

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

T. 22 № 4 • 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".

432 Страница РДО

435 Клинические практические рекомендации IPNA
по диагностике и лечению детей со стероид-резистентным
нефротическим синдромом
Агнес Траутманн, Марина Виварелли, Сьюзан Самуэль,
Дебби Джипсон, Адити Синха, Франц Шафер, Нг Кар Хуи,
Оливия Бойер, Мойн А Салим, Луциана Фельтран, Янина
Мюллер-Дайле, Ян Ульрих Беккер, Франциско Кано, Хонг Сю,
Ям Нго Лим, Уильям Смойер, Ифеома Аночи, Коичи Наканиси,
Элизабет Ходсон, Дитер Хаффнер от имени Международной
ассоциации педиатрической нефрологии (IPNA)
Перевод с английского (по поручению IPNA)
Л.С. Приходиной и Е.Н. Левченко
под редакцией Е.В. Захаровой

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

474 Иммуносупрессивная терапия при стероид-зависимом
нефротическом синдроме у детей
Обзор литературы
А.Г. Агаронян, Т.В. Вашурина, О.В. Комаров, О.А. Зробок,
П.В. Ананьин, А.Г. Тимофеева, А.П. Фисенко, А.Н. Цыгин

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

490 Современная классификация диализных мембран
и тарифы в ОМС
А.Ю. Земченков

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

496 Острое почечное повреждение после паратиреоидэктомии
по поводу первичного гиперпаратиреоза:
распространённость и факторы риска
Е.В. Паршина, А.Б. Зулькарнаев, С.С. Михайлова,
П.Н. Кислый, Р.А. Черников

506 Гибридная хирургия в лечение тромбоза
постоянного сосудистого доступа, сформированного
синтетическим протезом
И.С. Черняков, М.Ш. Вахитов

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

514 Две беременности – два разных исхода у пациентки
с волчаночным нефритом: как предотвратить акушерские
и нефрологические осложнения
Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская, В.М. Гурьева,
И.В. Барина, Е.В. Кручинина, Д.В. Пензев

- 526 НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Эозинофильный диализный перитонит
Демонстрация случаев и обзор публикаций
Т.Е. Панкратенко, А.Л. Музуров, Х.М. Эмирова,
Т.Ю. Абасеева, Г.А. Генералова, С.А. Мстиславская
- 535 Применение плазмообмена при системном васкулите
с двойной серопозитивностью
Обзор литературы и клинический случай
Н.В. Чубченко, А.В. Марухов, А.О. Парфёнов,
М.В. Захаров, О.А. Корольков, М.А. Парфёнова
- 546 Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению
сочетанной микобактериальной и грибковой инфекции
легких у больного с ANCA-ассоциированным системным
васкулитом на заместительной почечной терапии
Случай из практики
О.М. Гордеева, Н.Л. Карпина, И.Ю. Шабалина,
Ю.В. Туровцева, Е.Е. Ларионова
- 555 ТЕЗИСЫ XVI ОБЩЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ РДО
- 555 Хроническая болезнь почек
- 578 Гемодиализ
- 599 Аллотрансплантация почки
- 610 НЕКРОЛОГ
Каюков Иван Глебович
- 611 ИНФОРМАЦИЯ
- 612 Информация для авторов
- 618 Страница ISN
- 619 Страница ERA-EDTA
- 620 Страница KDIGO

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

Рецензируемый научный журнал;
включен в перечень ВАК для научных
изданий РФ, в которых должны быть
опубликованы результаты диссер-
тационных исследований с 2015 г.,
в список журналов Russian Science
Citation Index (RSCI) на базе Web of
Science (с 2016 г.) и в международ-
ную базу Scopus (с 2018 г.). С №4
2017 года каждая статья индекси-
руется 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
www.vidal.ru

Подписано в печать 20.12.20

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
info@bukivedi.com

Editor-in-chef

N.A. Tomilina

Deputy editors

E.V. Zakharova

E.I. Prokopenko

Editorial council

V.M. Ermolenko

G.Ye. Gendlin

L.V. Kozlovskaya

T.V. Sergeeva

A.V. Smirnov

Fernando Carrera (Portugal)

Norbert Lameire (Belgium)

Asghar Rastegar (USA)

Vladimir Tezar (Czech Republic)

Editorial board

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".

432 Russian Dialysis Society page

435 IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome
Agnes Trautmann, Marina Vivarelli, Susan Samuel, Debbie Gipson, Aditi Sinha, Franz Schaefer, Ng Kar Hui, Olivia Boyer, Moin A Saleem, Luciana Feltran, Janina Müller-Deile, Jan Ulrich Becker, Francisco Cano, Hong Xu, Yam Ngo Lim, William Smoyer, Ifeoma Anochie, Koichi Nakanishi, Elisabeth Hodson, Dieter Haffner on behalf of the International Pediatric Nephrology Association
Translated on behalf of the IPNA
by Larisa Prikhodina and Elena Levchenko,
edited by Elena Zakharova

REVIEWS AND LECTURES

474 Immunosuppressive therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome
Review
A.G. Agaronyan, T.V. Vashurina, O.V. Komarova, O.A. Zrobok, P.V. Anan' in, A.G. Timofeeva, A.P. Fisenko, A.N. Tsygin

LETTER TO THE EDITOR

490 Contemporary dialysis membranes classification and tariffs in compulsory health insurance
A.Yu. Zemchenkov

ORIGINAL ARTICLES

496 Acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: prevalence and risk factors
E.V. Parshina, A.B. Zulkarnaev, S.S. Mikhaylova, P.N. Kislyy, R.A. Chernikov

506 Hybrid surgical approach in treatment of vascular access graft thrombosis
I.S. Cherniakov, M.S. Vakhitov

EDUCATIONAL MATERIALS

514 Two pregnancies – two different outcomes in a patient with lupus nephritis: how to prevent obstetric and kidney complications
E.I. Prokopenko, I.G. Nikolskaya, V.M. Guryeva, E.V. Kruchinina, I.V. Barinova, D.V. Penzeva

- 526** CASE REPORT
Eosinophilic dialysis peritonitis
Cases report and literature review
T.E. Pankratenko, A.L. Muzurov, Kh.M. Emirova,
T.Yu. Abaseeva, G.A. Generalova, S.A. Mstislavskaya
- 535** Application of plasma exchange in systemic vasculitis
with dual seropositivity
Review and case report
N.V. Chubchenko, A.V. Marukhov, A.O. Parfenov,
M.V. Zaharov, O.A. Korolkov, M.A. Parfenova
- 546** A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment
of concomitant mycobacterial and fungal pulmonary infection
in end-stage chronic kidney disease patient with ANCA-
associated systemic vasculitis on renal replacement therapy
Case report
O.M. Gordeeva, N.L. Karpina, I.Yu. Shabalina,
Yu.V. Turovtseva, E.E. Larionova
- 555** ABSTRACTS OF THE XVI CONFERENCE
OF THE RUSSIAN DIALYSIS SOCIETY
- 555** Chronic Kidney Disease
- 578** Hemodialysis
- 599** Kidney transplantation
- 610** IN MEMORIAM
Kajukov I.G.
- 611** ANNOUNCEMENTS
- 612** FOR AUTHORS
- 618** ISN page
- 619** ERA-EDTA page
- 620** 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

www.vidal.ru

Printed in "Buki Vedi"

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

Moscow, 115093 Russia

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

www.bukivedi.com

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 • 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: rosdialysis@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 (основной и технический организатор) сообщает о мероприятиях, планируемых в 2021 г. *(в случае ухудшения эпидемической ситуации конференции будут проходить в виде серии онлайн-вебинаров):*

- Объединенная научно-практическая конференция, посвященная Всемирному Дню Почки-2021:**
 - Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному Дню Почки-2021 в Санкт-Петербурге,
 - III Общероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы сестринского дела заместительной почечной терапии»Планируемая дата проведения: 11 марта 2021 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
- Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному Дню Почки-2021 в Москве**
Планируемая дата проведения: 12 марта 2021 г.
Место проведения: Россия, г. Москва
- IV региональная научно-практическая конференция РДО в Южном Федеральном Округе «Актуальные вопросы нефрологии»**
Планируемая дата проведения: апрель 2021 г.
Место проведения: уточняется
- XVIII Северо-Западная нефрологическая школа РДО**
Планируемая дата проведения: 28-29 мая 2021 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
- II Клинико-индустриальный симпозиум «Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»**
Планируемая дата проведения: сентябрь 2021 г.
Место проведения: Россия, г. Москва
- IX межрегиональная конференция РДО в Дальневосточном Федеральном Округе**
Планируемая дата проведения: сентябрь-октябрь 2021 г.
Место проведения: уточняется
- XVI Общероссийская научно-практическая конференция РДО**
Планируемая дата проведения: 19-20 ноября 2021 г.
Место проведения: Россия, г. Москва
- XX Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)**
Планируемая дата проведения: 21 ноября 2021 г.
Место проведения: Россия, г. Москва
- XIII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»**
Планируемая дата проведения: 4-5 декабря 2021 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург

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/>

Клинические практические рекомендации IPNA по диагностике и лечению детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом

Агнес Траутманн¹, Марина Виварелли², Сьюзан Самуэль³, Дебби Джипсон⁴, Адити Синха⁵, Франц Шафер¹, Нг Кар Хуи⁶, Оливия Бойер^{7,8}, Мойн А Салим⁹, Луциана Фельтран¹⁰, Янина Мюллер-Дайле¹¹, Ян Ульрих Беккер¹², Франциско Кано¹³, Хонг Сю¹⁴, Ям Нго Лим¹⁵, Уильям Смойер¹⁶, Ифеома Аночи¹⁷, Коичи Наканиси¹⁸, Элизабет Ходсон¹⁹, Дитер Хаффнер^{20,21} от имени Международной ассоциации педиатрической нефрологии (IPNA)

¹ Отделение детской нефрологии, Центр педиатрии и подростковой медицины, Хайдельберг, Германия

² Отделение нефрологии и диализа, отделение педиатрии, педиатрическая больница и научно-исследовательский центр Бамбино Джезу, Рим, Италия

³ Отделение детской нефрологии, отделение педиатрии, Детская больница Альберты, Университет Калгари, Калгари, Канада

⁴ Отделение нефрологии, Мичиганский университет, Мичиган, США

⁵ Отделение нефрологии, отделение педиатрии, Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия

⁶ Отделение педиатрии, Школа медицины Yong Loo Lin, Национальный университет Сингапура, Сингапур

⁷ Лаборатория наследственных заболеваний почек, Институт Imagine, INSERM U1163, Парижский университет Декарта, Париж, Франция

⁸ Отделение детской нефрологии, референсный центр по идиопатическому нефротическому синдрому у детей и взрослых, Госпиталь Неккер, APHP, 75015 Париж, Франция

⁹ Отделение детской нефрологии, Бристольский университет, Бристольская королевская детская больница, Бристоль, Великобритания

¹⁰ Госпиталь Samaritano и HRim/UNIFESP, Федеральный университет Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилия

¹¹ Отделение нефрологии, университетская больница Эрланген, Эрланген, Германия

¹² Институт патологии, университетская больница Кельна, Кельн, Германия

¹³ Отделение нефрологии, детская больница Луиса Кальво Маккенны, Чилийский университет

¹⁴ Отделение нефрологии, детская больница университета Фудан, Шанхай, Китай

¹⁵ Отделение педиатрии, медицинский центр "Принц-Корт", Куала-Лумпур, Малайзия

¹⁶ Научно-исследовательский институт общенациональной детской больницы, Университет штата Огайо, Колумбус, США

¹⁷ Отделение педиатрии, Университет Порт-Харкорта Преподавательская больница, Порт-Харкорт, штат Риверс, Нигерия

¹⁸ Отделение охраны здоровья детей (педиатрия), Высшая школа медицины, Университет Рюкюса, Окинава, Япония

¹⁹ Cochrane Центр исследования и трансплантации почек, Детская больница в Вестмиде и Сиднейская школа общественного здравоохранения, Сиднейский университет, Сидней, Австралия

²⁰ Отделение детских заболеваний почек, печени и метаболизма детской больницы Ганноверской медицинской школы, Ганновер, Германия

²¹ Центр редких заболеваний, Детская больница Ганноверской медицинской школы, Ганновер, Германия

Перевод с английского (по поручению IPNA)

А.С. Приходиной и Е.Н. Левченко под редакцией Е.В. Захаровой

Адрес для переписки:

Дитер Хаффнер, доктор медицины, отделение детских заболеваний почек, печени и метаболизма, педиатрический научно-исследовательский центр, Ганноверская медицинская школа, ул. Карл-Нойберг 1, 30625 Ганновер, Германия

Тел.: +49 511 532 3212 e-mail: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

Correspondence:

Dieter Haffner, M.D., Department of Paediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Paediatric Research Center, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany

Tel.: +49 511 532 3212 e-mail: Haffner.Dieter@mh-hannover.de

IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome

Agnes Trautmann¹, Marina Vivarelli², Susan Samuel³, Debbie Gipson⁴, Aditi Sinha⁵, Franz Schaefer¹, Ng Kar Hui⁶, Olivia Boyer^{7,8}, Moin A Saleem⁹, Luciana Feltran¹⁰, Janina Müller-Deile¹¹, Jan Ulrich Becker¹², Francisco Cano¹³, Hong Xu¹⁴, Yam Ngo Lim¹⁵, William Smoyer¹⁶, Ifeoma Anochie¹⁷, Koichi Nakanishi¹⁸, Elisabeth Hodson¹⁹, Dieter Haffner^{20,21} on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

¹ Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, Heidelberg, Germany

² Division of Nephrology and Dialysis, Department of Pediatric Subspecialties, Bambino Gesù Pediatric Hospital and Research Center, Rome, Italy

³ Section of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Calgary, Canada

⁴ Division of Nephrology, University of Michigan, Michigan, US

⁵ Division of Nephrology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

⁶ Department of Paediatrics, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

⁷ Laboratory of Hereditary Kidney Diseases, Imagine Institute, INSERM U1163, Paris Descartes University, Paris, France

⁸ Department of Pediatric Nephrology, Reference center for idiopathic nephrotic syndrome in children and adults, Necker Hospital, APHP, 75015 Paris, France

⁹ Department of Pediatric Nephrology, University of Bristol, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK

¹⁰ Hospital Samaritano and HRim/UNIFESP, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil

¹¹ Department of Nephrology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany

¹² Institute of Pathology, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

¹³ Department of Nephrology; Luis Calvo Mackenna Children's Hospital, University of Chile

¹⁴ Department of Nephrology; Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, China

¹⁵ Department of Pediatrics, Prince Court Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia

¹⁶ The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, US

¹⁷ Department of Paediatrics, University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Rivers State, Nigeria

¹⁸ Department of Child Health and Welfare (Pediatrics), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

¹⁹ Cochrane Kidney and Transplant, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead and the Sydney School of Public Health, University of Sydney, Sydney, Australia

²⁰ Department of Paediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover, Germany

²¹ Center for Rare Diseases, Hannover Medical School Children's Hospital, Hannover, Germany

Translated on behalf of the IPNA by Larisa Prikhodina and Elena Levchenko, edited by Elena Zakharova

Ключевые слова: стероид-резистентный нефротический синдром, дети, хронические заболевания почек, генетика, исход, педиатрия, иммуносупрессивное лечение

Резюме

Идиопатический нефротический синдром ежегодно выявляется у 1-3 детей на 100 000 детской популяции. Примерно в 85% случаев наблюдается полная ремиссия протеинурии после лечения глюкокортикостероидами. У пациентов, не достигших полной ремиссии в течение 4-6 недель стероидной терапии, имеет место стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС). У 10-30% пациентов со СРНС могут быть обнаружены мутации в генах, ассоциированных с подоцитами, в то время как у остальных детей в генезе заболевания предполагаются циркулирующие факторы иммунного происхождения. Диагностика и лечение СРНС представляет собой сложную задачу в связи с гетерогенной этиологией заболевания, частым отсутствием эффекта при дальнейшей иммуносупрессивной терапии, а также с тяжелыми осложнениями и развитием хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии и возвратом заболевания после трансплантации почек. Группа экспертов, включающая детских нефрологов и генетиков из Международной ассоциации педиатрической нефрологии (IPNA), ренального патоморфолога и взрослого нефролога, разработала клинические практические рекомендации по диагностике и лечению СРНС у детей. Экспертная группа провела систематический обзор литературы по 9 клинически значимым вопросам PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome/Пациент или Популяция, Вмешательство, Сравнение, Исход), сформулировала рекомендации и присвоила им степень на консенсусном совещании с участием представителей пациентов и диетолога, выступавшего в качестве внешнего консультанта, а также группы детских нефрологов, участвующих в голосовании.

Для цитирования: Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 35, 1529–1561 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>.

Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome newly affects 1-3 per 100,000 children per year. Approximately 85% of cases show complete remission of proteinuria following glucocorticoid treatment. Patients who do not achieve complete remission within 4-6 weeks of glucocorticoid treatment have steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). In 10-30% of steroid resistant patients, mutations in podocyte-associated genes can be detected, whereas an undefined circulating factor of immune origin is assumed in the remaining ones. Diagnosis and management of SRNS is a great challenge due to its heterogeneous etiology, frequent lack of remission by further immunosuppressive treatment, and severe complications including the development of end-stage kidney disease and recurrence after renal transplantation. A team of experts including pediatric nephrologists and renal geneticists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), a renal pathologist, and an adult nephrologist have now developed comprehensive clinical practice recommendations on the diagnosis and management of SRNS in children. The team performed a systematic literature review on 9 clinically relevant PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) questions, formulated recommendations and formally graded them at a consensus meeting, with input from patient representatives and a dietician acting as external advisors and a voting panel of pediatric nephrologists. Research recommendations are also given.

Key words: *steroid-resistant nephrotic syndrome, children, chronic kidney disease, genetics, outcome, pediatrics, immunosuppressive treatment*

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi: Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, Boyer O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 35, 1529–1561 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>.

Введение

Идиопатический нефротический синдром (НС), характеризующийся выраженной протеинурией, гипоальбуминемией и/или наличием отеков [1, 2], выявляется приблизительно у 1-3 детей на 100 000 детской популяции в возрасте до 16 лет [3-5]. Ориентировочно в 85% случаев наблюдается полная ремиссия протеинурии после ежедневного приема преднизолона/преднизона внутрь в стандартных дозах [6]. У пациентов, не достигших ремиссии после 4-6 недель лечения, имеет место стероид-резистентный НС (СРНС) [7]. Длительность терапии преднизолоном/преднизона, необходимая для установления резистентности к стероидам, неоднозначна, имеются мнения о более длительных сроках лечения (6-8 недель), а также о дополнительных внутривенных пульсах метилпреднизолона для подтверждения СРНС [6].

У 10-30% пациентов со СРНС и неотягощенным семейным анамнезом могут быть обнаружены мутации в подоцит-ассоциированных генах, а в остальных случаях предполагается наличие ряда неопределенных циркулирующих факторов [8-10]. Основными гистопатологическими типами СРНС являются фокальный и сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ), диффузный мезангиальный склероз (ДМС).

У пациентов с негенетическими формами СРНС лечение обычно включает ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ингибиторы кальциневрина. При таком подходе полная или частичная ремиссия может быть достигнута в 50-70% случаев [6, 7].

Ведение детей со СРНС представляет собой сложную задачу в связи с гетерогенной этиологией заболевания, частым отсутствием эффекта при использовании иммуносупрессивной терапии и осложнениями, включающими медикаментозную токсичность, инфекции, тромбозы, а также прогрессирование ХБП до 5 стадии и возврат заболевания после трансплантации почек [11]. В настоящее время не имеется научно обоснованных, систематически разработанных рекомендаций по диагностике и ведению детей со СРНС, за исключением клинических практических рекомендаций KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по гломерулонефриту [6]. Поэтому в декабре 2018 г. Международная ассоциация педиатрической нефрологии (International Paediatric Nephrology Association/IPNA) создала рабочую группу с целью разработки клинических практических рекомендаций для диагностики и лечения детей со СРНС. Представлены также рекомендации в отношении будущих исследований относительно ключевых показателей исходов у пациентов со СРНС.

Методы

Обзор проекта по разработке рекомендаций

Мы следовали положению RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in Healthcare/Компоненты для подготовки рекомендаций в здравоохранении) для практических рекомендаций [12]. Были созданы три рабочие группы: основная руководящая группа, группа внешних экспертов и группа голосования. В основную группу вошли 18 членов IPNA, в том числе детские нефрологи, генетики, эпидемиологи, взрослый нефролог и патоморфолог. Индивидуальный опыт и обязанности членов основной группы приведены в дополнительной таблице S1. В состав внешней группы экспертов входили 3 представителя пациентов и один диетолог. Представители пациентов обсудили рукопись, предоставленную участниками основной группы членам локальной ассоциации родителей пациентов, и затем их предложения были включены в оригинальную статью. В состав группы голосования вошли 23 детских нефролога, в том числе по 3-5 представителей от каждого регионального общества IPNA, имеющих опыт ведения СРНС у детей. Членам группы по голосованию был направлен онлайн-опросник с просьбой указать уровень согласия по 5-балльной шкале: категорически не согласен, не согласен, ни согласен/ни не согласен, согласен, полностью согласен (Дельфийский метод). В отношении положений, по которым не был достигнут 70%-й уровень консенсуса, рекомендации были оценены повторно и изменены основной группой, а затем вновь рассматривались группой по проведению голосования до тех пор, пока не был достигнут 70%-й уровень консенсуса.

Разработка вопросов PICO

Мы разработали следующие вопросы PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) [13]:

Популяция: Дети (>3 месяцев и <18 лет) со СРНС;
Вмешательства и сравнения: терапия в сравнении с отсутствием лечения, другим лечением или плацебо;
Итоговый документ: Мы разработали рекомендации по диагностике, лечению и последующему наблюдению за детьми со СРНС (включая эффективность индукции ремиссии и побочные эффекты терапии).

Поиск литературы

В базе данных PubMed был произведен поиск исследований, опубликованных до 15 сентября 2019 года; всех систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проспективных неконтролируемых исследований, наблюдательных исследований и регистров диагностики и лечения СРНС у детей. Поиск был ограничен ис-

ключительно результатами исследований у людей, и публикациями только на английском языке. Мета-анализ РКИ с использованием коэффициентов риска, по возможности, приводился из обновленного систематического обзора Кокрейн, посвященного вмешательствам при СРНС у детей [14]. Более подробная информация и краткое изложение публикаций, использованных для настоящих клинических практических рекомендаций, приведены в дополнительном материале (дополнительные таблицы S2-S5).

Система оценки рекомендаций

Мы использовали систему оценки Американской академии педиатрии (рис. 1; [15, 16]). Качество доказательств было оценено по уровням: Высокий (A), Умеренный (B), Низкий (C), Очень низкий (D) или Неприменимый (X). Последний относится к исключительным ситуациям, когда валидирующие исследования не могут быть выполнены из-за явного преобладания пользы или вреда. Данная градация была использована для классификации противопоказаний к терапевтическим вмешательствам и параметров безопасности. Сила рекомендации была оценена как сильная, умеренная, слабая или предоставленная на усмотрение пользователя (когда рекомендация не может быть определена).

Ограничения процесса разработки рекомендаций

СРНС является редким заболеванием с небольшим количеством РКИ низкого методологического качества, проведенных на немногочисленных выборках пациентов, поэтому большинство рекомендаций являются слабыми или умеренными. В связи с ограниченным бюджетом данной инициативы IPNA, представители пациентов и диетологи были включены только в качестве внешних экспертов.

Клинические практические рекомендации

Определения и диагностическое обследование

- Мы рекомендуем проводить количественную оценку протеннурии по соотношению белок/креатинин либо в первой утренней порции мочи, либо в суточной моче, по крайней мере, один раз перед тем, как диагностировать у пациента СРНС и/или начать иммуносупрессивную терапию. Мы предлагаем использовать исходное значение протеннурии для оценки последующего ответа (уровень A, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем использовать определения, приведенные в таблице 1, для диагностики и лечения СРНС (уровень B, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем использовать "период подтверждения", т.е. период времени между 4 и 6 неделями

Рис. 1. Таблица системы оценки уровня доказательств и определения силы рекомендаций, используемая в настоящее время Американской Академией Педиатрии. Воспроизводится с разрешения [15]

Fig. 1. Matrix for grading of evidence and assigning strength of recommendations as currently used by the American Academy of Pediatrics. Reproduced with permission from [15]

Совокупное качество доказательств	Преобладание пользы или вреда	Польза или вред сбалансированы
Уровень А • Меры: проведенные исследования с высоким качеством дизайна, мета-анализы в различных популяциях • Диагностика: независимые исследования «золотого стандарта» в различных популяциях	Сильная рекомендация	Слабая рекомендация (основана на балансе пользы или вреда)
Уровень В Диагностические исследования с незначительными ограничениями, согласованные результаты из различных наблюдательных исследований	Умеренная рекомендация	
Уровень С Одно или несколько наблюдательных исследований или ряд исследований с противоречивыми выводами или значительными ограничениями		
Уровень D Мнение экспертов, клинические описания случаев, обоснование на теоретической основе	Слабая рекомендация (основана на доказательствах низкого качества)	Никакие рекомендации не могут быть сделаны
Уровень X Исключительные ситуации, когда валидирующие исследования не могут быть выполнены и очевидны преобладание пользы или вреда	Сильная рекомендация Умеренная рекомендация	

с момента начала терапии преднизолоном/преднизолоном внутрь в стандартных дозах для оценки ответа на дальнейшее лечение глюкокортико-стероидами, и для начала применения ингибиторов РААС (уровень С, слабая рекомендация). Мы также рекомендуем провести генетическое исследование и/или нефробиопсию в это время (уровень В, умеренная рекомендация).

- Мы предлагаем включать гистологические, клинические и генетические данные всех пациентов со СРНС в регистры и генетические базы данных для улучшения наших знаний о болезни и терапевтических подходах (неклассифицированный уровень).

Доказательства и обоснования

Оценка протеинурии

Традиционное определение НС у детей включает наличие протеинурии >40 мг/ч/м² или ≥ 1000 мг/м²/сутки или соотношение белка к креатинину мочи ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) или 3+ на тест-полосках в моче в комбинации с гипоальбуминемией (<30 г/л) или отеками [17]. Анализ протеинурии по тест-полоскам используется для скрининга и домашнего мониторинга протеинурии, но терапевтические решения должны основываться, по крайней мере, на одном количественном определении протеинурии, т.е. соотношении белка к креатинину в первой утренней порции мочи или суточной моче

после лечения в течение ≥ 4 недель с полной дозой преднизолона/преднизона внутрь. Для исключения возможного влияния ортостатической протеинурии предпочтительны образцы первой утренней мочи по сравнению с разовыми образцами в течение дня [18, 19]. Учитывая линейную зависимость между соотношением белка к креатинину мочи в разовой порции мочи и белком в суточной моче, рекомендуется определение соотношения белка к креатинину мочи. Если любое из измерений соотношения белка к креатинину мочи составляет ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг), то следует назначать лечение СРНС. Полуколичественная оценка протеинурии по результатам тест-полосок мочи приведена в дополнительной таблице S6.

Определение СРНС

Первоначальное лечение детей с идиопатическим НС обычно включает пероральный прием преднизолона/преднизона в дозе 60 мг/м²/сутки или 2 мг/кг/сутки (максимум 60 мг/сутки) в течение 4-6 недель, затем 40 мг/м² или 1,5 мг/кг через день альтернирующим курсом в течение еще 4-6 недель. После первых 4-х недель приема стандартной дозы преднизолона/преднизона внутрь у большинства детей с НС развивается полная ремиссия (соотношение белка к креатинину мочи ≤ 20 мг/ммоль (0,2 мг/мг) или отрицательный или следовой белок в моче в 3-х и более исследованиях мочи с помощью тест-полосок подряд), что подтверждает стероид-

Определения нефротического синдрома у детей
Definitions relating to nephrotic syndrome in children

Термин	Определение
Протеинурия нефротического уровня	Соотношение белка к креатинину ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) в первой утренней порции мочи или ≥ 1000 мг/м ² /сутки, соответствующее 3+ или 4+ по тест-полоскам мочи
Нефротический синдром	Протеинурия нефротического уровня и гипоальбуминемия (альбумин крови <30 г/л) или отеки, если определение уровня альбумина в крови недоступно
Стероид-чувствительный нефротический синдром	Полная ремиссия в течение 4-х недель перорального приема преднизолона или преднизона в стандартной дозе (60 мг/м ² /сутки или 2 мг/кг/сутки, максимум 60 мг/сутки)
СРНС	Отсутствие полной ремиссии в течение 4-х недель терапии преднизолоном или преднизоном внутрь в стандартной дозе
Период подтверждения СРНС	Период времени между 4-й до 6-й неделями от начала стероидной терапии преднизолоном или преднизоном внутрь, в течение которого определяется наличие или отсутствие ответа на продолжающийся пероральный прием преднизолона или преднизона и/или внутривенные пульсы метилпреднизолона и прием <i>per os</i> ингибиторов РААС у пациентов, достигающих только частичной ремиссии НС через 4 недели. Пациент, достигший полной ремиссии НС на 6-й неделе стероидной терапии, определяется как пациент с поздним ответом. Пациент, не достигший полной ремиссии НС на 6-й неделе терапии, но с частичной ремиссией на 4-й неделе, определяется как имеющий СРНС
Полная ремиссия	Соотношение белка к креатинину (в первой утренней порции мочи или в суточной моче) ≤ 20 мг/ммоль (0,2 мг/мг) или отсутствие или следы белка в трех и более тест-полосках мочи подряд
Частичная ремиссия	Соотношение белка к креатинину (в первой утренней порции мочи или в суточной моче) >20 , но <200 мг/ммоль и, если доступно, альбумин крови ≥ 30 г/л
Рецидив	Возврат протеинурии нефротического уровня. У детей рецидив обычно оценивается тест-полосками и, таким образом, определяется как $\geq 3+$ в течение 3-х дней подряд, или соотношение белка к креатинину ≥ 200 мг/ммоль (2 мг/мг) в первой утренней порции мочи, независимо от наличия или отсутствия отеков, у ребенка, у которого ранее была достигнута частичная или полная ремиссия
СРНС, резистентный к ингибиторам кальциневрина	Отсутствие, по крайней мере, частичной ремиссии после 6 месяцев лечения ингибиторами кальциневрина в адекватных дозах и/или с терапевтическими уровнями препаратов в крови
СРНС с множественной лекарственной устойчивостью	Отсутствие полной ремиссии через 12 месяцев терапии двумя различными иммуносупрессивными препаратами в стандартных дозах (см. текст)
Вторичная стероид-резистентность	Дети с первоначальной стероидной чувствительностью, у которых при последующих рецидивах развивается СРНС
Возвратный нефротический синдром после трансплантации почек	Возврат протеинурии нефротического уровня у ребенка со СРНС после трансплантации почки при отсутствии других очевидных причин и/или наличии распадающихся малых отростков подоцитов при нефробиопсии. Этот диагноз необходимо рассматривать в случае наличия стойкой протеинурии (соотношение белка к креатинину ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пациента с анурией до трансплантации, или при увеличении соотношения белка к креатинину мочи ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пациента с сохраняющейся протеинурией во время проведения трансплантации при отсутствии других очевидных причин

чувствительный НС (СЧНС). Если наблюдается частичная ремиссия, то, учитывая тот факт, что небольшой процент детей достигает полной ремиссии в течение 2-х дополнительных недель, начинается "период подтверждения". В течение этого времени оценивается ответ на последующий ежедневный пероральный прием преднизолона/преднизона с 3 пульсами метилпреднизолона (500 мг/м² или 15 мг/кг) или без них, а также на ингибиторы РААС (рис. 2). Если полная ремиссия достигается к 6-й неделе стероидной терапии, то диагноз у ребенка определяется как "поздний ответ" СЧНС и проводится соответствующее лечение. Если ремиссия не достигается к 6-й неделе стероидной терапии, диагноз СРНС подтверждается (рис. 2). Мы рекомендуем проведение биопсии почек и молекулярно-генети-

ческого исследования (если доступно) как можно скорее, в идеале в течение 2-х недельного периода подтверждения. В случае отсутствия генетических результатов к концу периода подтверждения мы предлагаем начать терапию ингибиторами кальциневрина и провести повторную оценку лечения после получения генетических результатов. В странах с ограниченными ресурсами, где генетическая и/или гистопатологическая оценка недоступна, может быть начато немедленное иммуносупрессивное лечение ингибиторами кальциневрина. Если ингибиторы кальциневрина не доступны, может быть начато лечение циклофосфамидом (ЦФ) внутривенно или перорально (смотри ниже). Подробная информация о доказательствах и обосновании этих определений приводится в дополнительном материале.



отсутствия КНИ может быть начато лечение циклофосфамидом (ЦФ) внутривенно или перорально. * Мы предлагаем постепенное снижение преднизолона после начала лечения КНИ следующим образом: 40 мг/м² через день в течение 4 недель, 30 мг/м² через день в течение 4 недель, 20 мг/м² через день в течение 4 недель, 10 мг/м² через день в течение 8 недель с последующей отменой; ** КНИ могут быть продолжены в случае частичной ремиссии; *** при отсутствии полной ремиссии в течение 4 недель, наличии частых рецидивов или побочных эффектов терапии мы рекомендуем следовать протоколу СРНС; СРНС – стероид-резистентный нефротический синдром; ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину; КНИ – ингибиторы кальциневрина; ММФ – микофенолата мофетил.

Определение нефротического синдрома, резистентного к терапии ингибиторами кальциневрина

Среди детей со СРНС без генетических причин, значительная часть ответит на терапию ингибиторами кальциневрина через тот или иной промежуток времени (от нескольких недель до нескольких месяцев). Дети с первичным СРНС, которые впоследствии достигают ремиссии на терапии ингибиторами кальциневрина, либо остаются в стабильной ремиссии без рецидивов или с редкими рецидивами, либо могут развить вторичный СРНС. Резистентность к ингибиторам кальциневрина определяется в том случае, если ребенок не достигает, по крайней мере, частичной ремиссии после 6 месяцев лечения ингибиторами кальциневрина, применяемых в адекватных дозах и с терапевтической концентрацией препаратов в крови.

