преждевременных родов соответствует таковой в популяции, составляя 3,4 %. Более того, угроза преждевременных родов, как правило, успешно излечивается [3]. Из других осложнений можно отметить раннее мочеточника и ИМП, встречающиеся крайне редко с той же частотой, как и у небеременных пациенток. Беременность по-прежнему продолжает оставаться противопоказанием к выполнению дистанционной литотрипсии и рентгенэндоскопических операций из-за возможности их пагубного влияния на плод.

В литературе имеются отдельные сообщения о случаях успешно проведенной чрескожной нефролитотрипсии во всех триместрах беременности. Однако необходимость проведения рентгеноскопии, позиционирования пациентки в положении лежа на спине и общей анестезии не позволяют рекомендовать чрескожную нефролитотрипсию как метод выбора при беременности. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации нефрологов «даже если чрескожная нефролитотрипсия возможна во время беременности, данная процедура остается индивидуальным решением пациентки и её врача» и должна выполняться в крупных многопрофильных центрах опытным эндоурологом, после тщательной консуль-



Рис. 2. Обзорная урограмма.  
Образование камней на катетере-стенте

Fig. 2. Overview urogram.  
Stone formation on the stent catheter

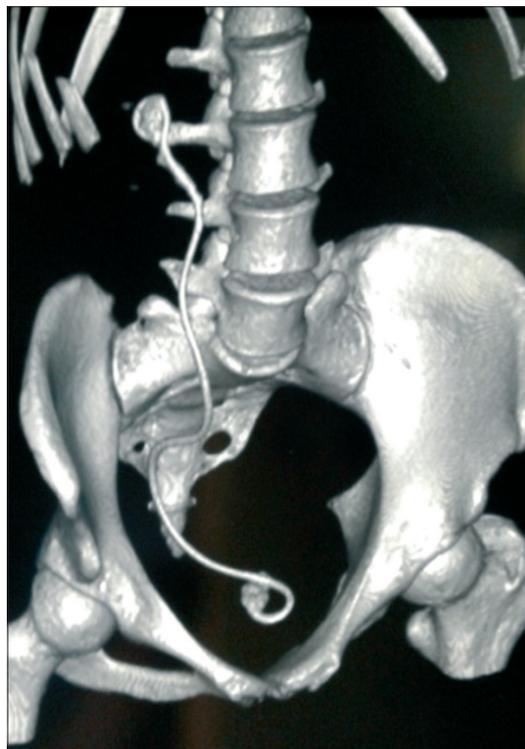


Рис. 3. Компьютерная томограмма.  
Образование камней на катетере-стенте

Fig. 3. Computer tomogram.  
Stone formation on the stent catheter

тации с акушерами, рентгенологами и анестезиологами, где «первостепенное значение имеет принятие решений в рамках многодисциплинарной команды» [20].

Методов дренирования МВП несколько. Основная их цель – временное восстановление нарушений уродинамики. Среди них выделяют: катетеризацию мочеточника наружным катетером, установку внутреннего мочеточникового катетера-стента – СМ, ЧПНС.

Исторически сложилось, что дренирование почек с помощью мочевого катетера или нефростомы было единственным до недавнего времени приемлемым методом при гестации [21]. При катетеризации мочеточника наружным мочеточниковым или самоудерживающимся моно J-катетером можно ликвидировать обструкцию лишь на непродолжительное время (1-2 суток). В настоящее время из-за неудобства для пациентов этот метод дренирования используется редко и только в тех случаях, когда дренирование необходимо на короткий срок, например, после выполнения КУАТ.

Установка мочеточникового катетера-стента является внутренним дренированием МВП и, вследствие этого, создает для беременной и акушеров-гинекологов наибольшие удобства. Эти операции производятся при цистоскопии, с проведением катетера до ЧЛС почки и последующим проведением струны, по которой устанавливают стент. Контроль поло-

жения катетера-стента осуществляют с помощью УЗИ, при этом происходит оценка эффективности дренирования по состоянию ЧЛС почки. Операция проводится под местной анестезией с анестезиологическим сопровождением, обычно другие виды анестезии не требуются.

Среди отрицательных моментов данного способа дренирования следует указать в некоторых случаях невозможность проведения СМ или травму стенки мочеточника при наличии непреодолимого препятствия для прохождения катетера (струны). При этом возникает необходимость срочного выполнения пункционной нефростомии.

Также к отрицательным моментам данного способа дренирования относят необходимость удаления или замены стента не реже чем 1 раз в месяц, обусловленной возникновением стент-ассоциированных симптомов у значительной части пациенток, к которым относятся дизурия, боли во время и вне акта мочеиспускания, гематурия, ирритативная симптоматика (ургентное мочеиспускание, эпизоды инконтиненции), развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса по катетеру-стенту, что создает условия для возникновения рефлюкс-пиелонефрита, вероятность кальцификации стента в виде его равномерного обызвествления, инкрустации его проксимальных и дистальных колец, образования вторичных камней, obturации его просвета. (Рис. 2, Рис. 3, Рис. 4. Собственные наблюдения).



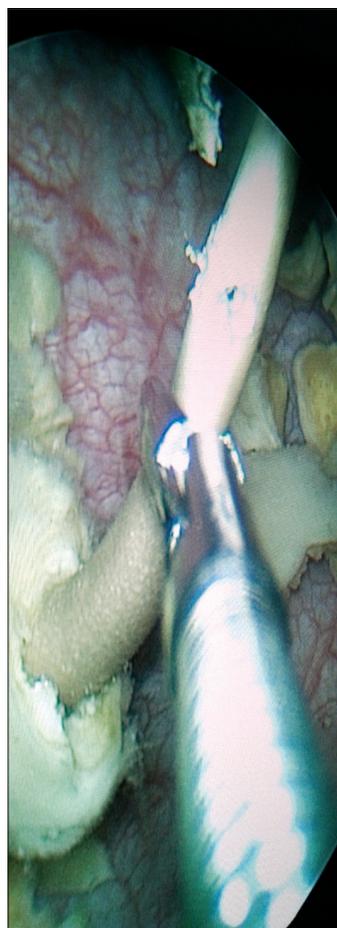
Рис. 4. Участок удаленного стента с камнем на его дистальном кольце

Fig. 4. The remote site between the stent and the stone at its distal ring



Рис. 5. Проксимальная миграция стента в лоханку при наличии в ней камня

Fig. 5. Proximal migration of the stent to the pelvis in the presence of a stone



*Примечание:* Все рентгенологические исследования произведены после родоразрешения.

Возможны также дистальная или проксимальная миграция стента, его самопроизвольное отхождение [4]. (Рис. 5, Рис. 6. Собственные наблюдения).

Рис. 6. Цистолитотрипсия камней дистального конца стента

Fig. 6. Cystolithotripsy of stones at the distal end of the stent

Среди осложнений следует еще назвать микробную контаминацию стента, как инородного тела, адгезирующего ассоциации микробов, так называемые «бактериальные пленки». Для профилактики осложнений длительного пребывания стента в МВП после их дренирования М.А. Франком, 2009 г., в 58,9% случаев осуществлялось удаление установленного при остром гестационном пиелонефрите мочеточникового катетера на 4-5 сутки после дренирующей операции на фоне продолжающейся АБТ. Обострение пиелонефрита после столь раннего удаления мочеточникового катетера имело место лишь у 10,8% пациенток. Таким образом, длительное дренирование МВП не требовалось, а кратковременное восстановление пассажа мочи мочеточниковым катетером оказалось эффективным и безопасным [22]. Согласно данным К.А. Локшина, в некоторых урологических стационарах дренирование верхних МВП при гестационном пиелонефрите сводится к единичным случаям: при МКБ или при резистентном к антибиотикотерапии остром пиелонефрите тяжелого течения. Длительного пребывания стента в МВП можно избежать, удаляя его на 7-10 сутки от начала АБТ, что, как показывает практика, редко приводит к рецидиву ИМП [6]. При камне мочеточника удаление стента после СМ некорректно и может быть осуществлено лишь при решении проведения плановой уретероскопии и КУЛТ после купирования атаки острого пиелонефрита, являвшегося на момент

госпитализации больной противопоказанием к началу ее выполнению. Предпочтительным стационарным сроком для плановой КУЛТ является второй триместр беременности [23].

АБТ лекарственными средствами, разрешенными к применению во время беременности, должна начинаться одновременно с восстановлением адекватного оттока мочи и составлять в среднем 10-14 дней. Также для поддержания стерильности мочи, профилактики рецидива бактериурии и усиления действия АБТ в схему лечения беременных рекомендуется включать препараты растительного происхождения содержащие проантоцианидины, Д-маннозу, а также препарат, содержащий любисток, розмарин и золототысячник [4,24], который обладает проверенной эффективностью и высоким профилем безопасности и рекомендован в Федеральных клинических рекомендациях Российского общества урологов 2020 г. Выбор режима применения препарата (курсами или постоянно) зависит от степени риска дебюта/рецидива ИМП, часто определяющегося исходной нефро/урологической патологией. Наиболее интенсивный режим лечения используется среди лиц с максимальной степенью риска ИМП: при исходном пиелонефрите с частыми атаками до беременности, при скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин, при коралловидных камнях, необходимости применения иммуносупрессивной терапии во время беременности (например, у пациенток с трансплантированной почкой). В таких ситуациях может быть осуществлен непрерывный прием препарата [19].

ЧПНС как вид дренирования почек и МВП является более инвазивным, однако, и более надежным методом ликвидации острой обструкции мочеточника у беременных как при острой ОУ в целом, так и при остром обструктивном пиелонефрите. ЧПНС у беременных выполняют только под УЗИ контролем, в положении на боку, под местной анестезией и медикаментозным анестезиологическим сопровождением. Согласно исследованиям Синяковой Л.А. и соавт., 2019 г., проведение ЧПНС считается целесообразным у беременных женщин с выраженным нарушением оттока мочи; с наличием коленообразной девиации в верхней трети мочеточника; при подозрении на гнойный процесс, так как наличие нефростомы при этом обеспечивает более адекватный отток мочи из пораженной почки и, что немаловажно, дает возможность контролировать диурез [17]. Преимущества ЧПНС перед СМ в том, что ЧПНС позволяет быстрее и эффективнее купировать явления острого обструктивного пиелонефрита без риска развития рефлюкс-пиелонефрита, или катетер-ассоциированных осложнений. Важно, что в последующем, уже после родов, ЧПНС обеспечивает безопасное удаление камней, т.к. сформированный в ходе нее чрескожный доступ к ЧЛС можно оптимально использовать для выполнения

нефролитотрипсии, или для «прикрытия» риска интраоперационных осложнений в ходе последующей операции КУЛТ при камнях мочеточников. Необходимо учитывать и известные недостатки ЧПНС: нефростома поддерживает «дренажную» инфекцию в моче, в виде устойчивых ассоциативных и нозокомиальных форм, поэтому требуется ее регулярная замена (своевременное удаление); нефростома вызывает неудобство у беременной, требует ухода за дренажом, снижает качество жизни, усложняет ведение родов для врача. Пункционная нефростомия сопровождается риском кровотечения, пиеловенозных рефлюксов, образования гематом, экспульсии, дислокации дренажной трубки. ЧПНС – операция вынужденная и жизненно необходимая. Она выполняется по срочным показаниям при остром пиелонефрите, или как альтернатива СМ при наличии стент-ассоциированных осложнений [4, 24]. Также ей следует отдавать предпочтение при множественных камнях, единственной почке, диабетической нефропатии, хронической почечной недостаточности. Сравнение осложнений после проведения беременным ЧПНС и СМ путем имплантации двойного JJ-стента при острой ОУ было предпринято группой турецких нефрологов в 2018 году. Как сообщают Adnan Simsir и др., 2018 г., между группами беременных, распределенных в зависимости от метода дренирующей операции, наблюдалась достоверная разница в необходимости проведения вторичного дренирования (в группе с СМ это требовалось в 2 раза чаще) и времени, прошедшего до момента, когда такое дренирование становилось необходимым (в группе с СМ оно было достоверно короче, составив 18 против 33 дней при ЧПНС). Показаниями к повторному дренированию явились дислокация и инкрустация стентов, ирритативная симптоматика, ИМП. Осложнения после ЧПНС также имели место и представляли собой дислокацию дренажной трубки, но частота их была значительно ниже. Авторы пришли к выводу, что ЧПНС является более эффективным и легко выполнимым методом при ОУ у беременных, т.к. пациентки нуждаются в меньшей частоте реинтервенции и не требуют ее в течение более длительного времени [25].

С появлением современных уретеропиелоскопов и гольмиевых лазерных литотрипторов стало возможным более радикальное вмешательство при острой ОУ, вызванной камнем мочеточника у беременных – проведение КУЛТ во время беременности.

Операция уретероскопия – КУЛТ выполняется под спинальной анестезией путем контактного разрушения камня или, при определенной возможности – его экстракции. Заканчивается операция, как правило, установкой наружного мочеточникового катетера длительностью на 1-2 суток (когда требуется кратковременное дренирование во избежание отека слизистой мочеточника) или установкой внутреннего катетера-стента, в случае, если прогнозируется

необходимость более длительного дренирования, но с перспективой удаления стента через одну-две недели после завершения антибиотикотерапии.

Это позволяет не откладывать на послеродовой период выполнение плановой малоинвазивной операции, профилактирует возможное образование стриктуры, исключает необходимость продолжительного дренирования МВП и, следовательно, всех связанных с этой продолжительностью осложнений, радикально восстанавливает измененную уродинамику. Подтверждением эффективности данного подхода является ряд научных работ, касающихся сопоставления урологических и акушерских осложнений после того или иного способа дренирования МВП. На сегодняшний день опубликовано несколько исследований по сравнению результатов длительного СМ и КУЛТ или уретеролитоэкстракции у беременных. В рандомизированном исследовании M. Tebe и др., 2019 г., в группе длительного СМ инфекции МВП возникали в 2 раза чаще, по сравнению с беременными, перенесшими КУЛТ. Необходимость переустановки стентов до родоразрешения возникла у каждой третьей такой пациентки [26]. В сходном нерандомизированном сравнительном исследовании G. Vaar и др., 2015 г., при сопоставлении осложнений у беременных, перенесших СМ или уретеропиелоскопию выявлено, что необходимость повторных инвазивных вмешательств или оперативных родов была более чем в 3 раза выше при СМ. Эти же беременные в 3,9 раза чаще предъявляли жалобы на дизурию и боль в пояснице (55% по сравнению 14%) [27].

В сравнении исходов и осложнений беременности после инвазивного восстановления уродинамики беременным методами ЧПНС, СМ или КУЛТ, проведенным китайскими исследователями у пациенток с камнями проксимальных отделов мочеточников в 2014 году, отмечено, что СМ сопровождается множественными ирритативными симптомами (63,2%), необходимостью переустановки стентов (21,1%), присоединением ИМП – 21,1% и является методом, имеющим наибольшее количество осложнений. ЧПНС резко ухудшает качество жизни беременных за счет неудобств, связанных с ношением и обработкой дренажной трубки, а также бактериурией. Авторы делают заключение, что КУЛТ, не смотря на также имевшиеся осложнения в виде миграции фрагментов камней в почечную лоханку в 14,1% случаев, должна рассматриваться как метод первой линии при инвазивном восстановлении пассажа мочи у беременных, причиной которых являются камни мочеточников [28].

Родоразрешение у беременных с МКБ после произведенного им дренирования МВП в период гестации не отличается от такового у других пациенток. Наличие дренажей не должно быть дополнительным аргументом в пользу оперативных родов. Некупирующаяся почечная колика при доношенном

сроке беременности с возникшими трудностями дренирования из-за выраженной компрессии МВП большой по объему беременной маткой может стать показанием к кесареву сечению, однако каждый конкретный случай требует индивидуального подхода и мультидисциплинарного обсуждения. Острый пиелонефрит, рецидивирующая мочевиная инфекция, часто присоединяющиеся при ОУ, как любой инфекционно-воспалительный процесс, наоборот, являются относительным противопоказанием к оперативным родам, повышая риск послеоперационных осложнений вплоть до сепсиса. Следует отметить, что кесарево сечение, отнюдь не оптимальный способ родоразрешения в чем, к сожалению, ошибочно убеждено немалое количество смежных с акушерами-гинекологами специалистов, участвующих в мультидисциплинарном ведении беременных. Кесарево сечение сопровождается как минимум повышенной по сравнению с самопроизвольными родами кровопотерей, усугубляющей гипоксию почечной ткани и послеоперационную анемию, потенциально повышает вероятность применения средств, усиливающих свертываемость крови в момент операции, что само по себе создает высокий риск развития острого повреждения почек [29]. Вот почему родоразрешение через естественные родовые пути у данного контингента женщин (как, впрочем, и у любых других беременных) является безальтернативным и осуществляет, наряду с другими способами лечения, профилактику прогрессирования хронической болезни почек в последующем. В случаях, когда проведение кесарева сечения неотвратимо, необходимо избегать назначения нефротоксичных препаратов: аминогликозидов, нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов фибринолиза. В послеоперационном периоде у родильниц следует продолжить мониторинг показателей почечной функции, артериального давления, гемоглобина, лабораторных маркеров воспалительного процесса и, самое главное, урологического наблюдения [19].

### Заключение

Выбор метода лечения беременных с ОУ на современном этапе наших знаний и возможностей является сложной задачей, решение которой требует мультидисциплинарного подхода. До настоящего времени не существует единого мнения о тактике лечения этого урологического осложнения во время беременности. Это связано, прежде всего, с ограничением арсенала диагностических методов исследования, допустимых при гестации, что затрудняет выявление причины/причин обструкции, с отсутствием клинических исследований в больших группах и существованием разных методов дренирующих операций, которые могут быть применимы при ОУ как таковой вне беременности.

Малоинвазивная хирургическая операция для удаления камня мочеточника как причины ОУ – уретероскопия и КУЛТ представляется наиболее перспективной альтернативой временного дренирования почек и МВП. Являясь радикальным способом ликвидации сохраняющейся обструкции, это вмешательство одновременно предохраняет от повторных инвазивных манипуляций по замене дренажей, улучшает качество жизни, снижает частоту акушерских и урологических осложнений.

Строгим противопоказанием к проведению КУЛТ является острый обструктивный пиелонефрит, который в своем лечении требует выполнения ургентного дренирования. Осуществление КУЛТ преимущественно во втором триместре беременности и уже в плановом порядке у подобных пациенток все же возможно, но в отсроченном периоде – через 2-3 недели после стихания симптомов обструкции или острого пиелонефрита при адекватном функционировании дренажей.

При выборе тактики диагностики и лечения, а также определении прогноза развития урологических и акушерских осложнений при ОУ у беременных необходимо проведение мультидисциплинарного консилиума в каждом конкретном случае.

Кесарево сечение – наименее желательный способ родоразрешения подобных пациенток, должно применяться лишь по строгим акушерским и экстрагенитальным показаниям, к которым дренирующие операции, произведенные на МВП во время беременности, не относятся.

Патронаж пациенток, перенесших во время гестации ОУ, требует особой пунктуальности и продолжения мультидисциплинарного взаимодействия с выполнением при необходимости радикальных урологических операций после родоразрешения.

Для разработки единого национального консенсуса по ведению беременных с обструктивной уропатией необходимы дальнейшие мультидисциплинарные исследования и дискуссии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. Glenn M. Preminger. Obstructive uropathy (urinary tract obstruction). Last full review/revision. MSD Manuals, 2018.
2. Севрук Э.С., Густоварова Т.А. Возможности прогнозирования острого гестационного пиелонефрита на основе знаний этиопатогенеза: обзор литературы. Смоленский медицинский альманах. 2019; №3: 127-131.
3. Sevruk E. S., Gustovarova T. A. Possibilities of predicting acute gestational pyelonephritis based on knowledge of etio-pathogenesis: literature review. Smolensk medical almanac. 2019; №3: 127-131.

3. Bhasakar K. Somani, Athanasios Dellis, Evangellos Liatsikos, Andreas Skolarikos. Review on diagnosis and management of urolithiasis in pregnancy: an ESUT practical guide for urologists. World J Urol. 2017. DOI: 10.1007/s00345-017-2037-1

4. Базаев В.В., Никольская И.Г., Бычкова Н.В., и соавт. Осложнения стентирования мочеточников при мочекаменной болезни и обструктивном пиелонефрите беременных. Российский вестник акушера-гинеколога 2016; 16(3): 52-59. DOI: 10.17116/rosakush201616352-59

5. Bazayev V.V., Nikolskaya I.G., Bychkova N.V. Ureteral stenting complications in pregnant women with urolithiasis and obstructive pyelonephritis. Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. 2016; 16(3): 52-59. DOI: 10.17116/rosakush201616352-59

5. Yataka Yoneoka, Shoji Kaku, Shunichiro Tsuji et al. Management of ureteral stenting for postrenal failure during pregnancy after ureteral reimplantation: a case report. BMC pregnancy and Childbirth. 2016. 16; 70. DOI: 10.1186/s12884-016-0855-6

6. Локшин К.А. Дренирование верхних мочевых путей при остром пиелонефрите у беременных: Зачем? Кому? Как долго? Вестник урологии. 2019; 7(3): 35-40. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-3-35-40

6. Lokshin K.L. Upper urinary tract draining in acute gestational pyelonephritis: What for? When? For how long? Urology Herald. 2019;7(3):35-40. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2019-7-3-35-40

7. Никольская И.Г., Базаев В.В., Прокопенко Е.И., Бычкова Н.В., Уренков С.Б., Климова И.В. Осложнения беременности у пациентки с врожденной аномалией мочевыделительной системы: рефлюксирующим мегауретером и рецидивом пузырно-мочеточникового рефлюкса. Анналы хирургии. 2017; 22 (5): 293-303. DOI: 10.18821/1560-9502-2017-22-5-293-303

7. Nikolskaya I.G., Bazayev V.V., Prokopenko E.I., Bychkova N.V., Urenkov S.B., Klimova I.V. Complications of pregnancy in a patient with congenital anomaly of the urinary system: a megaureter and recurrent vesicoureteral reflux. Annaly Khirurgii (Russian Journal of Surgery). 2017; 22 (5): 293-303 (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9502-2017-22-5-293-303

8. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. Издательский дом «Уромедиа». М., 2020. 110 с.

8. Perepanova T. S., Kozlov R. S., Rudnov V. A., Sinyakova L. A., Palagin I. S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genitals. Federal clinical guidelines, «Uromedia» publishing house. Moscow, 2020, 110 s.

9. Drescher M., Blackwell R.H., Patel P.M. et al. Antepartum nephrolithiasis and the risk of preterm delivery. Urolithiasis. 2019. 47, 441-448. DOI: 10.1007/s00240-018-1085-3

10. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. и соавт. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). Экспериментальная и клиническая урология. 2018; 4: 4-14.

10. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., et al. Urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). Experimental and

clinical urology. 2018; 4: 4-14.

11. *Reinstatler L, Khaleel S, Pais VM Jr*, Association of pregnancy with stone formation among US women: A National Health and Nutrition Examination Survey analysis 2007-2012, The Journal of Urology. 2017; 198(2):389-393. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.3233.

12. *Лоран О.Б., Сinyaкова Л.А.* Современная антибиотикотерапия инфекций нижних мочевых путей у женщин в схемах и таблицах. Пособие для врачей. МИА. Москва, 2016. Стр. 28-33.

*Laurent O. B., Sinyakova L. A.* Modern antibiotic therapy of lower urinary tract infections in women in charts and tables. Manual for doctors. MIA. Moscow, 2016. 28-33.

13. Беременность высокого риска. Под ред. Макацария А.А., Червенак Ф.А., Бицадзе В.О. МИА. Москва, 2015. 920 с.

High-risk pregnancy. Ed. Makatsariya A. D., Chervenak F. A., Bitsadze V. O., MIA. Moscow, 2015. 920 s.

14. *Zanatta DAL, Rossini MM, Trapani Junior A.* Pyelonephritis in Pregnancy: Clinical and Laboratorial Aspects and Perinatal Results. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017; 39: 653-658. DOI: 10.1055/s-0037-1608627

15. *Kendrick J, Sharma S, Holmen J, Palit S, Nuccio E, Chonchol M.* Kidney Disease and Maternal and Fetal Outcomes in Pregnancy. Am J Kidney Dis. 2015 July; 66(1): 55-59. doi:10.1053/j.ajkd.2014.11.019

16. *Базаев В.В., Никольская И.Г., Бычкова Н.В. и соавт.* Обструктивная уропатия беременных, обусловленная мочекаменной болезнью. Современные подходы к лечению. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18(1): 37-43. DOI: 10.17116/rosakush201818137-43

*Bazaev V.V., Nikolskaya I.G., Bychkova N.V.*, Urolithiasis-induced obstructive uropathy in pregnant women: Current approaches to treatment. 2018; 18(1): 37-43. DOI: 10.17116/rosakush201818137-43

17. *Сinyaкова Л.А., Лоран О.Б., Косова И.В. и соавт.* Выбор метода дренирования мочевых путей при гестационном пиелонефрите. Вестник урологии. 2019; 7(4): 35-42. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-4-35-42

*Sinyakova L.A., Loran O.B., Kosova I.V., Kolbasov D.N., Tsitsaev H.B.* Urinary tract drainage selection in case of pyelonephritis in pregnant women. Urology Herald. 2019;7(4):35-42. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-4-35-42

18. *Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Сinyaкова Л.А.* Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. Издательский дом «Уромедиа». М., 2017. 28-43.

*Perapanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A.* Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genitals. Federal clinical guidelines. Uromedia publishing house. Moscow, 2017, 28-43.

19. *Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н.* Хроническая болезнь почек и беременность. М.: Издательский дом ООО «Буки Веди», 2018. 200с.

*Prokopenko E. I., Nikolskaya I. G., Vatazin A.V., Vetchinnikova O. N.* Chronic kidney disease and pregnancy. Monograph. Moscow, 2018

20. *Ramachandra M, Somani BK.* Safety and feasibility of

percutaneous nephrolithotomy (PCNL) during pregnancy: A review of literature. Turk J Urol 2020; 46(2): 89-94. DOI: 10.5152/tud.2020.20002

21. *Hosseini M.M., Hassanpour A., Eslahi A., Malekmakan L.* Percutaneous Nephrolithotomy During Early Pregnancy in Urgent Situations: Is It Feasible and Safe? Endourology and stone disease 2017; Vol 14 No 06; 5034-5037. DOI: 10.22037/uj.v14i6.3617

22. *Франк М.А.* Острый гестационный пиелонефрит: патогенетические аспекты, диагностика и лечение: Дис. ... док. мед. наук. Москва; 2009.

*Frank M.A.* Acute gestational pyelonephritis: pathogenetic aspects, diagnosis and treatment: Dis... doctor of medical Sciences. Moscow; 2009.

23. *Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь А.Ю.* Урология. Российские клинические рекомендации. Медфорум. Москва, 2017. 544 с.

*Alyayev Yu. G., Glybochko P. V., Pushkar D. Yu.* Urology. Russian clinical guidelines. Medforum. Moscow, 2017. 544 s.

24. *Ветчинникова О.В., Никольская И.Г., Бычкова Н.В.* Инфекция мочевыводящих путей при беременности: учебное пособие. ООО «Компания БОРГЕС». М., 2016. 52 с.

*Vetchinnikova O.V., Nikolskaya I.G., Bychkova N.V.* Urinary tract Infection during pregnancy: textbook. LLC "Company BORGES". Moscow, 2016. 52 s.

25. *Simsir A., Kizilay F., Semerci B.* Comparison of percutaneous nephrostomy and double J stent in symptomatic pregnancy hydronephrosis treatment. Turk J Med Sci (2018) 48: 405-411. doi:10.3906/sag-1711-5

26. *Teleb M, Ragab A, Dawod T, Elgalaly H, Elsayed E, Saker A, Abdelhameed A, Maarouf A, Khalil S.* Definitive ureteroscopy and intracorporeal lithotripsy in treatment of ureteral calculi during pregnancy. Arab J Urol. 2014;12(4):299-303. DOI: 10.1016/j.aju.2014.08.005

27. *Bayar G, Bozkurt Y, Acinikli H, Dagguli M, Cakmak S, Nuri Bodakci M, Kemal Hatipoglu N, Tanriverdi O.* Which treatment method should be used in pregnant patients with ureteral calculi? Two center comparative study. Arch Esp Urol. 2015;68(4):435-440.

28. *Zhifeng Wang, Le Xu, Zexuan Su, Cong Yao, and Zhi Chen.* Invasive Management of Proximal Ureteral Calculi During Pregnancy. Endourology and stone 83 (4), 2014; 745-749. DOI: 10.1016/j.urology.2013.11.031

29. *Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Пензева Д.В. и соавт.* Острое повреждение почек на фоне хронической болезни почек при беременности. Нефрология и диализ. 2019. 21(2): 213-220. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-213-220

*Prokopenko E. I., Nikolskaya I. G., Penzeva D. V., et al.* Acute kidney injury on the background of chronic kidney disease during pregnancy. Nephrology and dialysis. 2019. 21(2): 213-220. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-2-213-220

Дата получения статьи: 24.04.2020

Дата принятия к печати: 17.06.2020

Submitted: 24.04.2020

Accepted: 17.06.2020

DOI:

# Фактор трилистника-3 – ранний маркер поражения почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Л.В. Пленкина., О.В. Симонова, С.В. Попова, В.А. Розина

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава РФ,  
610027, Россия, Киров, ул. К. Маркса, 112

## The role of trefoil factor-3 in the evaluation of renal alteration in patients with ankylosing spondylitis

L.V. Plenkina, O.V. Simonova, S.V. Popova, V.A. Rozinova

Kirov State Medical University, 112 K. Marx str., 610027, Kirov, Russia

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, хроническая болезнь почек, фактор трилистника-3

### Резюме

Поражение почек – одно из наиболее частых экстраартикулярных проявлений анкилозирующего спондилита (АС). В связи с рядом недостатков традиционных параметров оценки почечной функции активно ведется поиск новых маркеров.

**Цель:** оценить состояние канальцевого аппарата почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) путем измерения уровня мочевого экскреции фактора трилистника 3 (ТФФ-3).

**Материалы и методы:** исследовались образцы мочи 50 пациентов (мужчины/женщины – 37/13) с достоверным диагнозом АС в возрасте не моложе 18 лет, отсутствием интеркуррентных заболеваний. Медиана возраста пациентов составила 39 [34; 56] лет, длительности суставного синдрома – 10 [7; 18] лет. В качестве терапии пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные препараты (ГИБП). Уровень ТФФ-3 измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Полученные значения приводились к мочевого экскреции креатинина. Результаты сравнивались с сопоставимой по полу и возрасту группой контроля.

**Результаты:** уровень ТФФ-3 у пациентов с АС, не имеющих хронической болезни почек (ХБП), был выше, чем в группе контроля: 53,4 [20,8; 105,71] и 23,3 [1,97; 62,9] нг/ммоль, соответственно ( $p=0,02$ ). Выявлена корреляция с активностью заболевания по BASDAI ( $rs=0,3$ ,  $p<0,05$ ) и ASDAS ( $rs=0,3$ ,  $p<0,05$ ). Значения маркера у пациентов на фоне приема НПВП были выше по сравнению с терапией ГИБП: 89,5 [39,8; 118,9] и 32,6 [13,5; 88,2] нг/ммоль, соответственно ( $p=0,04$ ). Уровень ТФФ-3 не зависел от пола, возраста, длительности АС, не коррелировал со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурией.

**Выводы:** уровень мочевого экскреции ТФФ-3 выше у пациентов с АС по сравнению со здоровыми лицами, а также у пациентов на фоне приема НПВП по сравнению с другими видами терапии. Таким образом, маркер может представлять интерес для диагностики у данной категории пациентов доклинического поражения почек, в том числе связанного с токсичностью НПВП.

### Abstract

Kidney damage in ankylosing spondylitis (AS) is observed rather often. The diagnostic value of traditional markers of renal damage is not high that often leads to delayed diagnosis. Therefore, an active search for alternative methods is desirable.

Адрес для переписки: Лидия Владимировна Пленкина  
e-mail: lidia.plenkina@gmail.com

Corresponding author: Dr. Lidiya V. Plenkina  
e-mail: lidia.plenkina@gmail.com

**The aim:** to assess the state of tubulointerstitium in patients with ankylosing spondylitis by measuring the level of urinary excretion of trefoil factor-3 (TFF-3).

**Patients and methods:** urine samples of 50 patients (male/female – 37/13) were evaluated. The requirements for patients providing samples were: confirmed diagnosis of AS, age 18 and over and the absence of intercurrent diseases. Median age of patients was 39 [34; 56] years, duration of articular syndrome was 10 [7; 18] years, glomerular filtration rate (GFR) was 105 [83; 119] ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Patients received nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) and tumor necrosis factor alpha inhibitors (TNF $\alpha$  inhibitors). TFF-3 level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Urinary excretion was expressed as nanograms per mmol of urinary creatinine. The results were compared with the results of the control group.

**Results:** the level of TFF-3 in patients without chronic kidney disease (CKD) was higher than in the control group: 53.4 [20.8; 105.7] vs. 23.3 [1.9; 62.9] ng/mmol respectively ( $p=0.02$ ). A correlation with disease activity was found for BASDAI ( $rs=0.3$ ,  $p<0.05$ ) and ASDAS ( $rs=0.3$ ,  $p<0.05$ ). Marker values in patients receiving NSAIDs were higher compared with other type of therapy: 89.5 [39.8; 118.9] and 32.6 [13.5; 88.2] ng/mmol respectively ( $p=0.04$ ). The level of TFF-3 did not depend on sex, age and AS duration. It also did not correlate with GFR and albuminuria.

**Conclusions:** TFF-3 urinary excretion was higher in patients with AS compared with healthy individuals, as well as in patients receiving NSAIDs compared with TNF $\alpha$  inhibitors. Thus, the marker may be of interest for diagnosis in patients with pre-clinical tubulointerstitial damage, including those associated with the NSAIDs toxicity.

**Key words:** ankylosing spondylitis, chronic kidney disease, trefoil factor-3

## Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) относится к хроническим системным воспалительным заболеваниям из группы серонегативных спондилоартритов и характеризуется преимущественным поражением крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, а также периферических суставов и внутренних органов. Ранняя инвалидизация, значительное снижение качества жизни, повышенный уровень смертности определяют высокую клиническую и медико-социальную значимость АС [1]. Как наиболее частые варианты поражения почек при АС описаны IgA-гломерулонефрит, амилоидная нефропатия в рамках AA-амилоидоза и тубулоинтерстициальный нефрит [2], связанный с высокой медикаментозной нагрузкой, в том числе НПВП и блокаторами протонной помпы [3, 4]. Приводя к почечной недостаточности, данные заболевания не только ухудшают качество жизни пациентов, но и вносят существенный вклад в повышение риска сердечно-сосудистой смертности [5]. Морфологической основой почечной недостаточности являются гломерулосклероз, сосудистый склероз и тубулоинтерстициальный фиброз, обуславливающие наступление терминальной почечной недостаточности. В свою очередь тубулоинтерстициальный фиброз сильнее коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации, чем гломерулярный [6].

Традиционно диагностика почечного поражения основывается на лабораторных показателях: появлении мочевого синдрома, повышении уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. Однако данные параметры имеют ряд недостатков, в первую очередь в том, что эти маркеры могут не выявляться на ран-

них стадиях поражения почек [7, 8, 9]. Поэтому существует потребность в новых биомаркерах, которые могли бы идентифицировать лиц с повышенным риском развития клинически развернутой болезни почек, а также улучшить понимание патоморфологии и патофизиологии почечного поражения.

В настоящее время известны потенциально более чувствительные и информативные маркеры, многие из которых сертифицированы USFDA (United States Food and Drug Administration) и EMEA (European Medicines Agency) лишь для доклинических исследований – [10, 11].

Одним из таких биомаркеров является TFF-3, член семейства факторов трилистника (TFFs). TFFs секретируются эпителиальными клетками и играют важную роль в защите и восстановлении слизистой оболочки [12, 13]. Недавние эксперименты показали, что данные пептиды синтезируются на протяжении всего канальцевого аппарата, почек причем TFF-3 преобладает в клетках проксимальных и дистальных канальцев и собирательных трубочек [14]. Была выдвинута гипотеза о том, что TFF-3 может участвовать в регенерации почечного эпителия, возможно, через реституцию, которая начинается практически сразу после повреждения [15], и влиять на дифференцировку, которая происходит в течение более длительного периода времени [16, 17]. Ряд исследований показали, что TFF-3 значительно увеличивается в сыворотке и моче пациентов с ХБП [18-21]. Его секреция может быть ответом на хроническую гипоксию вследствие ишемии, которая связана с тубулоинтерстициальным фиброзом [22]. Одно из исследований IgA-нефропатии подтвердило это, показав, что экспрессия мРНК TFF3 в почках увеличивалась в зависимости от интенсивности

тубулоинтерстициального фиброза [23]. Таким образом, более высокие уровни экскреции TFF-3 имеют место при продолжающейся регенерации, что в свою очередь может свидетельствовать об имеющемся поражении. Таким образом, изучение данного маркера при различных нозологиях представляется крайне актуальным.

**Цель:** оценить состояние канальцевого аппарата почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) путем измерения уровня мочевого экскреции фактора трилистника 3 (TFF-3).

### Материалы и методы

Исследовались образцы мочи 50 пациентов (мужчины/женщины – 37/13) с достоверным диагнозом АС, установленным по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. и ASAS 2009 г. (The Assessment of SpondyloArthritis international Society, 2009) [24] для аксиального спондилита, которые удовлетворяли следующим критериям: возраст не моложе 18 лет, отсутствие интеркуррентных заболеваний. Медиана возраста пациентов составила 39 [34; 56] лет, длительности суставного синдрома – 10 [7; 18] лет. HLA B27 позитивными были 64%. Большинство имело развернутую стадию заболевания. Активность АС оценивалась по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS<sub>CRP</sub> (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – C-reactive protein) [24]. В качестве терапии пациенты получали НПВП, БПВП (сульфасалазин) и ГИБП. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Группа контроля состояла из 30 практически здоровых добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту. Участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех были выполнены лабораторные тесты (общие анализы крови и мочи, креатинин, мочевины, С-реактивный белок, HLA-B27 сыворотки, креатинин, микроальбумин в разовой порции мочи), УЗИ паренхиматозных органов. По показаниям пациентам выполнялись экскреторная урография, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка или прямой кишки на амилоид, в одном случае была выполнена нефробиопсия. СКФ рассчитывалась по формуле СКД-ЕПИ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). ХБП констатировалась на основании выявления любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных на протяжении периода длительностью не менее 3 месяцев, наличия маркеров необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или его визуализации, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющегося в течение трех и более месяцев,

Таблица 1 | Table 1  
Общая характеристика пациентов с АС  
General characteristics of patients with AS

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n	37/13
Средний возраст, годы, Me [25%; 75%]	39 [34; 56]
Длительность суставного синдрома, годы, Me [25%; 75%]	10 [7; 18]
Стадия, n (%)	
ранняя	5 (10)
развернутая	26 (52)
поздняя	19 (38)
Форма, n (%)	
Аксиальная форма	27 (54)
АС с внеаксиальными проявлениями в виде периферических артритов	23 (46)
Активность, баллы, Me [25%; 75%]	
BASDAI	2,8 [1,9; 5,0]
ASDASCRP	2,5 [1,6; 3,1]
Функциональный класс, n (%)	
1	3 (6)
2	9 (18)
3	33 (66)
4	5 (10)
HLA B27 +/-, n	32/18
Терапия, n (%)	
НПВП	26 (52)
ГИБП	18 (36)
БПВП	6 (12)

вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек [25]. Уровень TFF-3 определялся в утренней порции мочи. Микропробы хранились при температуре минус 25°C до проведения исследования. Уровень маркера измеряли с помощью иммуноферментного анализа, используя наборы ELISA для человеческого TFF-3 (Cloude-Clone Corp., USA). Полученные значения приводились к мочевого экскреции креатинина, измеренного в тех же порциях.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10. Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение основной части параметров было отличным от нормального, для описания количественных переменных использованы методы непараметрической статистики с выражением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й и 75-й процентиля]). Для межгруппового сравнения количественных признаков двух независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для сравнения трех и более групп – критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения независимых совокупностей по качественным признакам использовался критерий  $\chi^2$ . Взаим-

мосьвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным  $<0,05$ .

### Результаты

У пациентов с АС медиана уровня креатинина составила 69 [60; 80] мкмоль/л, СКФ – 105 [83; 119] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, микроальбуминурии (МАУ) – 4,8 [2,6; 7,2] мг/г креатинина. По данным параметрам исследуемая группа статистически значимо не отличалась от группы контроля ( $p>0,05$ ). ХБП была констатирована у 17 человек (34%): из них стадия 1 – 64%, стадия 2 – 24%, стадия 3 – 0%, стадия 4 – 0%, стадия 5 – 12%. Все они имели стойкий мочевого синдром: в виде изолированной протеинурии – 12%, изолированной эритроцитурии – 59%, сочетания протеинурии и эритроцитурии – 29%. 10 пациентам был диагностирован хронический НПВП-индуцированный тубулоинтерстициальный нефрит, 5 – хронический гломерулонефрит (на основании клинических признаков), 2 (с ХБП С5) – АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек (подтвержден морфологически). Согласно полученным статистическим данным, креатинин, СКФ, МАУ

данной категории пациентов достоверно не отличались от аналогичных параметров пациентов без ХБП и здоровых лиц несмотря на то, что у 2 пациентов креатинин был 405 мкмоль/л и 562 мкмоль/л, а СКФ 13 мл/мин и 7 мл/мин соответственно. Результаты измерений пациентов с ХБП С5 были расценены программой как выбросы, то есть отличающимися от основной выборки, вследствие чего они не отразились на медиане и интерквартильном размахе. Лабораторные показатели основной и контрольной групп представлены в таблице 2.

Результаты исследования показали, что уровень TFF-3 у пациентов с АС был статистически значимо выше, чем в группе контроля: медианы составили 52,9 [15,9; 105,7] и 23,3 [1,9; 62,9] нг/ммоль соответственно, ( $p=0,02$ ). Выявлена корреляция маркера TFF-3 с активностью заболевания по BASDAI ( $r_s=0,3$ ,  $p<0,05$ ) и ASDAS ( $r_s=0,3$ ,  $p<0,05$ ), а также с видом проводимой терапии: уровень TFF-3 у пациентов на фоне лечения НПВП был выше по сравнению с теми, кто получал иные виды базисной терапии (ГИБП, БПВП), медианы составили 89,5 [39,8; 118,9] и 32,6 [13,5; 88,2] нг/ммоль, соответственно ( $p=0,04$ ). При этом уровень TFF-3 не зависел от пола, возраста, длительности АС, не коррелировал с СКФ и альбуминурией ( $p>0,05$ ).

Таблица 2 | Table 2

Лабораторные показатели основной и контрольной групп (результаты представлены в виде Ме [25%; 75%])  
Laboratory indicators of the main and control groups (results are presented as Me [25%; 75%])

Показатель	Основная группа			Группа контроля, (n=30)	p
	Все пациенты	без ХБП, (n=33)	с ХБП, (n=17)		
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	69 [60; 80]	72 [61; 79]	65 [56; 84]	68 [61; 76]	$p_1^* = 0,52$ $p_2 = 0,28$ $p_3 = 0,77$ $p_4 = 0,64$
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	105 [83; 119]	107 [84; 119]	103 [81; 129]	110 [91; 120]	$p_1 = 0,17$ $p_2 = 0,10$ $p_3 = 0,39$ $p_4 = 0,91$
МАУ, мг/л	3,7 [2,2; 5,9]	4,1 [2,6; 7,9]	5,6 [3,8; 14,1]	3,7 [2,2; 5,9]	$p_1 = 0,32$ $p_2 = 0,32$ $p_3 = 0,02$ $p_4 = 0,11$
МАУ, мг/г	4,8 [2,6; 7,2]	3,48 [2,6; 6,8]	5,21 [2,9; 10,4]	3,4 [2,4; 6,7]	$p_1 = 0,29$ $p_2 = 0,11$ $p_3 = 0,004$ $p_4 = 0,17$
TFF 3, пг/мл	164,7 [27,0; 613,7]	543,4 [205,2; 1313,0]	283,3 [187,1; 849,5]	164,8 [27,0; 613,7]	$p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,01$ $p_3 = 0,03$ $p_4 = 0,58$
TFF 3, нг/ммоль	52,9 [15,9; 105,7]	53,4 [20,8; 105,7]	39,8 [13,3; 124,8]	23,3 [1,9; 62,9]	$p_1 = 0,02$ $p_2 = 0,02$ $p_3 = 0,04$ $p_4 = 0,87$

\*  $p_1$  – уровень статистической значимости отличия показателей между пациентами с АС и группой контроля; $p_2$  – уровень статистической значимости отличия показателей между пациентами с АС без ХБП и группой контроля; $p_3$  – уровень статистической значимости отличия показателей между пациентами с АС с ХБП и группой контроля; $p_4$  – уровень статистической значимости отличия показателей между пациентами с АС с ХБП и без ХБП.

## Обсуждение

В доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных оценке уровня мочевого экскреции TFF-3 у пациентов с АС. В нашем исследовании уровень мочевого экскреции TFF-3 у пациентов с АС без ХБП статистически значимо превышал аналогичные значения у здоровых лиц в группе контроля, что соответствует результатам ранее проведенных исследований на других когортах пациентов [21, 23] и свидетельствует о наличии повреждения почек у пациентов АС, когда еще не реагируют традиционные маркеры ХБП. При этом прослеживается связь уровня TFF-3 с активностью АС: чем выше активность заболевания, тем выше уровень TFF-3 в моче. Это может быть связано по крайней мере с двумя причинами: повышенной медикаментозной нагрузкой, в том числе НПВП в фазу активности болезни, а также высоким уровнем циркулирующих факторов воспаления, которые, как известно, играют важную роль в формировании повреждения биологических тканей и стимулируют в них развитие фиброзных процессов [26]. Кроме того, повышенные уровни TFF-3 на фоне нормальных маркеров клубочкового повреждения вероятнее всего свидетельствуют в пользу преимущественного поражения канальцевого аппарата у данной категории пациентов и диктуют необходимость оценки состояния тубулоинтерстиция наряду с контролем сывороточного креатинина, СКФ и микроальбуминурии.

При сравнении показателей TFF-3 у пациентов с ХБП и без ХБП, были обнаружены некоторые противоречия: пациенты без ХБП имели более высокий уровень маркера по сравнению с пациентами с ХБП, хотя TFF-3 и нарастал по мере снижения СКФ (у пациентов со второй стадией ХБП уровень TFF-3 был выше, чем с первой, медианы составили 524,2 [217,2; 1033,5] и 245,6 [157,5; 849,5] пг/мл, соответственно). Несмотря на то, что разница была статистически не значимой, мы попытались объяснить данный парадокс: пациенты, включенные в исследование, получали терапию с разной вероятностью нефротоксичности. Проведенный анализ показал, что концентрация TFF-3 в моче пациентов на фоне терапии НПВП, была значимо выше, чем у пациентов, получающих БПВП или ГИБП. В нашем исследовании пациенты без диагностированной ХБП по разным причинам чаще получали НПВП ( $p=0,04$ ), что вероятно и повлияло на результаты.

## Выводы

Проведенное нами исследование показало, что оценка уровня мочевого экскреции TFF-3 у пациентов с АС позволяет выявить поражение канальцевого аппарата почек на ранней (доклинической) стадии, когда еще не реагируют традиционные маркеры ХБП. Уровень мочевого экскреции TFF-3 у пациентов с АС

коррелирует со степенью активности заболевания и повышается на фоне терапии НПВП. По сравнению с НПВП, ГИБП имеют более высокий профиль безопасности в отношении поражения почек. Следовательно, оценка уровня мочевого экскреции TFF-3 может представлять интерес не только для исследования функционального состояния канальцев, но и наличия нефропатии, связанной с медикаментозной нефротоксичностью у пациентов с АС. Однако для подтверждения полученных нами данных необходимо проведение дальнейших исследований с участием большего количества пациентов, в том числе на различных стадиях ХБП.