Определение нефротического синдрома с множественной лекарственной резистентностью

Детям со СРНС, резистентным к ингибиторам кальциневрина, могут быть назначены другие иммуносупрессивные препараты (см. «Разработка вопросов РСО», рис. 2 и дополнительную таблицу S2). Мультирезистентный СРНС определяется при отсутствии полной ремиссии после 12 месяцев лечения двумя различными иммуносупрессивными препаратами (включая ингибиторы кальциневрина), применяемыми в стандартных дозах.

Первоначальное диагностическое обследование ребенка со СРНС

- Мы рекомендуем тщательный сбор семейного анамнеза, включая вопросы о заболеваниях почек и внепочечных проявлениях в семье, а также о возможных родственных связях (близкородственный брак) родителей пациентов. При заболеваниях почек у членов семьи необходимо, по возможности, уточнить возраст манифестации и клиническое течение заболевания, включая ответ на проводимую терапию, функцию почек, результаты нефробиопсии и генетического исследования (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем комплексное медицинское обследование пациента, включая оценку экстраренальных проявлений: аномалии костно-суставной системы, патологию центральной нервной системы, органов зрения, слуха, половой системы, а также вторичных причин (в основном инфекционных) НС (табл. 2) (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем провести анализы крови и мочи, перечисленные в таблице 2, для поиска иммуно-

логических или инфекционных причин СРНС и оценить степень протеинурии, расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и данные гистологического исследования почечной ткани (оценка В, умеренная рекомендация).

- Мы предлагаем провести анализ мочи братьям и сестрам пациентов со СРНС до проведения генетического исследования (класс С, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Ранняя идентификация генетических форм СРНС (табл. 3) чрезвычайно важна, поскольку длительная и потенциально токсичная иммуносупрессивная терапия вряд ли принесет пациентам пользу. Выявление семейного анамнеза для выявления семейных форм СРНС и тщательное физикальное обследование пациентов с целью выявления экстраренальных проявлений имеют важное значение для поиска генетически-ассоциированных заболеваний (см. в дополнительной таблице S7). В ряде случаев СРНС может быть вторичным по отношению к инфекционным агентам, главным образом, к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиту В, малярии, парвовирусу В19 и сифилису. Другими причинами СРНС могут быть серповидно-клеточная анемия, лимфомы, мембранозная нефропатия, мембранно-пролиферативный гломерулонефрит, С3-гломерулопатия, IgA нефропатия, системная красная волчанка, синдром Альпорта/гломерулопатия коллагена IV, амилоидоз и тромботическая микроангиопатия (ТМА). Обследование для исключения этих состояний должно быть проведено пациентам со сниженной рСКФ, и может включать нефробиопсию, генетическое тестирование и/или определение титров комплемента С3, С4, антинуклеарных антител, антистрептококковых антител и анти-нейтрофильных цитоплазматических антител. Снижение рСКФ может сигнализировать о прогрессировании заболевания, остром почечном повреждении (ОПП) или токсичности терапии. Ультразвуковое исследование почек, включая доплерографию, выявляет врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, а также сосудистые тромбозы, которые могут быть причиной протеинурии. Рекомендуется выполнение общего анализа мочи братьям и сестрам пациентов с аутосомно-рецессивным типом наследования СРНС, учитывая 25%-й риск передачи заболевания.

Показания для генетического исследования и нефробиопсии

- Мы рекомендуем, если это возможно, проведение генетического исследования у всех детей с диагнозом первичного СРНС (уровень В, умеренная рекомендация).

Таблица 2 | Table 2

Первоначальное обследование и последующее наблюдение за ребенком со стероид-резистентным нефротическим синдромом
Initial workup and follow-up for a child with steroid-resistant nephrotic syndrome

Исследования	Первоначальное клиническое обследование	Последующий мониторинг в динамике наблюдения
Клиническое обследование		
Анамнез жизни и заболевания пациента	√	Каждые 3 месяца
- Включая результаты анализа мочи, выполненного с помощью тест-полосок в домашних условиях, выявление эпизодов лихорадки, болей, абдоминального дискомфорта, отеков; оценку физической активности, утомляемости, возможности посещения школы, приверженности к лечению, и особенностей менструального цикла у девочек-подростков		
- Поиск факторов риска вторичных причин СРНС (серповидно-клеточная анемия, ВИЧ, люпус-нефрит, гепатит В, малярия, парвовирус В19)	√	По мере необходимости
- Обследование для исключения туберкулеза в эндемичных регионах до назначения иммуносупрессивной терапии	√	По мере необходимости
Физикальное обследование пациента		
- Оценка волеического статуса, включая наличие отеков (асцит, перикардиальный и плевральный выпот), судорог, лимфаденопатии	√	Каждые 3 месяца
- Лекарственная токсичность (глаза, кожа)	√	Каждые 3 месяца
- Оценка костно-суставной системы	√	Каждые 3 месяца
- Экстрапочечные особенности (признаки дизморфии, нарушения полового развития)	√	По мере необходимости
- Комплексное неврологическое обследование и стандартизированная оценка когнитивного статуса	√	Каждые 12 месяцев или по мере необходимости
- Пубертатный статус: шкала Таннера, объем яичек (у мальчиков >10 лет)	√	Каждые 12 месяцев
- Жизненно важные параметры: артериальное давление	√	Каждые 3 месяца, СМАД ежегодно у пациентов с артериальной гипертензией (по возможности)
Антропометрия^a		
- Диаграммы роста, массы тела (в зависимости от возраста пациентов)	√	Каждые 3 месяца (ежемесячно у детей до 1 года)
- Окружность головы у пациентов <2-х лет		
- Расчет индекса массы тела и годового темпа роста		
Вакцинация		
- Завершение вакцинации, особенно против инкапсулированных бактерий – пневмококков, менингококков, гриппа и ветряной оспы (при наличии)	√	Каждые 12 месяцев или по мере необходимости
Заболевания у родственников		
- Заболевания почек и экстрапочечные проявления	√	Каждые 12 месяцев или по мере необходимости
- Близкородственный брак		
Биохимические исследования		
Моча		
- Анализ разовой утренней порции или суточной мочи: определение соотношения белка к креатинину мочи	√ Необходимо	Каждые 3 месяца (более часто до достижения ремиссии)
- Общий анализ мочи, включая оценку гематурии	√	Каждые 6-12 месяцев
- Определение в разовой порции мочи соотношения кальция к креатинину, экскреции низкомолекулярных белков с мочой (например, соотношение α ₁ -микроглобулина к креатинину мочи)	По ситуации	
Кровь		
Клинический анализ крови	√ Необходимо	Каждые 3 месяца (более часто до достижения ремиссии и при ХБП 4-5 стадий)
- Креатинин, мочевина		Каждый день или через день при использовании высоких доз диуретиков
- Электролиты, включая ионизированный кальций, калий*		
- Альбумин крови, общий белок		
- Кислотно-основное состояние (HCO ₃)		
С-реактивный белок	√	При необходимости (клиническое решение)
p-СКФ ^b	√	Каждые 3 месяца (более часто при ХБП 4 стадии)
ЩФ, ПТГ, 25(ОН) витамин Д	√	Каждые 12 месяцев (более часто при ХБП 3-5 стадий)

Таблица 2 (продолжение) | Table 2 (continued)

Исследования	Первоначальное клиническое обследование	Последующий мониторинг в динамике наблюдения
Липидный профиль (ЛПНП- и ЛПВП-холестерин, триглицериды)	✓	Каждые 12 месяцев или при необходимости
Основные коагуляционные тесты (протромбиновое время (МНО), АЧТВ, фибриноген, антитромбин-III), детальный скрининг на тромбофилию у пациентов с ранее зарегистрированными тромбозами, центральными венозными катетерами, торпидной протеинурией нефротического уровня, и/или отягощенной наследственностью по тромботическим осложнениям	✓	При постановке диагноза и затем, в случае рецидивов, при необходимости
Функции щитовидной железы (Т3, Т4с, ТТГ)	✓	Каждые 12 месяцев или при необходимости, особенно у пациентов с торпидной протеинурией
Иммуноглобулин G	✓	При рецидивирующих инфекциях
Глюкоза/глюкоза натощак	✓	Каждые 6 месяцев или при необходимости
Гликированный (гликозилированный) гемоглобин (HbA1c)	✓	Каждые 12 месяцев или при необходимости
С3 компонент комплемента, антинуклеарные антитела	✓	При необходимости
Антитела класса IgG к двуспиральной ДНК (ds-DNA), антитела к экстрагируемому ядерному антигену, антитела к цитоплазме нейтрофилов	По ситуации	При необходимости
Тесты на HBs-Ag, анти-HCV-IgG, сифилис и ВИЧ	✓	До назначения преднизолона и при необходимости
Статус вакцинации, включая титры антител в крови	✓	Ежегодно или при необходимости
Генетика	✓	Расширенный генетический скрининг для пациентов со СРНС в зависимости от новых данных (табл. 3); полноэкзомное секвенирование по показаниям
- Секвенирование следующего поколения (NGS)/полноэкзомное секвенирование		До трансплантации почки, если ранее не проводилось
Мониторинг лекарственных средств		
- Циклоспорин А и Такролимус: концентрация в крови	–	Еженедельно в течение 4-х недель – периода титрования дозы, затем каждые 3 месяца или при необходимости
ММФ: фармакокинетика микофеноловой кислоты (12 ч) ^c	–	Площадь под кривой через 4 недели терапии, затем каждые 6-12 месяцев или при необходимости
Ритуксимаб	–	Подсчет CD19 В-клеток: исходный уровень, через 1 месяц после введения 1-й дозы (надир), затем каждые 1-3 месяца до восстановления В-клеток
Статины: креатининкиназа в крови	–	Если пациент принимает статины, каждые 6 месяцев
Длительная глюкокортикостероидная терапия	– По ситуации	Офтальмологическое обследование для исключения катаракты и повышенного внутриглазного давления. Определение минеральной плотности костей при денситометрии
Визуализирующие методы исследования		
Ультразвуковое исследование почек: эктогенность и размер почек	✓	При манифестации (обязательно перед нефробиопсией)
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и плевральных полостей (асцит, плевральный выпот, тромбоз)	✓	При необходимости
ЭХО-КГ (оценка массы левого желудочка, наличия и объема выпота в перикарде)	✓	Каждые 12 месяцев у пациентов с артериальной гипертензией или выраженными отеками
Рентгенография грудной клетки	✓	По показаниям
Рентгенография левого запястья (оценка костного возраста у детей в возрасте >5 лет и минерализации костей)	✓	Каждые 12 месяцев или при необходимости
Гистопатология	✓	См. текст: при постановке диагноза, затем по показаниям: при необъяснимом снижении рСКФ, увеличении протеинурии, для исключения и/или контроля нефротоксичности, ассоциированной с ингибиторами кальциневрина во время длительного (>2 лет) лечения
Биопсия почек		

Таблица 2 (продолжение) | Table 2 (continued)

Исследования	Первоначальное клиническое обследование	Последующий мониторинг в динамике наблюдения
Оценка рациона питания Консультация и рекомендации диетолога относительно потребления соли, калия, калорий и белка	√	Каждые 3 месяца (более часто у детей до 1 года, пациентов с дефицитом массы тела и детей с ХБП 4-5 стадий)
Оценка экстраренальных проявлений В зависимости от основного заболевания и клинически выявленных экстраренальных проявлений: - МРТ головного мозга (например, микроцефалия, задержка психомоторного развития, умственная отсталость, миоклоническая эпилепсия, тремор, атаксия, гипотония)	√ По показаниям	По показаниям
Междисциплинарное обследование: - Офтальмология (например, микрокория, катаракта, глаукома, атрофия зрительного нерва, кератоконус, дистрофия сетчатки, лентиконус, нистагм), - Кардиология (в т.ч. врожденные пороки сердца), - Эндокринология (аномально развитые наружные половые органы, задержка полового созревания, первичная аменорея, псевдогермафродитизм, диабет), - Дерматология (в т.ч., буллезный эпидермолиз), - Ортопедия (отсутствие или гипоплазия коленной чашечки, спондилоэпифизарная дисплазия), - Иммунология (Т-клеточный иммунодефицит), - Гематология (тромбоцитопения с увеличенными тромбоцитами, тельца Döhle) - Аудиология (сенсоневральная тугоухость)	√ По показаниям	По показаниям

СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ЩФ – щелочная фосфатаза, ПТГ – паратиреоидный гормон, МНО – международное нормализованное отношение, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ТЗ – трийодтиронин общий, Т4с – тироксин свободный, ТТГ – тиреотропный гормон, ММФ – микофенолата мофетил.

^a антропометрические данные должны сравниваться с национальными или международными стандартами (диаграммы ВОЗ [20]).

^b $\text{pСКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = k \cdot \text{рост (см)}/\text{креатинин крови (мг/дл)}$; где k – константа = 0,413. У пациентов с недостаточным питанием или с ожирением следует использовать формулу для расчета СКФ на основе цистатина [21].

^c в соответствии с Gellerman et al. [22].

- Мы предлагаем отдавать предпочтение генетическому исследованию в семейных случаях (семейный анамнез протеинурии/гематурии или ХБП невыясненного генеза), у детей с экстраренальными проявлениями, а также при подготовке к трансплантации почки (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем проводить нефробиопсию у всех детей с диагнозом СРНС, за исключением случаев известной инфекции или вторичного СРНС, ассоциированного со злокачественными заболеваниями или, в перспективе, у пациентов с семейным характером заболеваний, наследственными синдромами или генетическими причинами СРНС (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем проводить генетическое исследование до нефробиопсии у детей со СРНС, особенно в приоритетных случаях (см. выше), при условии, что результаты будут быстро доступны (в течение нескольких недель) (уровень D, слабая рекомендация).
- Мы не рекомендуем выполнять генетическое исследование у пациентов с первичной стероидчувствительностью, у которых впоследствии развивается вторичная стероид-резистентность (уровень С, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Генетическое исследование

Генетическое исследование у пациентов со СРНС: (i) может предоставить пациентам и их семьям точный диагноз, (ii) может выявить форму СРНС, поддающуюся лечению (например, коэнзимом Q10), (iii) может позволить избежать нефробиопсии и отменить проводимую иммуносупрессивную терапию как можно раньше, (iv) даст возможность осуществить обоснованную генетическую консультацию, включая оценку риска рецидива заболевания после трансплантации почки [23, 24], и (v) может обеспечить надлежащую диагностику и лечение внепочечных проявлений [25, 26]. При использовании технологии полноэкзомного секвенирования в настоящее время у 10-30% детей диагностируются моногенные заболевания [8]. Мутации в генах *NPHS2*, *WT1* и *NPHS1* являются наиболее распространенными генетическими причинами СРНС у детей Европейской популяции, на долю которых приходится 42%, 16% и 13% случаев с мутациями, соответственно [26]. Мутации в гене *NPHS2* вызывают развитие СРНС у ~20-30% пациентов Европейской популяции [23]. Вероятность выявления причинных мутаций обратно пропорциональна воз-

Таблица 3 | Table 3

Гены, подлежащие включению в исследование методами секвенирования следующего поколения у детей со СРНС [8]

Genes to be included in Next Generation Sequencing in a child with SRNS [8]