*Никто из авторов не имеет конфликта интересов*

*Authors have no conflicts of interest*

## Список литературы

1. Gran J. T., Scomsvoll J. F. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients Br. J. Rheumatol. 1997 Jul; 36(7): 766-771. DOI: 10.1093/rheumatology/36.7.766
2. Мазуров В.И. Болезни суставов. СпецЛит, 2008. 397с. Mazurov V.I. Bolezni sustavov. SpeczLit, 2008. 397p (In Russ).
3. Dhodi D.K. et al. Drug-induced nephrotoxicity. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. 2014;3(4):591-597. DOI: 10.5455/2319-2003.ijbcp20140826
4. Paueksakon P., Fogo A.B. Drug induced nephropathies. Histopathology. 2017 Jan; 70(1): 94-108. DOI: 10.1111/his.13064
5. Haroon N.N., Paterson J.M., Li P., Inman R.D., Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. Ann Intern Med. 2015; 163(6):409-416. DOI: 10.7326/M14-2470
6. Takaori K., Nakamura J., Yamamoto S., Nakata H., Sato Y., Takase M., Yamamoto T., Economides A.N., Kohno K., Haga H., Sharma K., Yanagita M. Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis. J Am Soc Nephrol. 2016 Aug; 27(8): 2393-2406. DOI: 10.1681/ASN.2015060647.
7. Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schmeuder R., Feig P., Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. Nat Biotechnol. 2010 May; 28(5):436-40. DOI: 10.1038/nbt0510-436.
8. Wu L., Parikh C.R. Screening for kidney diseases: older measures versus novel biomarkers. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Nov; 3(6):1895-901. DOI: 10.2215/CJN.02030408
9. Fuchs T.C., Hewitt P. Biomarkers for drug-induced renal damage and nephrotoxicity-an overview for applied toxicology. AAPS J. 2011 Dec; 13(4):615-631. DOI: 10.1208/s12248-011-9301-x
10. Dieterle F., Sistare F., Goodsaid F. et al. Renal biomarker qualification submission: a dialog between the FDA-EMEA and Predictive Safety Testing Consortium. Nat Biotechnol.

2010;28(5):455-462. DOI:10.1038/nbt.1625

11. *Harpur E., Ennulat D., Hoffman D. et al.* Biological qualification of bio-markers of chemical-induced renal toxicity in two strains of male rat. *Toxicol Sci.* 2011 Aug; 122(2): 235-252. DOI: 10.1093/toxsci/kfr112

12. *Hoffmann W.* Trefoil factor family (TFF) peptides and chemokine receptors: a promising relationship. *J Med Chem.* 2009; 52 (21):6505-6510. DOI:10.1021/jm9008136

13. *Kjellev S.* The trefoil factor family: small peptides with multiple functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2009 Apr; 66(8):1350-1369. DOI: 10.1007/s00018-008-8646-5

14. *Rinnert M., Hinze M., Bublitz P. et al.* Synthesis and localization of trefoil factor family (TFF) peptides in the human urinary tract and TFF2 excretion into the urine. *Cell Tissue Res.* 2010 Mar; 339(3):639-647. DOI: 10.1007/s00441-009-0913-8

15. *Hoffmann W.* Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution. *Cell Mol Life Sci.* 2005 Dec; 62(24):2932-2938. DOI: 10.1007/s00018-005-5481-9

16. *Bonventre J.V.* Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jun; 14(suppl 1):55-61. DOI: 10.1097/01.asn.0000067652.51441.21

17. *Romih R., Koprivec D., Martincic D.S. et al.* Restoration of the rat urothelium after cyclophosphamide treatment. *Cell Biol Int.* 2001; 25(5):531-537. DOI: 10.1006/cbir.2000.0658

18. *Nadkarni G.N., Rao V., Ismail Beigi F. et al.* Association of urinary biomarkers of inflammation, injury, and fibrosis with renal function decline: The ACCORD trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016 Aug; 11(8): 1343-1352. DOI: 10.2215/CJN.12051115

19. *Du T.Y., Luo H.M., Qin H.C. et al.* Circulating serum trefoil factor 3 (TFF3) is dramatically increased in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013 Nov 25; 8(11): e80271. DOI: 10.1371/journal.pone.0080271

20. *Leberer D., Tudor B., Ankersmit H.J. et al.* Trefoil factor 1 excretion is increased in early stages of chronic kidney disease. *PLoS One* 2015 Sep; 10 (9): e0138312. DOI: 10.1371/journal.pone.0138312

21. *Astor B.C., Kottgen A., Hwang S.J., Bhavsar N., Fox C.S. et al.* Trefoil factor 3 predicts incident chronic kidney disease: a case-control study nested within the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Nephrol.* 2011 Oct; 34(4): 291-297. DOI:10.1159/000330699

22. *Nangaku M.* Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: A final common pathway to end-stage renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006 Jan; 17(1): 17-25. DOI: 10.1681/ASN.2005070757

23. *Tanaka K., Sugiyama H., Yamanari T. et al.* Renal expression of trefoil factor 3 mRNA in association with tubulointerstitial fibrosis in IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2018 Sep; 23(9):855-862. DOI:10.1111/nep.13444.

24. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова, М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2019. 464с  
Rheumatology. Rossijskie klinicheskie rekomendaczii. Pod red. E.L. Nasonova, M.: GE`OTAR-MEDIA, 2019. 464s

25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international, Suppl.* 2013; 3: 1-150

26. *Mack M.* Inflammation and fibrosis. *Matrix Biol.* 2018 Aug; 68-69: 106-121. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.11.010

Дата получения статьи: 18.01.2020

Дата принятия к печати: 25.07.2020

Submitted: 18.01.2020

Accepted: 25.07.2020

DOI:

# Выбор уровня натрия в диализирующем растворе в достижении целей оптимального диализа: одноцентровое пилотное исследование

Д.А. Матвеева<sup>1</sup>, Р.П. Герасимчук<sup>1,2</sup>, А.Б. Сабодаш<sup>3,4</sup>, А.Ю. Земченков<sup>1,2,3</sup>, И.Г. Бакулин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная, 41

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17

<sup>4</sup> BBraun Avitum Russland Клиникс, ОП1, 193318, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, 1, к. 1

## The choice of sodium dialysate level in achieving of optimal hemodialysis targets: literature review and pilot study

D.A. Matveeva<sup>1</sup>, R.P. Gerasimchuk<sup>1,2</sup>, A.B. Sabodash<sup>3,4</sup>, A.Yu. Zemchenkov<sup>1,2,3</sup>, I.G. Bakulin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Mariinsky Hospital, 56 Liteiny pr., 191104, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., 191015, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Pavlov First Saint Petersburg State medical university, 6-8 Lev Tolstoy str., 197022, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> BBraun Avitum Russland Clinics, Unit 1, 1 Badaeva str., 193318, Saint-Petersburg, Russia

**Ключевые слова:** гемодиализ, установочная точка по натрию, градиент по натрию, интрадиализные осложнения

### Резюме

**Предпосылки и цели.** Низкий уровень натрия в диализате (NaD) снижает междиализную прибавку веса (МДПВ) и АД, что связывают с улучшением результатов. Но вмешательство также увеличивает интрадиализную гипотензию (ИДГ) и снижает содержание натрия в сыворотке (NaS), что связано с повышенным риском смертности, поэтому NaD следует индивидуализировать и приблизить к NaS. Предиализная натриемия у ГД-пациентов считается постоянной, но некоторые наблюдения противоречат этому утверждению.

**Методы.** Среди 45 пациентов с ГД в течение 24 месяцев ежемесячно фиксировали данные: NaS, NaD, МДПВ, интрадиализная гипер- и гипотензия, судороги, пери- и интрадиализное АД, оценки АД дома, предполагаемый сухой вес, UF, частота/продолжительность ГД.

**Результаты.** У 45 пациентов в возрасте 60 (34÷83) лет, средний срок ГД 63 (29÷93) месяцев, средняя натриемия из 1048 проб составила 137,1±2,8 ммоль/л. Внутрииндивидуальное среднее значение NaS варьировало 132-141 ммоль/л, медиана CV 1,4%. Тенденция к снижению NaD (-0,12 ммоль/л/год) сопровождалась более заметными тенденциями в отношении систолического АД (-3,3 ммHg/год) и диастолического АД (-1,6 ммHg/год); ИДГ учащалась на 1,6 эпизода/100ГД/год (2,3±0,6 после исключения тренда). 73% не имели значимой индивидуальной тенденции в NaS (<1 ммоль/л/год), 18% пациентов имели тенденцию к снижению NaS (-1,5 ммоль/л/год); 9% – к увеличению (+1,6 ммоль/л/год). Внутрииндивидуальные вариации NaS не имели связи со средним NaS и средним градиентом по натрию (NaG). Мы наблюдали значительные различия в NaS только у пациентов с большим колебанием массы тела до диализа. Общее среднее NaG было минимально положительным (+0,15±3,0 ммоль/л), но 58% пациентов имели отрицательный или нейтральный

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич  
e-mail: kletk@inbox.ru

Corresponding author: Zemchenkov Alexander  
e-mail: kletk@inbox.ru

NaG. Последние имели меньшую МДПВ, но частота ИДГ не различалась. Мы оценили количество последовательных ежемесячных преддиализных NaS, необходимую для приемлемой оценки среднего двухлетнего преддиализного NaS: пять значений дали 96% попадания в диапазон  $\pm 1\%$ .

**Вывод.** Натрий сыворотки стабилен в течение долгого времени у ГД пациентов, за исключением пациентов с большими внутрииндивидуальными вариациями веса до диализа, и может использоваться для индивидуализации NaD.

### Abstract

**Background and Aims.** The low dialysate sodium (NaD) reduces intradialytic weight gain (IDWG) and BP, which are associated with improved outcomes. However, the intervention also increases intradialytic hypotension (IDH) and reduces serum sodium (NaS), that are associated with increased mortality risk, so NaD should be individualized and brought closer to NaS. Predialysis NaS in HD-patients is considered constant but some observations contradict this statement.

**Method.** Among 45 HD patients we monitored the following parameters: NaS, NaD, IDWG, intradialysis hyper- and hypotension and seizures, peri- and intradialysis blood pressure (BP), home BP estimated, estimated dry weight, UF, and HD frequency/duration for 24 months.

**Results.** In 45 patients of 60 (34÷83) years old, median HD vintage 63 (29÷93) months the average NaS in 1048 probes was  $137.1 \pm 2.8$  mmol/l. Intra-individual NaS mean varied 132-141 mmol/l, CV median was 1.4%. The decreasing NaD trend (-0.12 mmol/l/year) was accompanied by more prominent trends in systolic BP (-3.3 mm Hg/year) and diastolic BP (-1.6 mm Hg/year); the IDH increased by 1.6 episodes/100HD/year ( $2.3 \pm 0.6$  after excluding the trend). 73% of patients had no significant individual trend in NaS (<1 mmol/l/year), 18% had decreasing trend (-1.5 mmol/l/year); 9% – increasing trend (mean +1.6 mmol/l per year). Intraindividual variations in NaS had no link with mean NaS or mean NaS to dialysate gradient (NaG). We observed a significant variations in NaS only in patients with large variations of predialysis weight. Overall mean NaG was slightly positive ( $+0.15 \pm 3.0$  mmol/l) while 58% of patients had negative or neutral NaG. The latter had lesser IDWG but no difference in IDH frequency. We evaluated the number of consecutive monthly predialysis NaS need to get acceptable estimation of mean two-year predialysis NaS: five values gave 96% hit in range  $\pm 1\%$ .

**Conclusion.** Serum sodium is stable over time in HD patients with the only exception of patients with large intraindividual predialysis weight variation and may be used for individualizing NaD.

**Key words:** hemodialysis, sodium set-point, sodium gradient, intradialytic complications

Несмотря на самые ранние указания на значимость водного баланса для судьбы диализного пациента (Scribner B, 1960) [1], на протяжении десятилетий адекватность диализа оценивалась по клиренсу низкомолекулярных веществ. Важность этих измерений подчеркивалась в клинических рекомендациях, становилась основой программ оценки качества и критерием в системе оплаты и воспринималась многими клиницистами как догма. Однако убедительность свидетельств в пользу связи между клиренсом малых молекул или их уровнем в крови и клинически важными исходами и симптоматикой осталась очень слабой. Все с большей ясностью мы осознаем, что клиренс низкомолекулярных веществ отражает лишь один из многих аспектов диализной помощи, которые могут влиять на исходы лечения [2, 3, 4]. Согласительная конференция KDIGO по диализу в 2018 году<sup>1</sup>, традиционно предшествующая созданию нового набора клинических рекомендаций, представила смену парадигмы, раскрыв современный многогранный взгляд, пришедший на замену тому, что до сих пор мы называли адекватностью диализа.

Меры и цели достижения адекватности диализа должны включать помимо клиренсов малых молекул более широкую панель биохимических параметров, сохранение остаточной функции почек, состояние водных объемов, нутриционный статус, функции и состояния сердечно-сосудистой системы, симптоматику и восприятие пациентом своего состояния и хода лечения в сопоставлении с собственными целями [5]. Обзор материалов и выводов конференции представлен в нашей недавней публикации [6].

Важнейшим компонентом адекватности диализа является обеспечение и поддержание водного баланса. Этот компонент все увереннее выходит на первое место по значимости среди остальных [7].

Сердечно-сосудистая патология ответственна за большую часть смертей диализных пациентов и развивается *de novo* у большинства пациентов, начавших диализ [8]. Точные механизмы прогрессирования сердечно-сосудистой патологии неизвестны, но артериальная гипертензия и задержка натрия и воды – частые состояния в диализной популяции и – два из главнейших факторов риска сердечно-сосудистой летальности, происходящие от избыточного поступления натрия, неминуемо приводящего к жажде и приему избытка воды. Избыток натрия

<sup>1</sup> Controversies Conference Dialysis Initiation, Modality Choice and Prescription MADRID, SPAIN; <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-dialysis-initiation/>; доступн 19.04.20

в теле накапливается в результате богатой натрием диеты и/или нагрузки во время сеанса ГД: за счет используемых при гипотонии солевых растворов (в меньшей степени) и за счет превышения уровня натрия в диализирующем растворе (NaD) над натрием в сыворотке крови (NaS), в том числе при профилировании. Более того, в отношении профилирования следует отметить, что в нескольких исследованиях его использование оказалось связанным не только с задержкой натрия и воды, но и с большими рисками сердечно-сосудистой и общей летальности [9].

В большинстве диализных центров назначается единственный универсальный уровень NaD, и эта величина – 140 ммоль/л [10]. Введение бикарбонатного буфера, точного контроля УФ, биосовместимых мембран, почти абсолютное смещение ГД в центры (*р.с. дома*), а затем – в крупные центры, правила возмещения расходов на диализ – все способствовало его интенсификации, а она, в свою очередь, побуждала к увеличению NaD для предотвращения гипотоний. Помимо роста распространенности артериальной гипертензии [11] это вело к задержке натрия и воды, которые стали повсеместными, несмотря на растущее осознание проблемы [12]. Если артериальная гипертензия имеет множество способствующих факторов (не все из которых модифицируемы), то перегрузка натрием и жидкостью вполне исправима.

### Перегрузка жидкостью

Гипергидратация и междиализная прибавка веса, хотя и являясь тесно связанными параметрами, представляют собой независимые факторы риска летальности в диализной популяции [13].

Оценки, основанные на биоимпедансной спектроскопии у 40 тысяч пациентов крупной диализной сети в 26 странах, указывают на более чем 50% распространенность перегрузки жидкостью, связанную в годичном наблюдении с повышенным риском смерти на 62-94% (в зависимости от категории артериальной гипертензии) [14].

Основу стратегии достижения эуволемии у пациентов с ХБП5Д составляют диализные методы. Увеличение частоты и длительности сеансов ГД улучшает контроль водных объемов и АД. Два месяца частого диализа (6 дней в неделю) в рандомизированном исследовании снизили преддиализное давление на 8 ммHg [15]. Даже существенно меньшая частота диализа – всего 4 в неделю уже способны скорректировать АД и улучшить водный обмен [16]. Близким аналогом частого ГД является комбинированный диализ (в англоязычной литературе – “hybrid”). В одном из исследований собран опыт лечения 93 пациентов в течение 3 лет: снижение частоты сердечно-сосудистых событий и улучшение параметров центральной гемодинамики [17].

Недостижение сухого веса после диализа связано с повышенной сердечно-сосудистой летальностью.

В крупной диализной сети у 15% пациентов более 30% сеансов заканчивались с избытком веса от 2 кг, что было связано с более высоким риском смерти (+28%), аналогично, дефицит веса от 2 кг после более чем 30% сеансов (встречался у 7% пациентов) связан был с большим риском смерти на 22% [18]. Инструментальная оценка избытка веса вскрывает существенно большую распространенность гипергидратации (избыток жидкости выше 15% от внеклеточного объема по данным биоимпедансной спектроскопии) [14].

Гиперволемиа часто остается не выявленной из-за отсутствия широко принятых методов, точно и объективно оценивающих внеклеточный объем, и – в целом – слабой корреляцией между статусом водных объемов и клиническими показателями: АД, наполнение яремных вен, периферические отеки [12]. Помимо более высокой частоты сердечно-сосудистых событий и летальности, гиперволемиа связана с другими значимыми результатами лечения, например, выраженная слабость [19], а высокая скорость УФ влияет на время восстановления после сеанса [20].

### Междиализная прибавка веса

Доля пациентов с междиализной прибавкой веса (МДПВ), превышающей 3,5% веса тела во многих наблюдениях выше 35%, и такие прибавки связаны с большими на четверть рисками сердечно-сосудистыми событиями и летальностью [21].

В снижении МДПВ ожидаемо эффективным является ограничение потребления соли с диетой: в перекрестном исследовании уменьшение потребления соли в ходе сеанса диализа с 2,4 до 1,4 г привело к снижению МДПВ (2,17→2,03 кг) и частоты интрадиализных гипотоний (6,1%→3,2%) [22]. К сожалению, ожидать комплаентности таким ограничениям постоянно (а не только на протяжении сеанса, где потребление пищи можно точно регламентировать) трудно: в обзоре 44 исследований приверженность диетарным ограничениям демонстрировали 31% пациентов, а ограничениям по приему жидкости – 69% [23]. Основным методом в снижении МДПВ на фоне доступных к исполнению мер по снижению поступления соли с диетой становится достижение отрицательного баланса натрия на сеансе диализа: (1) исключение прямой нагрузки натрием (болгосы солевых растворов для коррекции интрадиализных осложнений и механистическое профилирование) и (2) понижение уровня натрия в диализирующем (замещающем) растворе. В свою очередь, ограничением для последнего становится увеличение частоты эпизодов интрадиализной гипотонии.

### Интрадиализная гипотония

По некоторым оценкам, интрадиализная гипотония (ИДГ) встречается с частотой до 30% сеансов

[24]. Главный вклад в развитие ИДГ вносят параметры удаления жидкости [25]. Осложнение развивается, когда скорость удаления жидкости превышает скорость восполнения сосудистого русла. Даже без клинически выраженной гипотонии быстрая ультрафильтрация способна вызвать оглушение миокарда. Оглушение миокарда – одно из многих патологических последствий гипотонии – связано с развитием миокардиального фиброза, сердечной недостаточности, аритмий и внезапной смерти [26]. При большой междиализной прибавке веса в условиях логистически ограниченного по времени сеанса диализа пациенту вынужденно устанавливается высокая скорость УФ для достижения целевого веса. Высокие значения обоих параметров – МДПВ и скорости УФ независимо связаны с морбидностью и летальностью [27]. Концепция “Volume first” устанавливает приоритетом ограничение нагрузки натрием – как в междиализный промежуток, так и в ходе сеанса диализа [12].

Помимо гиперволемии важен и другой показатель водного обмена – *скорость ультрафильтрации*, необходимая для достижения целевого веса после сеанса. Скорость ультрафильтрации полностью определяется междиализной прибавкой веса и продолжительностью сеанса. Первоначально наблюдательные исследования продемонстрировали, что скорость УФ выше 13 мл/час/кг (в сравнении с таковой ниже 10 мл/час/кг) увеличивают риск смерти на 71% [28]. Последующие наблюдения показали, что риски увеличиваются уже при превышении скорости УФ 6 (!) мл/час/кг [29]. Быстрая УФ вызывает субклиническую (да, и клиническую – тоже) гипоперфузию критически важных органов, которая впервые была продемонстрирована в отношении миокарда («оглушение») [30], позже – головного мозга (24% сеансов проходили с 15% снижением сатурации кислородом тканей головного мозга, ишемия была связана со значимым снижением за год когнитивных функций) [31] и кишечника [32] (частота эпизодов гипотонии была прямо связана с рисками развития ишемии кишечника, потребовавшей госпитализации). Интрадиализные гипотонии вызывают транслокацию эндотоксинов из кишечника, которые способствуют усилению системного воспаления, что, в свою очередь, увеличивает сердечно-сосудистую морбидность и летальность [33]. Интрадиализная гипотония связана с увеличенным риском тромбоза фистул (в четвертом квартиле пациентов по частоте гипотоний тромбоз фистул происходит вдвое чаще) [34].

### Инструментальные методы управления ультрафильтрацией

Использование инструментальных методов в управлении удалением жидкости в ходе сеанса гемодиализа явилось предметом оценки в недавнем систематическом обзоре с мета-анализом [35]. Ав-

торы обобщили результаты 12 рандомизированных клинических испытаний (РКИ), включивших 2406 пациентов. Летальность в 10 РКИ ( $n=2111$ ) не отличалась в «инструментальной» группе в сравнении с контрольной: отношение рисков – 0,92; 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,57-1,51 при небольшой гетерогенности результатов ( $I^2=36\%$ ). Управление процессом дегидратации с использованием инструментальных методик привело к статистически значимому снижению систолического АД (среднее различие -3,14; 95%ДИ: -5,89 ÷ -0,38;  $I^2=39\%$ ), но не к улучшению других анализируемых вторичных исходов (сердечно-сосудистые события, госпитализации, интрадиализная гипотония, симптоматика, использование гипотензивных препаратов и индекс массы левого желудочка). В субанализе 4 РКИ, посвященных биоимпедансу, только риск госпитализаций (но не других исходов) был снижен на 32% (95%ДИ 54% ÷ 1%;  $I^2=39\%$ ). В единственном РКИ, где управление удалением жидкости осуществлялось по относительному изменению объема крови [36] риски госпитализаций в экспериментальной группе были *выше* на 39% (95%ДИ 9% ÷ 78%), а летальности – в 2,58 раза. Не ясно, в какой мере особенности группы в РКИ (с необычно низкой летальностью) или принятый алгоритм препятствовал распространяемости выводов исследования на более широкую популяцию. Например, по данным японской ветви DOPPS (2019) при гемоконцентрации в ходе сеанса вне пределов референтного диапазона (-19% ÷ +10%) риск «больших сердечно-сосудистых событий» увеличен на 30% и более [37], а летальность (по данным японского национального регистра) при гемоконцентрации более 10 г/л за сеанс снижается на 23% [38].

Уже после завершения отбора исследований в обзор Beaubien-Souligny W et al. (по ноябрь 2018) опубликовано короткое РКИ [39], в котором алгоритм снижения веса строился на УЗИ лёгких, а первичным исходом было снижение АД (по суточному мониторингованию), которое было значимее в экспериментальной группе: систолическое  $6,61 \pm 9,57$  мм.рт.ст.  $-0,67 \pm 13,07$  и диастолическое  $-3,85 \pm 6,34$  мм.рт.ст.  $-0,55 \pm 8,28$ .

Среди рандомизированных исследований многие указывают на возможность получения позитивного результата, по крайней мере, в отношении суррогатных исходов, особенно – при сочетании методов, например – биоимпеданса и оценки изменения объема крови в ходе сеанса [40].

### Уровень натрия в диализирующем растворе

После утраты остаточной функции почек натрия удаляется почти исключительно диализом – преимущественно путем конвекционного переноса с УФ (78%), меньше – в результате диффузии (22%) [41] из-за низкого градиента концентраций, но по-

Таблица 1 | Table 1

**Эффекты NaD<138 vs. >138 ммоль/л  
в систематическом обзоре и мета-анализе 12 РКИ [48]**  
The effects of low (<138) vs. high (>138 mmol/l) NaD  
in systematic review and meta-analysis [48]

число исследований	основные результаты	оценка по GRADE
10 РКИ	↓ МДПВ на 0,35 кг, 95%ДИ 0,18÷0,51	высокая
4 РКИ	↓ САД перед ГД на 3,58 ммHg, 95%ДИ 5,46÷1,69	средняя
4 РКИ	↓ САД после ГД на 3,26 ммHg, 95%ДИ 4,82÷1,70	средняя
7 РКИ	↓ NaS до диализа на 1,69 ммоль/л, 95%ДИ 2,36÷1,02	средняя
2 РКИ	↓ числа гипотензивных на 0,67, 95%ДИ 1,07÷0,28	низкая
9 РКИ	↑ риска эпизодов гипотонии 1,56, 95%ДИ 1,17÷2,07	средняя
6 РКИ	↑ риска судорог 1,77, 95%ДИ 1,15÷2,73	средняя
2 РКИ	Не оказывал заметного эффекта на: АД в ходе диализа АД между сеансами потребление соли	низкая

нижением уровня NaD можно добиться увеличения диффузионного переноса [42], чем снизить общее содержание натрия в теле, что, в свою очередь, приведет к уменьшению жажды и МДПВ. С конвекционным переносом натрия удаляется в объеме УФ, а конечный результат зависит от содержания натрия в замещающем растворе. В рамках диффузионного переноса выведение натрия зависит от градиента концентрации натрия от диализирующего раствора к крови. Таким образом, оба процесса ведут к одному результату: если уровень натрия в диализирующем (= замещающем) растворе выше, чем в сыворотке, баланс становится положительным и наоборот. Другими эффектами понижения NaD являются снижение давления в легочной артерии, уменьшение диаметра нижней полой вены, улучшение диастолической функции левого желудочка, регрессия левожелудочковой гипертрофии и уменьшение трикуспидальной регургитации, уменьшению жесткости сосудов (по скорости проведения пульсовой волны), снижению эндотелиальной дисфункции (по поток-опосредованному расширению плечевой артерии) и толщины интимы-медии каротидной артерии [43-46].

Последний анализ данных DOPPS в очередной раз подтвердил, что рутинное использование профилирования связано с более высокой общей летальностью (ОР 1,36; 99%ДИ 1,14÷1,63), сердечно-сосудистой летальностью (ОР 1,34; 99%ДИ 1,04÷1,73) и сердечно-сосудистыми событиями (ОР 1,21; 99%ДИ 1,03÷1,43) [9]. Это заключение, впрочем, не мешает исследователям планировать детально проработанные исследования по стандартному (линейному) профилированию [47].

В систематическом обзоре Cochrane 2019 года отобрано 12 рандомизированных исследований с низким уровнем натрия в диализирующем растворе (<138 ммоль/л) в сравнении с «нейтральным» 138-140 ммоль/л) или высоким (>141 ммоль/л) с общим числом закончивших исследования пациентов – 266 человек [48]. Большинство исследований было короткими с медианой продолжительности 3 (3÷8,5) недели, в том числе, по два – на одном сеансе диализа и на протяжении 1 недели. Половина исследований была выполнена до 2000 года с использованием устаревших диализных технологий.

Эффекты диализирующего уровня натрия в диализирующем растворе ниже 138 ммоль/л в сравнении с более высоким уровнем, обобщенные в мета-анализе, представлены в Таблице 1.

Осталось неопределенным, оказывает ли влияние низкий натрий в диализирующем растворе влияние на статус внеклеточной жидкости, тонус венозной системы, общего сосудистого сопротивления, массу левого желудочка и параметры центральной гемодинамики, симптоматику (жажду, слабость). Исследования не ставили себе задачей оценить летальность, сердечно-сосудистые события или госпитализацию.

Вероятно, низкий NaD уменьшает МДПВ и АД, эти эффекты ассоциируются с улучшением исходов. Одновременно такая интервенция увеличивает риск интрадиализной гипотонии и снижает уровень натрия, эти эффекты ассоциируются с увеличением риска летальности. Таким образом, общий эффект на состояние и благополучие пациентов остается неизвестным [48].

Снижение АД при использовании низких уровней NaD иногда сопоставляют с ранее существовавшей концепцией «обратной эпидемиологии» для АД у диализных пациентов, фиксировавшей U-образную связь преддиализного АД с летальностью. Фактически преддиализный уровень АД совсем не отражает среднего уровня АД вне сеанса гемодиализа, не может служить критерием для диагностики и коррекции артериальной гипертензии, а за исключением очень низких и очень высоких значений не связан с летальностью или иными твердыми исходами. В отличие от преддиализного АД междиализное АД имеет «нормальную» (совпадающую с таковой в общей популяции) эпидемиологию [49]. В отношении низкого преддиализного АД при учете степени гидратации выяснилось, что оно ассоциируется с повышенной летальностью только у пациентов, пребывающих в дефиците внеклеточной жидкости (по данным биоимпеданса <1,1 л) и в гипергидратации (>+1,1 до +2,5 л), тогда как у нормоволемических пациентов низкое АД (<110 ммHg) ассоциируется с лучшей выживаемостью (ОР 0,46 (95%ДИ 0,23-0,91) [50].

В рандомизированном исследовании показано, что использование двойной блокады РААС

(иАПФ+БРА) в сравнении с терапией только иАПФ приводит к снижению NaS [51], что требует понижения NaD для сохранения нейтрального или отрицательного градиента.

Таким образом, в настоящее время вопрос об оптимальном уровне NaD для достижения долгосрочных благоприятных результатов у гемодиализных пациентов остается открытым, большинство исследований были ретроспективными и немногие использовали индивидуализацию NaD. Перед проведением продолжительного проспективного интервенционного исследования в значительной популяции гемодиализных пациентов мы провели пилотный ретроспективный анализ стабильности NaS у гемодиализных пациентов одного центра для оценки возможности использования этого значения в качестве назначаемого уровня в диализирующем растворе.

## Методы

В ретроспективное наблюдательное пилотное двухлетнее исследование включены 45 случайно отобранных пациентов одного диализного центра. Проанализированы рутинно ежемесячно фиксируемые данные: уровни натрия в крови (NaS) и в диализирующем растворе (NaD), междиализная прибавка веса (средняя за месяц), частоты интрадиализных эпизодов гипертензии и гипотонии, судорог, систолическое и диастолическое АД перед сеансом ГД, после сеанса ГД, среднее интрадиализное АД (оцениваемое по не менее чем четырем измерениям в ходе сеанса), клинически и по биоимпедансу оцененный сухой вес, темп ультрафильтрации и частоту и продолжительность сеансов диализа. Уровень на-

трия в крови и в диализирующем растворе определяли селективной ионометрией (ARCHTECT c8000, Abbott, США). Биоимпедансный векторный анализ проводился на аппарате Nutriguard-S (Data Input, Германия).

В исследовании проводили оценку числа необходимых помесечных определений уровня натрия крови для того, чтобы с минимальным отклонением ( $\pm 1\%$ ) предсказать средний преддиализный уровень натрия за продолжительный срок. Из набора измерений за 2 года (как правило, 24 помесечных измерения) поочередно отбирались по  $n$  последовательных измерений, начиная с первого, второго, третьего и т.д. до (24- $n$ -й) определения. Для каждого числа  $n$  оценивали вероятность отклонения средней величины по результатам  $n$  измерений от средней величины за весь период наблюдения более чем на 1%.

*Статистическая обработка.* Непрерывные величины описывали средней величиной и стандартным отклонением (при нормальном распределении) или медианой и интерквартильным размахом (при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные величины представлены долями и частотами. Сравнение долей проводилось при помощи критерия хи-квадрат. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены 27 мужчин и 18 женщин с медианой возраста 60 лет (интерквартильный размах, ИР – 34÷83 года) и с медианой продолжительности лечения диализом 63 месяца (ИР 29÷89) (Таблица 2).

Таблица 2 | Table 2

Клинико-лабораторная характеристика включенных в исследование пациентов в сравнении с остальной популяцией пациентов центра

Baseline clinical and laboratory features of involved patients in comparison with other patients in the center

Характеристика	пациенты в пилотном исследовании, $n=45$	остальные стабильные пациенты центра, $n=80$	различия
основной диагноз			NS
аномалия развития почек	0 (0%)	2 (2,5%)	
сердечно-сосудистые болезни	2 (4,4%)	8 (10,0%)	
мочекаменная болезнь	3 (6,7%)	3 (3,8%)	
поликистоз почек	5 (11,1%)	6 (7,5%)	
сахарный диабет	2 (4,4%)	8 (10,0%)	
системные болезни	5 (10,9%)	8 (10,0%)	
хронический гломерулонефрит	21 (46,7%)	37 (46,3%)	
интерстициальные болезни	7 (15,5%)	8 (10,0%)	
возраст, лет #	60±14	58±16	NS
пол: мужской/женский, (%)	27 (60%) / 18 (40%)	46 (58%) / 34 (42%)	NS
длительность ЗПТ, месяцев ##	63 (29÷93)	52 (17÷94)	NS
модальность ГДФ/ГД, (%)	10 (22%) / 35 (78%)	19 (24%) / 61 (76%)	NS
сосудистый доступ, АВФ/протез	43 (96%) / 2 (4%)	76 (95%) / 4 (5%)	NS
spKt/V #	1,48±0,23	1,50±0,22	NS
гемоглобин, г/л #	112±14	109±11	NS

# среднее значение ± стандартное отклонение

## медиана; интерквартильный размах

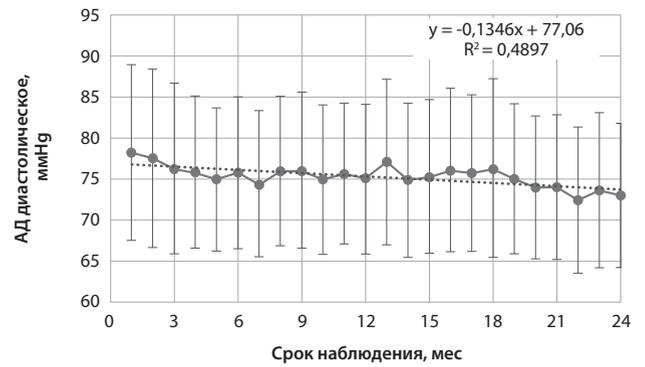
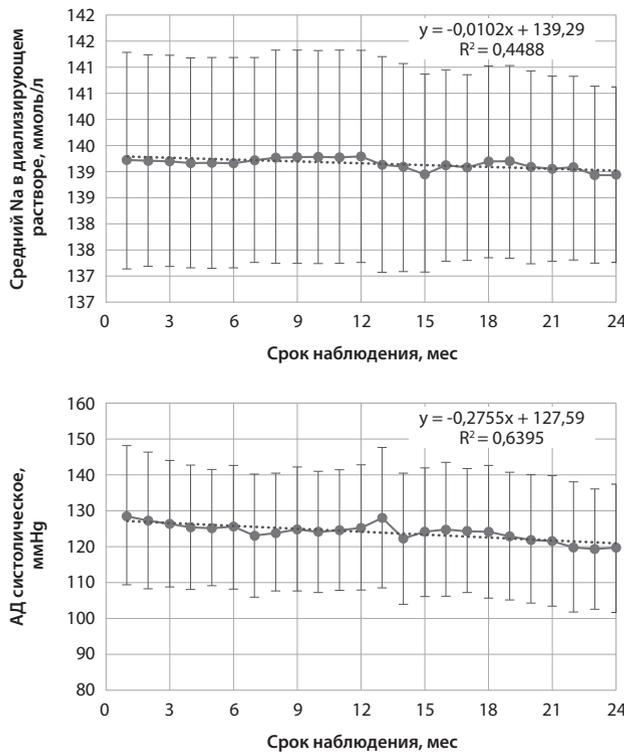


Рис. 1. Динамика уровня натрия в диализирующем растворе и артериального давления в группе за 2 года

Fig. 1. The changes in sodium dialysate level and blood pressure during 2-years follow-up

В целом, уровень натрия в крови по 1048 ежемесячным определениям составил  $137,1 \pm 2,8$  (Q5-Q95 132-141) ммоль/л. Не было выявлено линейной или иной связи уровня натрия в крови с полом, возрастом, длительностью лечения диализом, наличием сердечной недостаточности или печеночной дисфункции, а также наличием остаточной функции почек.

Среднее индивидуальное значение NaS у пациентов варьировало от 132 до 141 ммоль/л. Медиана индивидуальных коэффициентов вариации (CV) составила 1,4% ( $1,2 \div 1,6$ ) (диапазон 0,9-2,0%). Вероятно, колебания в таком диапазоне следует относить в значимой части к точности измерения. Индивиду-

альные диапазоны результатов измерений за два года от 10-ой до 90-ой перцентили не превышали 6 ммоль/л (с медианой 3 ммоль/л,  $2,7 \div 3,7$ ).

В общей группе мы выявили тренд на снижение уровня натрия в диализирующем растворе ( $-0,12$  ммоль/л за год,  $R^2=0,45$ ), который сопровождался более выраженными трендами к снижению систолического ( $-3,3$  ммоль/л за год,  $R^2=0,64$ ) и диастолического АД ( $-1,6$  ммоль/л за год,  $R^2=0,49$ ) (Рисунок 1).

Параллельно частота интрадиализной гипотонии увеличилась на 1,6 эпизода в расчете на 100 сеансов гемодиализа на 12 месяцев наблюдения. Средняя

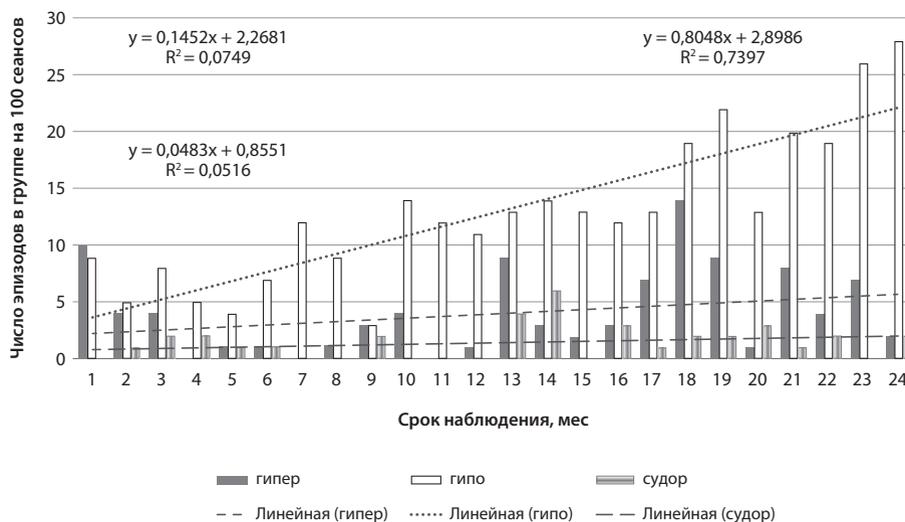


Рис. 2. Изменения частоты интрадиализных осложнений у пациентов группы

Fig. 2. The changes of intradialytic complications during follow-up

частота эпизодов составляла за период исследования  $2,3 \pm 0,6$  (после исключения тренда на увеличение частоты эпизодов (Рисунок 2).

33 пациента (73%) не продемонстрировали существенного изменения уровня натрия в крови за время двухгодичного наблюдения (изменение  $< 1$  ммоль/л за 24 месяца); 8 (18%) демонстрировали понижающий тренд (в среднем  $-1,5$  ммоль/л за год), тогда как только 4 (9%) – повышающий тренд (в среднем  $+1,6$  ммоль/л за год). В целом, среднее значение тренда натриемии за два года не отличалось от нуля ( $-0,022 \pm 0,075$  ммоль/л/год) и не зависело от самой натриемии или градиента концентрации натрия между диализирующим раствором и кровью (Рисунок 3).

За время наблюдения назначенный средний уровень бикарбоната в диализирующем растворе не изменился.

На уровне индивидуальных наблюдений не было выявлено связи между отклонениями от индивидуального среднего за два года веса перед сеансом и отклонениями от индивидуального среднего значения натрия в крови. Также индивидуальные колебания натрия крови за время наблюдения не были связаны со средней величиной натрия крови у пациента.

Мы наблюдали значительные вариации натрия крови только у пациентов с большими колебаниями веса: диапазон Q10-Q90 значений преддиализного веса за два года составляет  $> 5$  кг (то есть разница между наибольшим и наименьшим весом без учета 10% самых высоких и 10% самых низких значений составляла более 5 кг).

Общее среднее значение градиента натрия между диализирующим раствором и кровью было слегка положительным ( $+0,15 \pm 3,0$  ммоль/л), хотя 58% пациенто-месяцев наблюдения характеризовались нейтральным или отрицательным градиентом. Эти пациенты характеризовались меньшей междиализной прибавкой веса, но не демонстрировали большей частоты интрадиализной гипотонии.

Мы провели оценку числа необходимых помесечных определений уровня натрия крови, чтобы с ми-

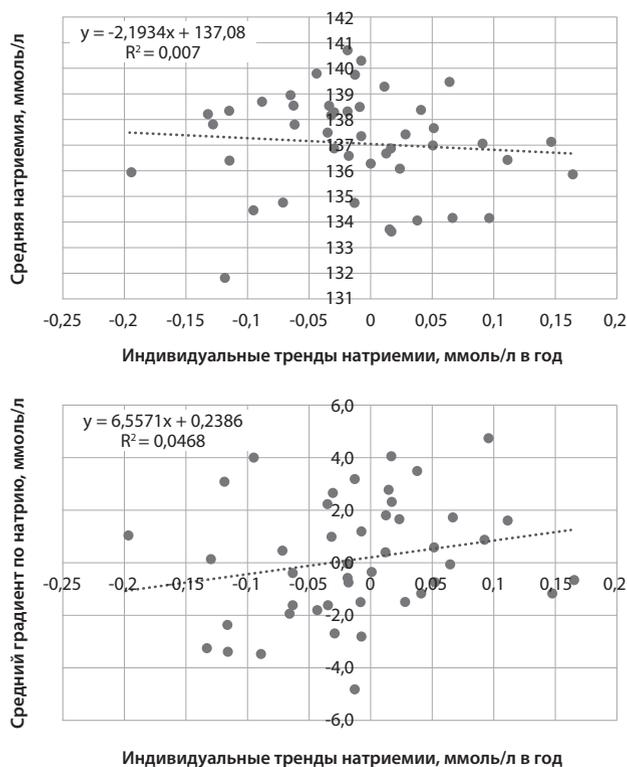


Рис. 3. Индивидуальные тренды натриемии за период наблюдения не были связаны со средним индивидуальным значением уровня натрия в крови и со средним градиентом по натрию между диализирующим раствором и кровью

Fig. 3. The intra-individual trends in serum sodium had no link to mean intra-individual serum sodium and to mean sodium gradient from dialysate to blood

нимальным отклонением ( $\pm 1\%$ ) предсказать средний преддиализный уровень натрия за продолжительный срок – два года. При использовании диапазона по 5 измерений среднее значение натрия крови в любом таком диапазоне с вероятностью более 95% не отклонялась от среднего значения за весь период наблюдения более чем на 1% (Таблица 3). Предсказание общего среднего по 1-2 определениям несет в себе высокие риски, а удлинение интервала оценки

Таблица 3 | Table 3

Отклонения среднего за диапазон уровня натрия в крови от общего среднего за период наблюдения в зависимости от продолжительности диапазона

The deviations of mean serum sodium for different periods from mean serum sodium for whole follow-up

n – число месяцев в диапазоне	общее число диапазонов по n месяцев	число диапазонов с отклонением от общего среднего		доля диапазонов с отклонением от общего среднего $\pm 1\%$
		до $\pm 1\%$	вне $\pm 1\%$	
1	1048	544	504	48,09%
2	957	773	184	19,23%
3	861	787	74	8,59%
4	788	743	45	5,71%
5	725	701	24	3,31%
6	655	637	18	2,75%
7	612	597	15	2,45%
8	588	574	14	2,38%
9	524	513	11	2,10%
10	489	483	6	1,23%

выше 5 месяцев не приводит к значительному дальнейшему снижению риска отклонения от общей средней за период наблюдения.

### Обсуждение

В нашем пилотном ретроспективном наблюдении уровень натрия в крови оставался достаточно стабильным (медиана индивидуальных коэффициентов вариации – 1,4%), а диапазон индивидуальных средних значений натриемии за два года оказался нешироким (132 до 141 ммоль/л), что совпадало с данными одних опубликованных исследований, но контрастировало с другими.

Например, в годичном наблюдении среди 100 гемодиализных пациентов индивидуальные средние уровни натрия варьировали от 122 до 145 ммоль/л (среднее –  $136 \pm 0,8$  ммоль/л), но коэффициент вариации уровня натрия у каждого пациента перед сеансом составил 1,6%, что близко к варибельности метода измерения [52]. При более редком контроле (1 раз в 2-3 месяца) в группе в 147 пациентов средний уровень натрия в крови составил  $136,7 \pm 2,1$  при среднем коэффициенте вариации измерений у одного пациента  $1,39 \pm 0,4\%$  [53].

В то же время, двухгодичное ретроспективное исследование среди 98 пациентов при среднем уровне натрия в крови  $139,1 \pm 3,6$  ммоль/л продемонстрировало существенно больший коэффициент интра-индивидуальной вариации ( $2,0 \pm 0,8\%$ ; диапазон 1-5,6%), причем последний увеличивался со снижением натриемии ( $r=0,63$ ), а также был выше у пациентов с сахарным диабетом. Натриемия была прямо связана с проводимостью диализирующего раствора и обратно – с междиализной прибавкой веса [54].

При оценке результатов исследований следует учитывать, что назначенный и измеренный NaD может существенно отличаться: только 57% измерений различались меньше, чем на 2 ммоль/л [55].

Установление стандартного NaD на любом, в том числе, низком уровне не является оптимальной стратегией. Это подтвердило и недавно опубликованное рандомизированное годичное исследование по сопоставлению результатов проведения диализа при NaD 135 или 140 ммоль/л среди пациентов с преддиализным уровнем NaS выше 135 ммоль/л. Не получено различий по первичной твердой точке – динамике гипертрофии левого желудочка, а уменьшение МДПВ, внеклеточного объема и В-натрийуретического пептида в крови достигнуто ценой учащения интрадиализной гипотонии в 3,6 раза [56].

Оценка стабильности уровня натрия в крови (set-point) открывает возможность рациональной индивидуализации уровня натрия диализирующего раствора, что, в свою очередь, минимизирует градиент натрия, как исключая интрадиализную нагрузку

натрием, так и снижая вероятность интрадиализных осложнений.

К настоящему времени исследования по индивидуализации принесли противоречивые результаты, были в своем большинстве короткими и не оценивали твердые клинические исходы (hard clinical outcomes), что требует продолжения специально спланированных долгосрочных исследований (разработке которого и посвящено наше пилотное исследование).

В раннем небольшом исследовании с 27 пациентами индивидуализация Na D к преддиализному уровню NaS (уменьшенному на 5%) на протяжении 9 сеансов приводила к уменьшению МДПВ ( $\approx$  на 0,6 кг), жажды и частоты эпизодов гипотонии [57].

Ряд исследований использовали постепенное снижение NaD: например, от 140 до 135 ммоль/л по 1 ммоль/л за месяц в небольшом ( $N=32$ ) исследовании из Кореи, в котором получено снижение МДПВ в среднем на 0,39 кг и снижение АД (систолическое  $146 \pm 18$  vs.  $138 \pm 22$  ммHg;  $p=0,012$ , диастолическое  $80 \pm 10$  vs.  $75 \pm 11$  ммHg;  $p=0,008$ ) при отсутствии учащения подобных эффектов [58]. Однако такой подход не дает способа обоснованно индивидуализировать NaD. В других работах ориентиром постепенного снижения NaD служило достижение градиента по Na (например, до -2 ммоль/л, как в исследовании из США от 140 ммоль/л снижение на 2-3 ммоль/л по трем предшествовавшим измерениям NaS [59]; в этой серии наблюдений из 13 случаев исходная натриемия у была от 130 до 141 ммоль/л, а после индивидуализации NaD МДПВ уменьшилась с 3,4% до 2,5% без значимого изменения АД и частоты интрадиализных осложнений).

В другой серии наблюдений ( $N=13$ , по 9 сеансов) попытка увеличить NaD выше стандартного у пациентов с высоким уровнем NaS перед сеансом ожидаемо приводила к увеличению жажды и МДПВ без изменения частоты интрадиализных осложнений [60].

Если снижение МДПВ происходит быстро, то уменьшение АД в большинстве ультракоротких исследований не выявляется, зато стабильно фиксируется при более продолжительном (6 месяцев) снижении NaD со 140 до 137 ммоль/л [61]. Как и в ряде других продолжительных исследований, фиксируется снижение провоспалительной активности и эндотелиальной дисфункции.