Гены	Тип наследования	Транскрипт	Заболевание
<i>ACTN4*</i>	АД	NM_004924	Семейный и спорадический СРНС (обычно взрослые)
<i>ADCK4*</i>	АР	NM_024876	СРНС
<i>ALG1</i>	АР	NM_019109	Врожденное нарушение гликозилирования
<i>ANKFY1</i>	АР	NM_001330063.2	СРНС у детей
<i>ANLN</i>	АД	NM_018685	ФСГС (в основном у взрослых)
<i>ARHGAP24</i>	АД	NM_001025616	ФСГС
<i>ARHGDIA</i>	АР	NM_001185078	Врожденный НС
<i>AVIL</i>	АР	NM_006576.3	СРНС
<i>CD151</i>	АР	NM_004357	НС, буллезный пемфигоид, сенсоневральная тугоухость, двусторонний стеноз слезного канала, дистрофия ногтей, талассемия
<i>CD2AP</i>	АД / АР	NM_012120	ФСГС/СРНС
<i>CFH</i>	АР	NM_000186	МБПГН тип II + НС
<i>CLCN5</i>	Х-сцепленный	NM_001127898.4	Болезнь Дента ± ФСГС ± гиперкальциурия и нефролитиаз
<i>COL4A3*</i>	АР	NM_000091	Болезнь Альпорта/ФСГС
<i>COL4A4</i>	АР	NM_000092	Болезнь Альпорта/ФСГС
<i>COL4A5*</i>	Х-сцепленный	NM_000495	Болезнь Альпорта/ФСГС
<i>COQ2</i>	АР	NM_015697	Митохондриальная болезнь/изолированная нефропатия
<i>COQ6</i>	АР	NM_182476	НС ± сенсоневральная тугоухость; ДМС
<i>CRB2*</i>	АР	NM_173689	СРНС
<i>CUBN</i>	АР	NM_001081	Протеинурия (нефротического) уровня ± эпилепсия
<i>DGKE*</i>	АР	NM_003647	Гемолитико-уремический синдром, СРНС
<i>DLC1</i>	АР	NM_182643.3	СРНС и СЧНС у детей и взрослых
<i>E2F3</i>	АД	NM_001949	ФСГС + умственная отсталость (делеция всего гена)
<i>EMP2</i>	АР	NM_001424	СРНС и СЧНС в детском возрасте
<i>FAT1</i>	АР	NM_005245.4	СРНС, эктазия канальцев, гематурия
<i>FN1</i>	АД?	NM_212482.3	Фибронектиновая гломерулопатия
<i>GAPVD1</i>	АР	NM_001282680.3	НС в детском возрасте
<i>INF2</i>	АД	NM_022489	Семейный и спорадический СРНС, ФСГС-ассоциированная Шарко-Мари-Тута нейропатия
<i>ITGA3</i>	АР	NM_002204	Врожденное интерстициальное заболевание легких, НС и буллезный эпидермолиз
<i>ITGB4</i>	АР	NM_000213	Буллезный эпидермолиз и атрезия привратника + ФСГС
<i>ITSN1</i>	АР	NM_003024.3	Врожденный НС/СРНС/СЧНС (с БМИ/ФСГС на биопсии)
<i>ITSN2</i>	АР	NM_019595.4	СЧНС/СЗНС (с БМИ/МБПГН на биопсии)
<i>KANK1</i>	АР	NM_015158	СЧНС
<i>KANK2</i>	АР	NM_015493	СЧНС/СЗНС ± гематурия
<i>KANK4</i>	АР	NM_181712	СРНС + гематурия
<i>KIRREL1</i>	АР	NM_018240.7	СРНС
<i>LAGE3</i>	АР	NM_006014.4	НС с первичной микроцефалией
<i>LAMA5</i>	АР	NM_005560.6	НС в детском возрасте
<i>LAMB2*</i>	АР	NM_002292	Синдром Пирсона
<i>LCAT</i>	АР	NM_000229.2	Болезнь Норуна (наследственный дефицит лецитин: холестерин ацилтрансферазы)
<i>LMNA</i>	АД	NM_170707	Семейная парциальная липодистрофия + ФСГС
<i>LMX1B*</i>	АД	NM_002316	Синдром Nail-patella; ФСГС без экстраренальных проявлений
<i>MAFB</i>	АД	NM_005461.5	ФСГС с синдромом Дуэйна (врожденный редкий тип косоглазия)
<i>MAGI2</i>	АР	NM_012301.4	НС +/- неврологические нарушения
<i>MMACHC</i>	АР	NM_015506.3	Дефицит кобаламина C, TMA и НС
<i>MYO1E*</i>	АР	NM_004998	Семейный СРНС
<i>NEU1</i>	АР	NM_000434.4	Нефросиалидоз (сиалидоз 2 типа + НС в детском возрасте)
<i>NPHP4</i>	АР	NM_015102.5	Нефронофтиз с ФСГС и протеинурией нефротического уровня

Таблица 3 (продолжение) | Table 3 (continued)

<i>NPHS1*</i>	AP	NM_004646	Врожденный НС/СРНС
<i>NPHS2*</i>	AP	NM_014625	Врожденный НС, СРНС
<i>NUP85</i>	AP	NM_024844.5	СРНС
<i>NUP93*</i>	AP	NM_014669	СРНС в детском возрасте
<i>NUP107*</i>	AP	NM_020401	СРНС в детском возрасте
<i>NUP160</i>	AP	NM_015231.2	СРНС
<i>NUP205</i>	AP	NM_015135	СРНС в детском возрасте
<i>NXF5</i>	Х-сцепленный	NM_032946	ФСГС с заболеванием сердца
<i>OCRL*</i>	Х-сцепленный	NM_000276	Болезнь Дента тип 2, синдром Лоу, ± ФСГС, ± протеинурия нефротического уровня
<i>OSGEP</i>	AP	NM_017807.4	НС с первичной микроцефалией
<i>PAX2</i>	АД	NM_003987	ФСГС с манифестацией у взрослых без экстраренальных проявлений
<i>PDSS2</i>	AP	NM_020381	Врожденный НС, инфантильный НС, СРНС и синдром Ли (инфантильная энцефаломиопатия)
<i>PLCe1</i>	AP	NM_016341	Врожденный НС/СРНС
<i>PMM2</i>	AP	NM_000303	Врожденный НС/СРНС, Врожденное нарушение гликозилирования
<i>PODXL*</i>	АД	NM_005397	ФСГС
<i>PTPRO</i>	AP	NM_030667	НС
<i>SCARB2</i>	AP	NM_005506	Синдром миоклонуса, почечной недостаточности ± тугоухость
<i>SGPL1</i>	AP	NM_003901.4	СРНС и первичная надпочечниковая недостаточность
<i>SMARCAL1</i>	AP	NM_014140	Иммуно-костная дисплазия Шимке
<i>SYNPO</i>	АД	NM_007286	Спорадический ФСГС (промоторные мутации)
<i>TBC1D8B</i>	Х-сцепленный	NM_017752.3	Манифестация СРНС с ФСГС в раннем возрасте
<i>TNS2</i>	AP	NM_170754.3	СЧНС/СЗНС (с БМИ/ФСГС/ДМС на биопсии)
<i>TP53RK</i>	AP	NM_033550.4	НС с первичной микроцефалией
<i>TPRKB</i>	AP	NM_001330389.1	НС с первичной микроцефалией
<i>TRPC6*</i>	АД	NM_004621	Семейный и спорадический СРНС (преимущественно, у взрослых)
<i>TTC21B</i>	AP	NM_024753	ФСГС с тубулоинтерстициальным поражением
<i>WDR73</i>	AP	NM_032856	Синдром Галловэй-Моват (СРНС и микроцефалия)
<i>WT1*</i>	АД	NM_024426	Спорадический СРНС; синдромы Денис-Драш и Фрайзера
<i>XPO5</i>	AP	NM_020750	СРНС в детском возрасте
<i>ZMPSTE24</i>	AP	NM_005857	Мандибулоакральная дисплазия с ФСГС
<i>MYH9</i>	АД/ассоц.	NM_002473	MYH9-ассоциированное заболевание; синдромы Эпштейна и Фехтчера
<i>APOL1*</i>	G1, G2 аллели риска	NM_003661	Повышенная предрасположенность к ФСГС и ХБП 5 стадии у афроамериканцев, латиноамериканцев и лиц африканского происхождения

АД – аутосомно-доминантный, AP – аутосомно-рецессивный, СЧНС – стероид-чувствительный нефротический синдром, СЗНС – стероид-зависимый нефротический синдром, БМИ – болезнь минимальных изменений, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, ДМС – диффузный мезангиальный гломерулосклероз, МБПГН – мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, ТМА – тромботическая микроангиопатия

* Гены с вероятной или известной мутацией, или аллелем риска в этой группе

расту манифестации СРНС и увеличивается либо при положительном семейном анамнезе, либо при наличии экстраренальных проявлений [27], однако мутации в генах, ответственных за развитие СРНС в одной популяции, могут не быть распространены в другой популяции [28-30]. У пациентов с моногенными формами СРНС иммуносупрессивную терапию следует отменить, так как имеются данные, подтверждающие неэффективность такого лечения [31].

Биопсия почек

Нефробиопсия позволяет исключить другие перечисленные выше диагнозы (например, мембраноз-

ную нефропатию) и подтвердить первичную подоцитопатию (БМИ, ФСГС или ДМС). Кроме того, биопсия почки позволяет выявить и классифицировать тубулярную атрофию, интерстициальный фиброз и гломерулосклероз в качестве прогностических маркеров [32, 33]. Поэтому, как только ребенок определяется как пациент со СРНС, необходимо провести нефробиопсию в соответствии с действующими стандартами, описанными в дополнительном материале, для определения патологии, лежащей в основе заболевания, прежде чем начинать терапию ингибиторами кальциневрина, которые назначают если только не выявлена явная моногенная форма СРНС, резистентная к иммуносупрессии.

Нефробиопсия особенно актуальна в условиях, когда доступ к генетическим исследованиям ограничен.

Генетическое исследование и консультирование

- Мы рекомендуем проводить комплексный анализ широкой группы генов (т.е. панели секвенирования следующего поколения, включающей все известные на данный момент гены СРНС, что в настоящее время является наиболее экономически эффективным подходом к генетическому исследованию) (гены перечислены в таблице 3). Если имеет место специфический клинический фенотип, то мы предлагаем вместо исследования панели генов проводить анализ одного гена (уровень В, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем определять патогенность идентифицированных генетических вариантов в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики [34]. Семейный сегрегационный анализ может быть проведен в отдельных случаях (уровень В, умеренная рекомендация).
- Мы рекомендуем генетическое консультирование пациентов и их семей, чтобы помочь им интерпретировать как предполагавшиеся, так и непредвиденные заранее генетические данные (уровень В, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Мы рекомендуем проводить генетическое исследование в соответствии с действующими стандартами [24, 35]. Это включает подтверждение идентифицированных патогенных или вероятных патогенных генетических вариантов с помощью секвенирования по Сэнгеру. В случаях, когда причинные мутации не обнаружены в панелях известных генов, можно рассмотреть возможность секвенирования полного экзона или полного генома, особенно при подозрении на генетическую этиологию заболевания. При интерпретации генетических вариантов неизвестной клинической значимости требуются осторожность и экспертные знания специалистов [36]. Без генетической консультации пациенты и их семьи могут не понять значения полученных генетических данных [37].

Скрининг на инфекции

- Мы рекомендуем проводить обследование на субклинический туберкулез в соответствии с национальными рекомендациями (рентгенография грудной клетки, туберкулиновая проба Манту, квантифероновый тест), если есть клиническое подозрение, или в случае пребывания в эндемичных районах (уровень С, умеренная рекомендация).

- Мы предлагаем обследование на гепатиты В и С, сифилис и ВИЧ: (i) для исключения вторичных причин НС: и (ii) до назначения иммуносупрессии (особенно с использованием ритуксимаба), учитывая эндемичность данных инфекций в разных странах (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Должны осуществляться: учет распространенности заболеваний в той или иной стране, оценка индивидуальных рисков и обследования на инфекции, вызывающие вторичные формы СРНС.

Лечение

Не иммуносупрессивное лечение первой линии у детей со СРНС

- Мы рекомендуем после постановки диагноза СРНС начинать терапию блокаторами РААС: ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторами рецепторов к ангиотензину (БРА) (рис. 2) (уровень В, умеренная рекомендация).
- После начала терапии блокаторами РААС мы предлагаем количественно оценивать динамику протеинурии в разовой утренней порции мочи (уровень D, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем стремиться к максимально допустимым дозам, указанным в дополнительном материале (дополнительная таблица S8) (уровень С, слабая рекомендация).
- Препараты ингибиторов АПФ или БРА следует применять с осторожностью у пациентов с ХБП 4-й стадии и их не следует назначать в случае внутрисосудистой гиповолемии, ОПП, гиперкалиемии или частой рвоты/диареи (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем использовать блокаторы РААС с внепочечным метаболизмом (например, рамиприл и БРА), так как они не накапливаются при снижении функций почек (уровень D, слабая рекомендация).
- У девочек-подростков необходимо обеспечить контрацепцию, чтобы избежать потенциального тератогенного эффекта, вызванного блокаторами РААС (уровень X, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

У пациентов с ХБП применение ингибиторов АПФ или БРА способствует снижению внутриклубочкового давления, замедлению прогрессирования и уменьшению протеинурии [38-42]. Рекомендуется стремиться к максимально допустимым дозам блокаторов РААС при хорошей переноси-

мости пациентами, так как описан дозозависимый антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ со снижением протеинурии до ~30% [39]. Полная ремиссия СРНС отмечалась у детей после терапии ингибиторами АПФ или БРА без дополнительных препаратов, кроме преднизолона/преднизона [43]. Поэтому у детей с подтвержденным или подозреваемым СРНС такое лечение может быть начато уже через 4 недели стероидной терапии, в так называемый "период подтверждения". Однако ингибиторы АПФ или БРА могут повысить риск ОПП, особенно у пациентов с ХБП или внутрисосудистой гиповолемией [44, 45]. Комбинированное лечение ингибиторами АПФ и БРА не рекомендуется из-за повышенного риска развития побочных эффектов, включая ОПП и летальный исход [46]. Предпочтение следует отдавать препаратам с внепочечным метаболизмом, поскольку они не аккумулируются при ХБП (дополнительная таблица S8) [44]. Контрацепция необходима девочкам-подросткам для того, чтобы избежать фетопатии-индуцированной блокаторами РААС [47].

Иммуносупрессивная терапия первой линии у детей со СРНС

- Мы рекомендуем, чтобы ингибиторы кальциневрина (циклоsporин или такролимус) назначались в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со СРНС сразу после подтверждения диагноза (рис. 2) (уровень В, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем постепенное снижение дозы преднизолона/преднизона после установления диагноза СРНС и отмену стероидной терапии после 6 месяцев лечения (уровень D, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем не назначать терапию ингибиторами кальциневрина у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², ОПП и/или неконтролируемой артериальной гипертензией (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем не назначать терапию ингибиторами кальциневрина и произвести отмену стероидной терапии преднизолоном/преднизоном у пациентов с моногенными формами СРНС (уровень В, умеренная рекомендация).
- В случае недоступности ингибиторов кальциневрина мы предлагаем использовать циклофосфамид (ЦФ) [внутривенно или перорально] в комбинации с высокими дозами стероидов или без них (уровень D, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем информировать пациентов и членов их семей о потенциальных побочных эффектах иммуносупрессивных препаратов, как указано в таблице 4 (уровень X, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Ингибиторы кальциневрина

Использование ингибиторов кальциневрина в качестве терапии первой линии у детей со СРНС оценивали в 8 РКИ, сравнивая эффективность циклоспорина (ЦСА) с плацебо [48], с отсутствием лечения [49, 50], с внутривенным метилпреднизолоном [51], микофенолатом мофетила (ММФ), дексаметазоном [52], такролимусом (ТАК) [53, 54], ЦСА или ТАК с внутривенным ЦФ [55, 56]. Результаты оценивали по "количеству пациентов с полной или частичной ремиссией" (дополнительная таблица S2). Терапия ЦСА по сравнению с плацебо, отсутствием лечения или внутривенным введением метилпреднизолона показала наилучший результат (~75% против 22%) независимо от морфологического варианта СРНС (RR 3,50 [95% ДИ: 1,04-9,57] [14]. Не выявлено различий в исходе заболевания при сравнении терапии ТАК с ЦСА (RR 1,05 [95% ДИ: 0,87-1,25]) [14, 53, 54]. ЦСА или ТАК были более эффективны, чем внутривенный ЦФ (78% против 40%; RR 1,98 [95% ДИ: 1,25-3,13]) [55, 56]. Эффективность ЦСА аналогична таковой при использовании ММФ в сочетании с дексаметазоном (46% против 33%; RR 1,38 [95% ДИ: 0,9-2,10]) [52]. ТАК был более эффективен по сравнению с ММФ для достижения ремиссии (90% против 45%; RR 2,01 [95% ДИ: 1,32-3,07]) [57]. При сравнении терапии ЦСА с плацебо, отсутствием лечения или внутривенным метилпреднизолоном не выявлено различий в количестве пациентов, у которых развивалась ХБП 5 стадии, но число наблюдений было очень небольшим [48, 51, 58]. При сравнении ЦСА с внутривенным ЦФ отмечалось увеличение тяжелых побочных эффектов на терапии ЦФ, но не выявлено различий в количестве пациентов с нефротоксичностью или в частоте летальных исходов [55]. Не было обнаружено различий при сравнении ЦСА, ММФ + дексаметазон или ТАК в исходах с достижением ХБП 5 стадии или 50% снижении рСКФ [52, 53, 55, 57].

Лечение ингибиторами кальциневрина не рекомендуется у пациентов со сниженной рСКФ, ОПП и/или неконтролируемой артериальной гипертензией вследствие их нефротоксического эффекта. Однако у пациентов с ХБП и отсутствием других альтернативных методов терапии заболевания ингибиторы кальциневрина могут способствовать снижению протеинурии и улучшению долговременной почечной выживаемости [59].

Пациенты со СРНС, не достигшие хотя бы частичной ремиссии к 6 месяцам терапии ингибиторами кальциневрина, считаются резистентными к проводимой терапии, а те, кто не реагирует на ингибиторы кальциневрина в комбинации с другими препаратами, автоматически рассматриваются на 12-м кумулятивном месяце терапии как паци-

енты с множественной лекарственной устойчивостью (см. выше). Если у пациента выявлен моногенный СРНС, при котором, как известно, отсутствует эффект на иммуносупрессивную терапию, или у пациента не отмечено никакого ответа на ранее проводившуюся иммуносупрессивную терапию, лечение должно быть прекращено. Мы предлагаем пациентам этих категорий отменить иммуносупрессивную терапию, но продолжать терапию блокаторами РААС до достижения ХБП 4-5 стадий (рис. 2).