Самое крупное (и, насколько нам известно, последнее из опубликованных) исследование по индивидуализации NaD (137 пациентов) оценивало эффект приведения NaD в соответствие со средней величиной (из 4 последних значений) NaS [62]. Снижение МДПВ в ретроспективном исследовании в сравнении с хорошо сопоставленной когортой составило в среднем 0,12 кг, а тенденция к понижению

преддиализных параметров гемодинамики не достигла статистической значимости. Существенным ограничением исследования стало включение в него только пациентов с преддиализной натриемией ниже 137 ммоль/л, поскольку таким был стандартный NaD.

Возможно, перспективой индивидуализации NaD является использование автоматизированных опций ("Na control"), управляющих NaD по изменению натрия в диализирующем растворе при прохождении диализатора в результате диффузионного потока натрия через мембрану, но такие исследования находятся в фазе «proof-of-principle» [63] и требуют специального, отсутствующего в большинстве современных аппаратах оснащения.

Число определений натрия крови для оценки установочной точки (set-point) или назначаемого NaD варьировало в разных исследованиях – от трех [57] – четырех [62] до срока всего исследования и, насколько нам известно, не оценивалось специально ни в одной из опубликованных работ. В нашем исследовании рациональным числом оказалось пять предшествовавших определений. Предсказание общего среднего по 1-2 определениям несет в себе высокие риски ошибки, а удлинение интервала оценки выше 5 месяцев не приводит к значительному дальнейшему снижению риска отклонения от общей средней за период наблюдения.

### Заключение

В ретроспективном наблюдательном исследовании продемонстрирован стабильный преддиализный уровень натрия крови у большинства пациентов за исключением тех, у кого вес перед диализом колеблется более, чем на 5 кг. Эта величина может быть использована для установления уровня натрия в диализирующем растворе. Для её оценки с точностью, сопоставимой с точностью измерения, достаточно иметь пять последовательных определений уровня натрия в крови перед сеансом в рамках рутинного наблюдения за диализным пациентом.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors have no conflict of interest*

### Список литературы

1. Scribner BH, Buri R, Caner JE et al. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1960; 6:114-122.
2. Manera KE, Tong A, Craig JC et al. An international Delphi survey helped develop consensus-based core outcome domains for trials in peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2019;96(3):699-710. doi: 10.1016/j.kint.2019.03.015.
3. Steyaert S, Holvoet E, Nagler E et al. Reporting of "di-

alysis adequacy" as an outcome in randomised trials conducted in adults on haemodialysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0207045. doi: 10.1371/journal.pone.0207045.

4. Vanholder R, Glorieux G, Eloit S. Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? *Kidney Int*. 2015;88(3):460-5. doi: 10.1038/ki.2015.155.

5. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;96(1):37-47. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.017.

6. Румянцев АИИ, Земченков ГА, Сабодаш АБ. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. *Нефрология* 2019; 23 (2): 49-76.

7. Rumyantsev AS, Zemchenkov GA, Sabodash AB. To the question about the prospective for the updates of clinical guidelines for hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(2):49-76. (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76

8. Fhythe JE, Bansal N. The relationship of volume overload and its control to hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial*. 2019;32(6):500-506. doi: 10.1111/sdi.12838.

9. Marshall MR, Chan CT. The Evolution of Home HD – Meeting Modern Patient Needs. *Contrib Nephrol*. 2017;189:36-45. doi: 10.1159/000450820

10. Dasgupta I, Thomas GN, Clarke J et al. Associations between Hemodialysis Facility Practices to Manage Fluid Volume and Intradialytic Hypotension and Patient Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(3):385-393. doi: 10.2215/CJN.08240718.

11. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Why does the choice of dialysate sodium concentration remain controversial? *Hemodial Int*. 2018;22(4):435-444. doi: 10.1111/hdi.12645.

12. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, CRIC Study Investigators. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: the chronic renal insufficiency cohort study. *Hypertension*. 2015;65(1):93-100. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04334.

13. Weiner DE, Brunelli SM, Hunt A et al. Improving clinical outcomes among hemodialysis patients: a proposal for a "volume first" approach from the chief medical officers of US dialysis providers. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:685-695. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.003

14. Hecking M, Moissl U, Genser B et al. Greater fluid overload and lower interdialytic weight gain are independently associated with mortality in a large international hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1832-1842. doi: 10.1093/ndt/gfy083.

15. Zoccali C, Moissl U, Chazot C et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2491-2497. doi: 10.1681/ASN.2016121341.

16. Kotanko P, Garg AX, Depner T et al. Effects of frequent hemodialysis on blood pressure: results from the randomized frequent hemodialysis network trials. *Hemodial Int*. 2015;19(3):386-401. doi: 10.1111/hdi.12255.

17. Земченков АФО, Герасимчук РП. Результаты перевода пациентов на четырехразовый гемодиализ. *Нефрология и диализ*. 2019. 21(1): 32-39.

Zemchenkov A, Gerasimchuk RP. The results of transfer to four times a week hemodialysis mode. *Nephrology and Dialysis*. 2019; 21(1): 32-39. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-32-39

17. Banshodani M, Kawanishi H, Morisibi M et al. Impact of hybrid therapy comprising peritoneal dialysis and hemodialysis on acute cardiovascular events. *Blood Purif*. 2019;47(4):330-336. doi: 10.1159/000495357.

18. Flythe JE, Kshirsagar AV, Falk RJ, Brunelli SM. Associations of Posthemodialysis Weights above and below Target Weight with All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(5):808-16. doi: 10.2215/CJN.10201014.

19. Tangvoraphonkechai K, Davenport A. Extracellular water excess and increased self-reported fatigue in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2018;22(2):152-159. doi: 10.1111/1744-9987.12648.

20. Hussein WF, Arramreddy R, Sun SJ et al. Higher ultrafiltration rate is associated with longer dialysis recovery time in patients undergoing conventional hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2017;46:3-10. doi:10.1159/000476076

21. Cabrera C, Brunelli SM, Rosenbaum D et al. A retrospective, longitudinal study estimating the association between interdialytic weight gain and cardiovascular events and death in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2015;16:113. doi: 10.1186/s12882-015-0110-9.

22. Colson A, Brinkley A, Braconnier P et al. Impact of salt reduction in meals consumed during hemodialysis sessions on interdialytic weight gain and hemodynamic stability. *Hemodial Int*. 2018;22(4):501-506. doi: 10.1111/hdi.12655

23. Lambert K, Mullan J, Mansfield K. An integrative review of the methodology and findings regarding dietary adherence in end stage kidney disease. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):318. doi: 10.1186/s12882-017-0734-z.

24. Santos SF, Peixoto AJ, Perazella MA. How should we manage adverse intradialytic blood pressure changes? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012;19:158-165. doi: 10.1053/j.ackd.2012.03.003.

25. Agarwal R. How can we prevent intradialytic hypotension? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21:593-599.

26. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clinical J Am Soc Nephrol*. 2009;4:914-920. DOI: 10.2215/CJN.03900808

27. Hecking M, Karaboyas A, Antlanger M et al. Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: consensus opinion. *Am J Nephrol*. 2013;38:78-90. doi:10.1159/000353104

28. Flythe JE, Kimmel SE, Brunelli SM. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int*. 2011;79(2):250-7. doi: 10.1038/ki.2010.383.

29. Assimon MM, Wenger JB, Wang L, Flythe JE. Ultrafiltration Rate and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(6):911-922. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.06.020.

30. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):19-26. doi: 10.2215/CJN.03170707.

31. MacEwen C, Sutherland S, Daly J et al. Relationship

between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2511-2520. doi: 10.1681/ASN.2016060704.

32. Seong EY, Zheng Y, Winkelmayer WC et al. The relationship between intradialytic hypotension and hospitalized mesenteric ischemia: a case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1517-1525.

33. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):133-41. doi: 10.2215/CJN.04610510.

34. Chang TI, Paik J, Greene T et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1526-33. doi: 10.1681/ASN.2010101119.

35. Beaubien-Souligny W, Kontar L, Blum D et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Tool-Assisted Target Weight Adjustments in Chronic Dialysis Patients. *Kidney Int Rep*. 2019;4(10):1426-1434. doi: 10.1016/j.ekir.2019.07.003.

36. Reddan DN, Szczech LA, Hasselblad V et al. Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: a randomized trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2162-2169. DOI: 10.1681/ASN.2004121053

37. Hara T, Kimachi M, Ikenoue T et al. Intra-Dialytic Hemoglobin Changes and Cardiovascular Events: A Cohort Study on Dialysis Outcomes and Practice Patterns in Japan. *Am J Nephrol*. 2019;50(4):272-280. doi: 10.1159/000502633.

38. Nishiwaki H, Hasegawa T, Koima F et al. The association of the difference in hemoglobin levels before and after hemodialysis with the risk of 1-year mortality in patients undergoing hemodialysis. Results from a nationwide cohort study of the Japanese Renal Data Registry. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210533. doi:10.1371/journal.pone.0210533

39. Loutradis C, Sarafidis PA, Ekart R et al. The effect of dry-weight reduction guided by lung ultrasound on ambulatory blood pressure in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2019;95(6):1505-1513. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.018.

40. Вишнеvский КА, Герасимчук РП, Земченков АЮ. Коррекция «сухого веса» у больных, получающих лечение программным гемодиализом по результатам векторного анализа биоимпеданса. *Нефрология*. 2014; 18(2):61-71.

Vishnevskii KA, Gerasimchuk RP, Zemchenkov AYU. «Dry weight» correction in hemodialysis patients based on the results of bioimpedance vector analysis. *Nephrology (in Russ)*. 2014; 18(2):61-71.

41. Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. On-line conductivity monitoring: validation and usefulness in a clinical trial of reduced dialysate conductivity. *ASAIO J*. 2005; 51(1):70-6.

42. Manlucu J, Gallo K, Heidenheim PA, Lindsay RM. Lowering postdialysis plasma sodium (conductivity) to increase sodium removal in volume-expanded hemodialysis patients: a pilot study using a biofeedback software system. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):69-76. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.037.

43. Akjol A, Akdag S, Asker M et al. Effects of lowered dialysate sodium on left ventricle function and brain natriuretic peptide in maintenance of hemodialysis patients. *Hum Exp Toxicol*. 2016;36:128-134. doi: 10.1177/0960327116639362.

44. Liu J, Sun F, Ma LJ, Shen Y, Mei X, Zhou YL. Increasing dialysis sodium removal on arterial stiffness and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2016;26:38-44. doi: 10.1053/j.jrn.2015.08.005.
45. Gumrukcuoglu HA, Ari E, Akçol A, et al. Effects of lowering dialysate sodium on carotid artery atherosclerosis and endothelial dysfunction in maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:1833-1839. doi: 10.1007/s11255-011-0117-5.
46. Aybal Kutlugun A, Erdem Y, Okutucu S et al. Effects of lowering dialysate sodium on flow-mediated dilatation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26:3678-3682. doi: 10.1093/ndt/gfr092.
47. Tugman MJ, Narendra JH, Li Q et al. Ultrafiltration-profiled hemodialysis to reduce dialysis-related cardiovascular stress: Study protocol for a randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019;15:100415. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100415.
48. Dunlop JL, Vandal AC, Marshall MR. Low dialysate sodium levels for chronic haemodialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;1(1):CD011204. Published 2019 Jan 16. doi:10.1002/14651858.CD011204.pub2
49. Сабодаш АБ, Салихова КА, Земченков ГА и соавт. Динамика артериальной гипертензии и выживаемость у пациентов на гемодиализе. *Нефрология и диализ.* 2016; 18(4):416-430.
- Sabodash AB, Salikhova KA, Zemchenkov GA et al. Arterial hypertension dynamics and survival in hemodialysis patients. *Nephrology and Dialysis (in Russ).* 2016; 18(4): 416-430.
50. Dekker M, Konings C, Canaud B et al. Pre-dialysis fluid status, pre-dialysis systolic blood pressure and outcome in prevalent haemodialysis patients: results of an international cohort study on behalf of the MONDO initiative. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(11):2027-2034. doi: 10.1093/ndt/gfy095.
51. Zwiech R, Bruzda-Zwiech A. The dual blockade of the renin-angiotensin system in hemodialysis patients requires decreased dialysate sodium concentration. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(5):1365-72. doi: 10.1007/s11255-012-0320-z.
52. Peixoto A, Gorda M, Parikh C, Santos S. Long-term stability of serum sodium in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2010;29(3):264-7. doi: 10.1159/000274460.
53. Basile C, Libutti P, Lisi P et al. Sodium setpoint and gradient in bicarbonate hemodialysis. *J Nephrol* 2012;26 (6), 1136-42. doi: 10.5301/jn.5000236
54. Albalade Ramón M, de Sequera Ortiz P, Pérez-García R et al. Sodium set-point in haemodialysis: is it what we see clinically? *Nefrologia.* 2013;33(6):808-815. doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Sep.12117
55. Gul A, Miskulin DC, Paine SS et al. Comparison of Prescribed and Measured Dialysate Sodium: A Quality Improvement Project. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3):439-445. doi:10.1053/j.ajkd.2015.11.004
56. Marshall MR, Vandal AC, de Zoysa JR et al. Effect of Low-Sodium versus Conventional Sodium Dialysate on Left Ventricular Mass in Home and Self-Care Satellite Facility Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *J Am Soc Nephrol.* 2020;ASN.2019090877. doi:10.1681/ASN.2019090877
57. de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV et al. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66(3):1232-8. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00876.x
58. Kim DY, Kim B, Moon KH et al. Effect of gradually lowering dialysate sodium concentration on the interdialytic weight gain, blood pressure, and extracellular water in anuric hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2014;36(1):23-27. doi:10.3109/0886022X.2013.830360
59. Arramreddy R, Sun SJ, Munoz Mendoza J et al. Individualized reduction in dialysate sodium in conventional in-center hemodialysis. *Hemodial Int.* 2012;16(4):473-480. doi:10.1111/j.1542-4758.2012.00701.x
60. Jung ES, Lee J, Lee JW et al. Increasing the dialysate sodium concentration based on serum sodium concentrations exacerbates weight gain and thirst in hemodialysis patients. *Tohoku J Exp Med.* 2013;230(2):117-121. doi:10.1620/tjem.230.117
61. Macunluoglu B, Gumrukcuoglu HA, Atakan A et al. Lowering dialysate sodium improves systemic oxidative stress in maintenance hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(10):1699-1704. doi:10.1007/s11255-016-1367-z
62. Raimann JG, Ficociello LH, Usuyat LA et al. Effects of dialysate to serum sodium (Na<sup>+</sup>) alignment in chronic hemodialysis (HD) patients: retrospective cohort study from a quality improvement project. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):75. doi:10.1186/s12882-018-0870-0
63. Ságová M, Wójke R, Maierhofer A et al. Automated individualization of dialysate sodium concentration reduces intradialytic plasma sodium changes in hemodialysis. *Artif Organs.* 2019;43(10):1002-1013. doi:10.1111/aor.13463

Дата получения статьи: 19.04.2020

Дата принятия к печати: 27.06.2020

Submitted: 19.04.2020

Accepted: 27.06.2020

DOI:

# Хорошо ли мы лечим дефицит железа при анемии ХБП у пациентов на гемодиализе? Связь между ферритином сыворотки и 1-годовой выживаемостью

Л.И. Аниконова<sup>1</sup>, В.Ю. Ряснянский<sup>1</sup>, Г.Д. Шостка<sup>1</sup>, К.А. Вишнеvский<sup>2</sup>, Р.П. Герасимчук<sup>3</sup>, К.Г. Старосельский<sup>4</sup>, А.Р. Габдрахимова<sup>4</sup>, Г.Ю. Тимоховская<sup>5</sup>, А.Н. Исачкина<sup>1</sup>, П.Н. Кислый<sup>6</sup>, В.П. Дору-Товт<sup>7</sup>, И.В. Жданова<sup>8</sup>, И.В. Пермяков<sup>1</sup>, А.Г. Шостка<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

<sup>2</sup> Городская больница № 15, 198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4

<sup>3</sup> Городская Мариинская больница, 191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

<sup>4</sup> Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс №2, 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2

<sup>5</sup> Городская клиническая больница №31, 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

<sup>6</sup> СПбГУ Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 190103, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Фонтанки, 154

<sup>7</sup> НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3

<sup>8</sup> Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, 197345, Россия, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54

## How well do we treat iron deficiency in hemodialysis patients with CKD-anemia? Association between serum ferritin and 1-year patient survival

L.I. Anikonova<sup>1</sup>, V.Y. Ryasnyanskiy<sup>1</sup>, G.D. Shostka<sup>1</sup>, K.A. Vishnevskii<sup>2</sup>, R.P. Gerasimchuk<sup>3</sup>, K.G. Staroselsky<sup>4</sup>, A.R. Gabdrakhimova<sup>4</sup>, G.Y. Timokhovskaya<sup>5</sup>, A.N. Isachkina<sup>1</sup>, P.N. Kisly<sup>6</sup>, V.P. Doru-Tovt<sup>7</sup>, I.V. Zhdanova<sup>8</sup>, I.V. Permyakov<sup>1</sup>, A.G. Shostka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevsky ave, Saint-Petersburg, 195067, Russia

<sup>2</sup> City Hospital № 15, 4 Avangardnaya str., 198205, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> City Mariinsky Hospital, 56 Liteyny ave, 191014, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> B. Braun Avitum Rusland SB №2, 2 Kostyushko str., 196247, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> City Clinical Hospital № 31, 3 Dinamo ave, 197110, Saint-Petersburg, Russia

<sup>6</sup> N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, 154 Fontanka river embankment, 190103, Saint-Petersburg, Russia

<sup>7</sup> I.I. Dzhanelidze Institute of Emergency Medicine, 3 Budapeshtskaya str., 192242, Saint-Petersburg, Russia

<sup>8</sup> A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 54 Optikov str., 19734, Saint-Petersburg, Russia

**Ключевые слова:** анемия, гемодиализ, железо, целевые уровни ферритина, выживаемость

Адрес для переписки: Людмила Ивановна Аниконова  
e-mail: anikonovaspb@mail.ru

Corresponding author: Dr. Lyudmila Anikonova  
e-mail: anikonovaspb@mail.ru

## Резюме

**Актуальность:** до сих пор отсутствует единое представление о том, какая стратегия использования внутривенных препаратов железа для больных ХБП 5Д является оптимальной, то есть, когда соблюдается баланс между пользой (достижение целевого гемоглобина) и безопасностью, и какова роль ферритина сыворотки в принятии решения по использованию железа.

**Цель:** оценить показатели гомеостаза железа у пациентов гемодиализной популяции Санкт-Петербурга в период 01.01.2017-01.01.2018 гг. Исследовать влияние высокого уровня ферритина и других факторов на 1-годичную выживаемость пациентов. Сравнить результаты исследования гомеостаза железа за 2017 г. с аналогичными показателями в диализной популяции за 2004 г.

**Материалы и методы:** проведено ретроспективное когортное исследование, включившее 843 пациента, получавших ГД в 9 центрах ЗПТ с применением однофакторного дисперсионного анализа, критериев корреляции Пирсона, Спирмена. Связь высокого ферритина и других факторов с выживаемостью оценивали методом Каплан-Мейера. Для сравнения ряда показателей гомеостаза железа у гемодиализных пациентов в 2017 г. и 2004 г. использовали материалы когортного исследования, опубликованные нами в 2005 г.

**Результаты:** медиана ферритина составила 351 [166; 634] мкг/л, медиана годовой дозы железа – 1300 мг/год [400; 2400]. В целевом диапазоне ферритина 200-500 мкг/л находились 34% больных, 16% имели ферритин >800. Однако в отдельных центрах доля больных с ферритином >800 мкг/л достигала 38%, >1200 – колебалась от 0 до 20,2%. Уровни ферритина не коррелировали с уровнем Hb. Выживаемость имела тенденцию к снижению при ферритине >800 мкг/л ( $p=0,063$ , критерий Уилкоксона-Бреслоу), была ниже при Hb <100 г/л, чем >100 ( $p<0,001$ ), при СРБ  $\geq 10$  мг/л, чем  $\leq 4$  ( $p<0,05$ ), при альбумине  $\leq 37$  г/л, чем >43 ( $p=0,001$ ). В 2017 г. показатели ферритина были достоверно выше ( $p=0,2$ ), используемые дозы внутривенного железа, ЭСА были выше ( $p<0,001$  для обоих показателей). Медиана Hb в 2017 г. составила 110 [105; 115] г/л, в сравнении с 95 [86; 106;  $p<0,001$ ] в 2004.

**Выводы:** показатели метаболизма железа у пациентов, получающих ГД в центрах ЗПТ Санкт-Петербурга, в целом демонстрируют взвешенный подход в использовании внутривенных препаратов железа. Использование агрессивной тактики применения железа, нацеленной на уровни ферритина >800 мкг/л, желательно избегать. Выявлена тенденция снижения 1-годичной выживаемости у пациентов при ферритине >800 мкг/л, зависимость выживаемости от уровня Hb, С-реактивного белка, альбумина сыворотки крови. Сравнение показателей гомеостаза железа в 2017 и 2004 гг. показало умеренное нарастание ферритина, увеличение доз внутривенного железа и ЭСА, большую долю пациентов с целевыми показателями гемоглобина.

## Abstract

**Relevance:** there is no consensus on which strategy of using intravenous iron for patients with CKD 5D is optimal in terms of the balance of benefit (achieving the target hemoglobin) and safety, and what is the role of serum ferritin in making decision to use iron.

**Aim:** to assess the iron homeostasis in patients of the hemodialysis (HD) population of Saint Petersburg in the period 01.01.2017-01.01.2018; to investigate the association between high ferritin level and 1-year survival; to estimate changes in iron metabolism in 2017 vs. 2004.

**Methods:** we studied the characteristics of 843 patients who received HD in 9 renal replacement therapy centers (RRT). The association of high ferritin and survival was evaluated using the Kaplan-Meier method. To compare the markers of the iron homeostasis in the HD patients in year 2017 versus 2004, we used our data published in 2005.

**Results:** median ferritin was 351 [166; 634]  $\mu\text{g/l}$ , median annual iron dose was 1300 mg/year [400; 2400]; 34% of patients were in the target ferritin range 200-500  $\mu\text{g/l}$ ; 16% had ferritin >800. However, in some centers, the proportion of patients with ferritin >800  $\mu\text{g/l}$  reached 38%, and those with >1200 ranged from 0 to 20.2%. Ferritin level did correlate with the Hb concentration. The survival rate tended to decrease with ferritin >800  $\mu\text{g/l}$  ( $p=0.063$ , Wilcoxon-Breslow criterion), was lower for Hb <100 g/l vs. >100 ( $p<0.001$ ), for CRP  $\geq 10$  mg/l vs.  $\leq 4$  ( $p<0.05$ ), for albumin  $\leq 37$  g/l vs. >43 ( $p=0.001$ ). In 2017, ferritin level increased slightly compared to 2004 ( $p=0.2$ ). The median Hb was 110 [105; 115] g/l in 2017, compared to 95 [86; 106;  $p<0.001$ ] in 2004.

**Conclusions:** markers of the iron homeostasis in patients receiving HD in the RRT centers of St. Petersburg generally demonstrate a balanced approach to the use of intravenous iron. Aggressive tactics, aimed at ferritin levels >800  $\mu\text{g/l}$ , should be avoided. There is a tendency of decreased survival rate for patients with ferritin >800  $\mu\text{g/l}$ , and the dependence of survival rate on the level of Hb, C-reactive protein, and albumin. Comparison of the iron homeostasis markers in 2017 and 2004 showed a slight increase in ferritin level, higher proportion of patients reaching the target hemoglobin levels.

**Key words:** anemia, hemodialysis, iron, target ferritin levels, survival rate

## Введение

Анемия и нарушение гомеостаза железа широко распространено у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и связано со значительными неблагоприятными последствиями [1]. Добавление железа для лечения анемии этих пациентов является эффективной и обоснованной терапией [2-4]. Пациенты с ХБП на гемодиализе (ХБП 5Д) имеют потери железа, в 4-8 раз превышающие потери у здоровых лиц, что вызвано увеличением гастроинтестинальных кровопотерь, потерями крови во время процедур гемодиализа (ГД), лабораторных заборов, меньшего поступления железа с пищей. Для возмещения потерь диализным пациентам требуется введение 0,5-3,5 г железа в год [3, 5-7]. Лечение препаратами железа позволяет повысить гемоглобин (Hb) до целевых значений без использования эритропоэстимулирующих агентов (ЭСА) или уменьшить дозы ЭСА, поскольку дефицит железа является одной из основных причин резистентности к терапии ЭСА у пациентов с почечной анемией [2, 3]. Внутривенный путь введения железа является предпочтительным, если не единственно эффективным, почти для всех пациентов с ХБП 5Д, и уже около 20 лет вместе с ЭСА считается стандартом лечения анемии этих больных [8-10].

Проблема обозначилась, когда после признания, что ЭСА при дозировании для нормализации Hb может привести к ряду неблагоприятных клинических исходов, таких как инсульт, венозные тромбозы, тромбоз сосудистого доступа, резко увеличилась частота использования железа взамен ЭСА – с целью избежать токсических эффектов последних, снизив одновременно затраты на дорогостоящие препараты эритропоэтина [11-12]. Увеличение использования внутривенного железа привело к росту уровней ферритина сыворотки, достигая среднего значения ~850 мкг/л у американских пациентов и от 400 до 600 мкг/л в Европе в 2016 г. [12, 13]. Однако внутривенное введение препаратов железа не является физиологичным, его безопасность при внутривенном введении не доказана окончательно, и в силу своих уникальных окислительно-восстановительных способностей может остро или хронически повреждать биологические системы, последствиями чего могут быть инфекции, сердечно-сосудистые осложнения, поражения других органов (печени, нервной системы и др.) [3, 14]. Чтобы минимизировать потенциальную опасность внутривенного применения препаратов железа, важно соблюдать баланс пользы и риска [15].

Ферритин сыворотки крови и TSAT служат основными маркерами метаболизма железа, но не всегда надежны для принятия клинических решений. Ферритин сыворотки отражает общие запасы железа (но производится преимущественно макрофагами РЭС), а также является реагентом острой фазы, и его уровни повышаются при заболеваниях

печени, метаболическом синдроме, воспалении, инфекции [2, 16]. В общей популяции значения ферритина менее 12-30 мкг/л означают абсолютный дефицит, более 100 мкг/л – насыщение, более 200-300 мкг/л – перегрузку железом. При ХБП воспаление и повышенные уровни гепсидина приводят к перераспределению железа между пулами с удержанием его в макрофагах, являющихся основным источником поступления железа для эритропоэза, что проявляется более высокими уровнями ферритина сыворотки, независимо от общих запасов железа в организме, и снижением доступности железа для эритропоэза (функциональный дефицит). В этой связи, чтобы обеспечить достаточное поступление железа для эритропоэза для пациентов с ХБП приняты более высокие пороговые уровни ферритина (100-200 и 500 мкг/л) и TSAT ( $\geq 20$  и 40%) [2, 3, 8-10]. Однако функциональный дефицит может варьировать в диапазоне ферритина 100-1200 мкг/л, а поскольку алгоритмов для коррекции ферритина в присутствии маркеров воспаления не существует, это служит оправданием для ряда клиницистов продолжения терапии железом при высоких значениях ферритина. Исследование DRIVE, опубликованное в 2007 г., показало, что терапия внутривенным железом у пациентов с уровнем сывороточного ферритина 500-1200 мкг/л и низким TSAT позволяет преодолеть функциональный дефицит, повысить уровень Hb и снизить потребность в ЭСА [17].

Согласно современным руководствам по лечению анемии при ХБП, не рекомендовано намеренно превышать уровень сывороточного ферритина  $> 500$  мкг/л и TSAT  $> 30\%$ , однако данная рекомендация не имеет степени достоверности [8-10]. В комментариях KDIGO-2012 отмечено, что недостаточно научных и клинических аргументов, чтобы убедительно обозначить верхний предел уровня ферритина, после которого риск осложнений терапии превышает пользу, и уровень в 500 мкг/л основан в большей степени на понимании потенциальной токсичности железа и риске его избыточного накопления в печени [2, 3, 18].

Использование внутривенных препаратов железа у пациентов с ХБП 5Д при высоких показателях ферритина ( $\geq 500-800$  мкг/л) с целью повышения Hb или снижения дозы ЭСА является одной из самых спорных тем в нефрологическом сообществе. Существует обоснованное опасение, что продолжение терапии внутривенными препаратами железа при высоких концентрациях ферритина, хотя и может привести к сиюминутной пользе от повышения Hb или снижения доз ЭСА, сопровождается дальнейшим накоплением железа в макрофагах РЭС, и безопасность хронически высокого уровня ферритина, отражающего избыток железа в организме, неизвестна [14, 15, 18, 19].

Три продленных исследования в больших когортах больных с ХБП 5Д, проведенные в период

роста потребления внутривенного железа, продемонстрировали, что высокие дозы железа ( $\geq 300$  или  $\geq 400$  мг/мес) или высокие уровни сывороточного ферритина и TSAT (ферритин  $>1500$  мкг/л или TSAT  $>50\%$ ) связаны с увеличением риска смерти [20-22]. Кроме того, результаты исследований с МРТ печени у диализных больных выявили высокую частоту повышенного содержания в ней железа, что привело к появлению ряда статей о риске развития ятрогенного гемосидероза у этой категории пациентов [23, 24].

В 2014 г. руководство KDIGO организовала конференцию по спорным вопросам, касающимся проблем безопасности использования внутривенного железа [3]. Основными темами обсуждения были перегрузка железом, воспаление и окислительный стресс, риск инфекции и реакции гиперчувствительности. После критического изучения доказательной базы было опубликовано консенсусное заявление экспертов. В частности, эксперты признали долгосрочные риски перегрузки железом у пациентов на ГД, однако не нашли достаточных доказательств влияния внутривенного железа на тяжелые клинические исходы для рассмотрения новых рекомендаций. Были определены приоритеты для будущих исследований, в т.ч. РКИ для оценки безопасности лечения железом при уровне ферритина  $>500$  мкг/л. В этот период неопределенности появилось множество рекомендаций, протоколов по лечению анемии, отличных по показаниям к началу терапии железом, верхних пределов ферритина и TSAT [12, 25, 26].

После выпуска международного руководства по анемии KDIGO 2012 и согласительной конференции KDIGO 2014 появились данные новых фундаментальных, эпидемиологических исследований и РКИ, которые требуют пересмотра ряда рекомендаций. В декабре 2019 г. (Барселона) руководство KDIGO вновь собрало международную группу клинических и научных экспертов разных специальностей (нефрология, кардиология, педиатрия, фармакология, гематология и т.д.), чтобы обсудить ключевые вопросы, имеющие отношение к оптимальному ведению анемии при ХБП, с особым акцентом на железо [27].

На фоне современных проблем и тенденций в лечении дефицита железа анемии ХБП мы оценили показатели обмена железа у пациентов ХБП 5Д, получающих ГД в центрах ЗПТ Санкт-Петербурга, сравнив их с показателями 2004 г., а также провели анализ связи высокого уровня ферритина сыворотки с 1-годичной выживаемостью пациентов.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с ХБП 5Д старше 18 лет, получавших ГД в 9 центрах ЗПТ Санкт-Петербурга. Условием включения в исследование было про-

должительность ГД не менее 3 месяцев, отсутствие гемотрансфузий. Из электронных историй болезней собрана информация за период 01.01.2017-01.01.2018 гг., касающаяся демографических данных, клинических и лабораторных показателей, характеризующих коррекцию анемии, обмен железа, воспаление, фосфорно-кальциевый обмен, нутритивный статус, эффективность ГД, еженедельные дозы ЭСА и годовые дозы препаратов железа для внутривенного введения. Из 914 пациентов отвечали условиям исследования 843 человека, что составило  $\frac{1}{2}$  от диализной популяции Санкт-Петербурга на тот период (1691 чел.). Исследовалась связь между исходным уровнем ферритина и 1-летней выживаемостью, оценивали вклад других факторов в выживаемость и достижение целевого гемоглобина (Hb). Прогнозируя нелинейную связь со смертностью, сывороточный ферритин был разбит на категории: уровень ферритина  $\leq 800$  мкг/л и  $>800$ .

Для сравнения полученных показателей обмена железа за 2017 г. в городской популяции гемодиализных пациентов с аналогичными показателями за 2004 г. использованы материалы, опубликованные нами в 2005 г. [28].

**Статистический анализ:** статистический анализ проводился с использованием пакета SPSS. Переменные описывались средней величиной и стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ) или медианой и первой, третьей квантилями [Me (q1; q3)]. Для выявления различий между группами использовался однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки связи переменных в случае нормального распределения применялся критерий корреляции Пирсона (R), при ненормальном распределении использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена (P). Для определения влияния уровня ферритина и других факторов на 1-годичную выживаемость использовали метод Каплан-Мейера, для чего продолжали наблюдение от первого определения показателя до смерти, перевода в другой центр, трансплантации почки или до конца исследования. Достоверность различия кривых выживаемости оценивали с использованием логарифмического рангового критерия Кокса-Мантела, обобщенных критериев – Уилкоксона-Бреслоу и Тарона.

### Результаты

Из 843 человек, мужчин было 54,8% (462 чел.), женщин – 45,2% (381). Средний возраст  $58,4 \pm 13,9$  лет. Средняя длительность лечения ГД составила  $6,3 \pm 5,8$  лет. Основными причинами ХБП 5Д были следующие: гломерулонефриты в 34% случаев, интерстициальные нефриты – 16%, диабетическая нефропатия – 14%, гипертонический нефросклероз – 12%, поликистоз – 11%, врожденные аномалии развития мочевой системы – 3%, вторичные гломерулонефриты/васкулиты – 2%, прочее – 8%.

Таблица 1 | Table 1

## Основные клинико-лабораторные показатели пациентов с ХБП С5(Д), получавших гемодиализ в диализных центрах Санкт-Петербурга в 2017 г. в сравнении с 2004 г.

Main clinical and laboratory data of patients with CKD 5D who received hemodialysis in dialysis centers in Saint Petersburg in 2017 compared to 2004

Показатель	Все центры	
	2017 г. (n=843)	2004 г. (n=669)
Возраст, годы	58,4 ± 13,9	50,5 ± 12,2
Длительность диализа, лет	6,3 ± 5,8	3,3 ± 2,4
Нб, г/л, Ме [q1; q3]	110 [105; 115]	95 [86; 106]
Нб, г/л, М±δ	109 ± 11	96 ± 16***
Доля пациентов с Нб в диапазоне 100-120 г/л, %	72	n/a
Ферритин сыворотки, мкг/л, Ме [q1; q3]	351 [166; 634]	276 [133; 666]
Ферритин сыворотки, мкг/л, М±δ	475±471	436 ± 419
TSAT, %, Ме [q1; q3]	32,9 [22,3; 39,7]	30,3 [20,6; 37,9]
Доля пациентов, получавших ЭСА, %	83,1	74,0
Еженедельные дозы ЭСА, МЕ/нед, Ме [q1; q3]	4250 [2083; 6400]	3750 [1838; 5681]
Еженедельные дозы ЭСА, МЕ/нед, М±δ	4361 ± 3610	3804 ± 1951***
Доля пациентов, получавших железо, %	78,4	60 <sup>#</sup>
Годовые дозы железа, мг/год, Ме [q1; q3]	1300 [400; 2400]	861 [187; 1584]
Годовые дозы железа, мг/год, М±δ	1707 ± 1869	1104 ± 1002*** <sup>#</sup>
С-реактивный белок, мг/л, Ме [q1; q3]	6,1 [3,0; 13,2]	нет данных
Альбумин сыворотки, г/л, Ме [q1; q3]	40 [37; 42]	Что тут?

\* – значение  $p < 0,05$ ; \*\* – значение  $p < 0,01$ ; \*\*\* – значение  $p < 0,001$ ;<sup>#</sup> – не опубликованные ранее показатели

В центре внимания были ежемес- сячные показатели Нб, насыщение трансферрина (TSAT), ежеквар- тальные показатели ферритина, С-реактивного белка (СРБ), аль- бумина, паратиреоидного гормона (ПТГ), ежемесячные дозы дозы ЭСА, внутривенных препаратов железа, которые оценивались от- дельно по центрам (нумерация цен- тров условная) и суммарно по всей популяции. Среднегодовые кли- нико-лабораторные показатели, ха- рактеризующие описываемую по- пуляцию пациентов, в сравнении с 2004 г., представлены в таблице 1.

Медиана всех показателей ге- моглобина в 9 центрах составила 110 [105; 115] г/л, целевому диапа- зону Нб 100-120 г/л соответство- вало 72% пациентов, Нб < 100 г/л отмечен у 14%, Нб > 120 г/л – также у 14% больных (5% из которых получали ЭСА). Медианы значе- ний Нб по центрам колебались от 105 [94; 112] г/л до 116 [110; 123] г/л, максимальная разница медиан составила 10%. Средние значения Нб из разных центров находились в диапазоне 105 ± 19 и 119 ± 16 г/л ( $p = 0,135$ ). Распределение пациентов в зависимости от уровней гемоглобина по центрам представлено на рисунке 1. Препараты эритропоэти- нов (ЭПО) периодически или постоянно получали 83,1%. Медиана еженедельной дозы ЭПО по всем больным составила 4250 [2083; 6400]. Средние еже- недельные дозы ЭПО колебались между центрами от 3861 ± 3794 МЕ/нед до 5809 ± 1893 МЕ/нед ( $p = 0,022$ ).

Медиана уровней ферритина среди всех паци- ентов составила 351 [166; 634] мкг/л, с колебаниями медианы по центрам от 243 [125; 432] до 683 [272;

1088] мкг/л (максимальные различия между цен- трами составили 183%). Средние значения ферри- тина по центрам колебались от 700 ± 506 до 298 ± 243 ( $p < 0,001$ ). Препараты внутривенного железа полу- чали 78,4% пациентов. Медиана годовой дозы доза внутривенного железа составила 1300 [400; 2400] мг/год, с разбросом медиан по центрам от 600 [200; 1200] до 2404 [400; 4000] мг/год (разница медиан 300%). Средние годовые дозы колебались от 600 ± 849 до 2406 ± 1880 г/год ( $p < 0,001$ ).

На рисунке 2 представлено распределение пациентов в зависимости от уровней ферритина сыворотки. Среди пациентов всех центров в целе- вом диапазоне 200-500 мкг/л находились 34% боль-

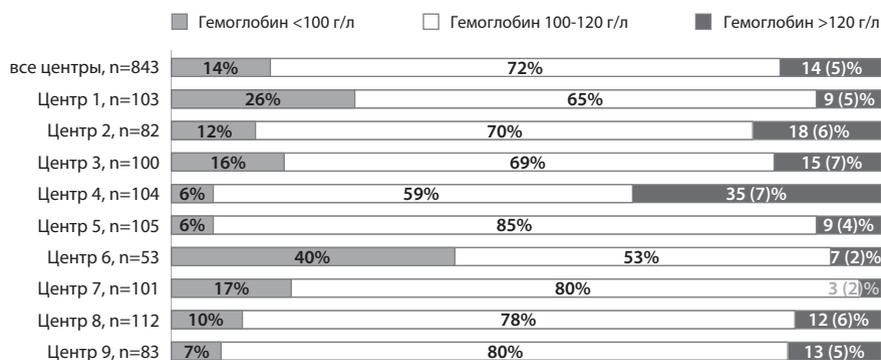


Рис. 1. Распределение пациентов в центрах ЗПТ (номера центров условные) в зависимости от уровня гемоглобина (в целевом диапазоне, ниже или выше целевого диапазона). Для пациентов с гемоглобином выше 120 г/л в скобках указан процент пациентов, получавших ЭСА

Fig. 1. Distribution of patients in RRT centers (center numbers are arbitrary) depending on the level of hemoglobin (in the target range, below or above the target range). For patients with hemoglobin above 120 g/l, the percentage of patients receiving ESA is shown in parentheses



Рис. 2. Распределение пациентов (%) в диализных центрах (номера центров условные) в зависимости от уровня ферритина сыворотки (в целевом диапазоне, ниже или выше целевого диапазона)

Fig. 2. Distribution of patients (%) in dialysis centers (center numbers are arbitrary) depending on the level of serum ferritin (in the target range, below or above the target range)

ных, 30% имели ферритин <200, 20% – в диапазоне 501-800, 9,4% имели ферритин 801-1200, 6,6% больных >1200. Однако в отдельных центрах доля больных с ферритином 800 мкг/л достигала 38% (рис. 3), включая 20,2% с ферритином >1200 мкг/л. Доля пациентов с ферритином >1200 мкг/л колебалась между центрами от 0 до 20,2% (не показано на ри-

сунке). Медиана TSAT по всем пациентам составила 33,6 [25,6; 40,0]%

Дальнейший анализ показателей, полученных в 2017 г. с использованием критерия корреляции Пирсона и Спирмена относительно среднегодовых значений, показал, что Hb имел положительную связь с концентрацией альбумина ( $R_{xy}=0,195$ ,

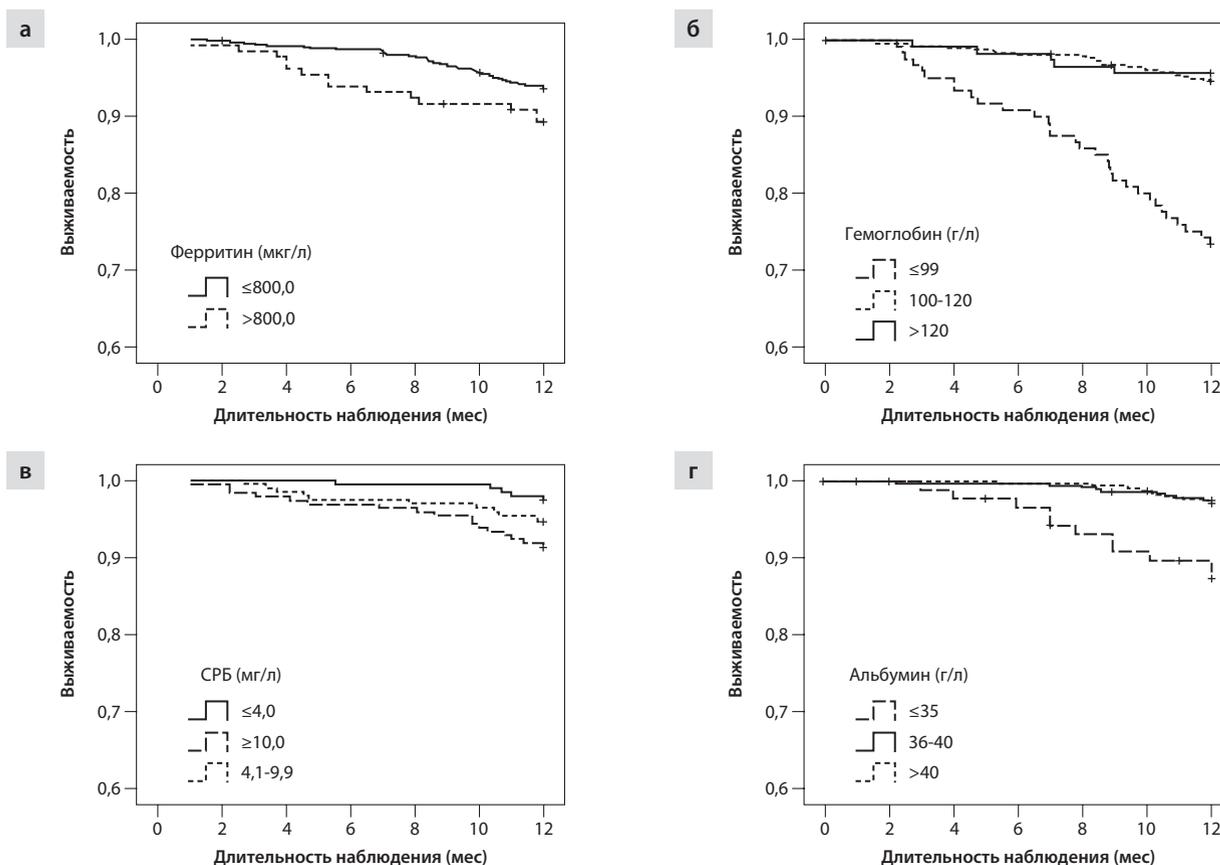


Рис. 3. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от: а) уровня ферритина, б) уровня гемоглобина крови, в) С-реактивного белка, г) альбумина

Fig. 3. Kaplan-Meier survival curves depending on: а) ferritin level, б) blood hemoglobin level, в) C-reactive protein, г) albumin

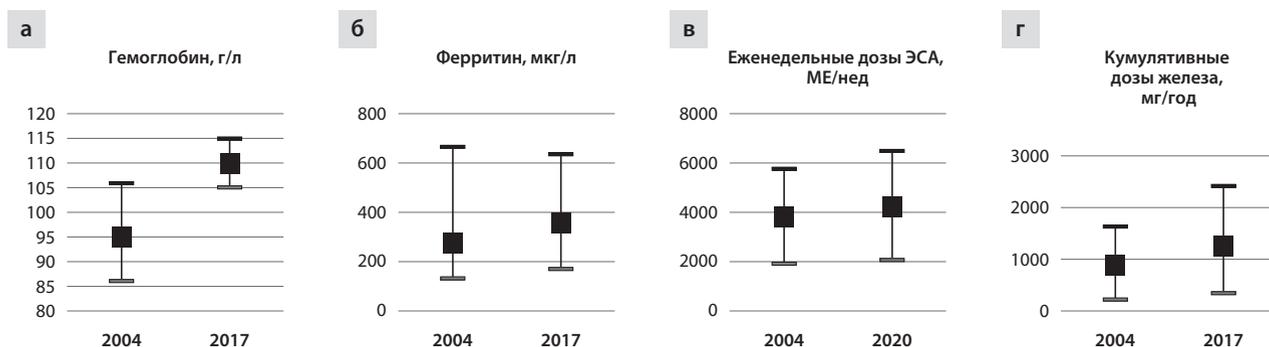


Рис. 4. Сравнение медиан [q1; q3] а) гемоглобина, г/л, б) ферритина, мкг/л, в) доз ЭПО, МЕ/нед и г) внутривенного железа, мг/год в гемодиализной популяции Санкт-Петербурга в 2004 и 2017 гг.

Fig. 4. Comparison of medians [q1; q3]: a) hemoglobin, g/l, b) ferritin, mcg/l, c) EPO doses, IU/week and d) intravenous iron, mg/year in hemodialysis population of Saint Petersburg in 2004 and 2017

$p < 0,01$ ) и отрицательную – с концентрацией СРБ ( $P = -0,142, p < 0,01$ ). Повышение Hb не наблюдалось при больших дозах ЭПО и больших уровнях ферритина сыворотки: больные с более низкими уровнями гемоглобина получали большие дозы ЭПО ( $P = -0,437, p < 0,01$ ) и имели более высокие уровни ферритина сыворотки ( $P = -0,127, p < 0,01$ ). Уровни ферритина, в свою очередь, имели положительную связь с дозами железа ( $P = 0,204, p < 0,01$ ), ЭПО ( $P = 0,243, p < 0,01$ ), были выше при более высоких концентрациях СРБ ( $P = 0,121, p < 0,01$ ). Концентрации СРБ также отрицательно коррелировали с уровнем альбумина ( $P = -0,262, p < 0,01$ ).

Однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела-Уоллеса, где в качестве группирующей переменной был выбран уровень Hb в целевом диапазоне 100-120, ниже 100 или выше 120 г/л, выявил достоверные различия в средних уровнях дозы ЭПО ( $\chi^2 = 123,7, p < 0,01$ ), ферритина ( $\chi^2 = 19,8, p < 0,01$ ), альбумина ( $\chi^2 = 232,8, p < 0,01$ ) и СРБ ( $\chi^2 = 16,7, p < 0,01$ ) (табл. 2).

Как следует из таблицы, пациенты, не достигшие целевого уровня Hb ( $> 100$  г/л), имели в 2 раза более высокую концентрацию С-реактивного белка (маркер воспаления), достоверно более низкие уровни альбумина, при этом средняя еженедельная доза ЭСА у них была наиболее высокой и средний уровень ферритина выше, чем у пациентов с гемоглобином  $> 120$  г/л.

Для оценки 1-годовой выживаемости наблюдения начинали после получения исходного показателя ферритина сыворотки и продолжали в течение 1 года или до смерти, конца исследования, трансплантации или через 7 дней после выхода из учреждения (что произошло первым); в исследование включено 815 пациентов. Помимо определения связи уровня ферритина и 1-годовой летальности пациентов анализировали влияние других факторов на 1-годовую летальность.