Алкилирующие агенты в условиях ограниченности ресурсов

При сравнении терапии ЦФ с преднизолоном/плацебо не выявлено различий в частоте полной ремиссии (RR 1,06 [95% ДИ: 0,61-1,87]) [60, 61]. В целом, 36% детей, получавших ЦФ, и 35% пациентов на терапии преднизолоном достигли полной ремиссии заболевания [60]. Аналогичная частота достижения ремиссии отмечались у пациентов, получавших ЦФ внутривенно или перорально (каждый ~50%) [62-64] [14]. Ответ на терапию ЦФ в некоторых наблюдательных исследованиях может указывать на включение в исследование пациентов не только со СРНС, но и со СЧНС [65, 66]. В ранее проведенных исследованиях, возможно, были включены дети с моногенным СРНС, учитывая, что генетическое исследование не было широко распространено до 2000-2010 гг., с чем может быть связана низкая частота ответа на ЦФ. ЦФ может быть применен с целью индукции ремиссии в условиях ограниченных ресурсов, но терапия ЦФ должна быть остановлена при отсутствии ответа. Поскольку хлорамбуцил не оценивался ни в одном РКИ, мы не делаем никаких предложений по его использованию.

Назначение и мониторинг терапии ингибиторами кальциневрина

- Мы предлагаем назначать ЦсА перорально дважды в день в стартовой дозе 3-5 мг/кг/сутки (максимальная начальная доза 250 мг/сутки) (уровень В, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем проводить титрование дозы ЦсА с целью поддержания терапевтического уровня ЦсА в крови в диапазоне 80-120 нг/мл на основе анализа тандемной масс-спектрометрии (уровень В, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем назначать ТАК перорально дважды в день в стартовой дозе 0,1-0,2 мг/кг/сутки (максимальная начальная доза 5 мг/сутки) (уровень В, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем проводить титрование дозы ТАК с целью поддержания терапевтического уровня ТАК в крови в диапазоне 4-8 нг/мл с интервалом титрования не менее 3 дней (уровень В, слабая рекомендация).

- Мы предлагаем контролировать уровень ЦсА и ТАК, как минимум, еженедельно до достижения целевых терапевтических концентраций в крови, а затем каждые 1-3 месяца вместе с уровнем креатинина в крови в качестве параметра безопасности (уровень D, слабая рекомендация) (табл. 2).
- Мы рекомендуем уменьшить дозу или произвести отмену ингибиторов кальциневрина, если рСКФ снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м² (уровень X, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Несмотря на то, что мониторинг концентрации уровня ЦсА в крови через 2 часа после приема препарата (C₂) является наиболее точной единичной временной точкой для оценки терапевтического уровня в крови [67], целевые уровни C₂ у пациентов со СРНС не являются широко применяемыми в клинической практике. Вместо этого рекомендуется проводить измерения целевого уровня ЦсА в крови через 12 часов после приема (C₀) с помощью тандемной масс-спектрометрии. Эти тесты дают более низкие параметры, чем иммуноферментный анализ, который использовался ранее. Диапазоны целевых уровней ЦсА в крови, сообщаемые в РКИ, широко варьируют [48, 49, 52, 53, 56, 58]. В недавних исследованиях использовались более низкие уровни ЦсА (80-150 нг/мл), которые иницируются начальной дозой 5-6 мг/кг/сутки [53, 54, 55, 57]. Поскольку даже низкие уровни ЦсА в крови могут быть ассоциированы с длительной нефротоксичностью у детей с НС, мы предлагаем ориентироваться на целевые уровни ЦсА в крови в диапазоне 80-120 нг/мл, хотя при более высоких уровнях препарата в крови возможна более высокая эффективность, при этом целевые уровни ЦсА в крови следует анализировать вместе с креатинином крови в качестве параметра безопасности. Высокие дозы ЦсА (уровень C₂ в крови >600 нг/мл) показали повышенный риск ЦсА-опосредованной нефротоксичности, особенно в сочетании с ингибиторами АПФ/БРА у детей со стероид-зависимым НС [68]. Уровни ЦсА в крови следует контролировать еженедельно до стабилизации состояния, а затем каждые 1-3 месяца.

Продолжительность лечения ингибиторами кальциневрина

- Мы предлагаем минимальный период лечения 6 месяцев для определения ответа на терапию ингибиторами кальциневрина (уровень В, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем отменить ингибиторы кальциневрина, если частичная ремиссия не достигнута в течение 6 месяцев лечения (уровень В, умеренная рекомендация).

- В случае достижения полной ремиссии, дозы ингибиторов кальциневрина должны быть снижены до самой низкой дозы, необходимой для поддержания ремиссии. Мы также предлагаем рассмотреть возможность отмены терапии ингибиторами кальциневрина через 12-24 месяца у пациентов с полной ремиссией заболевания, чтобы снизить риск нефротоксичности (уровень С, умеренная рекомендация). У таких пациентов может быть рассмотрен переход на ММФ для минимизации нефротоксичности и поддержания ремиссии (см. ниже).
- Если рецидивы заболевания отмечаются после отмены терапии ингибиторами кальциневрина, мы предлагаем таким пациентам вновь назначить ингибиторы кальциневрина в комбинации с 4-х недельным курсом высоких доз преднизолона/преднизона внутрь. В качестве альтернативы может быть рассмотрен ММФ (уровень С, слабая рекомендация).
- В случае достижения частичной ремиссии, мы предлагаем продолжать прием ингибиторов кальциневрина в той же дозе, как минимум, в течение 12 месяцев (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

В связи с риском нефротоксичности и побочных эффектов, связанных с длительной иммуносупрессией (см. таблицу 4), ингибиторы кальциневрина следует отменить через 6 месяцев терапии, если не достигнута, по крайней мере, частичная ремиссия. В случае достижения полной ремиссии мы предлагаем рассмотреть возможность отмены ингибиторов кальциневрина через 12-24 месяца.

Микофенолата мофетил

- Если иммуносупрессивная терапия рассматривается у ребенка со СРНС и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², мы предлагаем использовать ММФ, а не ингибиторы кальциневрина из-за риска опосредованной ими нефротоксичности (уровень С, слабая рекомендация).
- У детей с ремиссией СРНС, индуцированной ингибиторами кальциневрина, мы предлагаем использование ММФ, если у них развивается рецидив, чувствительный к стероидной терапии (уровень С, слабая рекомендация).
- Пациентам со СРНС, достигшим полной ремиссии при лечении ингибиторами кальциневрина в течение не менее 12 месяцев, мы предлагаем рассмотреть возможность перехода на ММФ в качестве альтернативного иммуносупрессивного препарата, а не продолжать лечение ингибиторами кальциневрина (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Если иммуносупрессивная терапия рассматривается у ребенка со СРНС и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², то ММФ может быть использован, чтобы избежать нефротоксичности, ассоциированной с ингибиторами кальциневрина. ЦСА не показал преимущественного эффекта в достижении ремиссии по сравнению с ММФ в комбинации с дексаметазоном (45% против 33%) [52]. Если у ребенка со СРНС достигнута ремиссия после терапии ингибиторами кальциневрина, но впоследствии у него развивается рецидив, чувствительный к стероидной терапии (СЧНС), то ММФ может быть использован для поддержания ремиссии на основании данных РКИ, оценивающих эффект ММФ при рецидиве [22, 69, 70]. Основная причина перехода на иммуносупрессивный протокол, свободный от ингибиторов кальциневрина, состоит в том, чтобы избежать длительной нефротоксичности, опосредованной ингибиторами кальциневрина. Протокол перехода с ингибиторов кальциневрина на ММФ успешно применялся у детей со СРНС после 1,7 лет терапии ингибиторами кальциневрина с регулярным мониторингом уровня препарата в крови [71]. Однако в РКИ было показано, что у пациентов, достигших ремиссии на ТАК, при переходе на ММФ отмечались рецидивы заболевания [57]. Мы предлагаем использовать ММФ в стартовой дозе 1200 мг/м²/сутки и осуществлять терапевтический мониторинг препарата у пациентов со СРНС с целью определения оптимальной площади под кривой микофеноловой кислоты >50 мкг × ч/мл, на основании результатов исследования у больных со СЧНС [22].

Повторная нефробиопсия

- В случае необъяснимого снижения рСКФ или нарастания протеинурии во время динамического наблюдения, мы предлагаем рассмотреть возможность повторной нефробиопсии для оценки потенциальной нефротоксичности, опосредованной ингибиторами кальциневрина (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем рассмотреть проведение биопсии почек у пациентов, длительно получавших терапию ингибиторами кальциневрина (более 2 лет) или при возобновлении лечения ингибиторами кальциневрина на втором курсе терапии (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Необъяснимое снижение рСКФ или нарастание протеинурии может быть вызвано прогрессированием заболевания или токсичностью препаратов, особенно у пациентов, длительное время получающих терапию ингибиторами кальциневрина. Не-

фротоксичность, опосредованная ингибиторами кальциневрина, подтверждается при выявлении гиа-линоза артериол и гладкомышечной вакуолизации, ишемического повреждения гломерул, гиперплазии юкстагломерулярного аппарата, интерстициального (полосатого) фиброза и тубулярной атрофии на световой микроскопии и митохондриального повреждения при трансмиссионной электронной микроскопии [72].

Взаимодействие с глюкокортикостероидами

- Мы не рекомендуем длительное (>6 месяцев) лечение преднизолоном/преднизонам в сочетании с ингибиторами кальциневрина и блокаторами РААС (уровень С, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем постепенное снижение дозы преднизолона/преднизона после начала терапии ингибиторами кальциневрина следующим образом: 40 мг/м² через день в течение 4-х недель, 30 мг/м² через день в течение 4-х недель, 20 мг/м² через день в течение 4-х недель, 10 мг/м² через день в течение 8-ми недель с последующей отменой (уровень D, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Преднизолон/преднизон использовался в качестве дополнительного препарата в нескольких РКИ [52, 53, 55, 56]. Доза и продолжительность терапии преднизолоном/преднизонам варьировала от 0,3 до 1 мг/кг/сутки через день в течение 6 месяцев. В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие целесообразность длительной пероральной стероидной терапии у пациентов со СРНС, поскольку она может привести к стероидной токсичности, поэтому мы предлагаем постепенное снижение дозы преднизолона/преднизона по схеме, предложенной выше [73, 74]. Доза преднизолона/преднизона может снижаться и в более быстром темпе, особенно у пациентов с глюкокортикостероидной токсичностью. Однако это не относится к пациентам с полной ремиссией СРНС, индуцированной ингибиторами кальциневрина, который в дальнейшем трансформировался в СЧНС. Эти пациенты могут лечиться преднизолоном внутрь в малых дозах в альтернирующем режиме с приемом препарата через день.

Терапевтические подходы второй линии

- Пациентам со СРНС, не ассоциированным с генетическими заболеваниями или наследственными синдромами и не достигшим хотя бы частичной ремиссии на терапии ингибиторами кальциневрина, следует предложить участие в клиническом исследовании, оценивающем новые методы потенциальной терапии СРНС (неклассифицировано).

- Если клиническое исследование недоступно, может быть рассмотрено использование ритуксимаба (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем назначение двух инфузий ритуксимаба в дозе 375 мг/м² на инфузию с целью уменьшения количества CD19 клеток ниже 5 на микролитр или 1% (обычно 1-2 инфузии в течение 2-х недель) (уровень С, слабая рекомендация).
- Ритуксимаб не следует применять при наличии туберкулеза, гепатита В или полиомавируса. В случае клинического подозрения или проживания в эндемичных регионах пациенты должны пройти скрининг, включая рентгенографию грудной клетки, туберкулиновую кожную пробу или анализ крови на туберкулез, серологический анализ HBs-Ag в случае повышенного содержания ферментов печени и исследование спинномозговой жидкости в случае неврологических симптомов, свидетельствующих о заражении полиомавирусом до начала применения ритуксимаба (уровень X, сильная рекомендация).
- У пациентов с резистентностью к ритуксимабу можно рассмотреть использование офатумумаба и экстракорпоральных методов очистки крови, таких как плазмаобмен, иммуноадсорбция или аферез липопротеидов (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Наблюдательные исследования показали, что у ~30% пациентов со СРНС и множественной лекарственной устойчивостью удалось достичь полной ремиссии при использовании ритуксимаба в качестве «терапии отчаяния» [75-85]. Однако терапия ритуксимабом не была более эффективна по сравнению с протоколами лечения, которые включали плазмаобмен и иммуноадсорбцию [85]. В большинстве исследований пациенты с мультирезистентным СРНС получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м² на инфузию, а 1-2 инфузии в течение двух недель обычно было достаточно для снижения числа клеток CD19 <5 на микролитр или <1% от общего количества лимфоцитов. У пациентов, достигших частичной или полной ремиссии, следует контролировать протеинурию в первой утренней порции мочи и количество В-клеток в крови. При появлении или выраженном нарастании протеинурии, и после восстановления количества В-клеток в крови (количество клеток CD19 >5 на микролитр или 1% от общего количества лимфоцитов) можно назначать второй курс ритуксимаба. Противопоказания к применению ритуксимаба включают гепатит В, туберкулез и полиомавирус. Рекомендуется профилактика ко-тримоксазолом и составление графика вакцинации в соответствии с возрастом (см. Раздел Антибактериальная профилактика

и вакцинация). Необходимо контролировать уровень IgG в крови после лечения ритуксимабом, так как у ~30% пациентов IgG в крови остается низким [86, 87].

В ряде небольших педиатрических исследований, у пациентов с резистентностью или непереносимостью ритуксимаба, а также у пациентов без предварительного лечения ритуксимабом наблюдалась полная ремиссия с использованием альтернативного гуманизированного моноклонального антитела, связывающего CD20 – офатумумаб [88-90]. В двух исследованиях офатумумаб назначался в начальной дозе 300 мг/1,73 м² (максимум 300 мг), затем еженедельно в дозе 2000 мг/1,73 м² (максимум 2000 мг) в течение 5 недель [89, 90], а в одном единичном наблюдении – в дозе 750 мг/1,73 м² [88].

В экспериментальных исследованиях у пациентов с мультирезистентным СРНС применялись различные фармакологические и экстракорпоральные методы лечения. Частичная или полная ремиссия наблюдалась в нескольких случаях в небольших сериях пациентов, получавших плазмаферез, плазмаобмен, иммуноадсорбцию, аферез липопротеинов [91-93], ингибитор В7-1 абатацепт [94-96] и галактозу *per os* [97-99]. Настоятельно рекомендуется привлекать пациентов к клиническим исследованиям новых методов терапии СРНС (см. текущие исследования: <https://kidneyhealthgateway.com/trials-research/>).

Отмена иммуносупрессии у невосприимчивых пациентов

- Мы рекомендуем проводить скрининг на все известные гены подоцитопатий для принятия решения о дальнейшей иммуносупрессии (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем проводить консультирование пациентов и их родителей относительно высокого риска прогрессирования до 5 стадии ХБП у детей с наследственным и/или мультирезистентным СРНС (уровень X, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем отмену неэффективной иммуносупрессивной терапии с продолжением нефропротективной терапии блокаторами РААС и другой симптоматической терапии (уровень X, сильная рекомендация).
- У пациентов с негенетическим СРНС мы предлагаем изучить доступные варианты новых методов лечения, которые оцениваются в клинических исследованиях (уровень X, сильная рекомендация).
- Пациентам с наследственным СРНС, достигшим *частичной* или *полной* ремиссии на иммуносупрессивной терапии, мы предлагаем: Пересмотр выявленного(-ых) генетического(-их) варианта(-ов) для подтверждения их действитель-

ной патогенности или вероятной патогенности (уровень A, сильная рекомендация).

Решение о продолжении или отмене иммуносупрессии должно приниматься после консультаций с родителями относительно предполагаемых преимуществ ремиссии (облегчение симптомов; потенциально более низкий риск прогрессирования болезни) по сравнению с возможными рисками (токсичность, связанная с терапией; инфекции) и стоимостью терапии (уровень A, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию ассоциировано с быстрым прогрессированием СРНС до ХБП 5 стадии [11, 100, 101]. У пациентов с генетическим СРНС отмечалась низкая частота полной (2,7-3%) или частичной (10,8-16%) ремиссии в ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию [11, 100-102]. У детей с генетически-ассоциированным СРНС по сравнению с детьми с идиопатическим СРНС чаще наблюдается прогрессирование до 5 стадии ХБП (71-74% против 4-29%), и отмечается более короткая средняя почечная выживаемость (45-48 месяцев против 58-205 месяцев) [11, 100-102]. Мы предлагаем отменять иммуносупрессивную терапию у невосприимчивых пациентов с моногенным СРНС. У пациентов со СРНС, обусловленным генетическими дефектами с дефицитом кофермента Q10 можно рассмотреть возможность применения терапии коэнзимом Q10 внутрь [103-105]. При низкой вероятности ответа на экспериментальную терапию у пациентов с мультирезистентным СРНС необходимо консультирование пациентов и их родителей с информированием о низкой вероятности эффекта и возможной токсичности проводимой иммуносупрессивной терапии [89, 91, 106-108].

Дополнительные меры для облегчения симптомов и контроля отеков

Соль

- Мы предлагаем избегать чрезмерного потребления соли у детей со СРНС (дополнительная таблица S11) (уровень C, слабая рекомендация).
- Диетолог (при наличии) должен давать пациентам и их семьям рекомендации по подходящим низкосолевым продуктам и продуктам с высоким содержанием соли, которых следует избегать (уровень D, слабая рекомендация).

Жидкость

- Мы не рекомендуем ограничение жидкости у пациентов со СРНС (уровень C, слабая рекомендация).

- Мы предлагаем сбалансированный прием жидкости с учетом диуреза, волемического статуса и уровня натрия в крови (уровень C, слабая рекомендация).

Диуретики

- Мы предлагаем рассмотреть возможность лечения петлевыми диуретиками (например, фуросемидом) пациентов с генерализованными отеками. У пациентов с рефрактерными отеками также может быть рассмотрена возможность добавления метолазона, тиазидов или калийсберегающих диуретиков (уровень C, умеренная рекомендация).
- Не следует назначать диуретики пациентам с признаками внутрисосудистой гиповолемии, в том числе с длительным временем заполнения капилляров, тахикардией, гипотензией и олигурией в связи с риском возникновения тромбоза и ОПП (уровень X, сильная рекомендация).

Инфузии альбумина

- Мы предлагаем лечение пациентов с рефрактерными отеками (перикардиальный/плевральный выпот, анасарка, отеки гениталий) и/или симптоматической гиповолемией или преренальной почечной недостаточностью (олигурия вследствие гиповолемии) с применением инфузий альбумина (уровень C, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем применять 20-25% раствор альбумина в стартовой дозе из расчета 0,5-1 г/кг внутривенно в течение 4-8 часов с добавлением фуросемида (1-2 мг/кг внутривенно) в середине и/или в конце инфузии (уровень C, слабая рекомендация).
- Детям, получающим инфузии альбумина, необходимо проводить измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений каждые 30 минут. При появлении у пациентов симптомов, указывающих на повышение внутрисосудистого объема, необходимо замедлить скорость или прекратить инфузию альбумина (уровень X, сильная рекомендация).

Белок

- Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать повышенное потребление белка у пациентов со СРНС (неклассифицированный уровень).

Доказательства и обоснования

Выраженные отеки при НС могут сочетаться с гиповолемией (“underfilled patient”), либо с гиперволемией (“overfilled patient”) [109]. Поэтому все

терапевтические мероприятия должны быть проведены с учетом степени выраженности отеков и волемического статуса. Клиническими показателями внутрисосудистой гиповолемии являются сужение периферических сосудов (длительное время заполнения капилляров), тахикардия, гипотензия, олигурия, в условиях снижения экскреции натрия с мочой (фракционная экскреция натрия (FeNa) <0,2%). В отличие от этого, артериальная гипертензия и FeNa >0,2% указывают на гиперволемию [110-112].

Соль

Согласно гиповолемической и гиперволемической гипотезам формирование отеков при идиопатическом НС связано с задержкой соли и/или уменьшением ее экскреции [109]. Поэтому детям с НС было предложено строгое ограничение потребления натрия <2 мЭкв/кг/сутки (<35 мг/кг/сутки) [110, 113, 114]. Однако такое строгое ограничение натрия трудновыполнимо у детей и не является необходимым многим пациентам. Поэтому мы рекомендуем избегать чрезмерного потребления соли в зависимости от степени выраженности отеков (дополнительная таблица S11). Для этого, как правило, требуется рекомендация диетолога.

Жидкость

Общее ограничение приема жидкости до 2/3 от необходимого объема было предложено у детей с НС [7, 114]. Однако у пациентов с внутрисосудистой гиповолемией (“underfilled patient”), несмотря на наличие отеков, возникает риск появления симптомов гиповолемии. Поэтому мы не рекомендуем ограничение жидкости у пациентов со СРНС. Вместо этого мы предлагаем сбалансированный прием жидкости с учетом объема выделенной мочи и уровня натрия в крови (низкое содержание натрия в крови предполагает перегрузку жидкостью). Пациентам следует избегать соленой пищи, так как она усиливает жажду (дополнительная таблица S11).

Диуретики

Лечение выраженных отеков у детей с НС одними лишь диуретиками безопасно и эффективно при наличии гиперволемии (“overfilled patient”) [113], в то время как у пациентов с гиповолемией (“underfilled patient”) агрессивная терапия диуретиками связана с риском усугубления внутрисосудистой гиповолемии, развития ОПП и тромбоза [115]. Поэтому мы предлагаем рассматривать лечение диуретиками (предпочтительно “петлевыми”) у пациентов с выраженными отеками только после исключения внутрисосудистой гиповолемии, основываясь на вышеуказанных клинических состояниях. Комбинированная терапия метолазоном, тиазидами или калийсберега-

ющими диуретиками, в том числе блокатором эпителиальных натриевых каналов — амилоридом и антагонистом альдостерона — спиронолактоном, может усилить диуретический эффект по сравнению только с петлевыми диуретиками и должна рассматриваться у пациентов с рефрактерными отеками [116]. Пациенты нуждаются в тщательном мониторинге во избежание тяжелой гипокалиемии или гиперкалиемии, гиповолемии и алкалоза [117-120]. Поскольку фуросемид имеет короткую продолжительность действия ($t_{1/2}$ 6 ч) и большую вариабельность биодоступности при пероральном применении (10-100%), его следует назначать не менее двух раз в сутки в виде перорального приема или внутривенно, если мочегонный эффект недостаточен [121, 122].

Инфузии альбумина

Инфузии альбумина в сочетании с петлевыми диуретиками увеличивают диурез за счет повышения онкотического давления и улучшения почечной гемодинамики у пациентов с выраженными рефрактерными отеками и гиповолемией (“underfilled patient”) [123-125]. Однако данная комбинация работает кратковременно [126] и связана с риском развития аллергических реакций [127], дыхательной недостаточности и застойной сердечной недостаточности, особенно при слишком быстром введении при наличии гиперволемии (“overfilled patient”), а также у пациентов с олигурией [126]. Поэтому обязательна тщательная оценка состояния волемического статуса и объема выделенной мочи у пациента [110]. Рекомендуется внутривенное введение 20-25% раствора альбумина в дозе до 1 г/кг в течение не менее 4 часов для уменьшения риска осложнений [128]. Мы предлагаем ограничить применение инфузий альбумина только популяцией пациентов с генерализованными отеками (перикардальный/плевральный выпот, анасарка, отеки гениталий), симптомами гиповолемии или с преренальным ОПП. Добавление фуросемида в середине и/или в конце инфузии усиливает мочегонный эффект.

Потребление белка

Гипоальбуминемия ассоциируется с рядом осложнений СРНС, включая тромбозы и риск ОПП [115], однако в настоящее время отсутствуют доказательства, свидетельствующие о том, что повышенное потребление белка с пищей способствует увеличению альбумина крови или улучшает исход заболевания [129].

Рекомендации по образу жизни

- Мы рекомендуем поддерживать физическую активность и здоровое питание у детей со СРНС, а также адаптировать возможности пациента

к стадии ХБП. Мы рекомендуем пациентам не курить (уровень С, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Пациенты со СРНС имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [130] и снижения минеральной плотности костей [131,132]. Поэтому рекомендуется регулярная физическая активность, отказ от курения, в т.ч. электронных сигарет, и употребления психоактивных веществ, а также здоровое питание (как и у всего населения). Диетолог осуществляет рекомендации по питанию, направленные на обеспечение адекватного потребления энергии и исключения продуктов с высоким содержанием соли (см. выше) или фосфора с коррекцией на возраст и рост ребенка при задержке роста, а также в зависимости от стадии ХБП [133, 134]. Предпочтительным является прием пищи домашнего приготовления со свежими ингредиентами вместо консервированных, замороженных или фасованных блюд (дополнительная таблица S11), так как в последних содержится гораздо больше соли и неорганического фосфора, который до 100% всасывается в кишечнике [134].

Мониторинг и лечение осложнений НС и побочных эффектов медикаментозной терапии

Мониторинг осложнений

- Мы рекомендуем проводить мониторинг на предмет выявления осложнений НС и побочных эффектов медикаментозного лечения (см. таблицу 4) (уровень В, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Осложнения, связанные с заболеванием, включают инфекции, гипогаммаглобулинемию, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, гипотиреоз, венозную тромбоэмболию, дефицит витамина D, задержку роста, ожирение, недостаточность питания, ОПП и ХБП. Потенциальные побочные эффекты лекарственных средств указаны в таблице 4, а параметры первичных исходов для использования в регистрах/исследованиях приведены в дополнительной таблице S9.

Мероприятия – профилактика и лечение

Гипогаммаглобулинемия – замещение иммуноглобулином

- Мы предлагаем рассмотреть возможность заместительной внутривенной терапии иммуноглобулином в случаях низкого уровня IgG в крови и рецидивирующих и/или тяжелых инфекций (уровень D, слабая рекомендация).

Таблица 4 | Table 4

Осложнения и побочные эффекты лекарственной терапии, подлежащие оценке при наблюдении за пациентами
Common medication-related complications and side effects to be assessed for patient monitoring

Тип препарата	Лекарственно-индуцированные побочные эффекты	Профилактика
Все иммуносупрессивные препараты	Рецидивирующие инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые)	Адекватное дозирование иммуносупрессивных препаратов Вакцинация (если возможно)
Глюкокортикостероиды	Синдром Кушинга Артериальная гипертензия Нарушение толерантности к глюкозе Задержка роста Снижение минеральной плотности костей Катаракта, глаукома Нарушения поведения	Применение глюкокортикостероидов в течение ограниченного периода времени Применение стероид-сберегающих препаратов
Ингибиторы кальциневрина	Артериальная гипертензия Нефротоксичность Нейротоксичность (тремор) Судороги в ногах Гипомагниемия Взаимодействие с другими препаратами	Адекватное дозирование иммуносупрессивных препаратов с подбором терапевтического уровня в крови Снижение доз лекарственных средств при возникновении побочных эффектов
Такролимус	Нарушение толерантности к глюкозе Диабет	
Циклоспорин А	Гипертрихоз Гиперплазия десен	
ММФ	Гематологические: - Лейкопения/ нейтропения - Панцитопения Желудочно-кишечные проявления (тошнота, рвота, боли в животе, диарея) Снижение веса Дерматологические: - Бородавки - Новообразования кожи Неврологические: - Головные боли - Парестезия - Судороги в ногах	Адекватное дозирование с подбором терапевтического уровня в крови Дополнительная защита от солнца/ УФ-излучения
Ритуксимаб	- Гепатит В и фульминантные гепатиты Гипогаммаглобулинемия Лейкопения/нейтропения Панцитопения Острые инфузионные реакции - Ангioneвротический отек - Бронхоспазм - Крапивница Прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия, индуцированная полиомавирусом	Вакцинация против гепатита В - Профилактика ко-тримоксазолом пневмоцистной пневмонии Премедикация

Доказательства и обоснования

Аргументами против рутинной заместительной терапии иммуноглобулинами у пациентов с низким уровнем IgG в крови являются: а) быстрое выведение IgG с мочой после инфузии, б) низкие титры IgG против бактерий, главным образом, ответственных за септические эпизоды (стафилококки, стрептококки, грамотрицательные бактерии) в коммерческих препаратах иммуноглобулинов [135] и в) высокая стоимость. Мы предлагаем использовать заместительную терапию иммуноглобулинами у пациентов со СРНС таким

же образом, как и во всех других случаях вторичной гипогаммаглобулинемии у пациентов с рецидивирующими и/или тяжелыми инфекциями [136].

Антибиотикопрофилактика

- Мы не рекомендуем проводить регулярную антибиотикопрофилактику у детей со СРНС (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем осуществлять антибиотикопрофилактику ко-тримоксазолом у пациентов, получающих ритуксимаб в течение 3-6 месяцев

в зависимости от восстановления В-клеток и сопутствующей иммуносупрессивной терапии (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Несмотря на то, что 60% летальных исходов, ассоциированных с НС, вызваны инфекцией [137], в настоящее время отсутствуют доказательства, которые бы позволили рекомендовать антибиотикопрофилактику у детей со СРНС [138-142]. 30-50% инфекций были обусловлены пневмококком, остальные — грамотрицательными бактериями, главным образом, *E. Coli* [2, 114, 137, 143-146]. Согласно проведенным расчетам, для профилактики пневмококкового перитонита у одного пациента потребуется лечение 110 детей в течение 1 года [147]. Учитывая высокую летальность от пневмоцистной пневмонии, мы предлагаем назначать ко-тримоксазол пациентам, получающим терапию ритуксимабом на период от 3 до 6 месяцев в зависимости от восстановления В-клеток и использования дополнительных иммуносупрессивных средств [75]. Профилактическую дозу ко-тримоксазола внутрь рекомендуется назначать из расчета 5-10 мг триметоприма/кг/сутки или 150 мг триметоприма/м²/сутки у младенцев (не менее 4-х недельного возраста) и детей в виде однократной суточной дозы или двух разделенных доз каждые 12 часов 3 раза в неделю (в последовательные или альтернативные дни) с максимальной дозой триметоприма 320 мг/сутки [148]. Дозировка для перорального приема у подростков составляет от 80 до 160 мг триметоприма в сутки или 160 мг триметоприма 3 раза в неделю [149]. При рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² требуется снижение дозы ко-тримоксазола на 50%, а при рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² необходима отмена ко-тримоксазола. В этих случаях альтернативным вариантом может быть профилактическое применение аэрозольного пентамидина, но в настоящее время отсутствуют достаточные доказательства его эффективности.

Вакцинация

- Мы рекомендуем оценить статус вакцинации ребенка в начале заболевания и выполнять все прививки без задержки, особенно в отношении инкапсулированных бактерий (пневмококка, менингококка, гемофильной палочки) и, по возможности, вируса ветряной оспы (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы предлагаем ежегодно вводить инактивированную вакцину против гриппа (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем соблюдать национальные рекомендации по вакцинации для введения неактивных и живых аттенуированных вакцин пациентам

с ослабленным иммунитетом (уровень А, сильная рекомендация).

- Живые вакцины не следует вводить пациентам со СРНС, находящимся на ежедневной иммуносупрессивной терапии, включая ингибиторы кальциневрина, ММФ и преднизолон/преднизон (уровень Х, сильная рекомендация).

Профилактика заражения ветряной оспой

- Мы рекомендуем лечить восприимчивых к ветряной оспе пациентов (т.е. тех, которые не вакцинированы или неадекватно вакцинированы против ветряной оспы) специфическим иммуноглобулином против вируса ветряной оспы (уровень А, сильная рекомендация).
- При отсутствии специфического иммуноглобулина против вируса ветряной оспы мы предлагаем лечение ацикловиром для перорального применения (10 мг/кг 4 раза в сутки курсом 7 дней) в течение 7-10 дней после контакта (уровень С, умеренная рекомендация).
- Мы рекомендуем вводить вакцину против ветряной оспы не-иммунизированным пациентам в стадии ремиссии и не получающим иммуносупрессивной терапии (уровень А, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Инфицирование ветряной оспой может быть опасным для жизни детей со СРНС. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило применение внутривенного введения иммуноглобулина против вируса ветряной оспы для снижения симптомов инфекционного заболевания у восприимчивых пациентов, т.е. у неиммунизированных и не болевших в анамнезе ветряной оспой [150]. Иммуноглобулин против вируса ветряной оспы следует вводить как можно быстрее — до 10 дней после контакта [151-154]. К сожалению, в большинстве стран иммуноглобулин против вируса ветряной оспы недоступен. Согласно небольшим исследованиям, проведенным у 52 иммунокомпрометированных детей, получающих кортикостероиды, установлено, что назначение ацикловира в течение 7-10 дней после контакта с больным курсом 7 дней снижает риск развития ветряной оспы [155-157]. Вакцину против ветряной оспы следует назначать пациентам, достигшим ремиссии СРНС и не получающим иммуносупрессивных препаратов, а также не-иммунизированным пациентам и членам их семей.

Профилактика тромбозов:

- Мы рекомендуем обеспечить максимальную подвижность пациентов и не устанавливать центральные венозные катетеры, за исключением

специфических и кратковременных целей (уровень X, сильная рекомендация).

- Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать профилактическую антикоагулянтную терапию всем детям со СРНС без предшествующего эпизода тромбоза или его риска (неклассифицированный уровень).
- Мы предлагаем проводить профилактическую антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином или пероральными антикоагулянтами пациентам с эпизодами венозных тромбозов и тромбоэмболии в анамнезе, а также рассматривать возможность лечения пациентов с дополнительными факторами риска (наличие центральных венозных катетеров, известная наследственная предрасположенность к тромбофилии, острые заболевания при госпитализации, инфекция или риск дегидратации) (уровень C, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем выполнять скрининг на тромбофилию у пациентов со СРНС и дополнительными факторами риска, включая центральные венозные катетеры, персистирующую протеинурию нефротического уровня и отягощенным семейным анамнезом по предрасположенности к тромбозам (табл. 2) (уровень C, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

У 3% детей с НС отмечены случаи тромбоэмболии (обобщенные данные приведены в [158-160]). Факторы риска включают гиперкоагуляцию, связанную с заболеванием, предшествующую предрасположенность к тромбозам, инфекции [161] и некоторые виды лечения, например, центральные венозные катетеры. У всех детей со СРНС основные тесты на коагуляцию (табл. 2) должны выполняться во время первичного обследования. Мы предлагаем расширить скрининг на тромбофилию у пациентов с высоким тромботическим риском (предыдущие тромботические эпизоды или известная наследственная предрасположенность к тромбозам) с включением исследований на наследственный дефицит антикоагулянтных белков (например, белка C, белка S и антитромбина) и однонуклеотидных полиморфных вариантов в генах протромбина (фактор II G20210A) и фактора V (фактор V G1691A). Мы также предлагаем рассмотреть возможность превентивной антикоагулянтной терапии у больных СРНС с высоким тромботическим риском с применением низкомолекулярного гепарина в течение короткого времени или антагонистов витамина K при необходимости длительного использования [158].