В течение года наблюдения умерло 58 пациентов, 44 человек – из группы с ферритином  $\leq 800$  мкг/л

( $n = 684$ ) и 14 чел. – ферритином  $> 800$  ( $n = 131$ ). На рисунке 3а представлены кривые выживаемости Каплан-Мейера в зависимости от уровня ферритина ( $\leq 800$  мкг/л против  $> 800$ ). 1-годовая выживаемость была ниже в группе с ферритином сыворотки  $> 800$  мкг/л, однако статистически недостоверной ( $df = 1$ , критерии Кокса-Мантела, Уилкоксона-Бреслоу и Тарона-Уэра  $p = 0,07, p = 0,063$  и  $p = 0,066$ , соответственно).

Достоверная связь выживаемости получена с показателями гемоглобина (рис. 3б), С-реактивным белком (рис. 3в), альбумином сыворотки (рис. 3г). Так, выживаемость пациентов была практически одинаковой при гемоглобине в диапазоне 100-120 г/л и более 120 г/л, но достоверно ниже при Hb ниже 100 г/л ( $df = 2; p < 0,001$ ). Выживаемость была ниже при уровне СРБ  $\geq 10$  мг/л, по сравнению с СРБ  $\leq 4$  мг/л ( $df = 2; p < 0,05$ ). Выживаемость при альбумине сыворотки  $\leq 35$  г/л была достоверно ниже, чем в группах с более высокими цифрами альбумина ( $df = 2; p = 0,001$ ).

При сравнении показателей, полученных в 2017 и 2004 гг. (табл. 1, рис. 4) отмечено, что в 2017 г. средние показатели ферритина сыворотки, TSAT, были незначительно выше, чем в 2004 г. ( $p = 0,3$  и  $p = 0,15$  соответственно), при том, что средние дозы ЭСА (4361 и 3804 МЕ/нед) и внутривенного железа были выше ( $p < 0,001$  для обоих показателей) (частично не опубликованные ранее данные), выше доля пациентов, получавших ЭСА (85,7 и 74%, соответственно) и внутривенные препараты железа (78,4 и 60%, соответственно), что нашло отражение в более высоких показателях гемоглобина ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Исследование, проведенное в гемодиализной популяции Санкт-Петербурга (в 9 невыбранных диализных центрах) за период 01.01.2017-01.01.18 гг., показало, что медиана уровней ферритина по всем центрам составила 351 мкг/л, медиана

значений TSAT 32,9%, медиана годовых доз железа – 1300 мг/год. Эти показатели получены при удовлетворительной коррекции анемии (медиана Hb-110 г/л, 72% больных – в целевом диапазоне Hb). Более детальная информация по коррекции анемии в этой популяции представлена в публикации А.Ю. Земченкова и соавторов [29].

Для сравнения, медианы уровней ферритина составляют в Европе 405 мкг/л, в США – 718 мкг/л, Японии 83 мкг/л [30]. Распределение пациентов по уровням ферритина в нашей популяции (с уровнем ферритина <200 мкг/л – 30%, ≥800 мкг/л – 16%, том числе более 1200 мкг/л – 6,6%) близки к аналогичным показателям в Европе (21%, 15% и 4%, соответственно).

Однако анализ по разным диализным центрам города показал значимые различия в дозах внутривенного железа и уровнях ферритина. Так, если разница в медианах Hb составляла 10%, то медианы годовой дозы внутривенного железа различались на 300% и на 183% отличались медианы уровня ферритина. В отдельных центрах доля больных с уровнем ферритина >800 мкг/л составила 38%, а ферритином >1200 мкг/л – 20,2%, что практически не отличается от аналогичных показателей в США (43% и 16%, соответственно), и ассоциируется с агрессивной тактикой лечения препаратами железа [30]. Такой разброс в показателях может быть объяснен существующей в настоящее время либеральной практикой использования внутривенного железа в отсутствие аргументированных общепринятых рекомендаций, а также представленными в литературе противоречивыми результатами исследований. Однако подобную тактику лечения, по нашему мнению, нельзя признать обоснованной.

Корреляционный анализ Пирсона и Спирмена (последний использовался при ненормальном распределении) показал отрицательную связь Hb с дозами ЭПО и ферритином, а также отрицательную связь Hb с СРБ и положительную – с альбумином (альбумин также отрицательно коррелировал с концентрацией СРБ).

Отрицательная корреляция Hb с дозами ЭСА может быть частично обусловлена искажением причинно-следственных связей, наблюдаемых нередко в обсервационных исследованиях (например, пациенты с более тяжелой анемией получают более высокие дозы ЭПО), однако выявленная ассоциация низкого Hb с рядом других факторов (табл. 2) позволяет также сделать другие заключения.

Однофакторный дисперсионный анализ с использованием критерия Краскела-Уоллеса, где в качестве группирующей переменной был выбран уровень Hb в целевом диапазоне 100-120, >100 или <120 г/л, выявил достоверные различия между 1-й и 3-ей подгруппами в уровнях СРБ, альбумина сыворотки, а также используемых дозах ЭПО ( $p < 0,01$  для всех показателей). В подгруппе пациентов с Hb

Таблица 2 | Table 2

**Дозы ЭСА, значения ферритина сыворотки, альбумина, С-реактивного белка у пациентов с гемоглобином в целевом диапазоне 110-120, ниже 100 и выше 120 г/л**

Doses of ESA, serum ferritin, albumin, C-reactive protein in patients with hemoglobin in the target range of 110-120, below 100 and above 120 g/l

	Гемоглобин (г/л)		
	≤99	100-120	>120
ЭПО (M±δ)	6628 ± 387	4472 ± 152	1888 ± 232**
Ферритин (M±δ)	478,1 ± 37,2	493,5 ± 20,1	380,0 ± 41,6**
Альбумин (M±δ)	37 ± 0,40	39 ± 0,14	40 ± 0,26**
СРБ (M±δ)	20,9 ± 2,8	10,2 ± 0,8**	10,0 ± 1,8**

Примечание: \*\*  $p < 0,01$  с подгруппой «Hb ≤99»

<100 г/л отмечен наиболее низкий альбумин и наиболее высокий СРБ сыворотки, при том, что в этой подгруппе пациенты получали самые высокие дозы ЭПО. В действительности это согласуется с известными данными, что причинами гипореактивности к ЭСА являются воспаление и низкий альбумин (наряду с дефицитом железа и вторичным гиперпаратиреозом) [31].

Уровень ферритина в подгруппе больных с Hb ниже целевого уровня был высоким, приближаясь к верхнему рекомендуемому пределу ферритина в 500 мкг/л, что может быть объяснено зависимостью ферритина от воспаления – при анализе показателей выявлена положительная корреляция ферритина с концентрацией СРБ. Анализ также показал положительную зависимость ферритина от дозы железа, в связи, с чем следует заметить, что при наличии воспаления желательнее избегать стремления к поддержанию высокого уровня ферритина с помощью препаратов внутривенного железа [8-10]. Учитывая отсутствие положительной связи ферритина с Hb, которое мы наблюдали в нашем исследовании, вероятно, представляется вообще нецелесообразным поддерживать ферритин >500 г/л, на что указывают и другие исследователи [15, 32].

При сравнении показателей обмена внеклеточного железа в нашей популяции за 2004 и 2017 г. можно отметить, что средние показатели ферритина существенно не изменились (хотя медиана уровня ферритина выросла с 276 мкг/л в 2004 г. до 351 в 2017 г.). К 2017 г. средние дозы ЭСА, частота использования и дозы внутривенного железа выросли, результатом чего стали более высокие показатели Hb в 2017 г., по сравнению с 2004 г. (табл. 1, рис. 4а-г) [28]. Любопытно, что близкие по значению цифры ферритина получил в 1981 году Г.Д. Шостка при исследовании обмена внутриклеточного и внеклеточного железа диализных пациентов, получавших эритропоэтин. Так, ферритин сыворотки равнялся  $291 \pm 49,2$  мкг/л при использовании пероральных препаратов железа,  $335 \pm 64,0$  мкг/л – парентеральных препаратов железа, и повышался до  $832 \pm 128,5$  на фоне переливаний крови ( $t \geq 3,4$ ;

$P < 0,01$ ;  $n=57$ ) [33]. Такая динамика показателей ферритина в целом отражает взвешенный (относительно консервативный) подход в использовании внутривенного железа, представленный и в текущих Российских национальных рекомендациях по лечению анемии при ХБП.

При исследовании зависимости 1-годовой выживаемости пациентов от ферритина сыворотки (ферритин  $>800$  мкг/л против ферритин  $\leq 800$ ) отмечено снижение выживаемости в группе с ферритином  $>800$  мкг/л, не достигшее однако степени достоверности ( $p=0,062$ ), хотя в представляемых нами ранее результатов предварительного анализа, эта связь была достоверной [34]. Возможно, это обусловлено недостаточной величиной выборки. В настоящем исследовании получена статистически достоверная связь 1-годовой выживаемости с уровнем СРБ, Нб, альбумина (рис. 4б-г), что согласуется с литературными данными [1, 35, 36].

Следует отметить, что результаты, полученные в нашем исследовании, отражают общие тенденции и проблемы в лечении почечной анемии препаратами внутривенного железа. До сих пор среди нефрологов отсутствует единое представление о том, какая стратегия использования внутривенного железа является оптимальной, т.е. когда соблюдается баланс между пользой (частичная коррекция анемии, снижение эффективных доз ЭСА) и долгосрочной безопасностью для пациента, и какова роль ферритина в принятии решения по использованию железа. Риск, связанный с внутривенным введением железа и высокими концентрациями ферритина остается нерешенным вопросом. На сегодняшний день ни одно рандомизированное контролируемое исследование не изучало безопасность или эффективность хронически поддерживающих пациентов при сывороточном уровне ферритина более 800 нг/мл [2, 18].

Результаты предыдущих исследований о связи ферритина сыворотки с выживаемостью показывали противоречивые результаты. Kalantar-Zadeh с соавторами (2005) в исследовании американской когорты пациентов с ХБП 5Д нашли, что хотя высокие уровни ферритина были связаны с повышенной смертностью при первичном анализе, эта связь была почти устранена после корректировки на синдром недостаточного питания и воспаления [37].

Упомянутое уже когортное исследование Karaboyas с соавторами (2018) на базе данных DOPPS было нацелено на оценку связи между высоким уровнем ферритина и смертностью в трех международных регионах – США, Европа и Япония, а также влияния дозирования внутривенного железа и воспаления на эту ассоциацию [30]. В общей сложности более 90% пациентов из США и более 50% из европейских стран имели верхние уровни ферритина, превышающие рекомендуемый предел 500 мкг/л. При этом в Японии уровни ферритина резко отличались от полученных в США

и Европе, и составили 79% больных с ферритином  $<200$  мкг/л, у остальных – менее 500. Внутри каждого региона более высокие уровни ферритина коррелировали с большей смертностью. Сила этой ассоциации ослабевала после корректировки на воспаление и нутритивный статус, и уровень ферритина в большей степени зависел от воспаления, чем от доз внутривенного железа. Авторы заключили, что ценность влияния высокого ферритина как биомаркера перегрузки запасов железа на клинические риски ограничена, тем не менее, должна учитываться при дозировании железа.

В 2019 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования PIVOTAL (the Proactive IV Iron Therapy in Dialysis Patients), особо ожидаемого для принятия дальнейших решений [38]. Исследование включило 2041 пациентов из 50 диализных центров Великобритании, и было направлено на оценку долгосрочной безопасности (наблюдение до 4 лет) и эффективности более агрессивной тактики применения внутривенного железа. Сравнивались 2 группы пациентов, в одной из которых использовался «проактивный» режим (400 мг/мес, приостановка при ферритине  $>700$  нг/мл или TSAT  $\geq 40\%$ ), в другой – «реактивный», когда железо вводилось «по требованию» (ферритин  $<200$  или TSAT  $<20\%$ ). В «проактивной» группе медианы месячной дозы железа составили 264 мг и в «реактивной» – 145 мг, а уровни ферритина 625 мкг/л и 200 мкг/л соответственно. Исследование показало, что «проактивная» терапия, направленная на поддержание ферритина на уровне 600-700 мкг/л, не была связана с более высоким риском смерти, серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий или инфекций по сравнению с «реактивной» стратегией. Кроме того, пациенты на «проактивной» терапии нуждались в меньших дозах ЭСА для поддержания целевого гемоглобина, имели меньше госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Авторы сообщили, что готовы провести исследование при ферритине  $>800$  мкг/л (хотя в дальнейшем высказывались более осторожно).

Следует отметить, что в клинической практике используют куда более агрессивные стратегии дозирования препаратов железа. В 2019 г. Li с соавторами представили результаты исследования в американской когорте больных ХБП 5Д (13 249 чел.) и выделил 5 стратегий, исследуя их связь с летальностью и частотой инфекций [39]. Наиболее агрессивным было болюсное дозирование, при котором назначалось непрерывное введение железа по 300 мг/нед. (1200 мг/мес) на протяжении 3-4 месяцев, если исходный ферритин сыворотки был  $<1200$  мкг/л (контроль 1 раз/3 мес) и TSAT  $<30\%$  (контроль 1 раз/мес). Показанием для приостановки лечения было выявление уровня TSAT  $\geq 50\%$ . Наиболее щадящей была стратегией поддерживающего дозирова-

ния (100–400 мг/мес при ферритине 200–1200 мкг/л, отмена железа при TSAT >50%). Как отмечают сами авторы, самая консервативная из применяемых здесь стратегий была агрессивнее, чем «проактивная» в исследовании PIVOTAL. Применение болюсной стратегии ассоциировалась с дополнительными 31 смертью от всех причин и 43 инфекционными событиями на 1000 человек.

Однако, на наш взгляд, долгосрочная безопасность перегрузки железа должна вызывать особое беспокойство. В настоящее время МРТ печени считается золотым стандартом оценки и мониторинга запасов железа у непочечных пациентов с гемосидерозом при гематологических заболеваниях и наследственном гемохроматозе. В 2012 г. Rostoker с соавторами сообщил результаты исследования МРТ печени, согласно которым печеночная перегрузка железом была выявлена в 84% случаев у 119 стабильных французских пациентов на ГД, получающих лечение по современным стандартам [23]. Более того, в 30% случаев содержание железа в печени (LIC, liver iron content) было сопоставимо с LIC, наблюдаемым при наследственном HFE-ассоциированном гемохроматозе. Среди биомаркеров только ферритин сыворотки крови показал сильную корреляцию с LIC; уровни ферритина в сыворотке  $\leq 150$  мкг/л ассоциировались с наилучшими показателями LIC (эта связь подтверждается не во всех исследованиях) [40, 41]. В дальнейшем авторы сделали вывод, что целевые уровни ферритина и TSAT нуждаются в пересмотре, как приводящие к супрафизиологическим запасам железа, приводя в качестве примера, как более физиологичной, японскую стратегию применения железа [42]. Японское общество диализа, предлагает введение минимальных доз внутривенного железа и только в случаях истинного дефицита железа (при ферритине <100 мкг/л использование до 650 мг железа в фазе индукции, с учетом меньшей массы тела в японской популяции), а также предостерегает от поддерживающей терапии железом [43]. Эта осторожная стратегия насыщения железом имеет результатом адекватную коррекцию анемии и не худшие, если не лучшие по сравнению с американской популяцией показатели выживаемости пациентов [15].

Iain Macdougall, ведущий исследователь РКИ PIVOTAL, в более поздней публикации отметил, что в результате исследования PIVOTAL вполне вероятно, что нефрологи будут использовать большие дозы железа, нацеленные на более высокие целевые уровни ферритина (выше текущих средних значений 450–500 мкг/л в европейской диализной популяции; в США уже сейчас значительная доза пациентов получает лечение на целевом ферритине около 1000 мкг/л), однако информация, получаемая при МРТ печени, может внести важные коррективы в лечение анемии внутривенными препаратами железа. Лечение внутривенным железом можно

сравнить с «обобоудоострым мечом» – известны недостатки дефицита железа, но перегрузка железом может быть более опасной, и нефрологи не должны упускать из виду возможность заболевания печени в их диализной популяции [44].

Экспертами KDIGO в настоящее время МРТ не рекомендована в качестве рутинного исследования для гемодиализных пациентов, как по экономическим соображениям, так в силу других аргументов [3, 18]. При генетических нарушениях регуляции железа, которые связаны с токсичностью железа, последнее накапливается в паренхиматозных клетках печени, прежде чем оно появится в других органах-мишенях: сперва в эндокринных (в частности, поджелудочной железе), позднее – в сердце. МРТ может точно определить общее печеночное содержание железа, но не может дифференцировать его паренхиматозное и РЭС накопление (у гемодиализных пациентов отмечается накопление железа в РЭС). Поскольку только первое связывают с токсичностью, наличие повышенного LIC на МРТ само по себе не рассматривается как признак токсичности железа и даже как предиктор внепеченочного депонирования железа. Недавно в качестве радиологических суррогатов токсичности железа у диализных больных группой специалистов на заседании Международного консультативного совета, организованном Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma предложено наличие висцеральных отложений железа вне печени – в сердце и/или поджелудочной железе [18]. На сегодняшний день ни одно исследование не показало связь LIC с заболеваемостью или смертностью у больных на ГД, и выводы исследований Rostoker и соавторов должны быть подтверждены или опровергнуты более масштабными исследованиями [42].

Накопление железа в органах (вне печени) зависит от наличия NTBI (железо, не связанное с трансферрином и не в комплексе с гемом или ферритином). Лабильное плазменное железо (LPI) является компонентом NTBI плазмы, обладает окислительно-восстановительным потенциалом и способно проникать в клетки, образовывать комплексы и, как полагают, должно учитываться как фактор повреждения тканей, ассоциирующийся с токсичностью железа [45]. Более высокие дозы внутривенного железа при болюсном введении, по сравнению со стратегией поддерживающей терапии, могут привести к временной перенасыщенности трансферрина и более высокой концентрации NTBI [46]. Для минимизации риска железотоксичности у пациентов на ГД представляется важным избегать насыщения TSAT >50%.

Результаты исследований последних лет, в частности, данные новых РКИ, связанные с существующими методами лечения и новыми терапевтическими агентами, в том числе фосфат-биндерами на основе железа, железосодержащим диализатом, новыми комбинациями препаратов железа, ЭСА длительного

действия и их биоаналогами, стабилизаторами HIF (гипоксия-индуцируемый фактор), дают основания для пересмотра ряда рекомендаций KDIGO 2012. Руководство KDIGO запланировало две конференции экспертов, первая из которых состоялась в декабре 2019 и была в основном посвящена железу, включая вклад железа в патогенез анемии, маркеры статуса железа, цели лечения и неблагоприятные исходы, формы препаратов железа, влияние новых методов лечения анемии на маркеры железа и потребности в добавках железа [27]. Ожидается, что вторая конференция будет созвана в 2020 году для обсуждения ЭСА, включая эпоэтины и HIF-стабилизаторы, как только будут получены результаты долгосрочных исследований [47].

В ходе декабрьской конференции были подтверждены представления, что анемия при ХБП вызвана недостаточной продукцией эритроцитов из-за множества факторов, среди которых особо важны уменьшенная продукция эритропоэтина, дефицит железа, воспаление/уремические токсины [7, 48]. Ключевыми аспектами внеклеточного гомеостаза железа при почечной анемии признаются: 1) гепсидин-ферропортиновая ось контролирует системный гомеостаз внеклеточного железа и вовлечена в патогенез анемии ХБП, 2) ХБП характеризуется одновременно дефицитом железа и уменьшенным поступлением железа в костный мозг из-за удержания его в макрофагах, 3) удержание железа вызывается повышенным уровнем гепсидина, который также уменьшает всасывание железа в двенадцати-перстной кишке (12ПК), 4) дефицит железа, главным образом, результат ГД-связанных кровопотерь, 5) дефицит железа и ограничение поступления железа в костный мозг способствуют резистентности к эритропоэтину, 6) эритропоэтин и ЭСА дозозависимо подавляют продукцию гепсидина, 7) внутривенное введение железа снижает резистентность к эритропоэтину [7].

Был сделан акцент на том, что внутривенное введение препаратов железа не является физиологичным, и временная выгода от повышения гемоглобина и снижения доз ЭСА не должна перевешивать потенциальные риски негативного влияния железа на заболеваемость и смертность больных на ГД [49]. В частности, перегрузка железом может привести к циррозу и раку печени, кардиомиопатии, эндокринным нарушениям, артралгиям [7]. Сопредседатель KDIGO профессор Винкельмайер, сделав обзор имеющихся метаанализов и исследований, направленных на определение безопасности внутривенного железа, отметил, что по-прежнему недостаточно данных, полезных для информирования практикующих врачей. Ожидалось, что результаты завершившегося исследования PIVOTAL будут важны для клинической практики. Действительно, было показано, что инициативная стратегия с использованием более высоких доз железа, нацеленных на уровень ферритина сыворотки 500-700 мкг/л, была эффективнее,

чем режим низких доз, сопровождалась меньшим количеством сердечно-сосудистых событий; преимущество было также в снижении эффективных доз ЭСА и потребности в переливаниях крови. Однако не ясно, как заметил докладчик, действительно ли такая стратегия дает преимущества или исследование только кажется безопасным? Обобщаемы ли выводы исследования для всей популяции больных с ХБП 5Д? [49].

Были представлены существующие и новые перспективные подходы к лечению анемии при ХБП 5Д, которые включают: 1) назначение ЭПО, 2) стимуляцию эндогенного ЭПО, 3) добавление железа с использованием новых пероральных соединений железа или железосодержащего диализата, 4) ингибирование гепсидина, 5) подавление воспаления [50]. Наибольшие надежды вызывают ингибиторы пролилгидроксилазы, или HIF-стабилизаторы. Стабилизаторы HIF действуют путем: 1) стимуляции эндогенного ЭПО с усилением эритропоэза, 2) синергического эффекта на абсорбцию железа из 12ПК. Стимулированные эритропоэтические клетки продуцируют эритроферрон, который ингибирует секрецию гепсидина. Повышение всасывания железа возникает опосредованно через подавление гепсидина, но HIF способен также непосредственно увеличивать поглощение железа из 12ПК и экспорт его из энтероцитов [51]. Пока не ясно, в какой степени для поддержания эффективности эритропоэза у пациентов, получающих HIF-стабилизаторы, потребуется внутривенное или пероральное железо. Место HIF-стабилизаторов в лечении почечной анемии известный исследователь в этой области Iain Macdougall образно сравнил как «со скамейки запасных...» – в клиническую практику [51]. Новые группы препаратов активно изучаются в РКИ [50, 52, 53]. К настоящему времени препарат роксалу-стат лицензирован для лечения анемии при ХБП 5Д в Китае [54].

Таким образом, сохраняется обоснованная осторожность в отношении стратегии использования внутривенного железа, нацеленной на поддержание ферритина сыворотки >500 мкг/л. Более того, требуются более веские доказательства, что рекомендуемые в настоящее время целевые уровни ферритина безопасны в плане долгосрочной выживаемости. Продолжаются исследования новых препаратов в коррекции нарушений метаболизма железа и в целом по лечению анемии, которые могут превосходить существующие препараты по эффективности и безопасности.

## Выводы

1. Показатели метаболизма железа у пациентов, получающих ГД в центрах ЗПТ Санкт-Петербурга, в целом демонстрируют взвешенный подход в использовании внутривенных препаратов железа.

2. Использование агрессивной тактики применения железа, нацеленной на уровни ферритина >800 мкг/л, следует признать нежелательным.
3. Выявлена тенденция снижения 1-годовой выживаемости у пациентов при ферритине >800 мкг/л, зависимость выживаемости от уровня Hb, С-реактивного белка, альбумина сыворотки крови.
4. Сравнение показателей гомеостаза железа в 2017 и 2004 гг. показало умеренный рост ферритина, увеличение доз внутривенного железа и ЭСА, большую долю пациентов с целевыми показателями гемоглобина.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

*Авторы выражают благодарность А.Ю. Земченкову за всестороннюю поддержку в написании статьи*

*The authors express their gratitude to A.Y. Zemchenkov for comprehensive support in writing the article*

### Список литературы

1. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anaemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:279-335
3. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2016; 89: 28-39.
4. Susantitaphong P, Alqahtani F, Jaber BL. Efficacy and safety of intravenous iron therapy for functional iron deficiency anemia in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014; 39:130-41.
5. Tsukamoto T, Yanagita M. Measurement of annual iron loss by blood sampling and residual blood after regular hemodialysis procedure in Japan. In: Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Philadelphia (TH-PO858); 2014. <https://www.asn-online.org/abstracts/>.
6. Rosenblatt SG, Drake S, Fudem S, et al. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1982; 1(4):232-6.
7. Nemeth E. Iron homeostasis regulation and role in health and disease. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>
8. Практические Клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012; перевод на русский яз. *Нефрология и диализ.* 2013. 15(1): 14-53.
9. KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nephrology and Dialysis (in Rus).* 2013. 15(1): 14-53.
10. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ.* 2016. 18(1): 19-34.
11. Shilo V.Yu., Zemchenkov A.Yu., Gurevich K.Ya. et al. Russian national clinical recommendations for diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis (in Rus).* 2016. 18(1): 19-34.
12. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017 Nov 30;18(1):345. doi: 10.1186/s12882-017-0688
13. Freburger JK, Ng LJ, Bradbury BD, et al. Changing patterns of anemia management in US hemodialysis patients. *Am J Med.* 2012; 125:906-914.E9 DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.03.011
14. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Variation in intravenous iron use internationally and over time: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2570-2579
15. The DOPPS Practice Monitor. Slide browser. Available from: <http://www.dopps.org/dpm/>. Дата обращения: 6 апреля 2020г.
16. Vaziri ND. Safety Issues in Iron Treatment in CKD. *Semin Nephrol.* 2016 Mar;36 (2):112-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.005.
17. Fishbane S. Balance of Benefit and Risk in Intravenous Iron Treatment in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2016 Mar; 36 (2):119-23. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.02.00
18. Swinkels DW. Diagnostic tests and therapeutic targets for anemia of CKD. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>
19. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dabl NV, et al.; DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar; 18(3): 975-84.
20. Wish JB, Aronoff GR, Bacon BR, et al. Positive Iron Balance in Chronic Kidney Disease: How Much is Too Much and How to Tell? *Am J Nephrol* 2018; 47:72-83
21. Rostoker G, Vaziri ND, Fishbane S. Iatrogenic Iron Overload in Dialysis Patients at the Beginning of the 21st Century. *Drugs* (2016)76:741-757. DOI 10.1007/s40265-016-0569-0
22. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int* 2015; 87: 162-8.
23. Kuo KL, Hung SC, Lin YP, et al. Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. *PLoS ONE.* 2012;7:e50295.
24. Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, et al. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse

events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86:845-854.

23. *Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al.* Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med.* 2012; 125:991-999.

24. *Ghoti H, Rachmilevitz EA, Simon-Lopez R, et al.* Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur J Haematol.* 2012; 89:87-93.

25. *Charytan DM, Pai AB, Chan CT, et al.* Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26(6): 1238-47.

26. *Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS et al.* KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.06.008>

27. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences//controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>

28. Шостка Г.Д., Аниконова Л.И., Команденко М.С. и соавт. Опыт лечения анемии у диализных пациентов в Санкт-Петербурге. Анемия. Журнал рабочей группы по анемии. 2005. №4. С11-19.

*Shostka G.D., and Anikonova L.I., Komandenko M.S. and al.* Experience in anemia management in dialysis patients in Saint Petersburg. *Anemia. Journal of the anemia working group.* 2005. №4. С11-19.

29. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.Б. и соавт. Анемия у пациентов с ХБП5: актуальные тренды в мире и картина в Санкт-Петербурге. *Нефрология и Диализ.* 2017; 19(3):371-381.

*Zemchenkov AYu, Gerasimchuk RP, Sabodash AB, et al.* Anemia in patients with CKD-5D: modern trends in the world and landscape in Saint-Petersburg. *Nephrology and Dialysis.* 2017; 19(3): 371-381

30. *Karaboyas A, Morgenstern H, Pisoni R, et al.* Association between serum ferritin and mortality: findings from the USA, Japan and European Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study *Nephrol Dial Transplant* (2018) 33: 2234-2244 doi: 10.1093/ndt/gfy190

31. *Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, et al.* Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:823-834.

32. *Gavved AE, Ginzburg YZ, Chait Y, et al.* Iron dosing in kidney disease: inconsistency of evidence and clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 187-196.

33. Шостка Г.Д. Метаболизм железа и эритропоэз в терминальной стадии заболевания почек. Автореферат диссертации на соиск. ученой степени доктора мед. наук. 1981. Ленинград.

*Shostka G.D.* Metabolizm zheleza i eritropoez v terminal'noj stadii zabolevaniya pochek. Avtoreferat disertatsii na soisk. uchenoj stepeni doktora med. nauk. 1981. Leningrad.

34. Аниконова Л.И., Ряснянский В.Ю., Шостка Г.Д. и соавт. Особенности обмена железа у пациентов диализной популяции Санкт-Петербурга. *Нефрология* 2019.Т.23. Приложение. С102-103.

*Anikonova L., Rysnyanskiy V., Shostka G., et al.* Iron metabolism in hemodialysis patients in Saint Petersburg. *Nephrology Suppl* 2019; 23: 102-3

35. *Bazeley J, Bieber B, Li Y, et al.* C-Reactive Protein and Prediction of 1-Year Mortality in Prevalent Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2452-2461

36. *Pifer TB, McCullough KP, Port FK et al.* Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62: 2238-2245

37. *Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ et al.* Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3070-3080

38. *Macdougall IC, White C, Anker SD, et al.* Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019; 380:447 DOI: 10.1056/NEJMoa1810742

39. *Li X, Cole SR, Kshirsagar AV, et al.* Safety of Dynamic Intravenous Iron Administration Strategies in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 728-737. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03970318>

40. *Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, et al.* Reassessment of iron biomarkers for prediction of dialysis iron overload: an MRI study. *PLoS ONE.* 2015;10:e0132006

41. *Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, et al.* Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:77-83.

42. *Rostoker G.* When should iron supplementation in dialysis patients be avoided, minimized or withdrawn? *Semin Dial.* 2019 Jan; 32(1):22-29. doi:10.1111/sdi.12732.

43. *Yamamoto H, Shinichi N, Tadashi T, et al.* 2015 Japanese society for dialysis therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther.* 2017;3:36.

44. *Chinnadurai R, Macdougall IC, Kalra PA.* Treatment of anaemia in end-stage renal disease: A double-edged iron sword? *EBioMedicine* 2019. 40:31-32

45. *Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loreal O.* Nontransferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 403-410.

46. *Macdougall IC, Geisser P.* Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: an update. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7: 9-22.

47. Controversies Conference on Novel Anemia Therapies. <https://kdigo.org/conferences/novel-anemia-therapies/>

48. *Haase V.* Hypoxia-inducible-factors in erythropoiesis, iron homeostasis and beyond. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>

49. *Winkelmayer W.* Iron therapy for managing anemia in CKD: formulations, dosing, benefits and cautions. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences//controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>

50. *Eckardt K-U.* New and emerging therapies for anemia of CKD. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>

51. *Kular D and Macdougall IC*. HIF stabilizers in the management of renal anemia: from bench to bedside to pediatrics *Pediatric Nephrology* (2019) 34:365-378

52. *Hao C-M*. Update on randomized clinical trials in anemia of CKD. Controversies Conference on Optimal Anemia Management in CKD. Barcelona, December, 2019. FYI: <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-optimal-anemia-management-in-ckd>

53. *Fisbbane SN, Singh AK, Cournoyer SH, et al*. Ferric pyrophosphate citrate (Triferic) administration via the dialysate maintains hemoglobin and iron balance in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 2019-2026.

54. *Sanghani NS, Haase VH*. Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.04.004>

Дата получения статьи: 08.06.2020

Дата принятия к печати: 27.07.2020

Submitted: 08.06.2020

Accepted: 27.07.2020

DOI:

# Многофакторный анализ причин острого почечного повреждения после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза

Е.В. Паршина<sup>1</sup>, А.Б. Зулкарнаев<sup>2</sup>, С.С. Михайлова<sup>1</sup>, П.Н. Кислый<sup>1</sup>, Р.А. Черников<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Отделение амбулаторного диализа, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154

<sup>2</sup> Хирургическое отделение трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 6

<sup>3</sup> Отделение эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154

## Multivariate analysis of the causes of acute renal injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism

E.V. Parshina<sup>1</sup>, A.B. Zulkarnaev<sup>2</sup>, S.S. Mikhaylova<sup>1</sup>, P.N. Kislyy<sup>1</sup>, R.A. Chernikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of outpatient dialysis, Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanka emb., 198103, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Surgical Department of Transplantology and dialysis, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., 129110, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Department of endocrine surgery, Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanka emb., 198103, Saint-Petersburg, Russia

**Ключевые слова:** острое почечное повреждение, первичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, паратиреоидный гормон, кальций

### Резюме

**Цель:** провести многофакторный анализ факторов риска острого почечного повреждения (ОПП) у пациентов, прооперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ).

**Материалы и методы:** в ретроспективное когортное исследование включено 290 пациентов, которым была впервые выполнена успешная селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ) по поводу ПГПТ. Диагноз ОПП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012. Многофакторный анализ проводили при помощи бинарной логистической регрессии.

**Результаты:** частота развития ОПП в нашей выборке составила 36,6%. Мы выделили следующие группы факторов. Среди *компонентов коморбидного фона* значимыми факторами риска были возраст (ОШ 1,05 [95%ДИ 1,02; 1,08] на каждый год,  $p=0,002$ ), ИМТ (ОШ 1,07 [95%ДИ 1,02; 1,13] на каждый кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,005$ ), анемия (есть/нет ОШ 3,38 [95%ДИ 1,38; 8,2],  $p=0,008$ ), но не сахарный диабет (есть/нет ОШ 0,96 [95%ДИ 0,42; 2,2],  $p=0,959$ ), артериальная гипертензия (есть/нет ОШ 1,29 [95%ДИ 0,62; 2,69],  $p=0,492$ ), хроническая болезнь почек (есть/нет ОШ 1,06 [95%ДИ 0,5; 2,23],  $p=0,88$ ). Среди заболеваний, ассоциированных с ПГПТ, значимыми факторами были: наличие переломов в анамнезе (есть/нет ОШ 5,6 [95%ДИ 1,4; 22,4],  $p=0,0015$ ), значение минеральной плотности кости (МПК) (ОШ 1,9 [95%ДИ 1,19; 3,03] на каждое SD,  $p=0,007$ ).

Адрес для переписки: Паршина Екатерина Викторовна  
e-mail: pannn@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Ekaterina V. Parshina  
e-mail: pannn@yandex.ru

Среди «почечных» факторов риска значимыми были протеинурия (есть/нет ОШ 4,31 [95%ДИ 1,64; 11,35],  $p=0,003$ ), pСКФ (ОШ 1,02 [95%ДИ 1,0; 1,03] на каждый мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,042$ ), факт приема иАПФ/БРА (ОШ 2,84 [95%ДИ 1,58; 5,12],  $p=0,001$ ), факт приёма диуретиков (ОШ 2,23 [95%ДИ 1,11; 4,44],  $p=0,023$ ), но не прием антагонистов кальция (ОШ 1,75 [95%ДИ 0,88; 3,48],  $p=0,11$ ). Факт интраоперационной гипотонии, минимальное среднее АД, а также продолжительность гипотонии не увеличивали риск ОПП ( $p=0,945$ ,  $0,883$  и  $0,865$  соответственно).

Среди специфических ППТТ-ассоциированных факторов риска значимыми были: предоперационный уровень ПТГ (ОШ 1,03 [95%ДИ 1,01; 1,05] на каждый пмоль/л,  $p=0,002$ ), Δ ПТГ (ОШ 1,03 [95%ДИ 1,01; 1,06] на каждый пмоль/л,  $p=0,003$ ), но не предоперационный уровень Ca<sup>2+</sup> крови (ОШ 0,4 [95%ДИ 0,06; 2,56] на каждый ммоль/л,  $p=0,337$ ) и выраженность его снижения (ОШ 0,35 [95%ДИ 0,04; 3,53] на каждый ммоль/л,  $p=0,352$ ).

**Выводы:** высокий риск развития ОПП после ПТЭ должен быть принят во внимание, факторы риска развития этого осложнения при планировании ПТЭ должны быть выявлены и учтены, при этом особое внимание следует уделить модифицируемым факторам риска: ИМТ, анемия, приём иАПФ/БРА, предоперационный уровень ПТГ.

### Abstract

**Aim:** to conduct multivariate analysis of the risk factors for the development of postoperative acute kidney injury (AKI) after surgery for primary hyperparathyroidism (PHPT).

**Materials and methods:** we performed a retrospective cohort study of 290 patients who underwent successful selective parathyroidectomy (PTx) for PHPT for the first time. AKI was defined according to KDIGO 2012 criteria.

**Results:** the incidence of AKI in our cohort was 36.6%. We have grouped the risk factors as follows. Among the comorbid conditions, significant risk factors were age (OR 1.05 [95%CI 1.02; 1.08] per a year,  $p=0.002$ ), BMI (OR 1.07 [95%CI 1.02; 1.13] per each kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.005$ ), anemia (yes/no OR 3.38 [95%CI 1.38; 8.2],  $p=0.008$ ), but not diabetes (yes/no OR 0.96 [95%CI 0.42; 2.2],  $p=0.959$ ), hypertension (yes/no OR 1.29 [95%CI 0.62; 2.69],  $p=0.492$ ), chronic kidney disease (yes/no OR 1.06 [95%CI 0.5; 2.23],  $p=0.88$ ). Among the PHPT-associated conditions, significant factors were: a history of fractures (yes/no OR 5.6 [95%CI 1.4; 22.4],  $p=0.0015$ ), bone mineral density value (BMD) (OR 1.9 [95%CI 1.19; 3.03] per each SD,  $p=0.007$ ).

Among the "renal" risk factors – proteinuria (yes/no OR 4.31 [95%CI 1.64; 11.35],  $p=0.003$ ), eGFR (OR 1.02 [95%CI 1.0; 1.03] per each ml/min/1.73 м<sup>2</sup>,  $p=0.042$ ), use of ACE inhibitors/ARBs (OR 2.84 [95%CI 1.58; 5.12],  $p=0.001$ ), use of diuretics (OR 2.23 [95%CI 1.11; 4.44],  $p=0.023$ ), but not calcium channel blockers (OR 1.75 [95%CI 0.88; 3.48],  $p=0.11$ ), significantly increased risk of AKI. Intraoperative hypotension, minimal mean arterial pressure and hypotension duration did not increase the risk of AKI ( $p=0.945$ ,  $0.883$  and  $0.865$ , respectively).

Among the specific PHPT-associated risk factors, significant were preoperative PTH level (OR 1.03 [95%CI 1.01; 1.05] per each pmol/l,  $p=0.002$ ), Δ PTH (OR 1.03 [95%CI 1.01; 1.06] per each pmol/l,  $p=0.003$ ), but not preoperative serum ionized calcium level (OR 0.4 [95%CI 0.06; 2.56] per each mmol/l,  $p=0.337$ ) as well as the severity of its decrease (OR 0.35 [95%CI 0.04; 3.53] per each mmol/l,  $p=0.352$ ).

**Conclusions:** the high risk of AKI after PTx for PHPT should be taken into account, risk factors of this complication should be identified and considered when planning PTx, special attention should be paid to modifiable risk factors: BMI, anemia, use of ACE inhibitors/ARBs, preoperative PTH level.

**Key words:** acute kidney injury, primary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, parathyroid hormone, calcium

### Введение

Общепринятым и наиболее эффективным методом лечения первичного гиперпаратиреоза (ППТТ) является паратиреоидэктомия (ПТЭ) [1]. Данное оперативное вмешательство является малоинвазивным и сопровождается малой частотой осложнений – не более 2% [2]. При этом наиболее часто распространенными осложнениями являются хирургические: кровотечение, нагноение области послеоперационной раны, парез возвратного гортанного нерва и др. Помимо этого могут развиваться и генерализованные осложнения: гипокальциемия, синдром «голо-

ной кости», а также крайне редкие неспецифические осложнения: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и др. [1, 3].

Малоизученной является частота ухудшения функции почек в послеоперационном периоде после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза. Согласно традиционному представлению, паратиреоидэктомия не предполагает повышенного риска развития ОПП в раннем послеоперационном периоде. По данным единственного проспективного когортного исследования частота ОПП составила примерно 3% [4]. При этом авторы отметили, что недостаточный объем выборки не по-

зволил им сделать объективные выводы о частоте развития ОПП. Вместе с тем субъективный опыт нашего центра (Университетской клиники Высоких Медицинских Технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ), выполняющего более 500 таких операций ежегодно, свидетельствует о значительно более высокой частоте развития ОПП. Это косвенно подтверждается данными экспериментального исследования, в котором было показано, что резкое снижение ПТГ в результате ПТЭ оказывает прямое негативное действие на жизнеспособность клеток эпителия проксимальных канальцев, приводя к ухудшению функции почек [5]. Кроме этого, хорошо известно об ухудшении функции почечного трансплантата после выполнения паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза [6, 7].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям [8], во многом повторяющим наиболее авторитетные зарубежные клинические рекомендации KDIGO [9], ОПП определяется как «быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов». В настоящее время нет сомнений в том, что ОПП существенно увеличивает риск серьезных нежелательных явлений, таких как развитие и прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [10-12].

Таким образом, существуют предпосылки к тому, чтобы считать риск развития ОПП после ПТЭ по поводу ПГПТ клинически значимым. Учитывая возможные неблагоприятные последствия ОПП, важно выявить потенциальные факторы развития этого осложнения. Однофакторный анализ даёт несколько искаженное представление о факторах риска, что определило актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования:** провести многофакторный анализ факторов риска развития ОПП после ПТЭ по поводу ПГПТ.

**Материалы и методы:** было проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 290 пациентов, которым была проведена успешная ПТЭ по поводу ПГПТ. Показания к выполнению ПТЭ были определены в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ПГПТ [13]. Медиана предоперационных значений ПТГ составила 14,8 пмоль/л [Q1-Q3: 10,7; 21,5].

Медиана возраста прооперированных больных составила 59 лет [Q1-Q3: 50,3; 66,8; от 17 до 86]. Среди прооперированных пациентов преобладали женщины – 93,8% (272 из 290), доля мужчин составила 6,2% (18 из 290). Медиана индекса коморбидности, оцененная в баллах по шкале CIRS [14], составила 7 баллов [Q1-Q3: 5;9, от 2 до 15].

Предоперационное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку лабораторных данных, результатов инструменталь-

ного обследования (при их наличии). Все пациентам в рамках осмотра проводилось УЗИ ОЩЖ.

Для оценки почечной функции до операции использовалась формула расчета скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) СКД-EP1 [15]. У части пациентов для расчёта СКФ и в качестве базового значения для последующей установки диагноза ОПП и стадирования ОПП использовался уровень креатинина сыворотки, оцененный в день поступления в стационар (накануне операции), у остальных пациентов – результат догоспитального обследования (давностью не более 14 дней).

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена стандартная открытая селективная паратиреоидэктомия, которая при необходимости дополнялась ревизией шеи.

При анализе длительности анестезии мы ограничивались временем, в течение которого пациент находился на ИВЛ. Медиана длительности ИВЛ составила 45 мин [Q1-Q3: 35; 60, от 15 до 115]. Интраоперационная гипотензия (ИОГ) определялась нами как снижение среднего артериального давления (САД) менее 65 мм рт.ст. Частота интраоперационного снижения САД в нашей выборке была невелика и составляла 5,2% (15 из 290). Средняя продолжительность гипотонии также была невелика – медиана этого показателя составила 10 мин [Q1-Q3: 10; 15].

Все фрагменты удалённой ткани подвергались обязательному последующему гистологическому исследованию. У большинства пациентов (91,4%, 265 из 290) причиной ПГПТ была солитарная аденома ОЩЖ. У 25 (8,6%) пациентов в ходе операции было удалено две ОЩЖ, по результатам гистологического исследования удаленной ткани у 12 пациентов имела место аденома, у 13 – гиперплазия второй ОЩЖ.

Лабораторное обследование в послеоперационном периоде включало определение ПТГ, ионизированного кальция сыворотки крови ежедневно в 1-3 сутки после операции. Назначение препаратов активной формы витамина Д и кальция проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями [13] и определялось динамикой уровня ионизированного кальция крови. Уровень креатинина также определялся ежедневно в 1-3 сутки послеоперационного наблюдения, для расчета бралось максимальное значение показателя в 1-2 сутки. Диагноз ОПП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012 [9].

Для оценки количественных показателей и остатков на предмет соответствия нормальному распределению использовался критерий Шапиро-Уилка (модификация Ройстона). Переменные, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Многофакторный анализ факторов риска развития ОПП проводили при помощи бинарной логистической регрессии. Поскольку на первом этапе многофакторного анализа нашей целью было не прогнозирование риска ОПП, а оценка значимости определенных факторов с учетом других факторов риска, все предикторы включались в модель принудительно. Приводили оценку ОШ (экспоненту регрессионных коэффициентов), ее 95%ДИ и р-значение.

При диагностике модели оценивали стандартизированные остатки и проводили тест на наличие значимой мультиколлинеарности с использованием фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor). Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия  $\chi^2$ . Качество модели (соответствие фактическим данным) оценивали при помощи критерия согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer-Lemeshow). Долю объясненной дисперсии зависимой переменной определяли на основе значения псевдо-R2 Найджелкерка ( $R^2_N$ ).

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation). Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

## Результаты

Частота ОПП в раннем послеоперационном периоде в нашей выборке составила 36,6% (106 из 290), в большинстве случаев (93%) соответствуя 1 стадии согласно критериям KDIGO-2012. Для оценки связи развития ОПП с различными потенциальными факторами риска мы применили многофакторный анализ, сгруппировав изучаемые предикторы.

**Компоненты коморбидного фона.** Мы оценили связь различных компонентов коморбидного фона – наиболее значимых и часто встречающихся заболеваний и состояний с риском развития ОПП. Полученная модель (таблица 1) была статистически значимой:  $\chi^2=28,8$ ,  $df=9$ ,  $p=0,001$ ,  $R^2_N=0,13$ .

Мы отдельно оценили связь ассоциированных с ПГПТ заболеваний и состояний с риском развития послеоперационного ОПП. Полученная в результате регрессионная модель оказалась статистически значимой:  $\chi^2=21,1$ ,  $df=5$ ,  $p=0,001$ ,  $R^2_N=0,331$ . Значения ОШ и значимость коэффициентов регрессии приведены в таблице 2.

«Почечные» факторы риска развития ОПП. Среди факторов, непосредственно отражающих функцию почек или оказывающих влияние на неё, наиболее важными представляются наличие в анамнезе ХБП, МКБ, протеинурия, косвенно свидетельствующая о наличии предрасполагающего хронического тубулярного повреждения, а также факт введения РКС. Модель, включающая перечисленные предикторы, обладала следующими характеристиками:  $\chi^2=19,1$ ,  $df=5$ ,  $p=0,002$ ,  $R^2_N=0,105$  (таблица 3).

Важным вопросом, которого мы коснулись в данном исследовании, является влияние приёма лекарственных препаратов на риск развития ОПП. Общими факторами для трех построенных моделей (таблица 4) являются рСКФ до операции, наличие МКБ, протеинурии, факт введения РКС. Дополнительно в первую модель был введен фактор приема иАПФ/БРА, во вторую модель – факт приема бло-

Таблица 1 | Table 1

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи компонентов коморбидного фона и риска развития ОПП.**  
Константа, включенная в модель, не приведена

Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the comorbidities and the risk of AKI. The constant included in the model is not given

Фактор	ОШ ( $exp\beta$ )	95%ДИ ОШ	p-value
Возраст, г	1,05	1,02; 1,08	0,002
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1,07	1,02; 1,13	0,005
АГ, есть/нет	1,29	0,62; 2,69	0,492
ИБС, есть/нет	0,81	0,33; 1,95	0,632
ХСН, есть/нет	0,59	0,31; 1,12	0,106
Сахарный диабет, есть/нет	0,96	0,42; 2,2	0,959
ХОБЛ, есть/нет	0,81	0,26; 2,53	0,719
Анемия, есть/нет	3,38	1,38; 8,2	0,008
ХБП, есть/нет	1,06	0,5; 2,23	0,88

ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП – хроническая болезнь почек  
ИМТ – body-mass index, АГ – hypertension, ИБС – ischemic heart disease, ХСН – heart failure, ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease, ХБП – chronic kidney disease

Таблица 2 | Table 2

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи заболеваний-проявлений ПГПТ и риска развития ОПП.**  
Константа, включенная в модель, не приведена

Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the PHPT-associated conditions and the risk of AKI. The constant included in the model is not given

Фактор	ОШ ( $exp\beta$ )	95%ДИ ОШ	p-value
МКБ, есть/нет	5,37	1,53; 18,84	0,009
ЖКБ, есть/нет	0,37	0,11; 1,28	0,116
Язвенная болезнь, есть/нет	2,45	0,64; 9,4	0,193
Переломы, есть/нет	5,6	1,4; 22,4	0,015
МПК, SD	1,9	1,19; 3,03	0,007

МКБ – мочекаменная болезнь, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, МПК – минеральная плотность кости, SD – стандартное отклонение  
МКБ – nephrolithiasis, ЖКБ – cholelithiasis, МПК – bone mineral density, SD – standard deviation

Таблица 3 | Table 3

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи основных «почечных» факторов и риска развития ОПП. Константа, включенная в модель, не приведена**

Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the "renal" risk factors and the risk of AKI. The constant included in the model is not given

Фактор	ОШ ( <i>expβ</i> )	95%ДИ ОШ	p-value
Возраст, г	1,03	1,01; 1,06	0,013
ХБП, есть/нет	1,41	0,62; 3,18	0,414
МКБ, есть/нет	1,16	0,66; 2,06	0,606
Протеинурия, есть/нет	3,45	1,34; 8,93	0,011
Введение РКС, есть/нет	0,53	0,24; 1,18	0,12

ХБП – хроническая болезнь почек, МКБ – мочекаменная болезнь,  
РКС – рентгенконтрастное средство  
ХБП – chronic kidney disease, МКБ – nephrolithiasis, РКС – contrast media

Таблица 4 | Table 4

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи приёма медикаментозной терапии и риска развития ОПП. Приведены оценки ОШ, 95%ДИ и p. Константа, включенная в модель, не приведена**

Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the concomitant medications use and the risk of AKI. The constant included in the model is not given

Фактор	Модель 1	Модель 2	Модель 3
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1,02 [95%ДИ 1,0; 1,03] p=0,042	1,01 [95%ДИ 1,0; 1,03] p=0,107	1,01 [95%ДИ 1,0; 1,03] p=0,101
МКБ, есть/нет	1,37 [95%ДИ 0,77; 2,46] p=0,286	1,33 [95%ДИ 0,75; 2,36] p=0,325	1,38 [95%ДИ 0,78; 2,46] p=0,269
Протеинурия, есть/нет	4,31 [95%ДИ 1,64; 11,35] p=0,003	3,99 [95%ДИ 1,55; 10,3] p=0,004	3,66 [95%ДИ 1,42; 9,43] p=0,007
Введение РКС, есть/нет	0,56 [95%ДИ 0,25; 1,26] p=0,159	0,65 [95%ДИ 0,3; 1,43] p=0,288	0,6 [95%ДИ 0,27; 1,34] p=0,213
Прием иАПФ/БРА, есть/нет	2,84 [95%ДИ 1,58; 5,12] p=0,001	-	-
Прием БКК, есть/нет	-	1,75 [95%ДИ 0,88; 3,48] p=0,11	-
Прием диуретиков, есть/нет	-	-	2,23 [95%ДИ 1,11; 4,44] p=0,023

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, МКБ – мочекаменная болезнь, РКС – рентгенконтрастное средство, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фактора, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, БКК – блокаторы кальциевых каналов  
рСКФ – estimated glomerular filtration rate, МКБ – nephrolithiasis, РКС – contrast media, иАПФ – angiotensin-converting factor inhibitors, БРА – angiotensin II receptor blockers, БКК – calcium channel blockers

каторов кальциевых каналов, в третью модель – факт приема диуретиков.

Диагностика представленных в таблице 4 моделей показала приемлемое их качество: для первой модели значение статистики  $\chi^2$  составило 25,1,  $p < 0,001$  при  $df = 5$  ( $R^2_N = 0,136$ ), для второй модели  $\chi^2 = 14,9$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0,011$ ,  $R^2_N = 0,083$ , для третьей модели  $\chi^2 = 17,5$ ,  $df = 5$ ,  $p = 0,004$ ,  $R^2_N = 0,097$ .

В числе возможных предикторов развития послеоперационного ОПП стоит рассмотреть также интраоперационные факторы: снижение среднего артериального давления (САД), продолжительность эпизода интраоперационной гипотонии (ИОГ), время, проведенное пациентом на ИВА. Общими факторами для двух построенных моделей являются:

рСКФ до операции, наличие МКБ, протеинурии, факт введения РКС, приём иАПФ/БРА. В первую модель был дополнительно включен факт развития ИОГ, во вторую модель – значение минимального САД, время ИОГ и продолжительность ИВА. Обе регрессионные модели обладали приемлемым качеством: значение статистики  $\chi^2$  для первой модели составило 25,1,  $p < 0,001$ , (при  $df = 6$ ,  $R^2_N = 0,136$ ), для второй модели  $\chi^2 = 27,1$ ,  $df = 8$ ,  $p = 0,001$ ,  $R^2_N = 0,146$ . Экспоненты оценок коэффициентов регрессии для обеих моделей и их статистическая значимость представлены в таблице 5.

*Специфические ПГПТ-ассоциированные факторы риска ОПП.* Основной гипотезой нашего исследования являлась связь риска ухудшения функции почек

Таблица 5 | Table 5

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи «почечных» и интраоперационных факторов и риска развития ОПП. Приведены оценки ОШ, 95%ДИ и р. Константа, включенная в модель, не приведена**  
**Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the "renal" and intraoperative factors and the risk of AKI. The constant included in the model is not given**

Фактор	Модель 1	Модель 2
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	1,02 [95%ДИ 1,0; 1,03] p=0,042	1,02 [95%ДИ 1,0; 1,04] p=0,035
МКБ, есть/нет	1,38 [95%ДИ 0,76; 2,5] p=0,289	1,35 [95%ДИ 0,74; 2,45] p=0,325
Протеинурия, есть/нет	4,29 [95%ДИ 1,61; 11,4] p=0,004	4,38 [95%ДИ 1,64; 11,7] p=0,003
Введение РКС, есть/нет	0,56 [95%ДИ 0,25; 1,26] p=0,159	0,54 [95%ДИ 0,24; 1,21] p=0,134
Прием иАПФ, есть/нет	2,83 [95%ДИ 1,57; 5,11] p=0,001	2,72 [95%ДИ 1,5; 4,95] p=0,001
Интраоперационная гипотония, есть/нет	1,05 [95%ДИ 0,28; 3,9] p=0,945	-
Минимальное САД, мм. рт.ст.	-	1,0 [95%ДИ 0,96; 1,05] p=0,883
Время гипотонии, мин	-	1,01 [95%ДИ 1,0; 1,04] p=0,865
Длительность ИВЛ, мин	-	1,01 [95%ДИ 1,0; 1,03] p=0,178

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, МКБ – мочекаменная болезнь, РКС – рентгенконтрастное средство, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фактора, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, САД – среднее артериальное давление  
 рСКФ – estimated glomerular filtration rate, МКБ – nephrolithiasis, РКС – contrast media, иАПФ – angiotensin-converting factor inhibitors, БРА – angiotensin II receptor blockers, САД – mean arterial pressure

Таблица 6 | Table 6

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи ассоциированных с ПГПТ лабораторных показателей ПГПТ с риском развития ОПП**  
**Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the PHPT-associated laboratory parameters and the risk of AKI**

Фактор	ОШ (expβ)	95%ДИ ОШ	p-value
ПТГ, пмоль/л	1,03	1,01; 1,05	0,002
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	0,4	0,06; 2,56	0,337
Константа	1,21		0,883

ПТГ – паратиреоидный гормон, Ca<sup>2+</sup> – ионизированный кальций ПТГ – parathyroid hormone, Ca<sup>2+</sup> – ionized calcium

Таблица 7 | Table 7

**Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи пред- и послеоперационных факторов с риском развития ОПП. Константа, включенная в модель, не приведена**  
**Multivariate analysis (logistic regression) of the association between the pre- and postoperative factors and the risk of AKI. The constant included in the model is not given**

Фактор	ОШ (expβ)	95%ДИ ОШ	p-value
Δ ПТГ, пмоль/л	1,03	1,01; 1,06	0,003
Δ Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	0,35	0,04; 3,53	0,352
Гидратация, есть/нет	0,48	0,09; 2,66	0,407
Прием препаратов кальция, есть/нет	1,55	0,9; 2,67	0,118

ПТГ – паратиреоидный гормон, Ca<sup>2+</sup> – ионизированный кальций ПТГ – parathyroid hormone, Ca<sup>2+</sup> – ionized calcium

в послеоперационном периоде с высокими дооперационными значениями ПТГ и кальция крови, а также их снижением в ходе выполняемого оперативного вмешательства. При включении в многофакторный анализ количественных показателей – ПТГ и ионизированного кальция крови, была получена статистически значимая регрессионная модель, обладающая следующими характеристиками:  $\chi^2=16,04$ ,  $df=2$ ,  $p<0,001$ ,  $R^2_N=0,074$  (таблица 6). При этом корреляционная матрица не выявила сильной корреляционной зависимости между данными предикторами (модуль коэффициента корреляции составил 0,509).

В модель, представленную в таблице 7, были включены факторы, отражающие динамику лабораторных данных до и после оперативного вмешательства (разность значений ПТГ и ионизированного кальция крови до/после операции), а также факторы, которые могли повлиять на периоперационную динамику уровня кальция. Полученная модель являлась статистически значимой:  $\chi^2=20,4$ ,  $df=4$ ,  $p<0,001$ ,  $R^2_N=0,097$ .

### Обсуждение

Любой пациент с ПГПТ, которому выполняется паратиреоидэктомия, может быть подвержен влиянию целого ряда факторов риска, приводящих к развитию ОПП, причём зачастую эти факторы могут быть связаны между собой. При проведении многофакторного анализа интересующие нас факторы были сгруппированы в соответствии с определенными клиническими гипотезами.

В регрессионную модель, представленную в таблице 1, мы включили заболевания и состояния, в значительной степени отягощающие коморбидный фон, при этом некоторые из них имеют доказанную связь с риском развития ОПП. Так, хорошо известными факторами риска ОПП являются артериальная гипертензия [16, 17], сахарный диабет [17, 18], анемия [19, 20]. Ряд исследователей отмечает связь избыточной массы тела с риском ОПП, что может быть объяснено развитием прогрессирующего нефросклероза в результате длительно существующей внутриклубочковой гипертензии [21]. Частота встречаемости ОПП повышается по мере увеличения возраста, что обусловлено как закономерным снижением рСКФ, так и более отягощенным коморбидным фоном пожилых пациентов, их сниженным функциональным статусом. В нашей выборке только возраст, ИМТ и наличие анемии являлись независимыми предикторами развития ОПП. Существенный вклад в коморбидный фон вносит также наличие хронической болезни почек: нарушения структуры и функции почек любой, даже легкой степени сопряжены с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций, функциональных и когнитивных нарушений [15]. Однако, как и большинство включенных в модель заболеваний, ХБП статистически

значимо не влияла на риск развития ОПП в нашем исследовании. Более подробно «почечные» факторы риска развития ОПП будут рассмотрены нами ниже.

Отдельно стоит рассмотреть группу заболеваний, также вносящих некоторый вклад в коморбидный фон, но являющихся результатом поражения органов-мишеней ПГПТ, косвенно отражающих длительность и тяжесть течения заболевания. Характерными висцеральными проявлениями ПГПТ являются мочекаменная болезнь, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки. Поражение костной системы проявляется прогрессирующим снижением минеральной плотности кости (МПК) от легкой остеопении вплоть до выраженного остеопороза, в тяжелых случаях малоэнергетическими переломами. В многофакторной модели, представленной в таблице 2, среди факторов, отражающих проявления ПГПТ, значимыми являются наличие мочекаменной болезни, малоэнергетических переломов в анамнезе и минимальное значение МПК, измеренной в одной из трех точек скелета (бедро, позвоночник, лучевая кость). Таким образом, можно сделать вывод, что пациенты с длительным анамнезом ПГПТ и поражением «классических» органов-мишеней (почек и костной системы, но не желудочно-кишечного тракта) более подвержены риску развития ОПП в послеоперационном периоде.

В третью модель нами были включены факторы, связанные с предоперационной функцией почек (предсуществующая ХБП, МКБ, факт протеинурии) или могущие повлиять на неё (факт дооперационного применения рентгенконтрастного препарата). Общеизвестно, что у пациентов с хронической болезнью почек повышен риск развития ОПП [9]. Тем более неожиданным было отсутствие связи исходной ХБП с риском развития ОПП в нашем исследовании. Вероятно, это может быть объяснено недооценкой истинной распространённости ХБП среди пациентов данной категории – для пациентов с ПГПТ характерно персистирующее тубулярное повреждение, обусловленное длительной гиперкальциурией и проявляющееся стойким нарушением концентрационной функции почек в сочетании с невысокой протеинурией, однако при внешней сохранности почечной функции это не вызывает настороженности у специалистов широкого профиля, и диагноз ХБП не устанавливается. Нефролитиаз тесно связан со снижением функции почек: у пациентов с наличием конкрементов почек достоверно чаще встречается ХБП, в том числе терминальной стадии [22]. Обращает на себя внимание, что в данном случае МКБ не является статистически значимым фактором риска (по сравнению с табл. 2), что, вероятно, можно объяснить присутствием в модели более значимых факторов. Протеинурия является достоверным маркером предсуществующего повреждения почек, имеющим доказанную связь

с риском развития послеоперационного ОПП, причём риск этот нестационарный – т.е. возрастает по мере увеличения степени протеинурии [23]. Как видно из таблицы 3, в нашем исследовании наличие протеинурии также оказывало статистически значимое влияние на риск развития ОПП. Интересно, что в нашей выборке наличие белка в моче чаще встречалось у пациентов с сохранной функцией почек и вероятнее всего было обусловлено повреждающим действием хронической гиперкальциурии. Использование РКС – важный фактор риска ОПП [24], оказавшийся, однако, незначимым в контексте нашего исследования, что можно объяснить малым объемом применяемого для диагностики контрастного препарата (не более 100 мл).

Помимо рентгенконтрастных средств, среди лекарственных препаратов, потенциально способных оказывать воздействие на функцию почек в периоперационном периоде, традиционно рассматриваются антигипертензивные препараты группы иАПФ/БРА и блокаторов кальциевых каналов (БКК). Это связано с непосредственным их влиянием на внутрипочечный кровоток путем вазодилатирующего действия на эфферентную и афферентную артериолы клубочка, соответственно. Как видно из представленных в таблице 4 данных, прием пациентами иАПФ/БРА, но не препаратов группы БКК, независимо увеличивал риск развития ОПП в нашей выборке. Сопоставление полученных нами результатов с данными литературы даёт интересную картину. В исследованиях кардиохирургического профиля связь периоперационного приема иАПФ/БРА и риска ОПП представляется очевидной: так, в мета-анализе, включавшем результаты 3 РКИ и 3 проспективных когортных исследований, было показано, что у пациентов, которые продолжали прием препаратов данной группы непосредственно перед хирургическим вмешательством, риск ОПП был на 15% выше по сравнению с пациентами, кому терапия иАПФ/БРА была временно прекращена (RR 1.17, 95% CI 0.99; 1.38) [25]. Однако в немногочисленных исследованиях, посвященных применению иАПФ/БРА у пациентов некардиохирургического профиля, периоперационный прием препаратов данной группы либо не увеличивал риск ОПП [26], либо, напротив, оказывал протективное влияние [27]. Вопреки вышеупомянутым результатам мы получили убедительные свидетельства в пользу увеличения риска развития ОПП у пациентов, принимающих иАПФ/БРА. Это более характерно для пациентов кардиохирургического профиля, объем оперативного вмешательства у которых существенно больше.

Основываясь на результатах исследований, демонстрировавших влияние диуретических препаратов на риск развития послеоперационного ОПП [28], мы также включили в регрессионный анализ факт длительного приёма диуретиков любой группы (петлевые, тиазидные/тиазидоподобные, калийсбе-

регающие). В многофакторной модели, представленной в таблице 4, факт хронического приема диуретиков существенно увеличивал риск развития ОПП.

Среди факторов, влекущих за собой развитие послеоперационного ОПП, одним из ключевых является интраоперационная гипотония (ИОГ) [29]. Патфизиологической основой развития ОПП в этом случае является нарушение механизмов ауторегуляции кровотока в почках при снижении интраоперационного среднего АД (САД) ниже критического значения 60-65 мм рт.ст. [30]. При этом может иметь значение не только факт снижения САД во время операции, но и продолжительность эпизода ИОГ, а также время, проведенное пациентом на ИВЛ [31]. Как видно из оценок, приведенных в таблице 5, интраоперационные факторы (факт ИОГ, время ИВЛ, время гипотонии и минимальное САД) не оказывали существенного влияния на риск развития послеоперационного ОПП. Вероятно, это связано с тем, что частота развития ИОГ в нашей когорте пациентов была невелика (5,2%), а продолжительность её в среднем составила всего 10 минут. Для обеих построенных регрессионных моделей среди включенных предикторов риска развития ОПП значимыми оставались только некоторые общие факторы (протеинурия, факт приема иАПФ/БРА, величина предоперационной рСКФ).

Феномен развития олигурии у некоторых пациентов из числа тех, кому выполнялась ПТЭ, был впервые описан ещё в 1948 году известным американским эндокринологом Фуллером Олбрайтом [32]. Впоследствии многими исследователями было отмечено ухудшение функции почечного трансплантата после выполнения ПТЭ по поводу третичного гиперпаратиреоза [6, 7, 33]. В середине 2000-х гг. F. Montenegro наблюдал подобное ухудшение функции почек и у пациентов, оперированных по поводу ПГПТ [34, 35]. Всё вышеизложенное привело к формулировке основной гипотезы настоящего исследования – влияния на послеоперационное ухудшение функции почек высоких дооперационных значений ПТГ и кальция крови. Нами была построена модель логистической регрессии, включающая данные показатели (таблица 6). Как видно из представленных в таблице оценок, предоперационный уровень ПТГ, но не ионизированного кальция является независимым фактором риска развития послеоперационного ОПП. Аналогичные результаты демонстрируют Sato и соавт., ретроспективно анализируя 52 случая ПТЭ (45 пациентов с ПГПТ, 7 – с третичным ГПТ). Для поиска возможного патфизиологического объяснения авторами были разработаны модели на лабораторных животных. В эксперименте было показано резкое снижение экспрессии рецепторов к ПТГ (PTHr) и белка Клото в клетках эпителия проксимальных канальцев после тотальной ПТЭ, восстанавливаемое с помощью не-

прерывной инфузии 1-34 ПТГ с помощью микропомпы. При этом исходно экспрессия белка Клото в клетках тубулярного эпителия была значительно выше у 5/6-нефрэктомированных животных, что подтверждает гипотезу о его нефропротективной роли [5]. Таким образом, снижение ПТГ может приводить к ухудшению почечной функции не только из-за его действия как вазоактивного фактора, как считалось ранее [6, 36, 37], но и из-за влияния резкого его снижения на жизнеспособность клеток тубулярного эпителия через Клото-зависимый путь. Также Sato и соавторами была убедительно показана связь развития послеоперационного ОПП с высокими предоперационными значениями биомаркера L-FABP. Таким образом, развитию ОПП более подвержены пациенты с наличием предшествующего тубулярного повреждения. Обнаруженная нами связь протеинурии с риском ОПП также подтверждает этот вывод.

ПТЭ закономерно приводит к снижению уровней ПТГ и ионизированного кальция крови, но помимо собственно удаления гиперфункционирующей ткани ОЩЖ, на степень снижения уровня  $Ca^{2+}$  могут оказывать влияние также дооперационная кальций-снижающая подготовка (проведение форсированного диуреза) и пероральное назначение препаратов кальция в послеоперационном периоде. Однако в многофакторной модели, представленной в таблице 7, степень снижения  $Ca^{2+}$  даже с поправкой на указанные факторы не влияла на риск развития ОПП. Таким образом, наиболее значимыми ПТГ-ассоциированными факторами риска развития ОПП являются абсолютное значение концентрации ПТГ до операции и выраженность его снижения. Косвенно по полученным результатам можно судить и о том, что меры, направленные на нормализацию послеоперационного уровня  $Ca^{2+}$ , неэффективны в отношении предотвращения риска развития послеоперационного ОПП.

### Ограничения исследования

Основными недостатками исследования являются его ретроспективный характер и опыт одного центра. В связи с ретроспективным характером исследования, у части больных определение пред- и постоперационного уровня креатинина проводилось в разных лабораториях, что могло сказаться на результате. Также мы не имели возможности оценить влияние снижения уровня общего кальция на риск развития ОПП. Большая часть построенных нами моделей обладала невысокой информативностью. Однако поскольку целью нашего исследования была не прогноз риска развития ОПП, а выявление независимых факторов риска этого осложнения, и нами были получены статистически значимые модели, мы считаем нашу цель достигнутой.

### Заключение

В многофакторном анализе наиболее значимыми независимыми факторами риска развития ОПП после ПТЭ по поводу ПТГТ были: возраст, значение ИМТ, анемия, протеинурия, приём иАПФ/БРА, предоперационный уровень ПТГ крови и степень его снижения в ходе операции. Ухудшения почечной функции можно ожидать у пациентов с симптомной формой ПТГТ при наличии поражения классических органов-мишеней заболевания (почки, костная система), но не органов ЖКТ. Высокий риск развития ОПП после ПТЭ должен быть принят во внимание, факторы риска развития этого осложнения при планировании ПТЭ должны быть выявлены и учтены, при этом особое внимание следует уделить модифицируемым факторам риска: ИМТ, анемия, приём иАПФ/БРА, предоперационный уровень ПТГ. Также развитию ОПП подвержены пациенты с предшествующим хроническим тубулярным повреждением, для выявления этой группы риска целесообразно использование биомаркеров или более простой альтернативы – оценки альбуминурии одним из общепринятых методов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, способно ли применение кальцимететиков в предоперационном периоде или препаратов ПТГ в послеоперационном периоде предотвратить ухудшение почечной функции после ПТЭ.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. Bilezikian J., Brandi M., Eastell R. et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(10):3561-3569. doi:10.1210/jc.2014-1413
2. Khokar A, Kuchta K, Moo-Young T, et al. Parathyroidectomy is safe in elderly patients: a national surgical quality improvement program study. World J Surg. 2019;44(2):526-536. doi:10.1007/s00268-019-05280-9
3. Witteveen J, van Thiel S, Romijn J et al. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Eur J Endocrinol. 2013;168(3):R45-R53. doi:10.1530/eje-12-0528
4. Egan R., Devi F., Arkell R. et al. Does elective parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism affect renal function? A prospective cohort study. International Journal of Surgery. 2016;27:138-141. doi:10.1016/j.ijssu.2016.01.072
5. Sato T., Kikkawa Y., Yamamoto S. et al. Disrupted tubular parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor signaling and damaged tubular cell viability possibly trigger postsurgical kidney injury in patients with advanced hyperparathyroidism. Clin

Kidney J. 2019;12(5):686-692. doi:10.1093/ckj/sfy136

6. *Evenepoel P., Claes K., Kuypers D. et al.* Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005;20(8):1714-1720. doi:10.1093/ndt/gfh892

7. *Evenepoel P., Claes K., Kuypers D. et al.* Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(6):1730-1737. doi:10.1093/ndt/gfm044

8. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.И. и др.* Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1. Нефрология. 2016. 20 (1): 79-103

*Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh. et al.* National guidelines. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part 1. *Nephrology*. 2016. 20 (1): 79-103

9. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International supplements* 2012; 2:1

10. *Coca S., Singanamala S., Parikh C.* Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012;81(5):442-448. doi:10.1038/ki.2011.379

11. *Gammelager H., Christiansen C., Johansen M., et al.* Three-year risk of cardiovascular disease among intensive care patients with acute kidney injury: a population-based cohort study. *Critical Care*. 2014, 18:492

12. *Sharma A., Mucino M., Ronco C.* Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2014;127(1-4):94-100

13. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др.* Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. Проблемы эндокринологии. 2016;62(6):40-47

*Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al.* Primary hyperparathyroidism: clinic, diagnosis, differential diagnosis, treatment methods. *Problems of endocrinology*. 2016;62(6):40-47 (in Russ.). doi: 10.14341/probl201662640-77

14. *Miller M., Paradis C., Houck P. et al.* Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992; 41:237-48

15. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement* 2013;3:1-150

16. *Hobson C., Ruchi R., Bihorac A.* Perioperative acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2017;33(2):379-396. doi:10.1016/j.ccc.2016.12.008

17. *James M., Grams M., Woodward M. et al.* A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(4):602-612. doi:10.1053/j.ajkd.2015.02.338

18. *Medel-Herrero A., Mitchell D., Moyce S. et al.* The expanding burden of acute kidney injury in California: impact of the epidemic of diabetes on kidney injury hospital admissions. *Nephrol Nurs J*. 2019;46(6):629-640

19. *Gameiro J., Lopes J.* Complete blood count in acute kid-

ney injury prediction: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1). doi:10.1186/s13613-019-0561-4

20. *Karkouti K., Grocott H., Hall R. et al.* Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicentre cohort study. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2014;62(4):377-384. doi:10.1007/s12630-014-0302-y

21. *Chagnac A.* The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(6):1480-1486. doi:10.1097/01.asn.0000068462.38661.89

22. *Alexander R., Hemmelgarn B., Wiebe N. et al.* Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ*. 2012;345:e5287-e5287. doi:10.1136/bmj.e5287

23. *Nishimoto M., Murashima M., Kokubu M. et al.* Pre-operative proteinuria and post-operative acute kidney injury in noncardiac surgery: the NARA-Acute Kidney Injury cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019. doi:10.1093/ndt/gfz269

24. *McCullough P.* Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiology*. 2008;109(4):p61-p72. doi:10.1159/000142938

25. *Whiting P., Morden A., Tomlinson L. et al.* What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(4):e012674. doi:10.1136/bmjopen-2016-012674

26. *Frenkel R., Bdeir A., Rozen-Zvi B. et al.* Rate and outcome of acute kidney injury following hip fracture surgery in diabetic older patients treated with renin-angiotensin-aldosterone antagonists. *Drugs Aging*. 2019;36(7):667-674. doi:10.1007/s40266-019-00671-y

27. *Xu N., Long Q., He T. et al.* Association between preoperative renin-angiotensin system inhibitor use and postoperative acute kidney injury risk in patients with hypertension. *Clin Nephrol*. 2018;89(6):403-414. doi:10.5414/cn109319

28. *Ying T., Chan S., Lane S. et al.* Acute kidney injury post-major orthopaedic surgery: A single-centre case-control study. *Nephrology*. 2018;23(2):126-132. doi:10.1111/nep.12942

29. *Gu W., Hou B., Kwong J. et al.* Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol*. 2018;258:68-73. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.137

30. *Vaara S, Bellomo R.* Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(5):440-446. doi:10.1097/mcc.0000000000000439

31. *Sun L., Wijeyesundera D., Tait G. et al.* Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(3):515-523. doi:10.1097/aln.0000000000000765

32. *Albright F., Reifenstein E.* The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1948: p 59

33. *Schlosser K., Endres N., Celik I. et al.* surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg*. 2007;31(10):1947-1953. doi:10.1007/s00268-007-9187-z

34. *Montenegro F., Martin R., Corrêa P.* Renal failure after

surgery for primary hyperparathyroidism: is acute reduction of parathyroid function a risk factor?. *Clinics*. 2009;64(4). doi:10.1590/s1807-59322009000400017

35. *Montenegro F, Ferreira G, Lourenço D. et al.* Transitory decrease of renal function after parathyroidectomy: a clinical observation indicating the renal hemodynamic effect of parathyroid hormone? *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2007;36:196-201

36. *Massfelder T, Stewart A, Endlich K. et al.* Parathyroid hormone-related protein detection and interaction with NO and cyclic AMP in the renovascular system. *Kidney Int*. 1996;50(5):1591-1603. doi:10.1038/ki.1996.475

37. *Simeoni U, Massfelder T, Saussine C. et al.* Involvement of nitric oxide in the vasodilatory response to parathyroid hormone-related peptide in the isolated rabbit kidney. *Clin Sci*. 1994;86(3):245-249. doi:10.1042/cs0860245

Дата получения статьи: 16.04.2020

Дата принятия к печати: 08.08.2020

Submitted: 16.04.2020

Accepted: 08.08.2020

# Онконефрология: поражения почек при использовании противоопухолевых препаратов

## Обзор литературы – Часть 1

**Е.В. Захарова**<sup>1,2,3\*</sup>, **О.Д. Остроумова**<sup>2,4\*\*</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский проезд 5

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

<sup>3</sup> ГБОУ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119146, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 19-1

# Onco-nephrology: anti-cancer drug-induced kidney damage

## Review of literature – Part 1

**E.V. Zakharova**<sup>1,2,3\*</sup>, **O.D. Ostroumova**<sup>2,4\*\*</sup>

<sup>1</sup> S.P. Botkin City Hospital, 5, 2<sup>nd</sup> Botkinsky dr., 125284, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 BARRIKADNAYA str., 123995, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya str., 127473, Moscow, Russia

<sup>4</sup> 1<sup>st</sup> Moscow State Medical University n.a. I.M Sechenov, 19-1 Bolshaya Pyrogovskaya str., 119146, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, противоопухолевые лекарственные средства, таргетные препараты, иммунотерапия

### Резюме

Лекарственные нефропатии представляют собой обширную и разнородную группу состояний, патогенетически обусловленных как прямой нефротоксичностью, так и рядом опосредованных побочных эффектов лекарственных средств (ЛС). При этом может развиваться как острое почечное повреждение, так и хроническая болезнь почек, а также сочетание острых и хронических повреждений и изменений. Лекарственное поражение почек может быть обусловлено повреждением всех сегментов нефрона – сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция. Противоопухолевые ЛС подразделяются на «традиционные», таргетные, и средства иммунотерапии. Механизмы почечного повреждения, прямо или косвенно ассоциированного с применением противоопухолевых лекарственных препаратов, включают: 1) снижение перфузии почек вследствие потерь жидкости через желудочно-кишечный тракт и/или алиментарной гиповолемии, обусловленных применением противоопухолевых ЛС, но без их прямой нефротоксичности; 2) дисфункцию эндотелия внутрипото-

Адрес для переписки: Елена Викторовна Захарова  
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Corresponding author: Elena V. Zakharova  
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>; eLibrary SPIN: 2059-4649

\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

чечных сосудов в результате побочных эффектов ЛС; 3) прямое токсическое действие ЛС на клетки внутрипочечных сосудов или канальцев; 4) отложение кристаллов ЛС или их метаболитов с обструкцией почечных канальцев; 5) интерстициальный воспалительный процесс в рамках аллергической реакции на ЛС; и 6) иммуноопосредованные поражения клубочков и интерстиция. При этом одно и то же ЛС в разных клинических ситуациях может индуцировать поражение различных отделов нефрона, а механизмы развития нефропатии при повреждении тех или иных почечных структур могут в значительной степени пересекаться. По мере все более широкого внедрения в клиническую практику новых таргетных препаратов и средств иммунотерапии и улучшения выживаемости пациентов с онкозаболеваниями, почечные побочные эффекты противоопухолевой терапии оказывают возрастающее влияние на отдаленный прогноз, а их изучение приобретает особую актуальность. Сравнительно недавно появившаяся в составе нефрологии специальность – онконейрология – активно занимается исследованием именно этой проблемы. В настоящем обзоре мы приводим информацию о существующих в настоящее время, в том числе и самых современных, противоопухолевых ЛС с учетом механизма их действия, освещаем патогенез и клинико-морфологические варианты поражения почек, ассоциированные с применением различных классов и групп, а также отдельных противоопухолевых ЛС, и представляем сводные данные литературы в виде подробных справочных таблиц.

### *Abstract*

Drug-induced kidney injury represents a huge variety of conditions, directly or indirectly associated with drug toxicity and other drug adverse events. In this setting both acute kidney injury and chronic kidney disease, and acute injury on the top of chronic disease is common. Drug-induced kidney injury may result from the damage of all nephron segments: vasculature, glomeruli, tubules and interstitial space. Anti-cancer drugs include conventional, targeted (biological), and immunotherapy groups. The mechanisms of kidney injury associated with the anti-cancer drugs exposure include: 1) kidney hypoperfusion due to the gastrointestinal losses and volume depletion, resulting from the drug adverse events without direct nephrotoxicity; 2) endothelial dysfunction of kidney microvasculature, caused by anticancer-drugs adverse effects; 3) direct toxic tubular and glomerular endothelial damage; 4) anticancer-drug metabolites crystals intratubular deposition with tubular obstruction; 5) interstitial inflammation as a result of hypersensitivity drug reactions; and 6) immune-mediated glomerular and interstitial damage. Of note, the same anti-cancer drug may cause the damage of more than one segment of nephron, and the mechanisms of injury may interfere. Since novel biological target drugs and immunotherapy became widely implemented, and survival of patients with malignancies improved, anti-cancer drugs adverse kidney effects more and more influence long-term outcomes, and the knowledge of these effects turned to be mandatory. Recently emerged field of onco-nephrology, among other issues, study the anti-cancer drugs influence on the kidney health. In this review, we collected information about all classes of anti-cancer drugs in use, including novel target and immunotherapy agents, and highlighted pathogenesis, clinical and pathology presentation of different types of kidney injury, associated with different classes, groups, and particular anti-cancer drugs, and summarize the main data in the tables.

*Key words:* acute kidney injury, chronic kidney disease, malignancies, anti-cancer drugs, targeted cancer therapies, immunotherapies

### **Актуальность проблемы**

Лекарственные нефропатии представляют собой обширную и разнородную группу состояний, патогенетически обусловленных как прямой нефротоксичностью, так и рядом опосредованных побочных эффектов лекарственных средств (ЛС). При этом может развиваться острое повреждение почек (ОПП) и хроническая болезнь почек (ХБП), а также наложение ОПП на предсуществующую ХБП. Лекарственное поражение почек, как острое, так и хроническое, может быть обусловлено повреждением всех сегментов нефрона – сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция.

Механизмы почечного повреждения, прямо или косвенно ассоциированного с применением противоопухолевых ЛС, включают: 1) снижение перфузии

почек вследствие потерь жидкости через желудочно-кишечный тракт и/или алиментарной гиповолемии, обусловленных применением ЛС, но без их прямой нефротоксичности; 2) дисфункцию эндотелия внутрипочечных сосудов в результате побочных эффектов противоопухолевых ЛС; 3) прямое токсическое действие ЛС на клетки внутрипочечных сосудов или канальцев; 4) отложение кристаллов ЛС или их метаболитов с обструкцией почечных канальцев; 5) интерстициальный воспалительный процесс в рамках аллергической реакции на ЛС; и 6) иммуноопосредованные поражения клубочков и интерстиция. При этом одно и то же ЛС в разных клинических ситуациях может индуцировать поражение различных отделов нефрона, а механизмы развития нефропатии при повреждении тех или иных почечных структур могут в значительной степени пересекаться.

По мере все более широкого внедрения в клиническую практику противоопухолевых ЛС, в особенности новых таргетных препаратов и средств иммунотерапии, и улучшения выживаемости пациентов с онкозаболеваниями, почечные побочные эффекты противоопухолевой терапии оказывают возрастающее влияние на отдаленный прогноз, а их изучение приобретает особую актуальность. Сравнительно недавно появившаяся в составе нефрологии специальность – онконефрология, активно занимается исследованием именно этой проблемы. Так, в программной статье L. Cosmai et al 2016 года «Десять заповедей онконефрологии» нефротоксические эффекты противоопухолевых препаратов занимают вторую по значимости позицию [1]. Вопросы нефротоксичности противоопухолевых ЛС также широко обсуждались на Согласительной конференции KDIGO по вопросам онконефрологии в 2019 году [2]. В настоящем обзоре мы осветим поражения почек, ассоциированные с применением противоопухолевых ЛС, не касаясь таких важных аспектов онконефрологии, как паранеопластические и парпротеинемические нефропатии, синдром лизиса опухоли, контраст-индуцированная нефропатия и радиационные поражения почек.

### Континуум острых и хронических повреждений структуры и функции почек

Состояния, приводящие к повреждению структуры или функции почек, общепринято рассматриваются как острые или хронические в зависимости от их продолжительности. Согласно клиническим практическим рекомендациям Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек/Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) [3] ОПП определяется как повышение сывороточного креатинина (СКр) на  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 часов; или повышение СКр в  $\geq 1,5$  раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или уменьшение объема мочи до  $< 0,5$  мл/кг/час в течение 6 часов. В рекомендациях KDIGO постулируется, что ОПП представляет собой не заболевание, а клинический синдром – гетерогенное состояние, являющееся результатом множества воздействий. Причины ОПП традиционно подразделяют на «пре-ренальные» – обусловленные снижением перфузии почек; «ренальные» – такие как острый интерстициальный нефрит, острые гломерулярные и сосудистые поражения; и «пост-ренальные» – обусловленные обструкцией мочевыводящих путей. Синдром ОПП включает как непосредственное повреждение почек, так и острое нарушение их функции независимо от того, является ли его причиной поражение почек как таковых, или преобладает влияние «внепочечных» факторов. Более того, «пре-ренальное» ОПП,

в условиях продолжающейся гипоперфузии почек с развитием ишемического канальцевого некроза, трансформируется таким образом в «ренальное» ОПП. Среди множества предрасполагающих к развитию ОПП факторов выделяют и злокачественные новообразования, а среди непосредственных воздействий – применение нефротоксических препаратов, которые являются причиной ОПП у 20-30% больных. Вместе с тем, к предрасполагающим факторам относятся также дегидратация и гиповолемия, нередко имеющие место у пациентов с онкозаболеваниями, получающих химиотерапию, и существующая ХБП, распространенность которой в популяции онкологических больных, особенно старшего возраста, достаточно высока [3].

Под ХБП, согласно клиническим практическим рекомендациям KDIGO [4], понимают нарушения структуры или функции почек, персистирующие более трех месяцев и оказывающие влияние на состояние здоровья. Критерии ХБП (если любой из них сохраняется более 3-х месяцев) включают маркеры повреждения почек (один или более): альбуминурию  $\geq 30$  мг/сут, изменения осадка мочи, электролитные и другие нарушения вследствие тубулопатий, гистологические изменения, структурные нарушения, выявленные с помощью визуализирующих методов обследования, и трансплантацию почки в анамнезе; и/или скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. ХБП, также как и ОПП – наднозологическое понятие, объединяющее различные заболевания, при которых изменяется структура и функция почек и наблюдаются разнообразные клинические проявления, в той или иной мере связанные с причиной, тяжестью поражения и скоростью прогрессирования. Причины ХБП, в зависимости от локализации поражения, делятся на гломерулярные, тубулоинтерстициальные и сосудистые, причем все эти поражения могут иметь лекарственную природу и/или быть обусловлены злокачественными новообразованиями [4].

Таким образом, как ОПП, так и ХБП имеют множество причин, но необходимо отметить, что каждая из этих причин может вызывать изменения функции или структуры почек, не соответствующие ни критериям ОПП, ни критериям ХБП. Поэтому с целью обеспечения интегрированного клинического подхода к больным с функциональными и структурными изменениями почек было предложена концепция «острых болезней и повреждений почек» (ОБП) [3]. Критерии ОБП включают наличие ОПП или: снижение СКФ до  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> менее 3 месяцев; или снижение СКФ  $\geq 35\%$ ; или повышение СКФ  $> 50\%$  в течение менее 3 месяцев; или наличие маркеров повреждения почек (см. критерии ХБП) в течение менее 3 месяцев. Так, если длительность заболевания/состояния не превышает 3-х месяцев или неизвестна, у пациента может быть ХБП, ОБП (в том числе ОПП) или их сочетание [3, 4].

## Спектр противоопухолевых лекарственных препаратов

Противоопухолевые ЛС могут быть условно подразделены на «традиционные», таргетные и средства иммунотерапии [5-9]. В Таблицах 1-3 представлены

основные классы и механизмы действия противоопухолевых ЛС, а также названия отдельных противоопухолевых препаратов.

Таблица 1 | Table 1

## «Традиционные» противоопухолевые лекарственные средства [5, 6, 9-12]

## Spectrum of the conventional anti-cancer drugs [5, 6, 9-12]

Класс, механизм действия	Группа	Препараты
Препараты платины, ингибирующие репликацию ДНК		Цисплатин
		Карбоплатин
		Оксиплатин
Алкилирующие препараты, ингибирующие репликацию ДНК, продукцию РНК, и вызывающие межцепочечную перекрестную сшивку ДНК	Производные хлорметина	Циклофосфамид
		Ифосфамид
		Мелфалан
		Хлорамбуцил
	Этил- и метилмеламины	Гексаметиленмеламин
		Тиотепа
	Препараты хлорэтилнитрозомочевины	Кармустин
		Семустин
		Стрептозоцин
		Бендамустин
Эстрамустин		
Триазены	Ломустин	
	Дакарбазин	
	Прокарбазин	
Производные азиридинилбензохинона	Темозоломид	
	Диазихон	
Растительные алкилирующие препараты	Трабекетедин	
	Алкилсульфонаты	Бусульфан
Антиметаболиты, ингибирующие продукцию ДНК за счет встраивания химически измененных нуклеозидов или делеции нуклеозидов	Аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат
		Пеметрексед
	Аналоги пиримидина	5-Флуороурацил
		Капецитабин
		Цитарабин
		Азациитидин
	Аналоги пурина и родственные им ингибиторы	Гемцитабин
		Пентостатин
		Флударабин
		Кладрибин
Клофарабин		
Аналоги гуанина	Деоксикофомицин	
	Меркаптопурин	
	Тиогуанин	
	Таксаны	Паклитаксел
Ингибиторы микротрубочек, воздействующие на сборку и функцию микротрубочек	Доцетаксел	
	Алкалоиды барвинка розового	Винбластин, винкрестин, виндестин и винорелбин
Ингибиторы топоизомеразы, вызывающие разрыв цепочек ДНК	Камптотецины	Топотекан
		Иринотекан
	Эпиподофиллотоксины	Этопозид
Противоопухолевые антибиотики, вызывающие фрагментацию ДНК с блокадой синтеза ДНК/РНК	Антрациклины	Даунорубицин, доксорубицин
		Эпирубицин, идарубицин
	Гликопептидные антибиотики	Блеомицин
		Митрамицин
Митозаны	Митомицин С	
	Модуляторы рецепторов эстрогенов, блокирующие пролиферацию клеток	Тамоксифен
Триоксид мышьяка, вызывающий деградацию рецепторов ретиноевой кислоты		Триоксид мышьяка

Таблица 2 | Table 2

**Таргетные противоопухолевые лекарственные препараты [5, 7, 9-12]**  
Spectrum of the targeted anti-cancer therapies [5, 7, 9-12]

Класс, механизм действия	Группа	Препараты		
Препараты, воздействующие на сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor/VEGF)	Ингибиторы VEGF	Бевацизумаб Афлиберсепт		
	Ингибиторы рецепторов VEGF	Рамуцирумаб		
	Ингибиторы VEGF тирозинкиназ	Сунитиниб		
		Сорафениб		
		Акситиниб		
		Регорафениб		
		Пазопаниб Вандетаниб		
Препараты, воздействующие на рецепторы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptors/EGFR)	Ингибиторы рецептора 1 EGFR	Цетуксимаб Панитумумаб		
		Ингибиторы тирозинкиназ EGFR	Эрлотиниб Гефитиниб Афатиниб	
	Ингибиторы рецептора 2 эпидермального фактора роста (human epidermal growth factor receptor 2/HER2)		Трастузумаб Пертузумаб	
			Ингибиторы тирозинкиназ HER2	Лапатиниб
	Препараты, воздействующие на серин-треониновую протеинкиназу B-RAF (serine-threonine kinases <b>B-raf</b> /B-RAF)	Ингибиторы B-RAF	Вемурафениб Дабрафениб	
			Препараты, воздействующие на киназу анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase/ALK)	Ингибиторы ALK
	Препараты, воздействующие на BCR-ABL (гибридный белок, являющийся продуктом «филадельфийской хромосомы») и KIT (рецептор фактора роста стволовых клеток)	Ингибиторы тирозинкиназ BCR-ABL и KIT		Иматиниб Дазатиниб Нилотиниб Бозутиниб Понатиниб
Препараты, воздействующие на регуляторы апоптоза			Ингибиторы B-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2/BCL-2)	Венетоклакс
			Ингибитор деацетилазы гистона	Панобиностат
			Ингибитор фосфоинозитид-3-киназы	Иделалисиб
			Ингибиторы циклин-зависимых киназ	Фавопиридол Динациклиз
Препараты, воздействующие на Брутон тирозинкиназу (Bruton's tyrosine kinase/BTK)	Ингибиторы BTK	Ибрутиниб, акалабрутиниб		
		Препараты, воздействующие на митоген-активированную протеинкиназу (mitogen-activated protein kinase/MEK)	Ингибиторы MEK	Траметиниб
Препараты, воздействующие на мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin/mTOR)	Ингибиторы mTOR		Сиролимус Темсиролимус Эверолимус	
			Препараты, воздействующие на клеточный цикл	Ингибиторы протеасом
		Ингибитор цинксодержащих гистондеацетилаз класса I (histone deacetylase/HDAC)		Вориностат
Akt-ингибитор протеин-киназы B (protein kinase B/PKB)	Перифозин			
Препараты, вызывающие лизис лимфоцитов	Ингибиторы B-лимфоцитарного антигена CD20	Обинтузумаб Офатумумаб		
		Ингибитор гликопротеина CD52	Алемутузумаб	

Таблица 3 | Table 3

## Средства иммунотерапии опухолей [5, 8-12]

## Anti-cancer immunotherapies [5, 8-12]

Класс, механизм действия	Группа	Препараты
Ингибиторы иммунных контрольных точек/ immune check-point inhibitors (ICI's)	Ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4/CTLA-4)	Ипиллумаб Тремелиумаб
	Антагонисты рецепторов программированной клеточной смерти 1 (programmed cell death-1/ PD-1)	Пембролизумаб Ниволумаб Атезолизумаб
	Ингибиторы иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (killer-cell Immunoglobulin-like Receptors/ KIR)	Лириумаб
Т-клетки с химерическими антигенными рецепторами (chimeric antigen receptor T-cells/CART-cells)		
Препараты, влияющие на цитокиновые механизмы	Интерлейкины	Интерлейкин-2
	Антиинтерлейкин-6	Силтуксимаб
Интерфероны		Интерферон-α
Иммуномодуляторы		Талидомид
		Леналидомид
		Помалидомид

### Варианты повреждения почек при использовании противоопухолевых препаратов, и основные патогенетические механизмы

Поскольку ОПП, ОБП и ХБП представляют собой континуум, причем часть исходно «острых» состояний при персистировании повреждающего механизма приобретает «хронический» характер, а злокачественные новообразования и противоопухолевые ЛС могут быть предрасполагающими факторами и воздействиями, приводящими к развитию любого из этих состояний или их сочетания [3, 4], мы будем далее рассматривать поражения почек по клинико-морфологическим вариантам и по классам препаратов, а не по длительности. Детальная патогенетическая и клинико-морфологическая характеристика различных вариантов поражения почек лежит далеко за пределами данной публикации, ниже мы представляем лишь основную информацию о патогенезе наиболее важных типов лекарственных повреждений, а конкретные клинические и морфологические варианты повреждения, ассоциированные с группами препаратов и отдельными препаратами, даем ниже в виде справочного материала в сводных Таблицах 4-6.