Лечение гипер- или дислипидемии

- Мы предлагаем рассмотреть возможность лечения детей с мультирезистентным НС и постоянно

высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (>130 мг/дл; $>3,4$ ммоль/л) препаратами, снижающими уровень липидов в крови в зависимости от возраста пациентов (уровень C, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Длительная гипер-/дислипидемия осложняет СРНС и является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости, однако в настоящее время недостаточно данных, которыми можно было бы руководствоваться при назначении антигиперлипидемического лечения у детей [162-166]. Неконтролируемые исследования у детей с НС показали снижение уровня ЛПНП и общего холестерина на 30-40% при изменении образа жизни и применении статинов, однако РКИ не выявили значительного снижения уровня липидов у детей со СРНС [167-169]. Учитывая высокую сердечно-сосудистую заболеваемость, ассоциированную с дислипидемией, мы предлагаем рассмотреть возможность снижения уровня липидов у детей со СРНС и стойким уровнем ЛПНП >130 мг/дл (3,4 ммоль/л), начиная с изменений образа жизни, включающих изменения в рационе питания, повышение физической активности и контроль массы тела [166]. В настоящее время отсутствуют доказательства, которые бы позволили рекомендовать использование статинов, снижающих уровень липидов у детей с НС. Некоторые эксперты рекомендуют рассматривать лечение статинами при постоянно повышенном натошак уровне ЛПНП >160 мг/дл (4,1 ммоль/л) [140, 170] или ранее при постоянно повышенном натошак уровне ЛПНП >130 мг/дл (3,4 ммоль/л) при наличии дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска [166].

Обеспечение кальцием, магнием и витамином D

- Мы предлагаем назначать препараты кальция перорально, если имеется гипокальциемия, оцениваемая по уровню ионизированного кальция и/или общего кальция, скорректированного на альбумин (уровень C, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем добавлять холекальциферол или эргокальциферол, если уровень витамина D 25-ОН низкий (<30 нг/мл) (уровень C, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем назначать препараты магния перорально в случае появления симптомов гипомagneмии (уровень D, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

У детей со СРНС наблюдается потеря с мочой витамин D-связывающего белка и 25-дигидроксивитамина D, что может способствовать дефициту

витамина Д с появлением гипокальциемии, гиперпаратиреоза и нарушению минерализации костной ткани [171]. Назначение витамина Д у этих пациентов является эффективным [172-174] и рекомендуется, как и у других пациентов с ХБП [175]. Терапия ингибиторами кальциневрина может вызвать гипомагниемия, которая проявляется судорогами в ногах. Прием препаратов магния перорально позволит избежать появления симптомов гипомагниемии.

Заместительная терапия гормонами щитовидной железы

- Мы рекомендуем при гипотиреозе проводить заместительную терапию левотироксином натрия (уровень А, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Гипотиреоз у детей со СРНС является результатом потери с мочой тироксин-связывающих белков [176, 177]. Поэтому уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина Т4 должны регулярно контролироваться у пациентов со стойкой выраженной протеинурией (табл. 2) [178, 179]. У детей с уровнем ТТГ >10 МЕ/л и низким уровнем свободного тироксина Т4 мы рекомендуем лечение левотироксином натрия [180]. У детей без симптомов гипотиреоза, уровнем ТТГ в пределах 4,5-10 МЕ/л и нормальным уровнем свободного тироксина Т4 необходимо периодически контролировать функцию щитовидной железы, а показания к лечению повторно оценивать по результатам обследования [177, 180, 181].

Лечение артериальной гипертензии и осложнений ХБП

- Мы рекомендуем лечение артериальной гипертензии и осложнений ХБП, таких как анемия, метаболический ацидоз и гиперпаратиреоз, в соответствии с действующими рекомендациями (уровень А, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

У детей со СРНС значительно повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [130, 132]. Как и у любого ребенка с ХБП, высокое артериальное давление (АД) (>95 перцентил в соответствии с возрастом, полом и ростом) следует лечить, ориентируясь на целевые значения АД <75-го перцентил у детей без протеинурии и <50-го перцентил у детей с протеинурией [182, 183]. Другие осложнения, связанные с ХБП, следует лечить в соответствии с действующими рекомендациями [133, 175, 184].

Диагностика, профилактика и лечение рецидивов СРНС

Предотвращение рецидива

В настоящее время отсутствуют клинические или гистологические параметры для прогнозирования рецидивов СРНС в дебюте заболевания (неклассифицированный уровень).

Доказательства и обоснования

В настоящее время остается неизвестным, до какой степени дозы препаратов должны быть снижены и когда возможна отмена препаратов после достижения ремиссии [53, 71]. Частота рецидивов СРНС достигает 70% у пациентов, ответивших на терапию ингибиторами кальциневрина, после ее отмены через 6 или 12 месяцев. Мы рекомендуем продолжать иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина или ММФ после достижения ремиссии в течение как минимум одного года [6, 57]. Постепенное снижение доз ингибиторов кальциневрина или ММФ вместо резкой отмены может предотвратить ранний рецидив заболевания [50].

Лечение рецидива

Рецидив на фоне терапии ингибиторами кальциневрина

- Мы рекомендуем контролировать прием ингибиторов кальциневрина, основываясь на уровне препарата в крови в соответствии с графиком мониторинга, представленным в таблице 2 (уровень С, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем назначать преднизолон/преднизон перорально в дозе 60 мг/м² ежедневно до достижения ремиссии или в течение максимум 4-х недель с последующим снижением дозы при достижении ремиссии (уровень С, слабая рекомендация).
- В случае отсутствия ответа, частых рецидивов или побочных эффектов терапии, мы рекомендуем следовать протоколу рефрактерного СРНС («Терапевтические подходы второй линии») (неклассифицированный уровень).

Рецидив после отмены иммуносупрессивной терапии

- Мы предлагаем назначать преднизолон/преднизон перорально (60 мг/м² в сутки) до достижения ремиссии или в течение максимум 4-х недель ежедневно с последующим снижением дозы при достижении ремиссии. В качестве альтернативы, мы предлагаем назначить ранее эффективную иммуносупрессивную терапию, способствующую

предотвращению рецидивов (уровень D, слабая рекомендация).

- В случае отсутствия полной ремиссии в течение 4-х недель, частых рецидивов или побочных эффектов препаратов, мы рекомендуем следовать протоколу рефрактерного СРНС (см. «Терапевтические подходы второй линии») (неклассифицированный уровень).

Доказательства и обоснования

Рецидивирующий СРНС и роль стероидов

Ряд исследований показали эффективность преднизолона/преднизона внутрь при рецидиве СРНС в дозе 2 мг/кг/сутки для индукции ремиссии [52, 53] с переходом на альтернирующий курс через день и последующим снижением дозы к концу 6-го месяца терапии [185, 186]. Метилпреднизолон внутривенно также был эффективен для индукции ремиссии у пациентов с рецидивами СРНС [71, 74, 187]. Целесообразно повторное назначение неглюкокортикостероидных (иммуносупрессивных) препаратов, которые были ранее эффективны у конкретного пациента.

Ведение детей с ХБП 5 стадии

Диализные пациенты

- Мы рекомендуем измерять уровень экскреции белка с мочой перед трансплантацией у пациентов с остаточной функцией собственных почек для обеспечения правильного посттрансплантационного ведения для предотвращения возврата СРНС (уровень А, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем при планировании заместительной почечной терапии обсудить с семьей пациента предполагаемый риск возврата СРНС после трансплантации почки (уровень А, сильная рекомендация).
- Если планируется трансплантация почки при активном СРНС мы предлагаем рассмотреть возможность выполнения медикаментозной или хирургической нефрэктомии до пересадки почки (уровень D, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Подготовка к трансплантации в идеале требует снижения активности СРНС для минимизации риска венозной тромбоэмболии и повышения точности мониторинга посттрансплантационного возврата заболевания. Если после начала диализа не происходит адекватного снижения суточной протеинурии, мы предлагаем рассмотреть возможность проведения медикаментозной или хирургической нефрэктомии.

Однако следует также учитывать преимущества остаточной функции почек и выделения мочи в период лечения диализом.

Отбор реципиентов для трансплантации

- Мы рекомендуем проводить генетическое исследование перед трансплантацией почки для информирования о потенциальном риске возврата СРНС (уровень В, умеренная рекомендация).
- Мы рекомендуем выполнять трансплантацию почки детям с ХБП 5 стадии вследствие СРНС, независимо от генетической или негенетической причины заболевания (уровень В, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем обсуждать риски и преимущества повторной трансплантации у пациентов с возвратами СРНС в трансплантате в анамнезе с пациентом и его семьей при планировании повторной трансплантации почки (уровень А, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Факторы, ассоциированные с возвратом СРНС после трансплантации почки: негенетический СРНС (рецидив у 24% против 0% у больных с моногенным СРНС в бразильской когорте [188] и 50% против 7% в европейской когорте) [101]; первичная стероид-резистентность против стероид-чувствительности (ОР 30, 95% ДИ: 6,6-135,9) [189]; время до ХБП 5 стадии <48 месяцев против >48 месяцев (ОР 11,7, 95% ДИ: 1,53-89,1) и процент гломерулосклероза <55% при нефробиопсии (ОР 16, 95% ДИ: 1,45-1,76) [190]. У детей с возвратом СРНС в анамнезе при предыдущей трансплантации вероятность возврата при последующей пересадке почки составляет более 80% [188]. Полная и частичная ремиссия отмечена у 63% и 8% пациентов, соответственно, с возвратом СРНС после трансплантации почки с 10-летней выживаемостью аллотрансплантата в 50% случаев [191, 192].

Выбор доноров для трансплантации почки

- Мы рекомендуем проведение генетического исследования (если доступно) родственным донорам почки с целью исключения генетической природы СРНС (уровень Х, сильная рекомендация).
- Мы рекомендуем исключить в качестве потенциального донора кандидата с патогенным или вероятно патогенным вариантом в гене, ассоциированным с аутосомно-доминантным (АД) типом наследования СРНС независимо от наличия симптомов (уровень Х, сильная рекомендация).

- Гетерозиготный носитель генетического варианта, ассоциированного со СРНС с аутосомно-рецессивным (АР) наследованием может рассматриваться в качестве потенциального донора после генетической консультации (за исключением носителей патологических вариантов в генах *COL4A5*, *COL4A3* и *COL4A4*) (уровень С, слабая рекомендация).
- Бессимптомный носитель генетического варианта неизвестной клинической значимости может рассматриваться в качестве донора после углубленного обследования и генетического консультирования, когда другие варианты донорства почки недоступны (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы рекомендуем при рассмотрении кандидатуры донора учитывать ожидаемый риск возврата заболевания и потери трансплантата (уровень А, сильная рекомендация).

Доказательства и обоснования

В контексте генетических заболеваний почек при планировании родственной трансплантации почек необходимо проведение детального обследования потенциального донора, анализа типа наследования болезни, а также выполнения генетического исследования и консультирования [193, 194]. Семейный характер генетического заболевания почек с АР типом наследования не считается противопоказанием для родственного донорства почек, однако данные долгосрочного наблюдения в настоящее время отсутствуют [193]. При СРНС с АД типом наследования не рекомендуется родственное донорство при наличии в семье больных с НС. Если остается неясным, имеет ли кандидат-донор генетическое заболевание почек и может ли это заболевание вызвать ХБП, трансплантация почки должна выполняться только после информирования кандидата-донора о риске донорства, если болезнь проявится позже [193, 194].

Носителям патогенных вариантов в гене *COL4A5* (матерям и сестрам) не следует рекомендовать донорство почек, так как известно, что у них развивается ХБП 5 стадии [195]. Аналогичные рекомендации следует давать и донорам с патогенными гетерозиготными вариантами в генах *COL4A3* и *COL4A4*. Кроме того, у доноров с гетерозиготными *NPHS2* мутациями и полиморфным вариантом R229Q имеется риск развития заболевания [196, 197]. В рамках обследования донора выполняются анализы мочи с оценкой протеинурии и гематурии, которые интерпретируются с особым вниманием при установлении семейного СРНС. Если генетическое обследование потенциального донора не выявило патогенных вариантов, но семейный анамнез СРНС положителен, то донорство должно происходить только после получения полного информированного согласия.

Оценка родственного донора для трансплантации почки с учетом риска возврата в трансплантате

- Пациентам с негенетическим СРНС, получающим первый аллотрансплантат почки, рекомендуется выполнять трансплантацию либо от живых родственников, либо от умерших доноров (уровень В, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

У пациентов, получивших трансплантат от живых родственников и умерших доноров наблюдалась одинаковая частота возврата СРНС в трансплантате (10-50% и 3-45%, соответственно), но при рецидивах ФСГС в трансплантате выживаемость аллотрансплантатов была выше при трансплантации от живых родственников доноров по сравнению с трансплантацией от умерших доноров [198-200].

Стратегия трансплантации почки пациентам с предшествующим возвратом заболевания в трансплантате

- Мы не рекомендуем родственную трансплантацию почки реципиентам, у которых наблюдался возврат заболевания после первой пересадки почки (уровень В, умеренная рекомендация).
- Потенциальным реципиентам, у которых в анамнезе были потери аллотрансплантата вследствие возврата НС может быть предложена пересадка почки от трупного донора, особенно если диализ трудно проводить или он связан с жизнеугрожающими осложнениями, серьезными инфекциями, замедленными темпами роста и/или низким качеством жизни (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Трансплантацию не следует откладывать у пациентов со СРНС, так как это не снижает риск возврата заболевания [200-204]. Возврат в первом аллотрансплантате указывает на 60-80% риск повторного возврата в последующих аллотрансплантатах почки [199, 203, 204]. Применяемые стратегии лечения возврата СРНС в трансплантате почки (высокие дозы ингибиторов кальциневрина, внутривенные инфузии метилпреднизолона, ритуксимаб, экстракорпоральная терапия) индуцировали ремиссию в ~60% случаев [200, 205, 206]. По результатам ряда исследований, при ранней диагностике и агрессивной терапии возврата СРНС в трансплантате исходы сравнимы с таковыми для аллотрансплантатов без возврата заболевания [207, 208]. Исходы после возврата, как правило, более неблагоприятные для пациентов, резистентных к проводимой терапии [209-214]. Поэтому повторные трансплантации от родственников доноров

не рекомендуются при возврате СРНС, и этически оправданной считается повторная трансплантация от умершего донора, а не проведение диализа.

Профилактика возвратов после трансплантации почки

- Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать стратегии для предотвращения возврата СРНС у детей, которым была сделана первая пересадка почки (неклассифицированный уровень).
- Мы предлагаем проведение профилактического плазмафереза, иммуноадсорбции или афереза липопротеидов и периоперационное введение ритуксимаба у детей с потерей аллотрансплантата вследствие возврата СРНС при предыдущей трансплантации (уровень С, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

В настоящее время отсутствуют подтвержденные превентивные стратегии для снижения вероятности возврата СРНС в трансплантат у пациентов, перенесших первую пересадку почки. Эффективные стратегии профилактики возвратов первичного и негенетического СРНС с предшествующим возвратом заболевания в течение 1 года после трансплантации доказали свои преимущества в отдельных наблюдениях и небольших сериях, включающих 8 пациентов. Данные превентивные стратегии возвратов СРНС в трансплантат включают профилактический плазмаферез 3 раза в неделю в течение 2-х недель, начиная с 1-й недели до родственной трансплантации или в течение 1 дня после трансплантации от умершего донора с 1,5 обемами объема плазмы и внутривенным введением ритуксимаба периоперационно или сразу после трансплантации с или без 2-й дозы на 7-й день после трансплантации [93, 215-217].

Возврат в трансплантат (как определено в таблице 1)

- Мы рекомендуем осуществлять наблюдение за потенциальным возвратом СРНС, начиная с 1-го дня трансплантации почки, ежедневно мониторируя соотношение белка к креатинину в моче в течение всего периода первоначальной госпитализации, а затем периодически (например, еженедельно в течение 4-х недель, ежемесячно в течение 1 года, а затем ежеквартально) (уровень С, умеренная рекомендация).
- Мы предполагаем, что у пациентов с анурией до и после трансплантации почки соотношение белка к креатинину в моче ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) может указывать на ранний возврат, инфекцию или другие патологические состояния, что требует обследования (уровень С, слабая рекомендация).