#### Тромботическая микроангиопатия

Описано несколько механизмов развития лекарственно-индуцированной тромботической микроангиопатии (ТМА) при воздействии противоопухолевых ЛС. Первый тип развивается в результате прямого повреждения эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла почек, в особенно-

сти гломерулярных капилляров, с высвобождением из поврежденного эндотелия мультимеров фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена, отложением на обнаженной поверхности эндотелия фибрина и тромбоцитов, и формированием тромбов микроциркуляторного русла. Этот механизм ассоциирован с такими противоопухолевыми ЛС как митомицин С, гемцитабин, цисплатин, комбинация деоксиформидина с пегилированным доксорубицином и комбинация антрациклинов с митомицином С или 5-флуороурацилом. Второй тип обусловлен воздействием ингибиторов ангиогенеза, таких как антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста/vascular endothelial growth factor (VEGF) или рецептору VEGF и ингибиторы тирозинкиназы VEGF, и не связан с прямым повреждением клеток эндотелия сосудов. Нарушение сигнального пути VEGF ведет к нарушению пролиферации и к дисфункции эндотелия, в том числе эндотелия клубочковых капилляров, и служит пусковым механизмом для патогенетического каскада с формированием в конечном итоге клинико-морфологической картины ТМА. Возможно развитие ТМА в результате дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента под воздействием анти-VEGF препаратов у пациентов с генетической предрасположенностью (лекарственный комплемент-ассоциированный гемолитико-уремический синдром) или же вследствие образования аутоантител к ADAMTS-13 при применении интерферона (лекарственная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура). ТМА может развиваться у пациентов, получавших блеомицин, даунорубин, препараты гидроксимочевины, различные ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы протеасомы и ингибиторы мишени рапамицина млекопитаю-

щих/mammalian target of rapamycin (mTOR). Клинические проявления лекарственно-индуцированной ГМА включают развитие (усугубление) артериальной гипертензии, протеинурию, почечную недостаточность (ОПП или ХБП), тромбоцитопению и лабораторные признаки микроангиопатического гемолiza [5-9, 13-17].

### *Гломерулярные повреждения*

В целом, поражения клубочкового аппарата при воздействии противоопухолевых ЛС могут быть подразделены на два специфических типа: прямое клеточное повреждение и иммуно-опосредованное повреждение. Первый механизм включает описанное выше повреждение клеток эндотелия с развитием ГМА, и повреждение эпителиальных клеток (подоцитов) с развитием болезни минимальных изменений и фокального сегментарного гломерулосклероза. Второй механизм ассоциирован с возникновением иммунокомплексного гломерулонефрита (ИК-ГН) и связан с активацией адаптивного иммунного ответа на ЛС или их метаболиты. В частности, патогенез поражения почек при воздействии ингибиторов иммунных контрольных точек/immune check-point inhibitors (ICIs) связывают с высвобождением цитокинов при гибели опухолевых клеток, что ведет к воспалительному ответу и активации антиген-представляющих клеток, в свою очередь активирующих Т-лимфоциты с возникновением популяции аутореактивных Т-клеток разрушающих нормальные ткани. Кроме того, в этом контексте описано образование антител к двуспиральной ДНК и антицитоплазматических антител (АНЦА). Развитие лекарственной мембранозной нефропатии наиболее вероятно обусловлено фильтрацией лекарственных неантигенов через гломерулярный барьер, их имплантацией на субэпителиальной поверхности гломерулярной базальной мембраны и связыванием *in situ* с циркулирующими антителами к этим антигенам [5-12, 14-19].

#### *Болезнь минимальных изменений и фокальный сегментарный гломерулосклероз*

Болезнь минимальных изменений (БМИ) может осложнять применение всех классов противоопухолевых ЛС, причем среди «традиционных» препаратов с развитием БМИ ассоциированы в основном антрациклины. БМИ наблюдается и при использовании таких таргетных препаратов, как ингибиторы VEGF и ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста/epidermal growth factor receptors (EGFR), серин-треониновой протеинкиназы B-raf/serine-threonine kinases B-raf (B-RAF), митоген-активированной протеинкиназы/mitogen-activated protein kinase (MEK) и ингибиторы mTOR. Применение средств иммунотерапии – ингибиторов иммунных контрольных точек, интерферонов

и иммуномодуляторов также может осложняться развитием БМИ. Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), в том числе и коллабирующий, может развиваться при использовании антрациклинов, антител к VEGF, ингибиторов различных тирозинкиназ, и интерферона. Клинически эти подоцитопатии проявляются в виде протеинурии нефротического уровня или полного нефротического синдрома, в части случаев с явлениями ОПП [5-12, 14-19].

#### *Иммунокомплексные гломерулонефриты*

Возникновение мембранозной нефропатии (МН) ассоциировано с применением ингибиторов EGFR и интерферона. ИК-ГН наблюдался при использовании антител к VEGF и ингибиторов EGFR, а применение ингибиторов иммунных контрольных точек ассоциировано с развитием волчаночно-подобного ИК-ГН и С-3 гломерулонефрита. Описаны также единичные случаи волчаночно-подобного ИК-ГН при использовании интерферона- $\alpha$ . Случаи IgA-нефропатии (IgA-Н) отмечались у больных, получавших ингибиторы EGFR, антитела к VEGF, ингибиторы mTOR и ингибиторы иммунных контрольных точек. Мембранопротрофирующий гломерулонефрит (МПГН) описан у пациентов, получавших гемцитабин, антитела к VEGF и интерферон. Клинически ИК-ГН проявляются протеинурией, нередко нефротического уровня, микрогематурией, и, в ряде случаев, ОПП [5-12, 14-19].

#### *Малойммунный гломерулонефрит с полулуниями*

Этот вариант поражения почек описан лишь в отдельных случаях на фоне терапии ингибитором EGFR эрлотинибом (АНЦА-негативный) и ингибитором иммунных контрольных точек тремелимабом (АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный) [5-12, 14-19].

### *Тубулоинтерстициальные повреждения*

#### *Острый канальцевый некроз и тубулопатии*

Острое повреждение канальцев/острый канальцевый некроз (ОКН) характеризуется гибелью (некрозом) клеток канальцевого эпителия с последующим воспалением и нарушением транспортных функций канальцевого аппарата и представляет собой самый распространенный вариант нефротоксического воздействия противоопухолевых ЛС. Тубулотоксическим эффектом обладают препараты платины, ифосфамид, пеметрексед, препараты хлорэтилнитрозомочевины, ингибиторы B-RAF, EGFR, mTOR, киназы анапластической лимфомы/anaplastic lymphoma kinase/ (ALK) и гибридного белка BCR-ABL, а также иммуномодуляторы и многие другие препараты. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек, а также Т-клеток с химерическими антигенными рецепторами к специфическим

опухолевым антигенам/chimeric antigen receptor T-cells/CART-cells (CART-клеток) может приводить к развитию ОКН за счет синдрома высвобождения цитокинов и вызванной им капиллярной утечки жидкости с пре-рэнальным механизмом повреждения канальцев. Кроме того, как уже было отмечено выше, ОКН может возникать в условиях гипоперфузии почек в отсутствие прямой нефротоксичности у пациентов с тяжелой пролонгированной гиповолемией, обусловленной токсическим воздействием различных противоопухолевых ЛС на желудочно-кишечный тракт.

В зависимости от того, поражаются ли проксимальные или дистальные сегменты канальцев, петля Генле или собирательные трубочки, может развиваться почечный канальцевый ацидоз, гипокалиемия, гипофосфатемия (комбинация этих нарушений представляет собой приобретенный синдром Фанкони), почечный сольтеряющий синдром, гипомагниемия, гипокальциемия и нефрогенный несахарный диабет. Развитие ОПП является как следствием собственно ОКН, так и результатом грубых водно-электролитных расстройств [5-12, 14, 16-23].

#### *Кристаллическая нефропатия*

Кристаллическая нефропатия характеризуется отложением в канальцах нерастворимых кристаллов, этот вариант повреждения свойственен преимущественно метотрексату и в меньшей степени помалидомиду. Нефротоксичность метотрексата обусловлена преципитацией нерастворимых метаболитов этого ЛС (7-гидроксиметотрексата) в просвете канальцев с их обструкцией и, что еще более важно в патогенезе ОПП, иногда необратимого с последующим образованием инфламмосом, секрецией цитокинов и запуском сигнального каскада воспаления с повреждением интерстиция. При длительном воздействии могут развиваться атрофия канальцев и фиброз интерстиция, являющиеся субстратом уже не ОПП, а ХБП [5-12, 14, 16-23].

#### *Острый интерстициальный нефрит*

Наиболее известным механизмом развития острого интерстициального нефрита (ОИН) явля-

ется аллергический механизм – результат реакций гиперчувствительности. Этот вариант является самым частым при повреждении почек на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек, и может протекать в том числе и с развитием гранулематозного интерстициального нефрита вследствие активации клеточного иммунитета. Кроме того, ОИН ассоциирован с использованием ифосфамида, карбоплатина, доксорубина и леналидомида. Клинические проявления аллергического ОИН, помимо ОПП, включают лихорадку, кожный зуд и гиперэозинофилию [5-12, 14, 16-23].

#### *Хронический интерстициальный нефрит*

Длительное применение ряда противоопухолевых ЛС и/или тяжесть вызванного ими повреждения могут явиться причиной необратимого поражения, то есть ХБП. Как уже упоминалось выше, развитие атрофии канальцев и фиброза интерстиция могут быть следствием кристаллической нефропатии на фоне применения метотрексата, а также возникать при использовании цисплатина, ифосфамида и препаратов хлорэтилнитрозомочевины, в особенности стрептозоцина и семустина [23].

### **Поражения почек, ассоциированные с использованием отдельных противоопухолевых препаратов**

Сводные данные, обобщающие основные варианты лекарственно-индуцированных поражений почек, возникающих при использовании различных групп и отдельных противоопухолевых препаратов, приведены в Таблицах 4-6. Необходимо отметить, что в цитируемых публикациях далеко не во всех случаях выполнялась биопсия почки, поэтому морфологические варианты указаны только там, где имелась доступная информация. Кроме того, важно иметь в виду, что если клинические симптомы персистируют более 3 месяцев, ситуация по определению расценивается как ХБП независимо от характера повреждения.

Таблица 4 | Table 4

#### **Поражения почек, обусловленные действием «традиционных» противоопухолевых лекарственных препаратов [5, 6, 9, 10, 14, 15, 20, 23, 24]**

#### **Adverse kidney effects of the conventional anticancer drugs [5, 6, 9, 10, 14, 15, 20, 23, 24]**

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
<b>Класс: препараты платины</b>			
	Цисплатин	ОПП, синдром Фанкони, гипомагниемия, дистальный РТА, сольтеряющий синдром, нефрогенный несахарный диабет, ХБП	ОКН, ОИН, ХИН, ТМА
	Карбоплатин	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, ХБП	
	Оксиплатин	ОПП, гипокалиемия	

<b>Класс: алкилирующие препараты</b>			
Производные хлорметина	Циклофосфамид	Гипонатриемия, синдром неадекватного антидиуреза	
	Ифосфамид	ОПП, синдром Фанкони, проксимальный и дистальный РТА, нефрогенный несахарный диабет, гипокалиемия, ХБП	ОКН, ОИН, ХИН, гломерулопатии (без уточнения)
	Мелфалан	ОПП, НС	БМИ, ФСГС, кФСГС
	Хлорамбуцил	Гипонатриемия	
Этил- и метилмеламины	Гексаметилен-меламин		
	Тиотепа		
Препараты хлорэтилнитрозо-мочевины	Кармустин	ОПП, нефрогенный несахарный диабет, синдром Фанкони, проксимальный РТА, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, ХБП, уратный нефролитиаз	ОКН, ОИН, ХИН, ТМА
	Семустин		
	Стрептозоцин		
	Бендамустин		
	Эстрамустин		
Ломустин			
Триазены	Дакарбазин		
	Прокарбазин	ОПП	
	Темозоломид		
Производные азиридинилбензо-хинона	Диазихон	ОПП	
Растительные алкилирующие препараты	Трабекетедин	ОПП	
Алкилсульфонаты	Бусульфан		
<b>Класс: антиметаболиты</b>			
Аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат	ОПП, ХБП	Кристаллическая нефропатия, ОКН, ХИН
	Пеметрексед	ОПП, дистальный РТА, нефрогенный несахарный диабет, ХБП	ОКН, ОИН
Аналоги пиримидина	5-Флуороурацил	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия	ОКН
	Капецитабин	ОПП	
	Цитарабин	ОПП	ТМА
	Азациитидин	ОПП, синдром Фанкони, полиурия, нефрогенный несахарный диабет	ОКН
	Гемцитабин	ОПП, гематурия, протеинурия, АГ	ТМА, МПГН
Аналоги пурина и родственные им ингибиторы	Пентостатин	Гипонатриемия	ОКН
	Флударабин	ОПП	
	Кладрибин		
	Клофарабин	ОПП, протеинурия, НС	БМИ, ФСГС, кФСГС
	Деоксикофомизин	ОПП, гематурия	ТМА
Меркаптопурин	ОПП, синдром Фанкони	ОКН	
Аналоги гуанина	Тиогуанин	ОПП	
<b>Класс: ингибиторы микротрубочек</b>			
Таксаны	Паклитаксел	Гипонатриемия, гипокалиемия	ОКН, ТМА
	Доцетаксел		
Алкалоиды барвинка розового	Винбластин, винкрестин, виндестин и винорелбин	ОПП, синдром неадекватного антидиуреза	ОКН
<b>Класс: ингибиторы топоизомеразы</b>			
Камптотецины	Топотекан	ОПП	
	Иринотекан		
Эпиподофиллотоксины	Этопозод		
<b>Класс: противоопухолевые антибиотики</b>			
Антрациклины	Даунорубицин, доксорубицин	НС, ХБП	БМИ, ФСГС, кФСГС, ТМА
	Эпирубицин, идарубицин		
Гликопептидные антибиотики	Блеомицин	ОПП	ТМА
	Митрамицин (пликамицин)	ОПП	ОКН
Митозаны	Митомицин С	ОПП, гематурия, протеинурия, АГ	ТМА
<b>Класс: прочие</b>			
Модуляторы рецепторов эстрогенов	Тамоксифен	НС	БМИ, ФСГС, кФСГС
Триоксид мышьяка	Триоксид мышьяка	ОПП	ОИН, ОКН

АГ, артериальная гипертензия; БМИ, болезнь минимальных изменений; МПГН, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит; НС, нефротический синдром, ОИН, острый интерстициальный нефрит; ОКН, острый канальцевый некроз; ОПП, острое повреждение почек; РТА, ренальный тубулярный ацидоз; ТМА, тромботическая микроангиопатия; ХБП, хроническая болезнь почек; ХИН, хронический интерстициальный нефрит; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; кФСГС, коллабирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз

Таблица 5 | Table 5

## Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов [5, 7-15, 20, 23-34]

## Adverse kidney effects of the targeted cancer therapies [5, 7-15, 20, 23-34]

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
<b>Класс: препараты, воздействующие на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)</b>			
Ингибиторы VEGF	Бевацизумаб	АГ, протеинурия, НС, синдром «преэклампсии», ОПП	ТМА, МПГН, БМИ, кФСГС, ИК-ГН, IgA-Н, ОКН
	Афлиберсепт	АГ, протеинурия, ОПП	ТМА
Ингибиторы рецепторов VEGF	Рамуцирумаб		
Ингибиторы VEGF тирозинкиназ	Сунитиниб	АГ, протеинурия, синдром «преэклампсии»	БМИ, ФСГС, ОИН, ХИН, ТМА
	Сорафениб	АГ, протеинурия, гипофосфатемия, синдром «преэклампсии»	БМИ, ФСГС, ОИН, ХИН, ТМА
	Акситиниб	АГ, протеинурия	ТМА
	Регорафениб	АГ, гипофосфатемия, гипокальциемия, протеинурия, ОПП	
	Пазопаниб	АГ, протеинурия	ТМА
	Вандетаниб	АГ, гипокалиемия, гипокальциемия	
<b>Класс: препараты, воздействующие на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)</b>			
Ингибиторы рецептора 1 EGFR	Цетуксимаб	Гипомагниемия, гипокалиемия, гипонатриемия, ОПП, гломерулонефрит (без уточнения)	ИК-ГН
	Панитумумаб	Гипомагниемия, гипокалиемия, ОПП	ИГ-ГН
Ингибиторы тирозинкиназ EGFR	Эрлотиниб	Гипомагниемия, ОПП	малоиммунный ГН с полулуниями
	Гефитиниб	Гипокалиемия, задержка жидкости, ОПП, протеинурия	БМИ, МН, IgA-Н
	Афатиниб	Гипонатриемия, ОПП	
Ингибиторы HER2	Трастузумаб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия,	
	Пертузумаб	ОПП	
Ингибиторы тирозинкиназ HER2	Лапатиниб	Гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, ОПП, АГ	
<b>Класс: Препараты, воздействующие на серин-треониновую протеинкиназу B-RAF (B-RAF)</b>			
Ингибиторы B-RAF	Вемурафиниб	Синдром Фанкони, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия, ОПП, протеинурия	ОИН, ОКН
	Дабрафениб	Гипофосфатемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия. Гипофосфатемия, НС, ОПП	ОИН, ОКН, подоцитопатии
<b>Класс: препараты, воздействующие на киназу анапластической лимфомы (ALK)</b>			
Ингибиторы киназы ALK	Кризотиниб	ОПП, электролитные расстройства, отеки, микрокисты почек, ХБП	ОКН
<b>Класс: препараты, воздействующие на BCR-ABL (белок, являющийся продуктом «филадельфийской хромосомы») и KIT (рецептор фактора роста стволовых клеток)</b>			
Ингибиторы тирозинкиназ BCR-ABL и KIT	Иматиниб	АГ, гипокальциемия, гипофосфатемия, ОПП, синдром Фанкони, ХБП	ОКН, ТМА
	Дазатиниб	Протеинурия, АГ, отеки	ОКН, ТМА
	Нилотиниб	АГ	
	Бозутиниб	Гипофосфатемия	
	Понатиниб	АГ	
<b>Класс: препараты, воздействующие на регуляторы апоптоза</b>			
Ингибиторы BCL-2	Венетоклакс	Гипонатриемия	
Ингибитор деацетилазы гистона	Панобиностат	ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия,	
Ингибитор фосфоинозитид-3-киназы	Идефалисиб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, синдром Фанкони	
Ингибиторы циклин-зависимых киназ	Фавопиридол	ОПП	
	Динациклиб		
<b>Класс: препараты, воздействующие на Брунтитрозинкиназу (BTK)</b>			
Ингибиторы BTK	Ибрутиниб	АГ, отеки, ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия,	Гранулематозный ОИН
	Акалабрутиниб	ОПП	
<b>Класс: препараты, воздействующие на митоген-активированную протеинкиназу (MEK)</b>			
Ингибиторы MEK	Траметиниб	ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, НС, АГ	Подоцитопатии

<b>Препараты, воздействующие на мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR)</b>			
Ингибиторы mTOR	Сиролимус	Протеинурия, ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	БМИ, ФСГС, кФСГС, МН, МПГН, IgA-Н, ТМА, ОКН
	Темсиролимус	Протеинурия	ОКН, БМИ, ФСГС, кФСГС, ТМА, МПГН, МН, IgA-Н
	Эверолимус	Протеинурия, ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ТМА, БМИ, ФСГС, кФСГС, МПГН, МН, IgA-Н
<b>Класс: Препараты, воздействующие на клеточный цикл</b>			
Ингибиторы протеасом	Бортезомиб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ТМА, ОИН, гранулематозный ОИН
	Карфилзомиб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ОКН, ТМА
	Иксазомиб	-	
Ингибитор HDAC 1	Воринонат	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия	
Акт-ингибитор PKB	Перифозин	Гипофосфатемия	
<b>Класс: препараты, вызывающие лизис лимфоцитов</b>			
Ингибиторы CD20	Офатумумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия,	
	Обинтузумаб	ОПП, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия	
Ингибитор CD52	Алемутузаб	ОПП, протеинурия, гематурия, нефролитиаз	Анти ГБМ нефрит

АГ, артериальная гипертензия; БМИ, болезнь минимальных изменений; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана; ИК-ГН, иммунокомплексный гломерулонефрит; МН, мембранозная нефропатия; МПГН, мембранопрлиферативный гломерулонефрит; НС, нефротический синдром, ОИН, острый интерстициальный нефрит; ОКН, острый канальцевый некроз; ОПП, острое повреждение почек; РТА, ренальный тубулярный ацидоз; ТМА, тромботическая микроангиопатия; ХБП, хроническая болезнь почек; ХИН, хронический интерстициальный нефрит; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; кФСГС, коллабирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз; IgA-Н, IgA-нефропатия,

Таблица 6 | Table 6

**Поражения почек, обусловленные действием средств иммунотерапии опухолей**  
[5, 8-11, 16-18, 20, 21, 25, 25, 28, 35-41]

**Adverse kidney effects of the anticancer immunotherapies**  
[5, 8-11, 16-18, 20, 21, 25, 25, 28, 35-41]

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
<b>Класс: ингибиторы иммунных контрольных точек</b>			
Ингибиторы CTLA-4	Ипилумаб	Гипонатриемия, гипокалиемия, ОПП, протеинурия, НС	ОИН, гранулематозный ОИН, ИК-ОИН, МН, БМИ, волчаночно-подобный ИК-ГН, ТМА
	Тремелиумаб		ИК-ГН, ГН с полулуниями
Антагонисты рецепторов PD-1	Пембролизумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, НС	ОИН, гранулематозный ОИН, ОКН, БМИ, ФСГС, кФСГС, МН, IgA-Н, С3-ГН, ТМА
	Ниволумаб		
	Атезолизумаб	ХБП	
Ингибиторы KIR	Лирилумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	
<b>Класс: Т-клетки с химерическими антигенными рецепторами (CART-cells)</b>			
	CART-cells	ОПП, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия, АГ	ОКН
<b>Класс: препараты, влияющие на цитокиновые механизмы</b>			
Интерлейкины	Интерлейкин-2	ОПП	ОКН
Антиинтерлейкин-6	Силтуксимаб	Гиперурикемия, гиперкалиемия	
<b>Класс: интерфероны</b>			
	Интерферон-α	ОПП, протеинурия, НС, АГ	ФСГС, кФСГС, БМИ, ТМА, волчаночно-подобный ИК-ГН
<b>Класс: Иммуномодуляторы</b>			
	Талидомид	Гиперкалиемия	
	Леналидомид	ОПП, синдром Фанкони, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ОКН, ОИН, аллергический ОИН в рамках DRESS-синдрома, БМИ
	Помалидомид	ОПП	Кристаллическая нефропатия

АГ, артериальная гипертензия; БМИ, болезнь минимальных изменений; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана; ИК-ГН, иммунокомплексный гломерулонефрит; МН, мембранозная нефропатия; МПГН, мембранопрлиферативный гломерулонефрит; НС, нефротический синдром, ОИН, острый интерстициальный нефрит; ОКН, острый канальцевый некроз; ОПП, острое повреждение почек; РТА, ренальный тубулярный ацидоз; ТМА, тромботическая микроангиопатия; ХБП, хроническая болезнь почек; ХИН, хронический интерстициальный нефрит; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; кФСГС, коллабирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз; С3-ГН, С3-гломерулонефрит; IgA-Н, IgA-нефропатия, DRESS, Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами)

## Заключение

Спектр поражений почек, ассоциированных с применением противоопухолевых ЛС чрезвычайно широк и включает практически все известные варианты нефропатий. Это обусловлено тем, что все группы препаратов, применяемых в настоящее время для лечения онкозаболеваний, обладают побочными почечными эффектами, и к тому же одни и те же препараты могут вызывать поражения и сосудов, и клубочков и тубулоинтерстициальных структур в рамках как острых, так и хронических повреждений, причем зачастую эти рамки стираются. В настоящем обзоре мы ставили своей целью ознакомить читателя с максимально полным спектром лекарственно-индуцированных поражений почек, ассоциированных с противоопухолевыми ЛС, не касаясь факторов риска, профилактики, частоты возникновения и принципов лечения этих состояний. Во второй части обзора литературы мы обсудим наиболее важные аспекты распространенности и профилактики лекарственно-индуцированных нефропатий, мониторингования основных показателей и ведения пациентов с онкозаболеваниями, получающих противоопухолевую терапию.

*Никто из авторов не имеет конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

## Список литературы

1. *Cosmai L, Porta C, Gallieni M, Perazella MA.* Onco-nephrology: a decalogue. *NDT.* 2016; 31:515-519
2. KDIGO Controversies conference on Onco-Nephrology. December 2018. Milan, Italy. <https://kdigo.org/conferences/onco-nephrology-conference/>
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int, Suppl.* 2012. 2:1-138
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl.* 2013. 3:1-150
5. *Perazella MA.* Update on the renal effects of anticancer agents. *J Onco-Nephrol.* 2017. 1(3):170-178
6. *Sprangers B, Cosmai L, Porta C.* Conventional Chemotherapy. In: *Onco-Nephrology.* Elsevier 2020, Ed K. Finkel, M. Perazella, E. Cohen. Section 4. Chemotherapy and Radiation Related Kidney Diseases, 128-153
7. *Desai V, Thakkar J, Wanchoo R, Jhaveri KD.* Targeted Cancer Therapies (Biologics). In: *Onco-Nephrology.* Elsevier 2020, Ed K. Finkel, M. Perazella, E. Cohen. Section 4. Chemotherapy and Radiation Related Kidney Diseases, 154-165
8. *Saby D, Perazella MA.* Adverse Kidney Effects of Immunotherapies. Conventional Chemotherapy. In: *Onco-Nephrology.* Elsevier 2020, Ed K. Finkel, M. Perazella, E. Cohen. Section 4. Chemotherapy and Radiation Related Kidney Diseases, 128-153
9. *Santos MLC, Brito BB, da Silva EAF, Botelho ACDS, Melo FF.* Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol.* 2020. 11(4):190-204. DOI: <https://dx.doi.org/10.5306/wjco.v11.i4.190>
10. *Wanchoo R, Ramirez CB, Barrientos J, Jhaveri KD.* Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Kidney Journal.* 2018. 11(5):670-680. doi:10.1093/ckj/sfy026
11. *Sash M, Perazella M.A.* AKI in multiple myeloma: paraproteins, metabolic disturbances, and drug toxicity. *J Onco-Nephrol.* 2017. 1(3):188-197
12. *Wanchoo R, Abudayyeh A, Dosbi V, Edeani A, Glezerman IG, Monga D, Rosner M, Jhaveri KD.* Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017. 12: 176-189. doi: 10.2215/CJN.06100616
13. *Izzedine H, Perazella MA.* Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis.* 2015.66(5): 857-868
14. *Izzedine H, Perazella MA.* Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney International Reports.* 2017. 2:504-514
15. *Shah HH, Uppal NN, Perazella MA.* Cancer drugs and the glomerulus. *Journal of Onco-Nephrology.* 2018. 2(2-3):78-91. DOI: 10.1177/2399369318815418
16. *Saby DL, Perazella MA.* The adverse kidney effects of cancer Immunotherapies. *Journal of Onco-Nephrology.* 2018. 2(2-3):56-68
17. *Mamlouk O, Abudayyeh A.* Cancer immunotherapy and its renal effects. *Journal of Onco-Nephrology.* 2019. 3(3):151-159
18. *Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J.* Drug-Induced Glomerular Disease: Immune-Mediated Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10:1300-1310. doi:10.2215/CJN.01910215
19. *Radhakrishnan J, Perazella MA.* Drug-Induced Glomerular Disease: Attention Required! *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10:1287-1290. doi: 10.2215/CJN.01010115
20. *Rosner MH, Perazella MA.* Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2017. 376:1770-1781. DOI: 10.1056/NEJMra1613984
21. *Perazella MA, Sprangers B.* AKI in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *CJASN.* 2019. 14(7):1077-1079. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.02340219/>
22. *Gill S, Maus MV, Porter DL.* Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Rev.* 2016; 30(3):157-167
23. *Shirali AC, Perazella MA.* Tubulointerstitial Injury Associated With Chemotherapeutic Agents. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2014. 21(1):56-63
24. *Jhaveri KD, Shah HH, Patel C, Kadiyala A, Stokes MB, Radhakrishnan J.* Glomerular Diseases Associated With Cancer, Chemotherapy, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2014. 21(1):48-55
25. *Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S.* Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int Rep.* 2017. 2:108-123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.055>

26. *Satbik IJ, Sesban SV, Glezerman IG*. Why did my patient get this kidney problem after receiving this new cancer drug? *J Onco-Nephrol*. 2017. 1(1):9-17.
27. *Perazella MA, Izzedine H*. Crizotinib: renal safety evaluation. *J Onco-Nephrol*. 2017. 1(1):49-56. DOI: 10.5301/jon.5000012
28. *Jaimes EA*. Renal Toxicity of Systemic Therapy for Renal Cell Carcinoma. *Seminars in Nephrology*. 2020. 40(1):49-58. doi: [10.1016/j.semnephrol.2019.12.006](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.12.006)
29. *Barta VS, Uppal NN, Pullman JM, Levy AT, Jhaveri KD*. Acute tubular injury associated with imatinib: a case report and review of the literature. *J Onco-Nephrol*. 2017. 1(1):57-61.
30. *Fowler NH, Advani RH, Sharman J, Smith SM, McGreivy J, Kunkel L, Truong V, Zhou C, Boyd TE*. The Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Is Active and Tolerated in Relapsed Follicular Lymphoma. *Blood*. 2012. 120(21):156. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.156.156>
31. *Cheungpasitporn W, Leung N, Rajkumar SV, Cornell LD, Sethi S, Angioi A, Fervenza FC*. Bortezomib-induced acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015. 30: 1225-1229. doi: 10.1093/ndt/gfv222
32. *Casciani P, Postorino M, Rossi F, Tripodi S, Biagi A, Mercante L, Laureana R, Santinelli E, Del Principe LI, Gattei V, Del Poeta G*. Renal Failure in a Patient with Ibrutinib Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Ann Clin Case Rep*. 2019; 4:1749
33. *Fonseca NM, Cardoso F, Monteiro M, Góis M, Sousa H, Fidalgo T, Calado J, Nolasco F*. A case of bortezomib-associated thrombotic microangiopathy in a multiple myeloma patient. *J Onco-Nephrol*. Published online 26.12. 2019. DOI: 10.1177/2399369319894343
34. *Koshida T, Wu S, Suzuki H, Wanchoo R, Bijol V, Tomita S, Suzuki Y, Jhaveri KD*. Thrombotic microangiopathy in dasatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia. *J Onco-Nephrol*. Published online 26.12. 2019. DOI: 10.1177/2399369319887979
35. *Rosner M, Jhaveri KD*. Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017. 12:176-189. doi: 10.2215/CJN.06100616
36. *Vakil V, Birkenbach M, Woerner K, Bu L*. Tubulitis in a patient treated with nivolumab: Case report and literature review. *Journal of Onco-Nephrology*. 2018. 2(2-3): 107-112
37. *Edeani A*. Cancer immunotherapy: Adoptive cell therapies, cytokine-related toxicities, and the kidneys. *Journal of Onco-Nephrology*. 2019. 3(3):131-143
38. *Hirsch JS, Wanchoo R, Ng JH, Khanin Y, Jhaveri KD*. Use of immune checkpoint inhibitors in End Stage Kidney Disease patients, single center experience and review of the literature. *Kidney360*. Publish Ahead of Print, published on March 18, 2020 as doi:10.34067/KID.0000422020
39. *Eijgelsheim M, Sprangers B*. Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Acute Kidney Injury: PRO. *KIDNEY360* 1:158-161, 2020. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0001192019>
40. *Gutgarts V, Glezerman IG*. Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Acute Kidney Injury: CON. *KIDNEY360* 1:162-165, 2020. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000132020>
41. *Mark A, Perazella*. Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Acute Kidney Injury: Commentary. *KIDNEY360* 1:166-168, 2020. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0001072019>

Дата получения статьи: 20.05.2020

Дата принятия к печати: 25.07.2020

Submitted: 20.05.2020

Accepted: 25.07.2020

# Атипичическая аденома околощитовидной железы у пациентки с хронической болезнью почек

Клиническое наблюдение и обзор литературы

**О.Н. Ветчинникова<sup>1,2\*</sup>, Е.И. Прокопенко<sup>1,2\*\*</sup>, И.А. Воронкова<sup>3\*\*\*</sup>, Е.В. Бондаренко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Хирургическое отделение трансплантации почки ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

<sup>2</sup> Кафедра трансплантологии нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

<sup>3</sup> Патологоанатомическое отделение ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61/2

## Atypical parathyroid adenoma in patient with chronic kidney disease

Case report and literature review

**O.N. Vetchinnikova<sup>1,2\*</sup>, E.I. Prokopenko<sup>1,2\*\*</sup>, I.A. Voronkova<sup>3\*\*\*</sup>, E.V. Bondarenko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Surgical Department of Kidney Transplantation, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina str., 129110, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Chair of Transplantology Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical Education, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina str., 129110, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pathology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2 Schepkina str., 129110, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, первичный гиперпаратиреоз, атипичическая аденома околощитовидной железы, синдром «голодной кости»

### Резюме

Атипичическая аденома околощитовидных желез (ОЩЖ) – редкая причина первичного гиперпаратиреоза (ГПТ), диагноз устанавливается при морфологическом исследовании удаленной железы. В опубликованной литературе не обнаружено ни одного описания первичного ГПТ, вызванного атипичической аденомой ОЩЖ, при хронической болезни почек (ХБП). Представляем клиническое наблюдение молодой женщины, у которой заболевание дебютировало гипертоническим кризом (АД 210/130 мм рт.ст.), протеинурией нефротического уровня и при биохимическом исследовании крови креатинин составил 169 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) 37 мл/мин), при нефробиопсии – фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Диагностирована ХБП 3 стадии, рекомендована нефропротективная терапия. Результаты обслед-

Адрес для переписки: Елена Ивановна Прокопенко  
e-mail: renalnephron@gmail.ru

Corresponding author: Dr. Elena I. Prokopenko  
e-mail: renalnephron@gmail.ru

\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

\*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6687-3240>

дования через 8 лет (в связи с планированием беременности): креатинин 156 мкмоль/л (рСКФ 40 мл/мин), ионизированный кальций 1,37 ммоль/л, фосфор 1,01 ммоль/л, паратиреоидный гормон (ПТГ) 91 пг/мл, ультразвуковое исследование (УЗИ) передней поверхности шеи: в проекции ОЩЖ дополнительные образования отсутствуют. Еще через год во время беременности креатинин крови 137 мкмоль/л, скорректированный на сывороточный альбумин общий кальций 2,89 ммоль/л, ПТГ 47 пг/мл. После успешных родов прогрессирование ХБП и перевод на лечение перитонеальным диализом. Регистрировались ПТГ 1613 пг/мл, общий кальций 2,92-2,67 ммоль/л, фосфор 2,12 ммоль/л, активность щелочной фосфатазы 857 ед/л (норма 3-258); УЗИ передней поверхности шеи: образование правой нижней ОЩЖ (26×15×13 мм). Выполнена селективная паратиреоидэктомия справа. Морфологическое исследование: опухолевый узел из главных клеток с трабекулярными и периваскулярными розеткоподобными структурами; толстая фиброзная капсула с очагами опухолевых комплексов; повышенная митотическая активность. При иммуногистохимическом исследовании диффузная интенсивная экспрессия ПТГ, индекс пролиферации Ki-67 10%. Заключение: атипичская аденома ОЩЖ (pTisNx в соответствии с American Joint Committee on Cancer, 2017). В послеоперационном периоде затяжной синдром «голодной кости». Представлена краткая клиническая, биохимическая и морфологическая характеристика атипичской аденомы ОЩЖ.

### Abstract

Atypical parathyroid adenoma is a rare cause of primary hyperparathyroidism (HPT). It can be diagnosed by morphological examination of the removed gland. In the published literature, We could not find any description of the primary HPT caused by atypical parathyroid adenoma in chronic kidney disease (CKD) in literature. Here we present a clinical observation of a young woman whose disease debuted with a hypertension (BP 210/130 mm Hg), proteinuria and high blood creatinine level (169  $\mu\text{mol/l}$ , eGFR – 37 ml/min). Nephrobiopsy revealed focal global and segmental glomerulosclerosis. CKD stage 3 has been diagnosed, nephroprotective therapy was recommended. Blood biochemical examination after 8 years (before pregnancy): creatinine level – 156  $\mu\text{mol/l}$  (eGFR 40 ml/min), ionized calcium and phosphorus 1.37 and 1.01 mmol/l, parathyroid hormone (PTH) 91 pg/ml. Neck ultrasound revealed no additional mass in the projection of the parathyroid glands (PG). After another year during pregnancy, creatinine was 137  $\mu\text{mol/l}$ , total calcium corrected for serum albumin – 2.89 mmol/l, PTH – 47 pg/ml. CKD progressed after successful delivery, patient started of peritoneal dialysis treatment. PTH was 1613 pg/ml, calcium – 2.92-2.67 mmol/l, phosphorus – 2.12 mmol/l, alkaline phosphatase activity – 857 U/l (normal 3-258). Neck ultrasound a mass (26×15×13 mm) in the right lower PG. Selective parathyroidectomy was performed. Morphological study: a tumor node from the main cells with trabecular and perivascular rosette-like structures; a thick fibrous capsule with foci of tumor complexes; increased mitotic activity. Diffuse intense expression of PTH and proliferation index Ki-67=10% found in the immunohistochemical study. Conclusion: atypical parathyroid adenoma (pTisNx in accordance with American Joint Committee on Cancer, 2017). The protracted «hunger bone» syndrome was observed in the postoperative period. A brief clinical, biochemical and morphological characteristics of the atypical parathyroid adenoma are presented.

**Key words:** *chronic kidney disease, primary hyperparathyroidism, atypical parathyroid adenoma, «hungry bone» syndrome*

Термин «атипичская аденома» околощитовидной железы (ОЩЖ) включен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в классификацию опухолей эндокринных органов в 2004 г. Атипичская аденома ОЩЖ обладает характеристиками карциномы при отсутствии достоверных признаков злокачественности: инвазивный рост и наличие документированных метастазов [1-3]. Прогноз при атипичской аденоме ОЩЖ на сегодняшний день остается не полностью определенным. В последнем пересмотре TNM-классификации Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer – AJCC, 2017) атипичские новообразования ОЩЖ или новообразования с неопределенным потенциалом злокачественности кодируются как карцинома *in situ* (Tis) [4]. В то же время ВОЗ в 4-м издании классификации опухолей эндокринных органов (2017 г.) не выделяет атипич-

ческие аденомы ОЩЖ в отдельную подгруппу, а относит их к вариантам аденом, подчеркивая, что пациенты с такой патологией имеют благоприятный клинический прогноз, но нуждаются в прицельном и длительном наблюдении [3, 5].

Атипичская аденома ОЩЖ или новообразование ОЩЖ с неопределенным злокачественным потенциалом – редкая причина первичного ГПТ [6-9]. К настоящему времени описана серия случаев первичного ГПТ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), все они были обусловлены доброкачественной аденомой ОЩЖ [10-12]. Представляем клиническое наблюдение молодой пациентки, длительно страдающей ХБП, с клинико-лабораторной симптоматикой первичного ГПТ, у которой в удаленном новообразовании ОЩЖ были выявлены признаки атипичской аденомы. Это первое сообщение об атипичской аденоме ОЩЖ при ХБП,

в доступной опубликованной литературе мы не обнаружили ни одного подобного описания.

Пациентка А. 35 лет. Со слов пациентки дебют настоящего заболевания состоялся 12 лет назад (в 23-летнем возрасте); какая-либо информация о состоянии здоровья в детском и подростковом возрасте, а также медицинская документация на тот период отсутствуют. После перенесенной острой респираторной инфекции пациентка отметила нарастающую слабость, появление головной боли, отеков на лице и конечностях. Через месяц в связи с развитием гипертонического криза (АД 210/130 мм рт.ст.) госпитализирована в реанимационное отделение по месту жительства, где выявлены протеинурия и гиперазотемия. Направлена на обследование в клинко-диагностическое отделение Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. Результаты обследования. АД 180/100 мм рт.ст. Общий анализ крови: гемоглобин 119 г/л, лейкоциты  $6,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $331 \times 10^9$ /л, СОЭ 37 мм/час; общий анализ мочи: белок 5 г/л, лейкоциты 0-1-2 в п/зр., эритроциты 0-1 в п/зр.; суточная протеинурия 9,2 г. Биохимический анализ крови: креатинин 237-169 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 25-37 мл/мин), мочевины 7,9 ммоль/л, общий белок 74 г/л, альбумин 42 г/л, мочевая кислота 560 мкмоль/л, фибриноген 5,3 г/л. Маркеры гепатитов В и С, антитела к ВИЧ не обнаружены. Данных за поражение почек в рамках системного заболевания не получено. УЗИ почек: контуры четкие, ровные, размеры правой 98×40 мм, левой 100×42 мм, толщина паренхимы 14 мм, диффузно повышенной эхогенности; чашечно-лоханочная система не расширена, конкременты не выявлены. УЗИ щитовидной железы: паренхима однородна, узловые образования отсутствуют. ЭхоКГ: выраженная симметричная гипертрофия миокарда левого желудочка без признаков обструкции выносящего тракта; гипертрофия миокарда правого желудочка, дилатация обеих предсердий; систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт.ст.; ФВ левого желудочка 53%, нарушение диастолической функции левого желудочка; листки перикарда уплотнены, следы перикардального выпота. Диагностирован хронический гломерулонефрит, ХБП 3 ст., рекомендована нефропротективная терапия и нефробиопсия, от которой пациентка временно отказалась.

Пункционная биопсия левой почки выполнена через два года, заключение: фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Результаты клинко-лабораторного обследования на тот период: АД 160/105 мм рт.ст.; общий анализ крови: гемоглобин 109 г/л, лейкоциты  $6,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $247 \times 10^9$ /л, СОЭ 4 мм/час; общий анализ мочи: белок 1,4 г/л, эритроциты 40-60 в п/зр., лейкоциты 1-3 в п/зр.; биохимический анализ крови: креатинин 258 мкмоль/л (рСКФ 22 мл/мин), мочевины 6,8 ммоль/л, мочевая кислота 451 мкмоль/л, общий белок 81 г/л, альбумин 42 г/л, кальций 2,38 ммоль/л, фосфор 1,27 ммоль/л. Пациентка продолжила наблюдение у нефролога и проведение нефропротективной терапии.

Через четыре года в связи с планированием беременности повторно обследована в клинко-диагностическом отделении МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. АД (на фоне медикаментозной терапии) 130/90 мм рт.ст. Общий анализ мочи: белок 0,53 г/л, лейкоциты 1-2-3 в п/зр., эритроциты 0-1-2 в п/зр.; анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты  $1 \times 10^6$ /л, эритроциты и цилиндры отсутствуют; суточная протеинурия 0,9 г.; посев мочи: роста нет. Гемоглобин крови 123 г/л; биохимический анализ крови: общий белок и альбумин соответственно 78 и 47 г/л, холестерин 4,5 ммоль/л, мочевины 7,0 ммоль/л, креатинин 156 мкмоль/л (рСКФ 40 мл/мин), кальций ионизированный 1,37 ммоль/л (норма 1,15-1,29 ммоль/л), фосфор 1,01 ммоль/л, щелочная фосфатаза 93 ед/л (норма 3-258 ед/л), ПТГ 91 пг/мл (целевое значение ПТГ при ХБП 3 ст. 35-70 пг/мл). УЗИ почек: правая – 78×41 мм, левая – 8×37 мм, диффузные изменения паренхимы обеих почек; УЗИ передней поверхности шеи не проводилось.

Беременность наступила через полтора года после обследования, пациентка продолжила наблюдение у нефролога, а также наблюдалась акушером-гинекологом. АД 125-135/70-75 мм рт.ст. (коррекция биспрололом и амлодипином), результаты биохимического исследования крови во втором триместре: креатинин 137 мкмоль/л, общий белок – 64 г/л, скорректированный на сывороточный альбумин общий кальций – 2,89 ммоль/л, ПТГ 47 пг/мл. С начала третьего триместра беременности регистрировалось нарастание креатинина крови до 160-170 мкмоль/л, к 29-30-й неделе – до 195 мкмоль/л. При сроке 30 недель пациентка была госпитализирована в акушерский стационар для усиленного наблюдения и решения вопроса о досрочном родоразрешении. К 32-й неделе отмечено дальнейшее увеличение уровня сывороточного креатинина до 220 мкмоль/л. Прогрессирование почечной недостаточности явилось показанием к оперативному родоразрешению, проведеному без осложнений при сроке беременности 32 недели (родилась живая доношенная девочка массой 1810 г, длиной 43 см). Результаты обследования через неделю после родов: АД 160/100 мм рт.ст.; общий анализ крови: гемоглобин 117 г/л, лейкоциты  $8,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $264 \times 10^9$ /л, СОЭ 47 мм/час; общий анализ мочи: белок 2 г/л, эритроциты 40-60 в п/зр.; лейкоциты 6-8 в п/зр., суточная протеинурия 4,6 г; биохимический анализ крови: общий белок 60 г/л, альбумин 32 г/л, креатинин 254 мкмоль/л (рСКФ 22 мл/мин), мочевины 12,2 ммоль/л, мочевая кислота 764 мкмоль/л, скорректированный на сывороточный альбумин общий кальций 2,78 ммоль/л, параметры коагулограммы в пределах нормальных значений.

Ухудшение состояния через год после родов: слабость, тошнота, рвота, плохо контролируемая артериальная гипертензия. Госпитализирована в нефрологическое отделение: креатинин крови 1100 мкмоль/л. В течение двух недель проводилось лечение гемодиализом, затем пациентка переведена на лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом. Тест перитонеального равно-

весия — «средне-низкий транспортер», остаточный диурез 1000-1100 мл/сут, подобранная программа перитонеального диализа адекватна, переносимость удовлетворительная; проводилась гипотензивная и антианемическая терапия, коррекция диеты, назначены фосфат-связывающие и антипаратиреодные препараты (табл. 1). Пациентка продолжила амбулаторное наблюдение в отделении перитонеального диализа. Учитывая выраженные минерально-костные нарушения — гиперкальциемия и гиперфосфатемия, высокую плазменную концентрацию ПТГ и высокую активность щелочной фосфатазы (общей) крови, не корригируемые медикаментозной терапией, пациентка направлена на УЗП передней поверхности шеи, при котором выявлено: размеры и структура щитовидной железы без особенностей; позади нижней половины её правой доли определяется неоднородное гипохогенное образование 26×15×13 мм, с четкими контурами; других дополнительных образований и увеличенных измененных лимфатических узлов достоверно не выявлено. Заключение: образование правой нижней ОЩЖ.

Пациентка консультирована хирургом-эндокринологом, выставлен диагноз: первичный ГПТ, новообразование правой нижней ОЩЖ; рекомендовано плановое оперативное лечение. В феврале 2019 г. произведена операция — селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ) справа. Во время операции при ревизии мест типичного расположения ОЩЖ верхние правая и левая железы нормальных размеров (5×4×3 мм), в проекции правой нижней — имеется опухолевидное образование сероватого цвета, неправильной овально-округлой формы, размерами 25×15×10 мм, которое выделено и удалено под визуальным контролем возвратного нерва. Материал направлен в патоморфологическую лабораторию.

Патоморфологическое исследование удаленного образования. Макроскопическое описание: фрагмент овоидной формы, желто-коричневого цвета, размерами 22×12×10 мм; на разрезе определяется пестрый узел за счет чередования серого, бурого и розового цветов.

Микроскопическое описание: опухолевый узел из главных клеток, формирующих трабекулярные и периваскулярные розеткоподобные структуры. Узел отделен толстой фиброзной капсулой от остатка ткани ОЩЖ, которая представлена в основном главными клетками с морфологическими признаками отсутствия функциональной активности и вакуолизированными клетками. Обнаруживаются очаги опухолевых комплексов в фиброзной капсуле. Очагово отмечается повышенная митотическая активность: 8 митозов на 50 репрезентативных полей зрения (РПЗ). Капсула и окружающие мягкие ткани представлены на большом протяжении, за исключением небольшого искусственно измененного участка. На доступном для просмотра фрагменте капсулы не выявлено достоверных признаков инвазивного роста. К образованию ОЩЖ прилежит лимфатический узел без патологических изменений. Толстая фиброзная капсула и широкие соединительнотканые тяжи могут быть следствием длительной стимуляции ОЩЖ на фоне ХБП, однако наличие остатка ткани ОЩЖ, которая представлена в основном главными клетками с косвенными морфологическими признаками отсутствия функциональной активности и уточненные клинические данные, указывающие на первичный ГПТ, позволяют рассматривать данное образование как опухоль, а не узловую гиперплазию. Высокая митотическая активность, наличие широких полос фиброза и опухолевых комплексов, заключенных в собственную капсулу, без достоверных признаков инвазивного роста дают основание трактовать данное образование, как атипичную аденому ОЩЖ.

При проведении иммуногистохимического анализа опухоль диффузно, интенсивно экспрессирует ПТГ. Иммуногистохимическое исследование с антителами к фосфогистону-3 (РРН-3): выявлено 9 митозов в 10 РПЗ. Индекс пролиферации Ki-67 составил 10% в опухолевой ткани, при этом в остатке неизменной ткани ОЩЖ индекс пролиферации Ki-67 максимально достигает 3%. Отмечалась цитоплазматическая экспрессия галектина-3 в отдельных группах клеток (менее 10% поверхности среза).

Высокая митотическая активность и индекс пролиферации Ki-67 более 5% крайне настораживают в отношении злокачественного потенциала опухоли, однако отсутствие достоверных признаков инвазии не позволяют вынести категоричного заключения, таким образом, данное новообразование можно трактовать как опухоль с неопределенным потенциалом злокачественности. Заключение: атипичская аденома ОЩЖ (pTisNx в соответствии с AJCC 2017) (рис. 1).

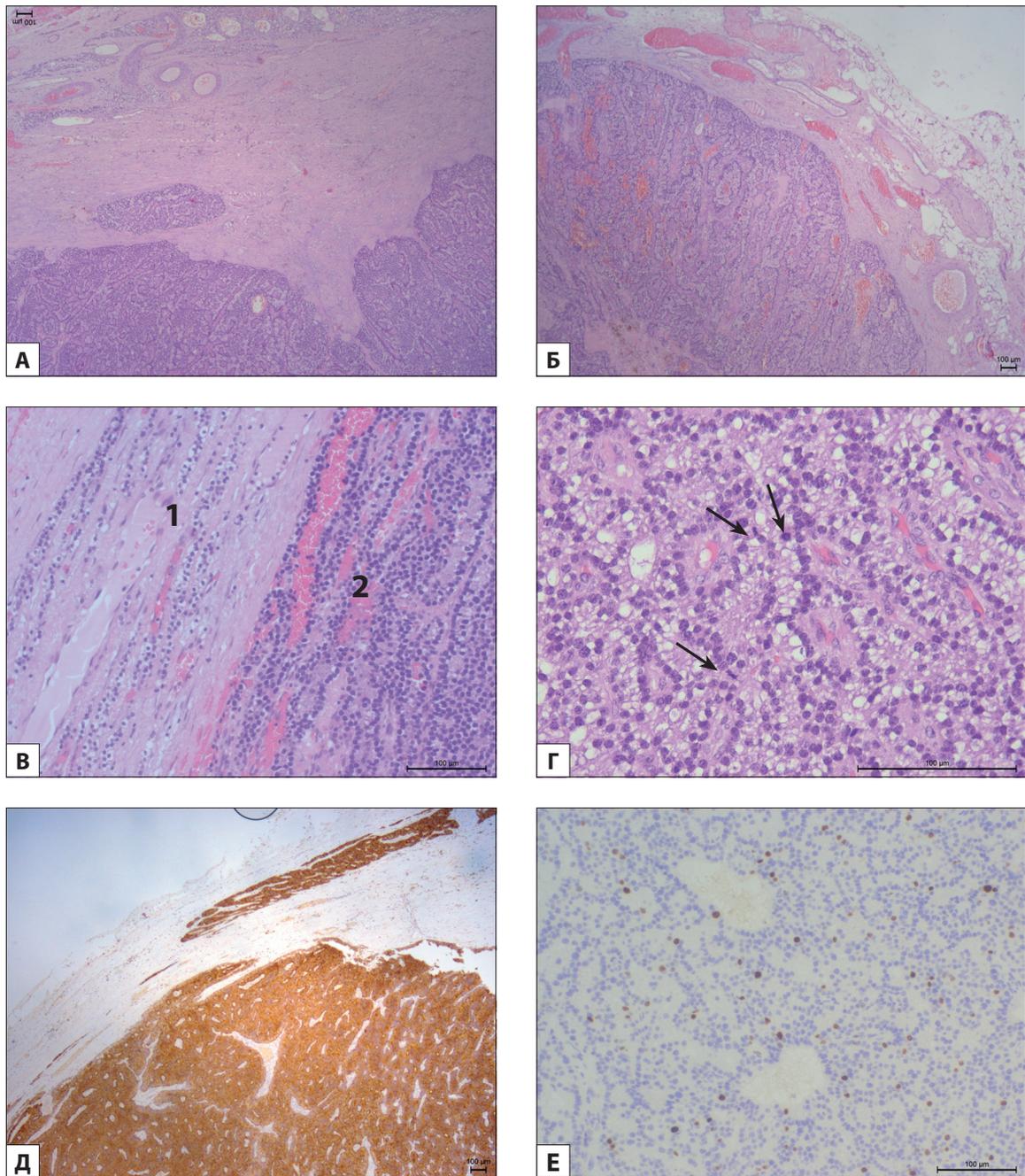
В послеоперационном периоде продолжено лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом, антианемическая и гипотензивная терапия (табл. 2). Регистрировались

Таблица 1 | Table 1

Результаты динамического биохимического обследования пациентки А., на этапе лечения постоянным амбулаторным перитонеальным диализом

Laboratory parameters in patient A. during CAPD treatment

Параметр крови	2018 год		
	Август	Октябрь	Декабрь
Мочевина, ммоль/л	15,6	16,0	14,4
Креатинин, мкмоль/л	910	750	810
КТ/л, /нед.	1,9	2,0	2,1
Диурез, мл/сут	1000-1100	1000-1100	1000-1100
Гемоглобин, г/л	100	93	99
Альбумин, г/л	42	40	43
Кальций общий, ммоль/л	2,92	2,65	3,0
Фосфор, ммоль/л	2,11	2,38	2,26
Щелочная фосфатаза, ед/л (норма 3-258)	554	726	857
ПТГ, пг/мл	995	-	1690



**Рис. 1.** Микроскопическое строение атипичной аденомы околощитовидной железы пациентки А.

- А, Б. Аденома ОЩЖ, окруженная толстой фиброзной капсулой, в толще которой очаги опухолевой ткани без достоверных признаков полного ее прорастания (гематоксилин-эозинх, x40);
- В. Ободок остатка ткани ОЩЖ (1), главные клетки которого с морфологическими признаками отсутствия функциональной активности, отделенный от ткани аденомы (2) капсулой (гематоксилин-эозинх, x200);
- Г. Повышенная митотическая активность клеток атипичной аденомы ОЩЖ (фигуры митозов отмечены стрелками) (гематоксилин-эозинх, x400);
- Д. Интенсивная диффузная экспрессия ПТГ тканью аденомы (иммуногистохимическое исследование x40);
- Е. Индекс пролиферации Ki-67 превышающий 5% (иммуногистохимическое исследование x200).

**Fig. 1.** Microscopic structure of atypical parathyroid adenoma of patient A.

- A, B. Adenoma of the parathyroid gland, surrounded by a thick fibrous capsule, in the thickness of which foci of tumor tissue without reliable signs of its complete germination (hematoxylin-eosin, x40);
- C. The rim of the remainder of the tissue of the parathyroid gland (1), the main cells of which with morphological signs of lack of functional activity, separated from the tissue of adenoma (2) by a capsule (hematoxylin-eosin, x200);
- D. Increased mitotic activity of cells of the atypical adenoma of the parathyroid gland (mitosis figures are marked by arrows) (hematoxylin-eosin, x400);
- E. Intense diffuse expression of PTH by adenoma tissue (immunohistochemical study x40);
- F. Ki-67 proliferation index exceeding 5% (immunohistochemical study x200).

Таблица 2 | Table 2

Лабораторные показатели пациентки А. до и после селективной ПТЭ  
 Laboratory parameters in patient A. before and after selective parathyroidectomy

Параметр	До ПТЭ	После ПТЭ	2019			
			Апрель	Июнь	Август	Октябрь
Гемоглобин крови, г/л	99	92	92	105	87	90
Мочевина, ммоль/л	22,1	19,5	18,2	22,2	22,4	12,2
Креатинин, мкмоль/л	887	840	893	980	1045	876
Диурез, мл/сут	1000-1100	400-500	250-300	250-300	250-300	100
ПТГ, пг/мл	1690	646	779	-	577	367
Кальций (ионизированный), ммоль/л (норма 1,15-1,29)	1,41	0,92	1,09	1,02	1,14	1,15
Кальций (общий/сывороточный альбумин), ммоль/л	3,0	1,87	1,92	2,14	2,39	2,31
Фосфор, ммоль/л	2,26	1,3	1,73	2,04	2,04	2,01
Щелочная фосфатаза, ед/л (норма 3-258)	849	893	814	758	645	491

Перевод на гемодиализ

судорожные подергивание мышц конечностей, положительные симптомы Хвостека и Труссо; тяжелая гипокальциемия (скорректированный на альбумин общий кальций 1,54-1,86-1,9-2,14 ммоль/л) регистрировалась в течение полугода, проводилась коррекция внутривенным (глюконат кальция), пероральным (карбонат кальция 3,0 г/сут) введением кальция и альфакальцитриолом (0,75-1,0 мкг/сут). Отмечено снижение диуреза до 250-300 мл/сут, прибавка веса до 5-6 кг, повышение сывороточных концентраций фосфора и ПТГ. В связи с нарастающей неадекватностью программы перитонеального диализа пациентке сформирован сосудистый доступ (артериовенозная фистула) и осуществлен перевод на лечение программным гемодиализом. Повторное УЗИ передней поверхности шеи через полгода и год после ПТЭ: щитовидная железа без динамики; в проекции типичного расположения левых и правых верхней и удаленной нижней ОЩЖ дополнительных образований не выявлено.

Через год после ПТЭ выполнена трансплантация трупной почки, функция почечного трансплантата первичная, нормализация сывороточного креатинина к 4-му дню, течение раннего послеоперационного периода без осложнений. Проводилась индукционная терапия базиликсимабом, базисная иммуносупрессия такролимусом, микофенолатом натрия, преднизолоном. Через месяц после операции общий анализ крови в пределах нормы (гемоглобин 114 г/л); биохимический анализ крови: альбумин 45 г/л, кальций (общий) 2,5 ммоль/л, фосфор 0,54 ммоль/л, магний 0,58 ммоль/л, мочевина 5,9 ммоль/л, креатинин 78 мкмоль/л (рСКФ 85 мл/мин), ПТГ 93 пг/мл; общий анализ мочи нормальный, суточная протеинурия 0,3 г. Пациентка продолжает амбулаторное наблюдение в клинко-диагностическом центре МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Планируется коррекция схемы иммуносупрессивной терапии с включением mTOR-ингибитора эверолимуса и снижением экспозиции такролимуса с целью возможного уменьшения онкологического риска; регулярное (дважды в год) УЗИ и исследование функции ОЩЖ.

## Обсуждение

Итак, у нашей пациентки почечная патология дебютировала ХБП 3 ст., длительность существования которой до дебюта неизвестна, равно как неизвестна и первичная почечная патология. Отсутствие анамнестических данных и медицинской документации, а также заключение выполненной через два года от первого обращения за медицинской помощью нефробиопсии не позволили установить первичное заболевание почек; диагностированный фокально-сегментарный гломерулосклероз, скорее всего, имел вторичное происхождение.

Первое исследование ПТГ крови, выполненное через 6 лет после выявления ХБП, составило 91 пг/мл и сочеталось с повышенным сывороточным содержанием ионизированного кальция (1,37 ммоль/л). Повышенный сывороточный уровень ПТГ в одинаковой степени мог быть проявлением и первичного и вторичного ГПТ, но его сочетание с гиперкальциемией более вероятно для первичного ГПТ. Однако на тот момент УЗИ передней поверхности шеи не проводилось, а выполненное ранее – каких-либо дополнительных образований не выявило.

Стимулом в прогрессировании гормональной активности аденомы ОЩЖ могла послужить беременность. Первичный ГПТ у беременных диагностируется редко, описаны всего несколько сотен случаев, вызванных классической аденомой ОЩЖ, единичный – аденокарциномой ОЩЖ [13, 14]. Малая распространенность этой патологии, отсутствие включения скрининга сывороточного общего и ионизированного кальция в программу обязательного наблюдения за беременными, а также клиническая симптоматика классического первичного ГПТ, нередко имитирующая физиологические изменения в период гестации, объясняют трудность диагностики заболевания и факт недооценки его выявления при беременности [15, 16]. На возмож-

ность первичного ГПТ у нашей пациентки во время беременности указывает зарегистрированная гиперкальциемия – общий кальций 2,89 ммоль/л, при этом сывороточный уровень ПТТ оказался нормальным и составил 47 нг/мл. Остается неизвестным: была ли этот результат ошибкой или низкое содержания в крови ПТТ связано с чрезмерной продукцией в этот период ПТТ-связанного пептида, регулирующего кальций-фосфорный обмен [17]. Наше исследование, проведенное ранее, показало, что у беременных с ХБП 3 ст. медиана сывороточной концентрации ПТТ находится на нижней границе референсного диапазона – 13 нг/мл, у нашей же пациентки она оказалась в 3,5 раза выше [18].

Результаты обследования пациентки перед операцией, даже с учетом, что она уже в течение полугода находилась на лечении постоянным амбулаторным перитонеальным диализом, в большей степени свидетельствовали в пользу первичного ГПТ. Вторичный ГПТ, являющийся закономерным осложнением ХБП, протекает с гипокальциемией и сопровождается неравномерным увеличением всех ОЩЖ. Исключить третичный ГПТ при длительном течении ХБП и гиперкальциемии оказалось сложнее [19, 20]. Диагноз первичного ГПТ был подтвержден гистологическим исследованием удаленной ОЩЖ, при котором обнаружены капсула и ободок неизменной ткани железы – основные дифференциально-диагностические критерии аденомы ОЩЖ [21, 22]. Интересной оказалась гистологическая «находка» в удаленном образовании – атипичическая аденома ОЩЖ.

Информации об атипичических аденомах ОЩЖ не столь много. В недавно опубликованном обзоре приведен анализ всего 672 случаев [23]. Согласно данным ретроспективных исследований последних лет, представленным в обзоре, среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу первичного ГПТ, частота атипичической аденомы ОЩЖ составила 0,5-4,4%; она встречается как при спорадическом, так и наследственных формах первичного ГПТ [24, 25]. В отличие от классической аденомы ОЩЖ, которая в 3-4 раза чаще диагностируется у женщин, гендерное различие для атипичической аденомы ОЩЖ менее выражено – соотношение женщин и мужчин составляет 1,5:1. Возраст выявления также не совпадает: для атипичической аденомы ОЩЖ он составляет в среднем 44 года, что на 10 лет раньше, чем для классической аденомы ОЩЖ. Клиническая симптоматика, вызванная атипичической аденомой ОЩЖ, не отличается от таковой при доброкачественной аденоме и отражает поражение многих органов и систем (почки, кости, желудочно-кишечная, нервная система), наблюдаемое при первичном ГПТ. Однако степень данных проявлений может быть существеннее, чем при первичном ГПТ, вызванном классической аденомой, и напоминать таковые при карциноме ОЩЖ. Предположительно, это обусловлено более высо-

ким уровнем ПТТ и кальция в крови у пациентов с атипичическими аденомами ОЩЖ: при умеренной гиперкальциемии (в среднем 3,2 ммоль/л) может регистрироваться очень высокий, превышающий в среднем 12 раз верхнюю границу нормального диапазона, уровень ПТТ крови [23].

Предоперационная диагностика атипичической аденомы ОЩЖ практически невозможна. Косвенным интраоперационным предиктором атипичической аденомы ОЩЖ могут служить размеры и расположение опухоли. Сообщается, что атипичические аденомы ОЩЖ представляют собой более крупные образования, чем классические аденомы (средний диаметр и масса соответственно 2,5 см и 4,15 г) [23, 25]. В некоторых случаях, по мнению Dobrinja С. и соавт. [8], для прогнозирования злокачественности образования ОЩЖ помогает интраоперационный мониторинг ПТТ крови.

Диагноз «атипичическая аденома» ОЩЖ – это прежде всего морфологический диагноз. Ввиду редкости патологии и малой ее изученности, имеется ряд трудностей в патологоанатомическом исследовании и постановке диагноза «атипичическая аденома» ОЩЖ. Даже опытные патологоанатомы, специализирующиеся на патологии эндокринных органов, по-разному могут интерпретировать те или иные морфологические признаки. Верное заключение во многом зависит от внимательного просмотра серии гистологических срезов. В обзоре Cetani F. и соавт. [23] отмечены основные гистологические признаки, наиболее часто выявляемые при атипичических аденомах ОЩЖ: широкие фиброзные тяжи и трабекулярный тип строения (соответственно 76 и 67%), далее следуют митотическая активность (52%), сращение с соседними структурами, но не прорастание в них (псевдокапсулярная инвазия) (42%), клеточный полиморфизм (30%) и ядерная атипия (24%). На сегодняшний день нет четких указаний, какое количество критериев должно быть выявлено в опухоли, чтоб считать ее атипичической аденомой ОЩЖ.

В настоящее время не разработана оптимальная иммуногистохимическая панель, характерная для рака ОЩЖ, однако постоянно ведется поиск новых иммуногистохимических маркеров. Наиболее изученными маркерами для рака ОЩЖ являются величина индекса пролиферации Ki-67 и утрата экспрессии парафибромина. Индекс пролиферации Ki-67 (MIB-1) >5% настораживает относительно карциномы, однако ценность этого параметра снижается в связи с тем, что его пороговые значения в доброкачественных и злокачественных образованиях ОЩЖ часто перекрываются, что затрудняет его использование в сложных случаях. По данным разных исследований, до 67% атипичических аденом ОЩЖ имеют повышенный индекс пролиферации (Ki>5%) [26, 27]. Предложенные на сегодняшний день для дифференциальной диагностики иммуно-

гистохимические панели демонстрируют перекрывающиеся результаты в доброкачественных и злокачественных новообразованиях ОЩЖ и не могут в полной мере быть использованы при постановке диагноза, однако могут служить ориентиром для определения когорты пациентов, требующей более длительного и тщательного наблюдения. Kumari N. и соавт. [28] отметили сочетание утраты экспрессии парафибромина (парафибромин – белок, кодируемый геном-супрессором *CDC73*; мутации в гене *CDC73* приводят к утрате экспрессии парафибромина) с гиперэкспрессией галектина-3 и/или PGP9.5 (белковый продукт гена 9,5, также известный как убиквитин карбокси-терминальная гидролаза-1) как наиболее чувствительную, специфичную и прогностически точную панель. В то же время авторы считают, что первостепенное значение в диагностике патологий ОЩЖ имеют гистологические критерии, а экспрессия парафибромина в сочетании с отсутствием реакции с PGP9.5 и/или галектином-3 может быть связана с лучшим прогнозом и низким риском рецидива. В описываемом нами случае не было выявлено значимой экспрессии галектина-3.

Применение иммуногистохимического исследования с парафибромном ограничено отсутствием стандартизованного протокола исследования и метода оценки реакции, а также небольшим количеством злокачественных образований, включавшихся в исследование с данным маркером. В мета-анализе, проведенном Ну У. и соавт. [29], специфичность парафибромина как дифференциально-диагностического маркера карциномы против атипичской аденомы ОЩЖ составила 63%. В то же время, Kruijff S. и коллеги [30] показали, что утрата парафибромина в атипичской аденоме ОЩЖ может быть маркером рецидива. К сожалению, нам не было доступно исследование с антителами к данному маркеру. Однако Gill A.G. с коллегами [31], оценив иммуноэкспрессию в 815 образцах патологических ОЩЖ, отметили, что парафибромин-негативные опухоли имеют определенные морфологические характеристики: листовидное строение; выраженную разветвленную сосудистую сеть; крупные ядра при сохраненном ядерно-цитоплазматическом соотношении, грубый хроматин и четкое ядрышко; эозинофильную (но не онкоцитарную) цитоплазму и околоядерный ободок просветления. В нашем случае ни один из перечисленных критериев не был зафиксирован, что дает возможность предположить – в описываемом случае иммуногистохимический анализ не выявил бы утраты экспрессии парафибромина. Таким образом, данная опухоль ОЩЖ не входит в группу повышенного риска рецидива. Однако в настоящий момент накоплено слишком мало данных о прогнозе при атипичских аденомах ОЩЖ, а вынесение категорических суждений на основании имеющихся данных является преждевременным. Учитывая высокую митотическую активность описанного новооб-

разования и индекс пролиферации  $Ki-67 > 5\%$  было решено отнести его к опухолям с потенциально агрессивным поведением и установить длительное наблюдение за пациенткой. Следует отметить, что пока еще не разработано четких рекомендаций по ведению пациентов с атипичскими аденомами ОЩЖ в послеоперационном периоде. Одни авторы предлагают тщательное наблюдение за всеми пациентами с таким диагнозом, другие только за пациентами при опухолях больших размеров и/или полной утрате экспрессии парафибромина [25, 28-32].

Несмотря на более тяжелые клинические и биохимические проявления ПТГ, вызванного атипичской аденомой по сравнению с классической аденомой ОЩЖ, результаты её хирургического лечения – ПТЭ – оптимистичны и удовлетворительнее, чем при карциноме ОЩЖ. В послеоперационном периоде описаны несколько случаев тяжелого и затяжного течения синдрома «голодной кости», потребовавшего длительного внутривенного и перорального введения кальция [33, 34]. Подобная ситуация наблюдалась и у нашей пациентки – развитие и достаточно длительное существование (до полугода) синдрома «голодной кости» в послеоперационном периоде свидетельствует о тяжелом течении ПТГ и может быть косвенным клиническим подтверждением атипичской аденомы ОЩЖ. Отдаленные результаты хирургического лечения атипичской аденомы ОЩЖ благоприятны. Сообщается о хорошей 5-10-летней выживаемости пациентов, достигающей 93%, ни один случай летального исхода не был связан с основным заболеванием. Общая частота рецидивов атипичской аденомы ОЩЖ составляет в среднем 3%, она существенно выше при наследственных формах первичного ПТГ. Интервал между удалением первичного очага и первым рецидивом опухоли ОЩЖ колеблется от 12 месяцев до 17 лет (в среднем 101 месяц) [6, 32].

Анализируя течение послеоперационного периода у нашей пациентки, мы обратили внимание на дальнейшее быстрое прогрессирование почечной недостаточности, приведшее к неадекватности ранее выбранной программы перитонеального диализа. В настоящее время патофизиологический механизм снижения почечной функции после ПТЭ остается не до конца ясным. Вероятными причинами ухудшения функции почек после операции предполагаются снижение концентрации в крови ПТГ, сама хирургическая манипуляция и анестезия. Экспериментальные исследования свидетельствуют о влиянии ПТГ на почечный кровоток – его сосудорасширяющий эффект противодействует различным вазопрессорным стимулам [35, 36]. В клиническом наблюдении у пациентов с пересаженной почкой, перенесших ПТЭ, в раннем послеоперационном периоде регистрировалось снижение эффективного почечного кровотока и СКФ, отражающее тесную связь гемодинамического эффекта ПТГ и почечной

функции [37]. В позднем послеоперационном периоде ухудшение почечной функции может быть связано с приемом больших доз кальция и витамина D, способствующих развитию нефрокальциноза. Очень вероятно, что похожая ситуация имела место и у нашей пациентки. Мы не сочли удаление атипичной аденомы ОЩЖ в анамнезе противопоказанием к трансплантации почки с учетом однозначно более высокой выживаемости пациентов с почечным трансплантатом по сравнению с больными, остающимися на диализной терапии, однако считаем, что пациентке необходимы индивидуализация иммуносупрессивной терапии и интенсивное прицельное наблюдение; авторы планируют внимательнейшим образом отследить её катамнез.

### Заключение

Первичный ГПТ – редко встречающаяся у пациентов с ХБП патология, представляющая определенную трудность в плане дифференциальной диагностики с вторичным/третичным ГПТ, особенно на этапе диализной терапии. Клиническое наблюдение впервые демонстрирует первичный ГПТ у молодой женщины с терминальной почечной недостаточностью, вызванной атипичной аденомой ОЩЖ, подтвержденной гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Атипичная аденома ОЩЖ имеет неопределенный потенциал злокачественности, вследствие чего конкретные рекомендации по ведению таких больных отсутствуют. Осведомленность о возможности развития атипичной аденомы ОЩЖ у пациентов с ХБП позволит курирующим их специалистам определять объем хирургического лечения, режим динамического наблюдения, сроки выполнения трансплантации почки.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. DeLellis R., Lloyd R., Heitz P., Eng C. Pathology and Genetics. Tumors of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. Lyon, France. IARC Press, 2004.
2. Rosai J., DeLellis R., Carvanguin M. et al. Parathyroid adenoma and variants. In Tumors of the Thyroid and Parathyroid Glands. Armed Forces Institute of Pathology; Atlas of Tumor Pathology 4th Series, 2014: 513-542.
3. DeLellis R., Larsson C., Arnold A. et al. Tumors of the parathyroid glands. In WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs, 4th ed., Eds R. Lloyd, R. Osamura, G. Kloppel, J. Rosai. Lyon, France: IARC Press 2017: 145-159.
4. Landry C.S., Wang T.S., Asare E.A. Parathyroid. In: AJCC Cancer Staging Manual. Springer; 2017: 903-910. doi: 10.1007/978-3-319-40618-3-75.

5. Gospodarowicz M.K., Brierley J.D., Wittekind C. (ed.). TNM classification of malignant tumors. John Wiley & Sons, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30438-2.

6. Christakis I., Busaidy N.L., Cote G.J. et al. Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid neoplasms in MEN1 patients; A clinicopathologic challenge. The MD Anderson case series and review of the literature. Int J Surg. 2016; 31: 10-16. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.05.035.

7. Ramaswamy A.S., Vijitha T., Kumarguru B.N., Mahalingashetti P.B. Atypical parathyroid adenoma. Indian J Pathol Microbiol 2017; 60: 99-101.

8. Dobrinja C., Santandrea G., Giacca M. et al. Effectiveness of Intraoperative Parathyroid Monitoring (ioPTH) in predicting a multiglandular or malignant parathyroid disease. Int J Surg. 2017; 41 Suppl 1: S26-S33. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.02.063.

9. Saponaro F., Cetani F., Repaci A. et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism in Italy. Journal of Endocrinological Investigation 2018; 41: 1339-1348. Doi: 10.1007/s40618-018-0879-z

10. Grube M., Bech J.N., Pedersen E.B. Primary hyperparathyroidism as a cause of chronic renal failure. Ugeskr Laeger 2012; 174(8): 502-503.

11. Ветчинникова О.Н., Денисова Л.Б., Гаганов Л.Е. Трудности дифференциальной диагностики тяжелого гиперпаратиреоза, выявленного на стадии терминальной почечной недостаточности (Клиническое наблюдение). Нефрология и диализ 2015; 17 (1): 78-88.

12. Vetchinnikova O.N., Denisova L.B., Gaganov L.E. Trudnosti differencial'noj diagnostiki tyazhelogo giperparatireoza, vyyavlennogo na stadii terminal'noj pochechnoj nedostatochnosti (Klinicheskoe nablyudenie). Nefrologiya i dializ 2015; 17 (1): 78-88.

13. Ветчинникова О.Н., Бритвин Т.А., Гулимова С.Ю. Хроническая болезнь почек и гиперпаратиреоз: первичный и/или вторичный? Клиническая нефрология 2016; 1: 33-37.

14. Vetchinnikova O.N., Britvin T.A., Gulimova S.Yu. Hronicheskaja bolezn' pochek i giperparatireoz: pervichnyj i/ili vtovichnyj? Klinicheskaja nefrologija 2016; 1: 33-37.

15. Dochez V., Ducarme G. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2015; 291: 259-263. DOI: 10.1007/s00404-014-3526-8

16. Кижватов С.П., Кудлай И.С., Межинская Е.М. Первичный гиперпаратиреоз у беременных (клинические наблюдения). Научный вестник здравоохранения Кубани 2017; 5 (53): 17-24.

17. Kizhvatov S.I., Kudlaj I.S., Mezjinskaja E.M. Pervichnyj giperparatireoz u beremennyh (klinicheskie nabljudenija). Nauchnyj vestnik zdravoohranenija Kubani 2017; 5 (53): 17-24.

18. Eastell R., Arnold A., Brandi M.L. et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (2): 340-350.

19. Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.T. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94 (2): 335-339.

20. Kovacs C.S. Calcium and bone metabolism disorders

during pregnancy and lactation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2011; 40: 795-826. doi:10.1016/j.ecl.2011.08.002

18. *Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Иванова М.Ю.* Особенности костного обмена у беременных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ* 2018; 2: 202-211. DOI: 10.28996/2618-9801-2018-2-202-211

*Vetchinnikova O.N., Nikol'skaya I.G., Ivanova M.Y.* Osobennosti kostnogo obmena u beremennyh s hronicheskoy bolezn'yu pochek. *Nefrologiya i dializ* 2018; 2: 202-211. DOI: 10.28996/2618-9801-2018-2-202-211

19. *Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M.* Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913-921. doi: 10.2215/CJN.06040710

20. *Jamal S.A., Miller P.D.* Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health* 2013; 16(1): 64-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.012>

21. *Ruda J.M., Hollenbeak C.S., Stack B.C.Jr.* A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-372.

22. *Lunn M.R., Mendoza J.M., Pasche L.J. et al.* Hyperparathyroidism with hypercalcaemia in chronic kidney disease: primary or tertiary? *Nephrol Dial Transplant Plus* 2010; 3: 366-371. doi: 10.1093/ndtplus/sfq077

23. *Cetani F., Marcocci C., Torregrossa L., Pardi E.* Atypical parathyroid adenomas: Challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26 (7): R441-R464. DOI: 10.1530/ERC-19-0135

24. *Marx S.J., Goltzman D.* Evolution of our understanding of the hyperparathyroid syndromes: a historical perspective. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34: 22-37. Doi: 10.1002/jbmr.3650

25. *Agarwal A., Pradban R., Kumari N. et al.* Molecular characteristics of large parathyroid adenomas. *World J Surg* 2015. DOI 10.1007/s00268-015-3380-2

26. *Hosny Mohammed K., Siddiqui M.T., Willis B.C. et al.* Parafibromin, APC, and MIB-1 are useful markers for distinguishing parathyroid carcinomas from adenomas. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* 2017; 25: 731-735. Doi: 10.1097/PAI.0000000000000378

27. *Ozolin A., Narbutis Z., Vanags A. et al.* Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2016; 401: 943-951. Doi: 10.1007/s00423-015-1361-4

28. *Kumari N., Chaudbary N., Pradban R. et al.* Role of Histological Criteria and Immunohistochemical Markers in Predicting Risk of Malignancy in Parathyroid Neoplasms. *Endocr Pathol* 2016; 27 (2): 87-96. doi: 10.1007/s12022-016-9426-7.

29. *Hu Y., Liao Q., Cao S. et al.* Diagnostic performance of parafibromin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine* 2016; 54: 612-619. doi: 10.1007/s12020-016-0997-3

30. *Kruijff S., Sidbu S.B., Sywak M.S. et al.* Negative parafibromin staining predicts malignant behavior in atypical parathyroid adenomas. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (2): 426-433. doi: 10.1245/s10434-013-3288-8.

31. *Gill A.J., Lim G., Cheung V.K.Y. et al.* Parafibromin-deficient (HPT-JT Type, CDC73 Mutated) Parathyroid Tumors Demonstrate Distinctive Morphologic Features. *Am J Surg Pathol* 2019; 43(1): 35-46. doi: 10.1097/PAS.0000000000001017.

32. *Ryhänen E. M., Leijon H., Metso S. et al.* A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncologica* 2017; 7: 991-1003. <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1306103>

33. *Florakis D., Karakozis S., Tseleni-Balafouta S., Makras P.* Lessons Learned From the Management of Hungry Bone Syndrome Following the Removal of an Atypical Parathyroid Adenoma. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2019; 19 (3): 379-384.

34. *Juarez-Leon O.A., Gomez-Samano M.A., Cuevas-Ramos D. et al.* Atypical Parathyroid Adenoma Complicated With Protracted Hungry Bone Syndrome After Surgery: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Endocrinol* 2015; Article ID 757951, 8 pages. doi:10.1155/2015/757951

35. *Massfelder T., Parekh N., Endlich K. et al.* Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 1995-2000.

36. *Trizna W., Edwards R.M.* Relaxation of renal arterioles by parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *Pharmacology* 1991; 42: 91-96.

37. *Schwarz A., Rustien G., Merkel S. et al.* Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 584-591. doi: 10.1093/ndt/gfl583

Дата получения статьи: 14.04.2020

Дата принятия к печати: 19.06.2020

Submitted: 14.04.2020

Accepted: 19.06.2020

DOI:

# Роль нефробиопсии в диагностике нефропатии при воспалительных заболеваниях суставов

Клинические примеры и обзор литературы

**А.В. Беспалова<sup>1</sup>, Н.Л. Козловская<sup>1,2</sup>, Т.В. Бондаренко<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» 129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>3</sup> ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ, 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

## The role of nephrobiopsy in the diagnosis of nephropathy in patients with arthritis

Clinical cases and literature review

**A.V. Bespalova<sup>1</sup>, N.L. Kozlovskaya<sup>1,2</sup>, T.V. Bondarenko<sup>1</sup>, E.S. Stolyarevich<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> A.K. Eramishancev City Clinical Hospital, 15 Lenskaya str., 129327, Moscow, Russia

<sup>2</sup> RUDN University, 6 Miklouho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Hospital №52, 3 Pekhotnaya str., 123182, Moscow, Russia

**Ключевые слова:** амилоидоз, тубулоинтерстициальный нефрит, лекарственное острое повреждение почек (ОПП), ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит

### Резюме

Поражение почек при воспалительных заболеваниях суставов является одним из наиболее грозных висцеритов. Варианты патологии почек при ревматологических заболеваниях крайне многообразны и могут являться как компонентом основного заболевания (к примеру, волчаночный нефрит при системной красной волчанке), так и его серьезным осложнением (АА-амилоидоз при ревматоидном артрите) или следствием приема лекарственных препаратов, применяемых для лечения ревматологической патологии (лекарственные нефропатии). Поражение почек у данных пациентов может затрагивать и гломерулярный, и тубулоинтерстициальный аппарат почки или сразу оба. Несмотря на значимость ранней диагностики поражения почек при воспалительных заболеваниях суставов, этот вопрос все же остается недостаточно изучен. Это в том числе связано с малым числом проводимых при данных нозологиях нефробиопсий. Наличие протеинурии или повышение креатинина часто автоматически рассматривается в рамках предполагаемого АА амилоидоза, но без дальнейшего морфологического подтверждения со стороны почек, тогда как другие возможные морфологические варианты в расчет не принимаются. Это приводит к тому, что нефропатия выявляется на поздних стадиях, что увеличивает риск формирования хронической болезни почек (ХБП) и ухудшает общий прогноз у больных с воспалительными заболеваниями суставов. Именно постановка морфологического диагноза определяет дальнейшую тактику ведения пациентов, тогда как отсроченная верификация диагноза зачастую не дает шансов для регресса поздних стадий хронической болезни почек (ХБП). В связи с чем в подобных клинических ситуациях рекомендован более ранний скрининг нефропатий и определение показаний к нефробиопсии. Лечение таких пациентов должно проводиться мультидисциплинарной командой терапевтов, нефрологов, ревматологов. В статье приводятся клинические наблюдения пациентов с патологией почек при ревматоидном артрите и при анкилозирующем спондилите. Приведена полученная морфологическая картина нефропатий в обоих случаях, обсуждены гистологические нюансы, коррелирующие с клиническими особенностями.

*Адрес для переписки:* Беспалова Анна Владимировна

*e-mail:* nickname-anna@mail.ru

*Corresponding author:* Dr. Anna V. Bespalova

*e-mail:* nickname-anna@mail.ru

### Abstract

Kidney damage in patients with arthritis is one of the most formidable viscerites. Nephropathy in rheumatological diseases is diverse and can be a component of the main disease (for example, lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus), and its complication (AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis) or a consequence of the use of drugs for treatment of rheumatological conditions. Kidney damage in patients with arthritis can include the glomerular and tubular compartments of the kidney, or both. Despite the importance of early diagnosis of kidney damage in patients with arthritis, this issue is not well understood. A possible reason for this is a small number of kidney biopsies in patients with these diseases. The presence of proteinuria or an increase of serum creatinine level often automatically considered as AA-amyloidosis, while other possible morphological variants are not considered. This leads to the detection of nephropathy in the later stages, which increases the risk of developing of chronic kidney disease (CKD) and worsens the overall prognosis in patients with arthritis. The management of such patients depends on the pathology pattern of nephropathy. In this regards, early screening of nephropathy and determination of indications for kidney biopsy recommended in such clinical situations. Treatment of such patients should be carried out by a multidisciplinary team of internists, nephrologists, and rheumatologists. We present description of two cases of nephropathy in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, illustrated by kidney pathology; histological nuances and clinical features are discussed.

**Key words:** amyloidosis, tubulointerstitial nephritis, drug-induced AKI, rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis

### Введение

Поражение почек при ревматологических заболеваниях представляет собой обширную и гетерогенную группу патологий, зачастую диагностируемых только на поздних стадиях, однако несомненно значимо утяжеляющих общее течение болезни. Именно эти факторы и определяют актуальность изучения данной проблемы. И если патология почек при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) иммуновоспалительного характера изучена достаточно хорошо, то нефропатиям при воспалительных заболеваниях суставов, таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и т.д., зачастую уделяется значительно меньше внимания.

Известно, что вовлечение в патологический процесс почек может являться первым симптомом и главным проявлением СЗСТ, как, например, волчаночный нефрит при системной красной волчанке (СКВ) или гломерулонефрит при системных васкулитах. В этом случае поражение почек – компонент заболевания. Согласно статистическим данным, при случайной выборке у 25-50% больных СКВ в начале заболевания имеются признаки поражения почек, частота которого по мере развития болезни достигает 60% у взрослых и 80% – у детей [1, 2].

У пациентов с длительно текущими хроническими воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата (к примеру, ревматоидный артрит, псориатический артрит – ПсА, анкилозирующий спондилит и т.д.) нефропатия как проявление системного заболевания развивается существенно реже, хотя при этой патологии также возможно развитие иммунокомплексного гломерулонефрита (ГН), в большинстве случаев IgA-нефропатии. Однако чаще всего поражение почек является серьезным

осложнением самой ревматологической патологии, как это свойственно AA-амилоидозу.

Важной особенностью подобных заболеваний является высокая частота лекарственных нефропатий, связанных не с самой болезнью, а с препаратами, применяемыми для её лечения. Так, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) способны вызывать тубулоинтерстициальный нефрит или острый канальцевый некроз (ОКН), препараты золота – мембранозную нефропатию.

Таким образом, поражение почек при заболеваниях суставов многопланово и разнообразно, может затрагивать как гломерулярный, так и тубулоинтерстициальный аппарат почек, реже – быть комбинацией обоих видов поражения. Однако несомненно, что присоединение нефропатии нередко существенно утяжеляет общее состояние больного, является прогностически важным и неблагоприятным симптомом, без своевременной диагностики которого невозможно полноценное лечение и высок риск инвалидизации пациента, вплоть до развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП).

В большинстве ситуаций «золотым стандартом» диагностики нефропатии остается биопсия почки. Но если при СКВ и системных васкулитах нефробиопсия, включённая в обязательный алгоритм обследования, направлена не столько на верификацию диагноза, сколько на определение прогноза и выбор тактики лечения, то при воспалительных заболеваниях суставов биопсия почки выполняется, в первую очередь, с диагностической целью, нечасто и в большинстве случаев существенно запаздывает. Такой подход затрудняет получение чёткого представления об особенностях поражения почек в конкретном случае и не даёт возможности охарактеризовать спектр почечной патологии при

воспалительных заболеваний суставов в целом, а сходство клинической картины ренального АА-амилоидоза и некоторых морфологических вариантов ГН не всегда позволяет дифференцировать эти заболевания у постели больного, хотя очевидно, что от варианта, характера поражения (гломерулярный, тубулоинтерстициальный, сосудистый компонент) и тяжести процесса напрямую зависит дальнейшая терапевтическая тактика, включая индивидуальный выбор препаратов. Вот почему нефропатия при воспалительных заболеваниях суставов остается актуальной междисциплинарной проблемой.

В нашей статье мы бы хотели обсудить вопросы диагностики и вариантов патологии почек при разных воспалительных заболеваниях суставов – ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите. Несмотря на то, что у обоих представляемых пациентов по результатам пункционной нефробиопсии выявлена амилоидная нефропатия, клинически амилоидоз протекал по-разному, и, если бы не морфологическое исследование, одному из пациентов могли бы установить диагноз ГН.

### Случай 1

Пациент К., 63 лет, находился под совместным наблюдением ревматологов и нефрологов ГБУЗ ГКБ им А.К. Ерамишанцева ДЗМ в период с января 2019 г. по настоящее время. С 2013 г. (с 57 лет) страдал ревматоидным артритом (РА), серопозитивным, АЦЦП-позитивным, с высокой активностью (DAS-28-6.1), наличием системных проявлений (потеря веса, лихорадка, анемия, периферическая полинейропатия). Из сопутствующих заболеваний имели место артериальная гипертензия 2 ст., успешно контролируемая приемом блокаторов рецептора ангиотензина II и бета-блокаторов, и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. В качестве базисной терапии РА больной получал метотрексат 25 мг/сутки с добавлением метилпреднизолона 4 мг/сутки, с последующим повышением дозы до 8 мг/сутки, добавлением сульфасалазина 2000 мг/сутки и затем, в связи с сохраняющейся высокой активностью РА, проведением пульс-терапии (метилпреднизолон 500 мг № 3 в/в кап.) и заменой метотрексата на лефлуномид 20 мг/сутки, что, однако, также не привело к полной ремиссии заболевания. Болевой синдром сохранялся, что заставляло пациента ежедневно принимать НПВП в высоких дозах в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Учитывая высокую клиничко-лабораторную активность РА, неэффективность проводимой ранее базисной терапии, постоянную необходимость приема НПВП, было решено назначить пациенту таргетный синтетический базисный противовоспалительный препарат из группы ингибиторов Янус-киназ – Тофацитиниб. Для проведения терапии в феврале 2019 г. больной

был госпитализирован в ГКБ им А.К. Ерамишанцева. При лабораторном обследовании отмечены анемия легкой степени (Hb 111 г/л), умеренная гипопротейнемия (53-54 г/л) при нормальном уровне альбумина (34 г/л), сохраняющая азотовыделительная функция почек – мочевины 5,2 ммоль/л, креатинин 91 мкмоль/л, СКФ – 77,63 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД-ЕРІ, высокие показатели ревматоидного фактора (РФ) – 461,3 (норма 0,00-14,00) МЕ/мл при небольшом повышении СРБ – 12,68 (норма 0,00-10,00) мг/л, в анализах мочи – белок 1,0 г/л, при неизменном мочевом осадке. В начале февраля 2019 г. инициирована терапия Тофацитинибом в дозе 10 мг/сутки. Через 10 дней у пациента развилась тяжелая внутрибольничная двусторонняя полисегментарная бронхопневмония, что потребовало перевода в ОРИТ. В этот период сохранялась анемия (Hb 101-116 г/л), появился лейкоцитоз  $12,2 \times 10^9/\text{л}$  со сдвигом влево до миелоцитов, сформировался нефротический синдром (НС): выросла гипопротейнемия (общий белок 46,6-50 г/л, альбумин 29 г/л). Впервые было зарегистрировано повышение креатинина крови до 200 мкмоль/л, мочевины до 15,8 ммоль/л, что было расценено как острое повреждение почек (ОПП). После купирования инфекционного осложнения креатинин снизился до нормальных значений (95 мкмоль/л). На фоне пневмонии уровень СРБ возрастал максимально до 171,97 мг/л, прокальцитонин превышал 2 (норма 0,00-0,49) нг/мл. Нарастала протеинурия – до 3,1-2,1 г/л, мочевой осадок не изменялся. Проводилась активная антибактериальная терапия: первоначально препаратами цефалоспоринового ряда с последующей заменой на комбинацию карбапенема и препаратов фторхинолонового ряда. В результате проведенной терапии к концу февраля 2019 г. пневмония разрешилась, и пациент был выписан. Для решения вопроса о дальнейшем лечении РА он был повторно госпитализирован через 2 недели. При обследовании отмечены низкий удельный вес мочи (1006), нарастание протеинурии до 6,18 г/сутки без изменения мочевое осадка и при прежней выраженности НС, умеренное снижение СКФ – 69,26 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД-ЕРІ (креатинин 100 мкмоль/л). Принимая во внимание несомненное поражение почек, к дальнейшему наблюдению пациента были привлечены нефрологи. Для уточнения характера нефропатии в середине марта 2019 г. выполнена биопсия почки (Рис. 1).

В препарате 22 клубочка, 1 из которых полностью склерозирован. Клубочки немного увеличены в размерах, в некоторых определяется небольшое расширение мезангия за счет отложения эозинфильных бесклеточных масс. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 10-15% площади паренхимы. Неспецифическая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция в зонах склероза. В большин-

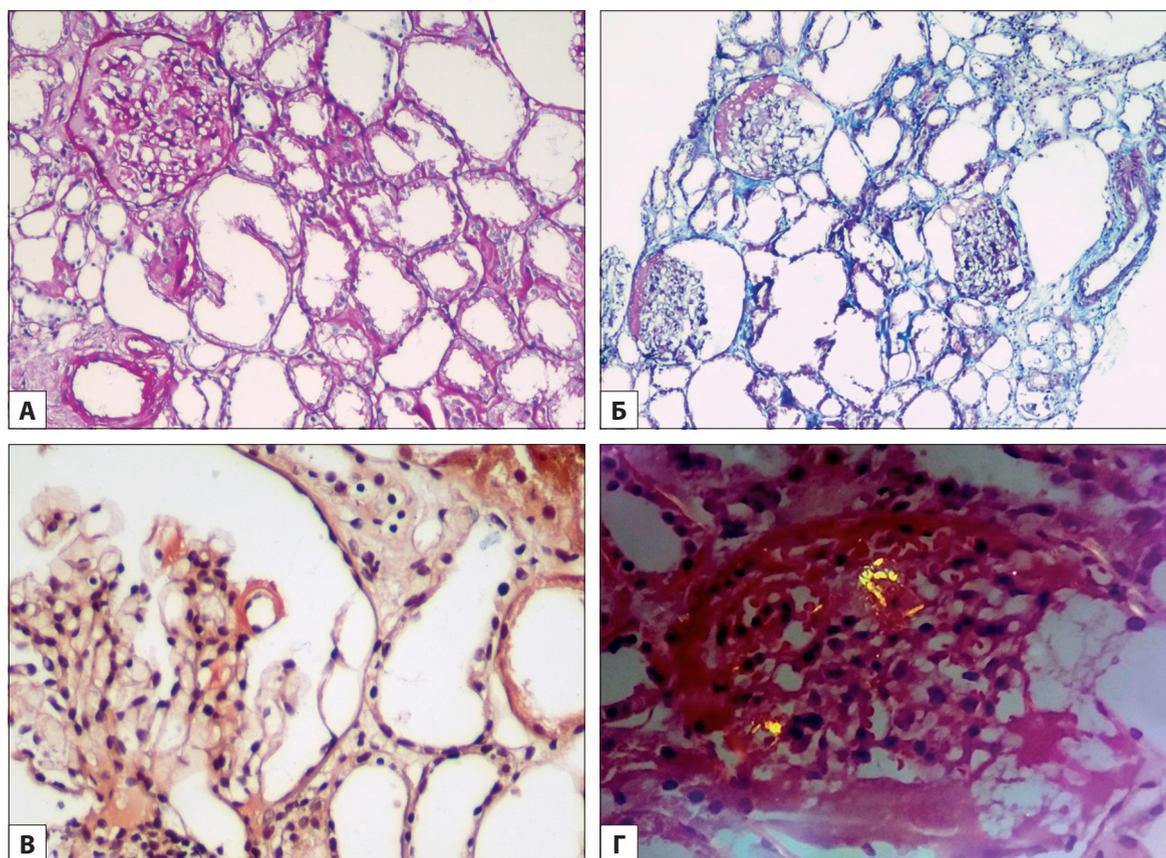


Рис. 1. Морфологическое исследование биопсийного материала пациента К.

Окраски А) PAS  $\times 100$ ; Б) Трихром по Массону  $\times 100$ ; В) Конго красным  $\times 200$ ; Г) Исследование в поляризованном свете. Выраженное диффузное повреждение канальцевого эпителия с утратой «щеточной каймы», значительным снижением высоты канальцевого эпителия и расширением просвета канальцев (Рис. 1а и 1б). В части клубочков определяется небольшое локальное расширение мезангия и утолщение стенок капиллярных петель за счет отложения конгофильных бесклеточных масс (Рис. 1в), в поляризованном свете отмечается яблочно-зеленое свечение в их проекции (Рис. 1г).

Fig. 1. Representative renal biopsy of the patient K.

Stained with А) PAS  $\times 100$ ; В) Masson's trichrome  $\times 100$ ; С) Congo Red  $\times 200$ ; D) Under polarized light. Severe diffuse damage to the tubular epithelium with the loss of the "brush border", a significant decrease in the height of the tubular epithelium and expansion of the tubular lumen (Fig. 1a and 1b). Some glomeruli with little local expansion of the mesangium and thickening of the walls of the capillary loops are determined due to the deposition of congophilic cell-free masses (Fig. 1c). Under polarized light an apple-green glow is noted in their projection (Fig. 1d).

стве канальцев отмечается повреждение канальцевого эпителия с диффузной утратой «щеточной каймы», ведущее к снижению высоты канальцевого эпителия и значительному расширению просвета канальцев. Артерии и артериолы – без особенностей. При окраске Конго красным позитивное окрашивание материала, инфильтрирующего клубочки. В поляризованном свете отмечается яблочно-зеленое свечение в проекции отложения бесклеточных масс. Иммунофлуоресценция: IgG – негативно, IgM – негативно, IgA – негативно, C3 – негативно, C1q – негативно, Карра – негативно, Lambda – негативно, Фибрин – негативно. Заключение: Амилоидоз почки. Острый канальцевый некроз (ОКН).

Результат проведенной нефробиопсии позволил диагностировать два вида поражения почек: амилоидную нефропатию, развившуюся как осложнение

длительного тяжелого течения РА, и тубулоинтерстициальное поражение лекарственного генеза – в виде ОКН, явившегося следствием комбинации длительного ежедневного приема больших доз НПВП и ингибиторов протонной помпы, усугубленного проведенной антибактериальной терапией.

Принимая во внимание сочетание двух видов почечного поражения – амилоидоза и ОКН у пациента с резистентным к стандартной терапии РА, высокую активность основного заболевания, перенесенные осложнения новой биологической терапии (пневмония), было рекомендовано дальнейшее наблюдение ревматологами с целью смены иммуносупрессивной терапии. Основные акценты в лечении должны быть сделаны на подавление активности РА, что позволит замедлить прогрессирование амилоидной нефропатии и снизить потребность в приеме НПВП.

## Случай 2

Пациент А., 50 лет находился под совместным наблюдением терапевтов, ревматологов и нефрологов ГБУЗ ГКБ им А.К. Ерамишанцева ДЗМ с марта 2019 г.

Больной страдает анкилозирующим спондилитом (двусторонний сакроилеит IV ст, поздняя стадия) с 19 лет, в течение практически всего периода болезни в качестве терапии получал сульфасалазин 1,5-2,0 г/сутки (с мая 2019 г. доза снижена до 1,0 г/сутки из-за головокружения), в связи с сохраняющимся болевым синдромом бесконтрольно принимал различные НПВП. В течение последних 4-5 лет – ежедневно в высоких дозах без приема гастропротекторов. За 6 мес до поступления в стационар отмечал повышение АД максимально до 210/120 мм рт.ст., нормотензия достигалась приемом блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов и препаратов центрального действия. В последние 5 лет пациент ежегодно переносил пневмонии, в связи с чем наблюдался у фтизиатра по месту жительства, диагноз туберкулеза был отвергнут. При амбулаторном обследовании в октябре 2018 г. в анализах крови общий белок составлял 76,2 г/л, креатинин – 53,8 мкмоль/л, СРБ 36,5 (норма 0,0-5,0) мг/л, данных анализов мочи за тот период нет.

Впервые был госпитализирован в терапевтическое отделение ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ в конце марта 2019 г. в связи с очередной внебольничной деструктивной полисегментарной плевропневмонией справа, осложненной правосторонним экссудативным плевритом. В тот момент при осмотре обращали на себя внимание пониженное питание (ИМТ 17,5 кг/м<sup>2</sup>), кифосколиотическая деформация позвоночника с выраженным ограничением объема движений в шейном и поясничном отделах, отеки голеней, стоп при диурезе около 2 л/сутки. При лабораторном обследовании отмечены анемия легкой степени (Hb 99-90 г/л), небольшой тромбоцитоз ( $404 \times 10^9$ /л), значимый лейкоцитоз ( $30,6-22,3 \times 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов, гипопротейнемия 49 г/л, повышение мочевины крови максимально до 31,1 ммоль/л с постепенным снижением после купирования инфекции до 17,7-15,1 ммоль/л, динамика креатинина составляла соответственно 176-332-211 мкмоль/л. На фоне пневмонии уровень СРБ возрастал до 202,84 мг/л (с последующим снижением до 20,89 мг/л в результате лечения инфекции), прокальцитонин превышал 2 (норма 0,00-0,49) нг/мл. В анализах мочи: белок 4,7-3,0 г/л без изменения мочевого осадка, суточная протеинурия 7,24 г/сутки. По данным МСКТ ОГК – картина правосторонней полисегментарной пневмонии с консолидацией и многочисленными мелкими деструктивными полостями и малого гидроторакса; по данным УЗИ почек нормальная сонографиче-

ская картина. Пациенту проводилась активная антибактериальная терапия: в дебюте – препаратами цефалоспоринового и фторхинолонового ряда с последующей заменой в связи с неэффективностью и тяжестью пневмонии на ванкомицин и карбапенемы. В результате проведенной терапии к середине апреля 2019 г. пневмония разрешилась (по данным МСКТ ОГК положительная динамика в виде формирования пост-воспалительного фиброза справа, уменьшения количества жидкости в плевральных полостях), купирован интоксикационный синдром. При повторной госпитализации в нефрологическое отделение ГБУЗ ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ в начале июня 2019 г. сохранялась умеренная анемия (Hb 105 г/л), тромбоцитоз ( $462 \times 10^9$ /л), нормализовалось число лейкоцитов ( $9,8 \times 10^9$ /л), отмечалось увеличение уровня общего белка до 55 г/л, альбумина с 18 до 31 г/л, появилась гиперхолестеринемия 8,1 ммоль/л. Полного восстановления функции почек не произошло, однако наблюдалось снижение мочевины до 11,2 ммоль/л, креатинина до 166 мкмоль/л (СКФ 40,81 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД-EPI). В анализах мочи белок 3,5 г/л без изменения мочевого осадка, суточная протеинурия 6,35 г/сутки. С целью морфологической верификации диагноза была выполнена нефробиопсия (Рис. 2).

В препарате 12 клубочков, 1 из них полностью склерозирован. Клубочки увеличены в размерах, во всех определяются отложения эозинофильных, PAS-негативных бесклеточных масс в стенке капиллярных петель и в мезангии. Стенки капиллярных петель локально утолщены, одноконтурные. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 50% площади паренхимы. Дистрофия канальцевого эпителия. Неспецифическая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция в зонах склероза. Многие атрофичные канальцы содержат белковые цилиндры и клеточный дебрис. В интерстиции имеются очаговые отложения PAS-негативных бесклеточных масс. Артерии и артериолы – утолщение стенок сосудов за счет отложения эозинофильных бесклеточных масс. Окраска Конго красным – позитивное окрашивание материала. Иммунофлюоресценция: IgG, IgM, IgA, C3, C1q, Карпа Lambda и Фибрин – негативно.

Заключение: Амилоидоз почки (не-AL амилоидоз).

По результатам биопсии почки, как и в первом случае, диагностирован амилоидоз. Особенностью амилоидной нефропатии в данном наблюдении явилось отложение амилоида не только в клубочках, но и экстрагломерулярно – в сосудах и интерстиции. Принимая во внимания результаты нефробиопсии, пациент был направлен к ревматологам с целью коррекции базисной терапии анкилозирующего спондилита для снижения клинико-лабораторной активности основного заболевания, что позволит замедлить темпы прогрессирования амилоидной нефропатии.

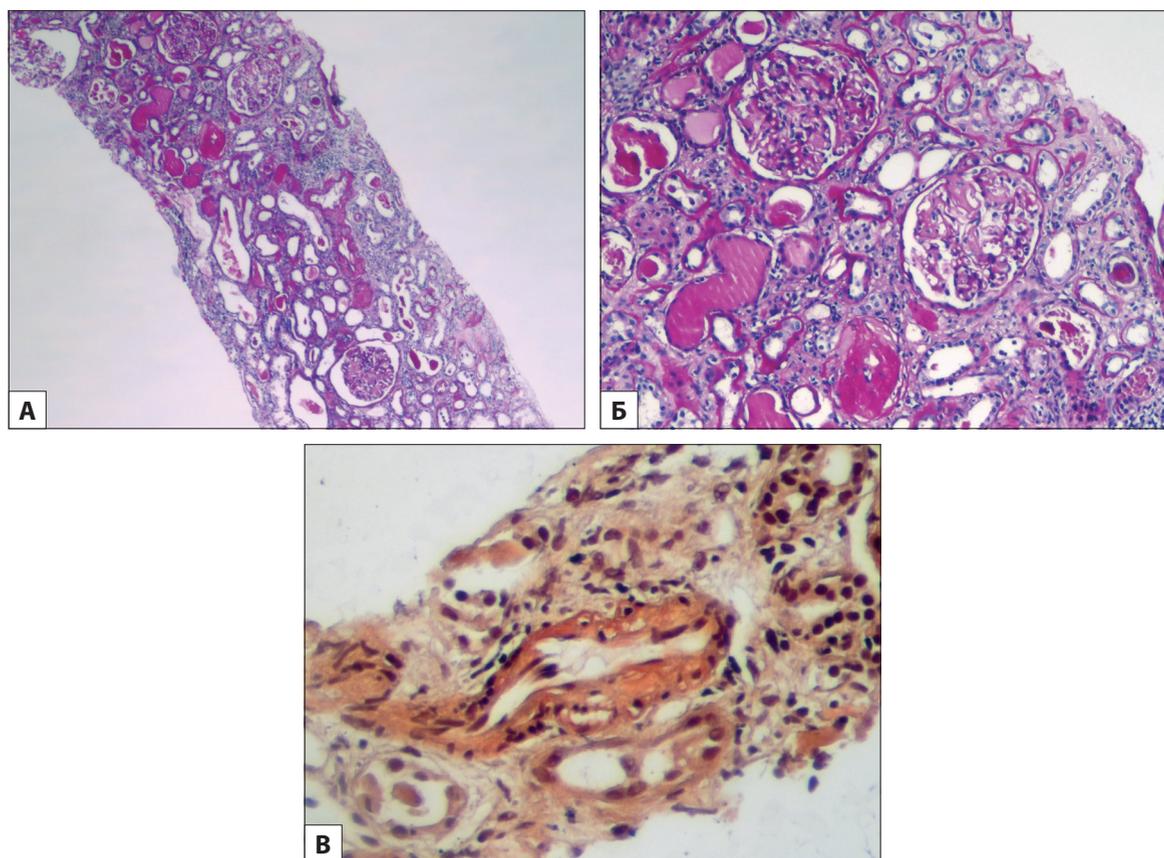


Рис. 2. Морфологическое исследование биопсийного материала пациента А.

Окраски А) PAS  $\times 50$ ; Б) PAS  $\times 100$ ; в) Конго красным  $\times 100$

Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 50% площади паренхимы. В просвете канальцев определяются белковые цилиндры (Рис. 2а и 2б). Клубочки с отложениями эозинофильных, PAS-негативных бесклеточных масс в стенке капиллярных петель и в мезангии. (Рис. 2а и 2б). Отложения конгофильных бесклеточных масс в стенке артерии (Рис. 2в).

Fig. 2. Representative renal biopsy of the patient A.

Stained with А) PAS  $\times 50$ ; Б) PAS  $\times 100$ ; С) Congo Red  $\times 100$

Diffuse-focal sclerosis of the interstitium and tubular atrophy, occupying about 50% of the parenchyma area. Protein casts are determined in the lumen of the tubules (Fig. 2a and 2b). Glomeruli with deposits of eosinophilic, PAS-negative cell-free masses in the wall of capillary loops and in the mesangium (Fig. 2a and 2b). Deposits of congophilic cell-free masses in the artery wall (Fig. 2c).

## Обсуждение

В настоящий момент РА рассматривают как хроническое системное заболевание иммуновоспалительной природы с поражением суставов по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита и разнообразными экстраартикулярными проявлениями. В свою очередь, АС занимает центральное место среди воспалительных заболеваний позвоночника и также является хроническим воспалительным системным заболеванием опорно-двигательного аппарата, преимущественно аксиального скелета, ассоциированным с HLA-B27. Патология почек при РА изучена лучше, чем при АС, что, возможно, связано с более широким распространением РА в популяции. Поражение почек при РА выявляется с высокой частотой, и по разным данным может достигать 60% [3-5]. По-видимому, те или иные виды нефропатий при РА развиваются чаще, чем диагно-

стируются и нередко остаются нераспознанными. По частоте развития поражения почек РА уступает лишь таким заболеваниям, как СКВ и системные васкулиты [6]. В крупном исследовании Каневской М.З. и соавт. из 580 длительно наблюдавшихся больных с РА различные варианты поражения почек согласно клинко-лабораторным и инструментальным данным были выявлены у 268 (46,2%) пациентов [7]. Однако морфологическая верификация нефропатии проведена лишь у 98 из них (37%, в 15 случаях повторно), причем у 5 больных по данным нефробиопсии патология почек отсутствовала [7]. Спектр почечной патологии при РА весьма широк и может включать в себя как гломерулярное, так и тубулоинтерстициальное поражение, а в некоторых случаях – их сочетание. Наиболее часто встречаются гломерулонефрит (ГН), АА-амилоидоз, интерстициальный нефрит (острый или хронический), васкулит почечных сосудов, нефросклероз

и нередко – их комбинации [3, 4, 8]. Оба наших наблюдения иллюстрируют наличие АА-амилоидоза, что представляется закономерным при длительном течении хронического воспалительного процесса с высокой клинико-лабораторной активностью и неадекватной медикаментозной коррекцией. Однако в обоих случаях не вполне характерное для амилоидоза течение почечного процесса давало основания обсуждать другие варианты патологии почек, в первую очередь ХГН, возможно, в сочетании с тубулоинтерстициальным поражением. И действительно, при нефробиопсии у первого пациента был выявлен ОКН, как мы полагаем, лекарственной этиологии, хотя и сочетающийся с амилоидной нефропатией, а не с гломерулонефритом.

Морфологические варианты гломерулонефритов при РА различны, чаще всего выявляется IgA-нефропатия (34%) и мембранозная нефропатия (МН, 31%), реже – болезнь минимальных изменений (БМИ, 11%) и мембранопротрофиеративный ГН (7%) [5]. По данным Helin H.J. и соавторов, у пациентов с изолированной протеинурией одинаково часто диагностируется IgA-нефропатия и МН [9], а у пациентов с гематурией в два раза чаще – IgA-нефропатия [10].

Однако разнообразие вариантов патологии почек при воспалительных заболеваниях суставов все же изучено недостаточно. Это в том числе связано с малым числом проведенных нефробиопсий при данных нозологиях (РА, псориатический артрит, АС и др.). В подобных ситуациях наличие протеинурии или повышение креатинина крови чаще всего автоматически рассматривается в рамках предполагаемого АА амилоидоза (возможно, даже подтвержденного биопсией слизистой полости рта или прямой кишки), но без дальнейшего морфологического подтверждения со стороны почек, тогда как другие виды патологии, перечисленные выше, в расчет не принимаются.

АА-амилоидоз действительно является наиболее грозным осложнением всех хронических воспалительных заболеваний и одной из главных причин развития хронической болезни почек (ХБП) вплоть до терминальной стадии и смерти больного. Наиболее частыми причинами развития АА-амилоидоза как раз и служат РА и АС [11-13]. По данным литературы при наличии симптомов поражения почек у больных РА нефробиопсия подтверждала диагноз амилоидоза в 10-15% случаев в США, в 22% – в Японии и в 30% – в Финляндии [14]. Клиническими особенностями амилоидной нефропатии при классическом течении АА-амилоидоза является сохраняющийся, несмотря на развитие почечной недостаточности, нефротический синдром, а также последовательный переход стадии умеренной протеинурии в НС и почечную недостаточность [15]. Постановка диагноза амилоидоза зачастую запаздывает, поскольку основное заболевание нередко

скрывает проявления амилоидоза, а сама стадия бессимптомного течения амилоидной нефропатии, предшествующая развитию клинических проявлений, может продолжаться достаточно долго. В обоих представленных нами примерах основанием для направления к нефрологу послужили уже довольно серьезные изменения: сформировавшийся НС, эпизоды ОПП, с исходом в почечную недостаточность во втором случае, однако давность субклинического течения амилоидоза уточнить невозможно. В исследовании Y. Okuda et al., включавшем 124 пациента с РА тяжелого течения и АА-амилоидозом, средняя длительность РА до постановки диагноза амилоидоза составила 15,4 года [16]. Нам представляется целесообразной необходимостью более раннего начала наблюдения подобных пациентов нефрологами, особенно при нетипичном течении нефропатии. Представленные нами клинические наблюдения согласуются с данными литературы. Бесспорно, в обоих случаях длительно текущие хронические воспалительные заболевания с постоянной высокой активностью позволяли предполагать АА амилоидоз как наиболее вероятную причину НС. Однако в первом случае, учитывая изолированный характер протеинурии у пациента с сохраненной азотовыделительной функцией почек, нельзя было исключить МН, который также встречается у пациентов с РА. Во втором наблюдении спонтанная положительная динамика в виде тенденции к уменьшению выраженности НС, постепенного разрешения ОПП наводила на мысль о возможности БМИ как варианта нефропатии аллергического генеза, осложнившей многокомпонентную антибактериальную терапию тяжелой пневмонии. Наличие АГ, выявленной за полгода до госпитализации, только подкрепляло предположение о гломерулонефрите. Однако в обоих случаях верифицировать диагноз, определивший тактику ведения пациентов, удалось лишь благодаря проведению нефробиопсии.

Следует подчеркнуть, что отложение амилоидных масс в клубочках (предположительно, сначала в мезангии, а затем вдоль базальной мембраны) является основной причиной возникновения и нарастания протеинурии с последующим формированием НС, причем нет полной прямой зависимости (как вообще при амилоидозе) между величиной протеинурии и массивностью отложений амилоида в клубочках [17]. Пример нашего первого пациента это иллюстрирует: у него были обнаружены небольшие отложения амилоидных масс в мезангии, чему соответствовала протеинурия субнефротического уровня (ее нарастание, как и эпизод ОПП, было связано с развитием тяжелой пневмонии, которая могла послужить триггером прогрессирования нефропатии). Ориентируясь на гистологическую картину, можно предположить, что давность заболевания относительно невелика, в пользу чего свидетельствует также минимальная выраженность фиброза интерстиция.

Последняя, в свою очередь, коррелирует с величиной протеинурии, что в большей степени зависит от количества амилоида в клубочках [18]. Массивные гломерулярные отложения амилоида сопровождаются нарастающей протеинурией, которая приводит к развитию тубулоинтерстициального фиброза, как это отмечено у нашего второго пациента, у которого протеинурия нефротического уровня (6,35 г/сутки) соотносится с большим процентом тубулоинтерстициального фиброза (50%). Следует отметить еще одну особенность амилоидной нефропатии у этого пациента: отложения амилоида были обнаружены не только в клубочках, но и в интерстиции и сосудах (артериях и артериолах). Экстрагломерулярная локализация амилоида способствует ишемии интерстиция, которая может вносить дополнительный вклад в формирование тубулоинтерстициального фиброза и, как следствие, в прогрессирование ХБП [14], что и наблюдалось у представленного пациента. Важным фактором прогрессирования ХБП при амилоидозе, как и при любой нефропатии, может служить артериальная гипертензия [18], которая хотя и редко, но встречается у этих больных, что затрудняет дифференциальную диагностику на уровне клинических проявлений, как это и оказалось в одном из приведенных нами наблюдений. Можно предполагать, что у второго больного артериальная гипертензия стала следствием амилоидного поражения экстрагломерулярных сосудов, утяжелив картину за счет перфузионных нарушений и ишемии почечной ткани.

Установлено, что при естественном течении заболевания у трети больных с АА амилоидозом через 5 лет от момента выявления протеинурии развивается почечная недостаточность [19-21]. Неблагоприятный прогноз при АА амилоидозе связан с запоздалой постановкой диагноза, когда имеются обширные отложения амилоида во всех структурах почки, чему соответствует НС, нередко уже с нарушением функции почек. Особенности течения нефропатии у нашего первого пациента, на первый взгляд, противоречат этому положению, поскольку в клубочках у него были выявлены лишь небольшие отложения амилоида, а сосуды и интерстиций оставались интактными. Однако очевидно, что у этого больного ОПП было обусловлено острым канальцевым некрозом лекарственной этиологии вследствие бесконтрольного приема НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы, усугубленного антибактериальными препаратами. После купирования бронхо-лёгочной инфекции и отмены антибиотиков функция почек восстановилась, что косвенно подтверждает отсутствие связи между ОПП и амилоидозом. У второго пациента, напротив, массивное отложение амилоидных масс во всех структурах почки, приведшее к обширному повреждению интерстиция, стало причиной неполного разрешения ОПП, как и в первом случае, осложнившего тяжёлую пневмонию. Несмотря на то, что инфекция была ку-

пирована, в исходе этого эпизода показатели функции почек соответствовали ХБП 3Б ст.

Поражения тубулоинтерстициального аппарата почек у пациентов с РА и АА-амилоидозом может быть представлено ОКН, а также острым или хроническим тубулоинтерстициальным нефритом вследствие длительного применения НПВП и анальгетиков. Основной причиной преренальной формы ОПП в таких случаях являются гиповолемия и гипоперфузия почек, которые у лиц старшей возрастной группы могут быть следствием полипрагмазии с неконтролируемым применением диуретиков, слабительных антигипертензивных препаратов на фоне постоянного использования анальгетиков, в том числе в сочетании с другими факторами, например, нарушением гемодинамики [22, 23]. Это подтверждает пример нашего первого пациента, у которого вклад в развитие ОКН, помимо лекарственной терапии, могла внести тяжелая инфекция, сопровождающаяся интоксикацией и гипотонией. У второго пациента, многие годы злоупотреблявшего анальгетиками, нельзя исключить возможность хронического тубулоинтерстициального нефрита, который мог предшествовать амилоидной нефропатии, чему не противоречит гистологическая картина. В этом случае отложения амилоида как в клубочках, так и в интерстиции и сосудах, могли лишь ускорить развитие тубулоинтерстициального фиброза и прогрессирования ХБП.

Необходимо помнить, что поздняя диагностика нефропатий, к сожалению, нередка. Длительное бессимптомное течение болезни, а также минимальный характер мочевого синдрома на начальных этапах создают у ревматологов ложное представление о мнимом благополучии со стороны почек, тогда как процесс развития нефропатии уже запущен. Истинная же распространенность ХБП у больных с воспалительными заболеваниями суставов велика. В исследовании А.П. Реброва и соавт. скрининг на наличие ХБП выявил её признаки у 84,7 % пациентов РА высокой степени активности, причем в возрастной группе старше 60 лет ХБП диагностирована у 96 % больных [24], значительно превышая распространённость ХБП в общей популяции [25]. Доказано, что наличие ХБП повышает вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф как в общей популяции [26], так и среди пациентов, изначально имеющих сердечно-сосудистые заболевания [27]. С учетом того, что основной причиной преждевременной летальности при РА (примерно до 40-50% от всех случаев смерти) являются заболевания сердечно-сосудистой системы [24], формирование ХБП значительно ухудшает общий прогноз у больных с воспалительными заболеваниями суставов. В связи с этим очевидна необходимость раннего направления подобных пациентов к нефрологу для проведения скрининга нефропатии и своевременного определения показаний к биопсии почки, поскольку

отсроченная верификация диагноза зачастую не дает шансов для регресса поздних стадий ХБП.

### Заключение

Приведенные нами клинические наблюдения иллюстрируют особенности патологии почек при воспалительных заболеваниях суставов, необходимость своевременной диагностики почечного повреждения, что возможно только при четком взаимодействии ревматолога и нефролога. В обоих клинических случаях верификация варианта нефропатии стала возможной благодаря проведению нефробиопсии. Несмотря на наличие одного и того же основного морфологического диагноза (амилоидной нефропатии), гистологическая картина у каждого пациента имела свои нюансы, объясняющие различия течения и клинические особенности нефропатии. Именно морфологический вариант патологии почек в дальнейшем определил тактику ведения больных. Представленные нами наблюдения, кроме того, демонстрируют необходимость мультидисциплинарного подхода (с привлечением не только ревматологов, но и терапевтов и нефрологов) к обследованию и лечению подобных пациентов, а также включение в рекомендации положения о необходимости раннего планового направления больных с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата на консультацию к нефрологу.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

### Список литературы

1. *Камерон Дж.С.* Волчаночный нефрит и его ведение в 2001 г. В кн.: Успехи нефрологии. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Русский врач. 2001. 145-164.,  
*Kameron Dzh.S.* Volchanochnyi nefrit i ego vedenie v 2001 g. V kn.: Uspekhi nefrologii. Pod red. N.A. Mukhina. M.: Russkii vrach. 2001. 145-164.,
2. *Тареева И.Е., Краснова Т.Н.* Поражение почек при системной красной волчанке. Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина. 2000.,  
*Tareeva I.E., Krasnova T.N.* Porazhenie почек pri sistemnoi krasnoi volchanke. Nefrologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. I.E.Tareevoi. M.: Meditsina. 2000.,
3. *Крель А.А., Варшавский В.А., Каневская М.З., Семейкина О.В.* Поражение почек у больных ревматоидным артритом. Тер. Архив. 1990. № 6. С. 104-113.,  
*Krel' A.A., Varshavskii V.A., Kanevskaya M.Z., Seimeikina O.V.* Porazhenie почек u bol'nykh revmatoidnym artritom. Ter. Arkhiv. 1990. № 6. S. 104-113.,
4. *Boers M.* Renal disorders in rheumatoid arthritis II Arthr. Rheum. 1990. Vol.20. P.57-68.,
5. *Nacano M., Veno M., Nishi S. et al.* Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Nephrol. 1998. Vol.50. P. 154-166.,  
6. *Boers M., Croonen A.M., Dijkmans B.A.C., Breedveld F.C. et al.* Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. Ann Rheum Dis. 1987. 46: 658-663.,  
7. *Каневская М.З., В.А. Варшавский В.А.* К проблеме ревматоидной нефропатии. Тер. Архив. 2003. № 5. С. 24-29.,  
*Kanevskaya M.Z., V.A. Varshavskii V.A.* K probleme revmatoidnoi nefropatii. Ter. Arkhiv. 2003. № 5. S. 24-29.,  
8. *Балабанова Р.М.* Ревматоидный артрит. В кн.: Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. С. 257-295.,  
*Balabanova R.M.* Revmatoidnyi artirit. V kn.: Rukovodstvo po vnutrennim boleznyam. Revmaticheskie bolezni. Pod red. V.A. Nasonovoi, N.V. Bunchuka. M.: Meditsina, 1997. S. 257-295.  
9. *Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T., Pasternack A.L.* Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 1995. 38: 242-247  
10. *Bacon P.A., Moots R.J.* Extra-articular rheumatoid arthritis. In Koopman W.J. Arthritis and allied conditions. 13-th.Ed. 1997. P.1071-1089.,  
11. *Chevreil G., Jenvrin C., McGregor B., Miossec P.* Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. Rheumatology 2001. 40: 821-825.,  
12. *Gordon P., West J., Jones H., Gibson T.* A 10-year prospective followup of patients with rheumatoid arthritis 1986-96. J Rheumatol. 2001. 28 (11): 2409-2415,  
13. *Strege R.J., Saeger W., Linke R.P.* Diagnosis and immunohistochemical classification of systemic amyloidosis. Report of 43 cases in unselected autopsy series. Virchows Archiv. 1998. 433: 19-27.,  
14. *Boble A., Webrmann M., Eissele R. et al.* The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. Pathology, Research and Practice. 1993. 189: 316-331.,  
15. *Мухин Н.А.* Амилоидоз почек: Вопросы клиники и патогенеза: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1981.,  
*Mukhin N.A.* Amiloidoz почек: Voprosy kliniki i patogeneza: Avtoref. diss. dokt. med. nauk. M., 1981.,  
16. *Okuda Y., Takasugi K., Oyama T. et al.* Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases. Ryumachi. 1994. 34: 939-946.,  
17. *Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А.* Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения. Клиницист. 2006. №4. С. 35-42.,  
*Rameev V.V., Kozlovskaya L.V., Sarkisova I.A.* Amyloidosis: Problems of its diagnosis and treatment. Klinitsist. 2006. №4. S. 35-42.,  
18. Нефрология: клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. 307 с.,  
*Nefrologiya: klinicheskie rekomendatsii.* Pod red. E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoi. M.: GEOTAR-Media. 2016. 307 s.,  
19. *Joss N., McLaughlin K., Simpson K., Boulton-Jones J.M.* Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. Q.J.Med. 2000. Vol. 93. P. 535-542.,

20. *Sasatomi Y., Kiyoshi Y., Uesugi N., et al.* Prognosis of renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Nephron*. 2001. Vol. 87. P. 42-49.,

21. *Tanaka F., Migita K., Honda S., et al.* Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003. Vol. 21. P. 343-346.,

22. *Palmer B.F.* Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002. 347(16): 1256-1261.,

23. *Woywodt A., Schwartz A., Mengel M.* Nephrotoxicity of selective COX-2 inhibitors. *J. Rheumatol.* 2001. 28(9): 2133-2135.

24. *Ребров А.П., Волошинова Е.В., Тяпкина М.А.* Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом. *Клиническая нефрология*. 2011. 6: 32-35.,

*Rebrov A.P., Voloshinova E.V., Tyapkina M.A.* Vstrechaemost' khronicheskoi bolezni pochek i ee struktura u bol'nykh revmatoidnym artritom. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011. 6: 32-35.,

25. *Clase CM, Garg AX, Kiberd BA.* Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: NHANES III. *J Am Soc Nephrol* 2002. 13: 1338-1349.

26. *Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В.* Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер риска сердечно-сосудистых осложнений. *Вестник РАМН* 2010. 12: 40-43.,

*Mukhin N.A., Moiseev S.V., Fomin V.V.* Snizhenie skorosti klubochkovoi fil'tratsii – obshchepopulyatsionnyi marker riska serdechno-sosudistykh oslozhnenii. *Vestnik RAMN* 2010. 12: 40-43.

27. *Hillege H., Nitsch D., Pfeffer M. et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circ. J.* 2006. 113(5): 671-678.

Дата получения статьи: 23.03.2020

Дата принятия к печати: 08.07.2020

Submitted: 23.03.2020

Accepted: 08.07.2020



12 августа 2020 года на 78 году жизни скончался Леонид Иванович Цукерман.

Леонид Иванович родился в 1943 году, в эвакуации, во врачебной семье. После окончания педиатрического факультета МГМИ им. Н.И. Пирогова он несколько лет работал педиатром на Крайнем Севере. С 1969 года вся долгая профессиональная жизнь Л.И. Цукермана была связана с нефрологией, сначала он был сотрудником нефрологического отделения Института педиатрии АМН СССР, затем в течение 10 лет работал в отделении клинической нефрологии НИИ Трансплантологии и Искусственных Органов. Научные интересы Л.И. Цукермана касались роли почек в поддержании гомеостаза, но главными для него всегда были клиническая и преподавательская деятельность. За годы работы на кафедре нефрологии и гемодиализа ЦОЛИУ врачей (ныне РМАНПО) на базе ГКБ им. С.П. Боткина Леонид Иванович воспитал множество врачей-нефрологов, именно воспитал, а не просто обучил. Не только лекции и семинары, увлекательные и высокопрофессиональные, но в первую очередь непосредственная работа с пациентами были лучшей школой для нескольких поколений клинических ординаторов кафедры и для всех молодых, да и вполне уже зрелых врачей, работавших рядом с ним. И когда в 1994 году был создан Московский Городской нефрологический центр, именно Леонид Иванович возглавил консультативно-диагностическое отделение, где его талант клинициста, способного принимать быстрые и точные решения, оказался особенно востребованным.

Все это было бы важно и значительно и само по себе, но в Леониде Ивановиче было нечто большее, чем просто высокий профессионализм. Невероятное обаяние, остроумие и доброжелательность – вот что было главным для тех, кто с ним работал, и очень многим помогал в решении не только профессиональных, но и житейских проблем. Его любили все – врачи, медицинские сестры, лаборанты, регистраторы, уборщицы и гардеробщицы, и со всеми он общался не просто приязненно, а с неподражаемым юмором и заинтересованностью. Его всегда вспоминали с любовью и улыбкой после его ухода на пенсию, и так мы будем вспоминать его и теперь.

*Друзья, коллеги*



# Кафедра нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова приглашает на учебу!

Обучение проводится на базе Московского городского нефрологического центра при ГКБ № 52. Практические занятия проводятся в отделениях нефрологии, гемодиализа, перитонеального диализа, патологии трансплантированной почки, нефрологической реанимации, специализированной нефрологической поликлиники и включают клинические разборы больных со всем спектром нефрологической патологии.

## Учебно-производственный план кафедры нефрологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на 2020 год

№ п/п	Наименование цикла	Контингент слушателей	Дата проведения	Продолжительность обучения
1	<b>Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения</b> (повышение квалификации в рамках НМО, 36 баллов)	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 14.09.2020 по 19.09.2020	0,25 мес.
2	<b>Нефрология</b> (профессиональная переподготовка)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 14.09.2020 по 19.12.2020	3,5 мес.
3	<b>Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия</b> (повышение квалификации)	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 21.09.2020 по 31.10.2020	1,5 мес.
4	<b>Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек</b> (повышение квалификации)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 21.09.2020 по 03.10.2020	0,5 мес.
5	<b>Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек</b> (повышение квалификации в рамках НМО, 36 баллов)	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 19.10.2020 по 24.10.2020	0,25 мес.
6	<b>Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек</b> (повышение квалификации)	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 16.11.2020 по 28.11.2020	0,5 мес.

По заявкам кафедра организует **выездные циклы** в лечебных учреждениях городов России, тематика, сроки и продолжительность которых планируются по согласованию с приглашающей стороной.

Кафедра проводит **первичную специализацию по нефрологии** в рамках:

- 1) обучения в ординатуре в течение 2 лет (после окончания интернатуры по терапии или при наличии стажа работы по терапии не менее 1 года;
- 2) цикла профессиональной переподготовки продолжительностью 3,5 месяца, (после окончания интернатуры или ординатуры по терапии, педиатрии, хирургии, анестезиологии-реаниматологии, урологии).

*Обучение врачей ЛПУ системы Министерства здравоохранения и социального развития бесплатное.*

*По окончании циклов выдаются документы государственного образца.*

**Заявки на обучение (включая выездные циклы) принимаются по адресу:**

123182, Москва, ул. Пехотная, 3. Городская клиническая больница № 52.

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

**Контактный телефон:** +7 (985) 66-400-28 **E-mail:** kafedra.nefrolog@yandex.ru

# Информация для авторов

Журнал "Нефрология и диализ" адресован клиницистам-практикам и специалистам-исследователям в области нефрологии. В журнале публикуются обзоры и лекции по широкому кругу вопросов нефрологии и диализа, оригинальные статьи, краткие сообщения и заметки из практики, а также информация о планирующихся и состоявшихся конференциях, симпозиумах и съездах. Все рукописи рецензируются не менее, чем двумя экспертами-специалистами. Принятые к публикации статьи публикуются бесплатно. По результатам рецензирования и последующего рассмотрения редколлегией авторам направляется мотивированное заключение.

**Редакция оставляет за собой право редактирования рукописей.**

**Рукописи принимаются к рассмотрению только при условии их оформления по следующим правилам, сформулированными в соответствии с требованиями международной базы научных изданий SCOPUS.**

1. Журнал по желанию авторов публикует рукописи на русском или на английском языке. Название, список авторов и их адреса, подробный реферат, список ключевых слов, названия таблиц и рисунков, подписи к ним и список цитируемых источников должны быть представлены и на русском, и на английском языке.
2. На первой странице указываются название статьи на русском и английском языках, фамилии авторов на русском и английском языках с инициалами (инициалы должны стоять перед фамилиями), названия и адреса учреждений всех авторов (на русском и английском языках), а также телефон и адрес электронной почты контактного лица.

## Пример оформления первой страницы рукописи

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.

(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов<sup>1,2,3</sup>, Н.А. Томилина<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Щукинская ул., д. 1, Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра нефрологии ФГДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ "ТКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov<sup>1,2,3</sup>, N.A. Tomilina<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

## 3. Виды публикаций:

- обзоры и лекции – не более 40 машинописных страниц (включая таблицы, рисунки и подписи к ним);
- оригинальные работы – до 25 машинописных страниц;
- краткие сообщения и письма в редакцию – 3-5 машинописных страниц;
- наблюдения из практики – до 10 машинописных страниц.

## 4. Рукопись должна содержать:

- краткий реферат (на русском и английском языках) объемом от 250 до 350 слов, разделенный на рубрики. Для оригинальных работ: цели работы, методы, результаты и основные выводы; рубрикация обзоров и случаев из практики – на усмотрение авторов;
- список ключевых слов (на русском и английском языках);
- введение, отражающее состояние вопроса и задачи исследования;
- материалы и методы, результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- список литературы с полным названием цитируемых работ;
- таблицы;
- подписи под рисунками.

## 5. Иллюстративный материал:

- публикация цветных иллюстраций возможна только по согласованию с редакцией и лишь в тех случаях, когда данные не могут быть представлены в черно-белом варианте без ущерба для понимания;
- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- морфологические картинки должны быть снабжены подробным описанием отдельных морфологических элементов, необходимо указать также метод окраски и увеличение;
- на отдельной странице прилагаются подрисовочные подписи с указанием номера каждого рисунка на русском и английском языке;
- каждый рисунок должен иметь название, комментарий и расшифровку всех сокращений **на русском и английском языке**;
- таблицы должны быть озаглавлены **на русском и английском языке**, содержать четко обозначенные графы, удобные для чтения;
- ссылки на рисунки и таблицы указываются в тексте в соответствующих местах; на полях или в тексте рукописи отмечается предпочтительное место их расположения.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются номерами в квадратных скобках в соответствии с порядком их появления в тексте статьи, таблицах или рисунках. **Список цитируемых источников составляется в порядке их упоминания** в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 "Библиографическая ссылка". Для работ, переведенных с русского на английский или с английского на русский, следует указать выходные данные и оригинала, и перевода на обоих языках (см. пример 1). Ссылки на интернет ресурсы даются в виде постраничных сносок и не включаются в список литературы.

Авторы должны выверить список литературы по базам данных "PubMed" (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Ответственность за правильность ссылок и, следовательно, возможность их корректного автоматического распознавания базами данных учёта цитирования, лежит на авторах.

В списке литературы следует указать:

- для книг – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название работы, место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц раздела либо (при цитировании монографии в целом) общее количество страниц;
- для журнальных статей (включая электронные) – фамилия и инициалы не более чем трех первых авторов с последующей пометкой et al., полное название статьи, название журнала, год издания, том, номер, номера первой и последней страниц, DOI (если имеется);
- для диссертаций и авторефератов – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.
- для русскоязычных изданий ссылки необходимо продублировать в латинской транслитерации, для чего рекомендуется воспользоваться бесплатным он-лайн сервисом в интернете <http://translit.ru>, выбрав при этом опцию BSI (British). В случае, если российское издание переводится на английский язык или публикует краткие названия и рефераты статей на английском языке, следует продублировать русскоязычную ссылку ссылкой на английский перевод (см. ниже пункт 3).

**Примеры оформления списка литературы**

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстра-ренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.  
*Zakharova E.V.* Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrakrenal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.  
*Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. 683 s.*
3. *Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477  
*Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al.* Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60(1): 18–26. DOI: 10.1136/jcp.2005.035592
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: *Renal Vascular Disease.* Novick A.C., Scobille J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.
6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. *PLoS One.* 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072
7. Статья представляется в редакцию по электронной почте [nephro-dial@yandex.ru](mailto:nephro-dial@yandex.ru) в виде файла формата \*.doc, \*.docx или \*.rtf (через полтора интервала шрифтом 12-го кегля Times New Roman). Рисунки представляются в виде отдельных файлов в формате \*.tif или \*.jpg с разрешением 600 dpi. Каждая таблица и рисунок должны находиться в отдельном файле; номера рисунков и таблиц должны присутствовать в названии файла.

Подробная информация для авторов размещена на сайте журнала:  
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=11>.

# For authors

## MANUSCRIPT PREPARATION

'Nephrology and Dialysis' opened for publication of manuscripts both in Russian and in English. Title, list of the authors, author's affiliation and address, abstract and key words should be provided in Russian and in English anyway. Russian non-speaking authors are welcome to apply to the Editorial office for help in translating Title and Abstract of their manuscript into Russian.

The first page of the manuscript should contain the following information in Russian and in English: the title of the paper, names of the authors, their affiliation and street address(es). Besides the name of the corresponding author and his/her address, phone number(s) and e-mail should be provided. An example of the title page information is as follows.

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.  
(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов<sup>1,2,3</sup>, Н.А. Томилина<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНИЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Шукшинская ул., д. 1, Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра нефрологии ФПДО ФГБОУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ "ТКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation  
in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov<sup>1,2,3</sup>, N.A. Tomilina<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

## TYPES OF PUBLICATIONS

Reviews of up to 40 pages including Tables, Figures, Figure Legends and References;

Original articles of up to 25 pages;

Short communications and Letters to Editor of up to 5 pages;

Case reports of up to 10 pages.

## MANUSCRIPT SHOULD CONTAIN

ABSTRACT (in Russian and in English) of 250-350 words with separated paragraphs: 'Background', 'Methods', 'Results', 'Discussion', and 'Conclusions'.

List of up to 6 KEY WORDS (in Russian and in English)

## FIGURES

Figures should be numbered as they appear in the text.

Color figures could be accepted only upon approval by the Editorial office and if the data could not be presented in black and white or in gray scale without loss of data presentation quality.

Photographs should be contrast; plots and graphs should be clear and sharp.

Pathology pictures should be supplied with descriptions of morphological elements; the method of staining and magnification should be specified.

Detailed legends for all figures should be provided in Russian and English as a separate file(es); each Figure should have a heading, abbreviations should be expanded and all necessary comments should be provided.

## TABLES

Tables should be numbered as they appear in the text.

Each Table should have a heading in Russian and English describing its contents; lines and columns should be clearly explained and easy readable; footnotes to tables should be indicated by superscript characters.

Preferable placements for each Figure and Table should be indicated in the text or in the left margin of the manuscript.

## REFERENCES

**References should be numbered (in square brackets) according to their appearance in the manuscript including Figures and Tables (Vancouver style).**

**The list of References in order as the References appear in the text.** The authors are responsible for correctness of references. The authors are advised to check the references with PubMed and the Russian index of scientific citation. For articles originally published in Russian and then translated into English, information of publications and the translation should be provided. The correct spelling of English titles of the Russian journals should be checked with the publisher's Web sites. The information is given in the following order.

Books: family name and initials of all authors (or the first three authors followed by et al.), title of the paper, publishing house and city, total number of pages.

Journal articles: family name and initials of first three authors. Do not list more than 3 authors per reference. Should there be 4 or more, please include only the first 3 followed by "et al.", title of the paper, title of the journal, year, volume, issue, first and last pages, DOI, if available.

Theses, dissertations, or thesis synopses: family name and initials of the author, type of the thesis, title, year and city.

Russian-language titles need to be accompanied by a Romanized (transliterated) title. For the purposes of transliteration the free on-line services <http://translit.ru> with the option BSI ("British Standard Institution") is recommended. If an English translation of a Russian publication is available, or if a Russian-language article has an English title and abstract, it is sufficient to provide only the English title in the references without a transliterated Russian-language title (see example 3 below).

### *Examples:*

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.

*Zakharova E.V.* Prognozirovaniye iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrakrenal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.

2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.

*Nefrologiya: Uchebnoye posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya.* Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. 683 s.

3. *Томилина Н.А., Бирюкова А.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

*Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al.* Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. *J. Clin. Pathol.* 2007; 60(1): 18–26. DOI: 10.1136/jcp.2005.035592

5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: *Renal Vascular Disease*. Novick A.C., Scoble J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.

6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. *PLoS One.* 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072

The manuscript should be sent via e-mail: [nephro-dial@yandex.ru](mailto:nephro-dial@yandex.ru) as a single file in the format \*.doc, \*.docx or \*.rtf (spacing of one and a half lines, font Times New Roman, 12 points). Tables should be included to main text of the manuscript on separate pages after the main text and the Reference list or sent as separate files for each table. Figures should be sent as separate files in the format \*.tif or \*.jpg with 600 dpi resolution. Name of the first author and the numbers of the Figure or table should present in the file name.

Detailed information for authors can be found on the Journal Web page:  
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=11>.



International Society of Nephrology

Advancing kidney health worldwide. Together.

В 2020 году ISN исполняется 60 лет.

Российское Диализное Общество  
аффилировано к ISN более 10 лет.

Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по регионы "Новые Независимые Государства и Россия". В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана.

### Состав региональной команды по СНГ&России:

#### Со-председатели

Абдузашар Гаипов (Казахстан)  
Елена Захарова (Россия)

#### Члены команды

Элгун Хазиев (Азербайджан)	Кайрат Кабулбаев (Казахстан)
Барат Юсубов (Азербайджан)	Динара Липова (Киргизстан)
Ашот Саркисян (Армения)	Айпери Асанбек-кызы (Киргизстан)
Алех Калачик (Беларусь)	Антон Андрусев (Россия)
Кирилл Комиссаров (Беларусь)	Ольга Воробьева (Россия)
Стефан Клаус (Бельгия)	Лариса Приходина (Россия)
Фергюс Каски (Великобритания)	Ахтамхон Содиков (Таджикистан)
Тинатин Давитава (Грузия)	Захиджон Маткаримов (Узбекистан)
Нора Саришвили (Грузия)	Олена Карпенко (Украина)
Ирма Чохонелидзе (Грузия)	Елена Лобода (Украина)

#### Советник

Норбер Лемер (Бельгия)

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>.

Всемирный Конгресс Нефрологов, запланированный на 26-30 марта 2020 года в Абу Даби был отменен в связи с пандемией COVID-19, принятые абстракты опубликованы в журнале Kidney International Reports Volume 5, Issue 3, Supplement. С постерами и некоторыми образовательными материалами можно ознакомиться на сайте ISN.

Также на сайте ISN на специальной вкладке можно ознакомиться с материалами, посвященными COVID-19 и заболеваниям почек, часть из них доступна на русском языке.

Всемирный конгресс нефрологов WCN 2021, который должен был состояться в Монреале 15-18 апреля 2021 года будет проводиться в режиме он-лайн.

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](mailto:rosdialysis@mail.ru) к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

#### Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research

Председатель РДО  
Е.В. Захарова



Российское Диализное Общество аффилировано к ERA-EDTA более 10 лет, и к ЕКНА (European Kidney health Alliance) в течение последних 3 лет.

Множество конференций РДО проходили при поддержке и под эгидой ERA-EDTA, а в марте 2018 года силами Регистра ERA-EDTA при участии РДО был проведен курс СМЕ по Эпидемиологии (Introductory Course on Epidemiology).

Представители РДО неоднократно принимали участие в форумах ЕКНА <http://web.era-edta.org/ekha>.

Данные Общероссийского регистра заместительной почечной терапии РДО подаются в Регистр ERA-EDTA с 2016 года:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>

и публикуются в отчете Регистра ERA EDTA:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AR2016%20Summary%20paper.pdf>

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-EDTA 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-EDTA, стать членом ERA-EDTA и принять участие в работе программ и конгрессов можно по ссылке: <http://web.era-edta.org/>.**

57 конгресс ERA-EDTA прошел 6-9 июня 2020 года полностью в виртуальном режиме. С материалами Конгресса можно ознакомиться на сайте ERA-EDTA.

58 Конгресс ERA-EDTA пройдет 5-8 июня 2021 года в Берлине.



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.

<http://www.nephro.ru/index.php?r=site/contentView&id=7>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1986>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=112>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=62>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=30>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1936>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2143>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2197>

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.

В этом номере мы публикуем перевод на русский язык материалов согласительной конференции KDIGO по номенклатуре функции и болезни почек.

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](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.