- Мы предлагаем у пациентов с выраженной протеинурией на момент трансплантации рассматривать увеличение соотношения белка к креатинину в моче ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) как ранний возврат заболевания в трансплантате, инфекция или другие патологические состояния, требующие обследования (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем рассматривать наличие канальцевого некроза или отсроченной функции/дисфункции трансплантата как возможные первые признаки возврата СРНС в трансплантате (уровень С, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем не проводить биопсию аллотрансплантата для диагностики быстрого возврата НС, как это представлено в таблице 1. Но при выявлении субнефротической протеинурии, возврата через 48 часов после трансплантации или при отсроченной функции трансплантата рекомендуется выполнять биопсию аллотрансплантата с целью дифференциальной диагностики (уровень В, умеренная рекомендация).
- Мы предлагаем проведение диагностического обследования перед коррекцией иммуносупрессивной терапии в условиях позднего возврата НС (>3 месяцев после трансплантации), включая оценку инфекционных агентов, серологическое исследование донор-специфических антител и гистопатологическое исследование, в том числе электронную микроскопию почечной ткани (уровень В, умеренная рекомендация).

Доказательства и обоснования

Возврат СРНС может отмечаться уже через 24 часа после трансплантации почки и характеризуется повышением соотношения белка к креатинину в моче ≥ 100 мг/ммоль (1 мг/мг) у пациентов с предшествующей анурией (табл. 1). Первым признаком возврата заболевания в трансплантат следует считать раннее выявление острого канальцевого некроза или отсроченную функцию/дисфункцию трансплантата [218, 219]. Диагноз возврата ФСГС может быть установлен на основании нефробиопсии при выявлении диффузного расплывания малых отростков подоцитов при электронной микроскопии и отсутствии гломерулярного склероза, определяющего ФСГС. При позднем или внезапном появлении протеинурии требуется проведение нефробиопсии для исключения ряда диагнозов, в том числе ТМА *de novo* и антитело-опосредованного отторжения с трансплантационной гломерулопатией, так как при обоих состояниях наблюдается вторичный ФСГС [191, 220-222].

Лечение возвратов в трансплантате

- Мы рекомендуем проводить специфическую терапию возврата НС как можно быстрее после

установления диагноза (уровень X, сильная рекомендация).

- Мы предлагаем применять повышенные дозы ингибиторов кальциневрина, а также внутривенные пульсы метилпреднизолона и/или плазмаферез (или иммуноадсорбции) с ритуксимабом или без него (уровень C, слабая рекомендация).
- Мы предлагаем начинать терапию блокаторами РААС, когда не удастся достичь полной ремиссии после целенаправленной терапии возврата заболевания в трансплантате (уровень C, слабая рекомендация).

Доказательства и обоснования

Стратегии, используемые для лечения возврата СРНС в трансплантате, включающие высокие дозы ингибиторов кальциневрина, внутривенные введения метилпреднизолона и ритуксимаба и методы экстракорпоральной очистки крови, индуцировали ремиссию у ~60% пациентов [198, 223]. Мы предлагаем пациентам, находящимся на терапии ритуксимабом, вводить 2-ю дозу ритуксимаба (375 мг/м²) в условиях неполной В-клеточной деплеции и/или возврата протеинурии.

Благодарности: Авторы признательны за ценный вклад членов группы по проведению голосования, представляющих региональные общества IPNA, включая Европейское Общество педиатрической нефрологии (ESPN): Елена Левченко (отделение педиатрии, Левенский университет, Бельгия), Юн О (отделение детской нефрологии, Университетская детская больница, Гамбург, Германия), Резан Топалоглу (отделение детской нефрологии, отделение педиатрии, Школа медицины, Университет Хаджеттепе, Анкара, Турция), Жорж Дешенес (АРНР Роберт-Дебре, Париж, Франция), Пьер Коша (Лион, Франция); Ассоциация педиатров-нефрологов Австралии и Новой Зеландии (ANZPNA): Сиа Ким (Сеть детских больниц Сиднея, Сидней, Австралия), Анна Фрэнсис (Детская больница Квинсленда, Брисбен, Австралия), Ник Ларкинс (Детская больница Перта, Перт, Австралия); Японское Общество педиатрической нефрологии (JSPN): Ютака Харита (отделение педиатрии, Токийский университет, Япония), Рiku Хамада (столичный детский медицинский центр Токио, Токио, Япония), Хироси Кайто (детская больница префектуры Хиого Кобе, Кобе, Япония); Американское Общество педиатрической нефрологии (ASPEN): Чиа-Ши Ван (Университет Эмори и детское здравоохранение Атланты, Атланта, США), Рашид Гбадегезин (Медицинский университет Дьюка, Дарем, США), Мишель Рео (кафедра педиатрии медицинского факультета Университета Миннесоты, Миннеаполис, США); Латино-Американская Ассоциация педиатрической нефрологии (ALANEPE): Вера Кох (Instituto da Criança HCFMUSP, Сан-Паулу, Бразилия), Хайме Рестрепо (Fundacion Valle del Lili, Калли, Колумбия), Мелвин Бонилья-Феликс (Университет Пуэрто-Рико – Медицинский колледж, Сан-Хуан, Пуэрто-Рико);

Африканская Ассоциация педиатрической нефрологии (AFRNA): Башир Адмани (Университет Найроби, Найроби, Кения), Пепе Экулу (Университетская больница Киншасы, Киншаса, Демократическая Республика Конго), Миньон МакКаллок (Детская больница Красного Креста, Кейптаун, Южная Африка); Asian Pediatric Nephrology Association: Арвинд Багга (отделение нефрологии, отделение педиатрии, Всендийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия), Шэньцзянь (детская больница Фуданьского университета, Шанхай, Китай), Халид Альхасан (Университет Кинг-Сауда, педиатрическое отделение, Риад, Саудовская Аравия). Авторы также хотели бы поблагодарить представителей пациентов, выступающих в качестве внешних экспертов: Чандана Гуха (научный ассистент, Центр исследования почек, Детская больница в Вестмиде, Сиднейская школа общественного здравоохранения, Сиднейский университет, Австралия); Клеменс Браунер (Организация пациентов для детей с ХБП в Нижней Саксонии, Ганновер, Германия); Венди Кук (Директор и координатор по сбору средств организации пациентов "Траст нефротического синдрома" (NeST), Великобритания). Авторы также хотели бы поблагодарить Штефани Штайнмани (диетолога, Детская больница, Ганноверская медицинская школа, Германия) за то, что она выступила в качестве внешнего эксперта и обсудила данные рекомендации в рабочей группе "Питание детей с почечной недостаточностью в Германии".

Финансирование: Международная ассоциация педиатрической нефрологии (IPNA) выступила с данной инициативой, организовав и профинансировав ее, включая расходы на проезд и проживание членов основной группы. Финансирующая организация не оказала влияния на содержание руководства.

Конфликт интересов: D.H. получил исследовательские гранты от Kyowa Kirin и Amgen, а также гонорары докладчиков и/или консультантов от Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon, and Chiesi. O.B. получила гонорары докладчиков и/или консультантов от Amgen, Chiesi, Novartis и Octapharma. Все это не было связано с темой данных рекомендаций. Остальные авторы не заявляют о наличии каких-либо конфликтов интересов.

Дополнительные материалы

(Electronic supplementary material):

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-020-04519-1#Sec106>

Список литературы

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* (London, England) 392 (10141):61-74. doi:10.1016/s0140-6736(18)30536-1
2. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* (London, England) 362 (9384):629-639. doi:10.1016/s0140-6736(03)14184-0

3. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM (2001) Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 16 (12):1040-1044. doi:10.1007/s004670100021
4. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, van Wijk JA (2011) Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 26 (8):1241-1246. doi:10.1007/s00467-011-1851-8
5. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Sellier-Leclerc AL, Boyer O, de Pontual L, May A, Nathanson S, Orzechowski C, Simon T, Carrat F, Deschenes G (2016) Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 31 (12):2299-2308. doi:10.1007/s00467-016-3509-z
6. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM (2013) Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 28 (3):415-426. doi:10.1007/s00467-012-2310-x
7. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *The Lancet Child & adolescent health* 2 (12):880-890. doi:10.1016/s2352-4642(18)30283-9
8. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Hughes D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Welsh GI, Saleem MA (2017) Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney international* 91 (4):937-947. doi:10.1016/j.kint.2016.10.013
9. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J (2005) Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. *Renal failure* 27 (5):523-530. doi:10.1080/08860220500198623
10. Sampson MG (2017) The Democratization of Genomic Inquiry Empowers Our Understanding of Nephrotic Syndrome. *Transplantation* 101 (12):2814-2815. doi:10.1097/tp.0000000000001897
11. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higuera LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 28 (10):3055-3065. doi:10.1681/asn.2016101121
12. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schunemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL (2017) A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Annals of internal medicine* 166 (2):128-132. doi:10.7326/m16-1565
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology* 64 (4):395-400. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
14. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2019) Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019 (11). doi:10.1002/14651858.CD003594.pub6
15. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, Grenda R, Edefonti A, Harambat J, Shroff R, Tonshoff B, Haffner D (2019) Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. 15 (9):577-589. doi:10.1038/s41581-019-0161-4
16. Classifying recommendations for clinical practice guidelines (2004). *Pediatrics* 114 (3):874-877. doi:10.1542/peds.2004-1260
17. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children (1981). *The Journal of pediatrics* 98 (4):561-564. doi:10.1016/s0022-3476(81)80760-3
18. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 25 (9):1707-1710. doi:10.1007/s00467-010-1544-8
19. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J (2000) Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105 (6):1242-1249. doi:10.1542/peds.105.6.1242
20. de Onis M, Habicht JP (1996) Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American journal of clinical nutrition* 64 (4):650-658. doi:10.1093/ajcn/64.4.650
21. Bjork J, Nyman U (2019) Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. 34 (6):1087-1098. doi:10.1007/s00467-018-4185-y
22. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 24 (10):1689-1697. doi:10.1681/asn.2012121200
23. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F (2016) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 31 (11):1802-1813. doi:10.1172/jci8962610.1093/ndt/gfv355
24. Preston R, Stuart HM, Lennon R (2019) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 34 (2):195-210. doi:10.1007/s00467-017-3838-6

25. Emma F, Salviati L (2017) Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrologie & therapeutique* 13 Suppl 1:S23-s28. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.014
26. Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F (2018) Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Frontiers in pediatrics* 6:200. doi:10.3389/fped.2018.00200
27. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, Bierzynska A, Woodward G, Buxton C, Dennis G, Welsh GI, Williams M, Saleem MA (2017) Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *Journal of medical genetics* 54 (12):795-804. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104811
28. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T (2006) Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 21 (11):3133-3138. doi:10.1093/ndt/gfl347
29. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N (2003) NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (5):412-416. doi:10.1007/s00467-003-1120-6
30. Yu Z, Ding J, Huang J, Yao Y, Xiao H, Zhang J, Liu J, Yang J (2005) Mutations in NPHS2 in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 20 (5):902-908. doi:10.1093/ndt/gfh769
31. Anochie IC, Eke FU, Okpere AN (2012) Familial focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in a Nigerian family and exclusion of mutations in NPHS2, WT1 and APOL1. *West African journal of medicine* 31 (4):273-276
32. Hommos MS, Zeng C, Liu Z, Troost JP, Rosenberg AZ, Palmer M, Kremers WK, Cornell LD, Fervenza FC, Barisoni L, Rule AD (2018) Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. *Kidney international* 93 (5):1175-1182. doi:10.1016/j.kint.2017.09.028
33. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekt L, Pasini A, Ozcakar ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A, Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F (2015) Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 10 (4):592-600. doi:10.2215/cjn.06260614
34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL (2015) 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. *Genetics in medicine* 17 (5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
35. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG (2019) Genetics of Nephrotic Syndrome Presenting in Childhood: Core Curriculum 2019. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. doi:10.1038/gim.2015.3010.1053/j.ajkd.2019.01.033
36. Weber S, Buscher AK, Hagmann H, Liebau MC, Heberle C, Ludwig M, Rath S, Alberer M, Beissert A, Zenker M, Hoyer PF, Konrad M, Klein HG, Hoefele J (2016) Dealing with the incidental finding of secondary variants by the example of SRNS patients undergoing targeted next-generation sequencing. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (1):73-81. doi:10.1007/s00467-015-3167-6
37. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE (2013) Genetic testing in nephrotic syndrome--challenges and opportunities. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 9 (3):179-184. doi:10.1007/s00467-018-3994-310.1038/nneph.2012.286
38. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F (2009) Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England journal of medicine* 361 (17):1639-1650. doi:10.1056/NEJMoa0902066
39. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 19 (1):45-50. doi:10.1007/s00467-003-1314-y
40. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wuhl E, Schaefer F (2018) Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (8):2225-2233. doi:10.1007/s00467-016-3495-110.1681/asn.2018010036
41. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H (2016) Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 67 (5):728-741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.01
42. Ruggerenti P, Cravedi P, Chianca A, Caruso M, Remuzzi G (2017) Achieving remission of proteinuria in childhood CKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 32 (2):321-330. doi:10.1007/s00467-016-3495-1
43. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ (2006) Effect of fosinopril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 21 (7):967-972. doi:10.1007/s00467-006-0096-4
44. Weir MR, Lakkis JL, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E (2018) Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *American journal of kidney diseases: the official*

- journal of the National Kidney Foundation 72 (6):873-884. doi:10.1681/asn.201801003610.1053/j.ajkd.2018.06.010
45. Tullus K (2011) Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. Archives of disease in childhood 96 (9):881-882. doi:10.1136/archdischild-2011-300172
46. Stotter BR, Ferguson MA (2019) Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 34 (9):1521-1532. doi:10.1007/s00467-018-4046-8
47. Polifka JE (2012) Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology 94 (8):576-598. doi:10.1002/bdra.23027
48. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. Journal of the American Society of Nephrology: JASN 7 (1):56-63
49. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE (1988) Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. American journal of diseases of children (1960) 142 (9):985-988. doi:10.1001/archpedi.1988.02150090083029
50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney international 43 (6):1377-1384. doi:10.1038/ki.1993.194
51. Bhaumik SK MA, Barman SK (2002) Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis (abstract). Indian journal of nephrology 12 ((4)):190
52. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Kidney international 80 (8):868-878. doi:10.1038/ki.2011.195
53. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 53 (5):760-769. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.033
54. Valverde S (2010) Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract]. Pediatric Nephrology 25 ((9)):1804
55. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, Mantan M, Agarwal I, Dinda AK, Hari P, Bagga A (2012) Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney international 82 (10):1130-1135. doi:10.1038/ki.2012.238
56. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W (2008) Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 23 (9):1483-1493. doi:10.1007/s00467-008-0794-1
57. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A (2017) Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 92 (1):248-257. doi:10.1007/s00467-017-3634-310.1016/j.kint.2017.01.019
58. Ponticelli C (1993) Cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome. Immunopharmacology and immunotoxicology 15 (4):479-489. doi:10.3109/08923979309035241
59. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N (2007) Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. Kidney international 72 (12):1429-1447. doi:10.1038/sj.ki.5002553
60. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. (1996) Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 10 (5):590-593
61. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children (1974). Lancet (London, England) 2 (7878):423-427
62. Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A (2008) Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 23 (9):1495-1502. doi:10.1007/s00467-008-0860-8
63. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK (1994) Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 8 (1):1-3. doi:10.1007/bf00868243
64. Shah KM, Ohri AJ, Ali US (2017) A Randomized Controlled Trial of Intravenous versus Oral Cyclophosphamide in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome in Children. Indian journal of nephrology 27 (6):430-434. doi:10.4103/ijn.IJN_201_16
65. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN (2003) Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 18 (4):351-356. doi:10.1007/s00467-003-1095-3
66. Gulati S, Kher V (2000) Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. Indian pediatrics 37 (2):141-148
67. Knight SR, Morris PJ (2007) The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. Transplantation 83 (12):1525-1535. doi:10.1097/01.tp.0000268306.41196.2c
68. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedes-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F (2009) Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN 4 (9):1409-1416. doi:10.2215/cjn.01520209

69. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtschenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 23 (11):2013-2020. doi:10.1007/s00467-008-0899-6
70. Uddin GMRM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. (2016) Comparative efficacy of mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatric Nephrology* 31 ((10)):1852-185
71. Gellermann J, Ehrich JH, Quercfeld U (2012) Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 27 (5):1970-1978. doi:10.1093/ndt/gfr572
72. Singh L, Singh G, Sharma A, Sinha A, Bagga A, Dinda AK (2015) A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for pathogenesis of its toxicity. *Human pathology* 46 (1):34-39. doi:10.1016/j.humpath.2014.09.00
73. Niaudet P (1994) Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. The Journal of pediatrics* 125 (6 Pt 1):981-986. doi:10.1016/s0022-3476(05)82020-
74. Ehrich JH, Geerlings C, Zivcinkjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007) Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 22 (8):2183-2193. doi:10.1093/ndt/gfm092
75. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 356 (26):2751-2752. doi:10.1056/NEJMc063706
76. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K (2008) Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 23 (3):481-485. doi:10.1007/s00467-007-0640-
77. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 5 (12):2207-2212. doi:10.2215/cjn.03470410
78. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K (2013) Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 28 (2):257-264. doi:10.1007/s00467-012-2319-1
79. Kamei K, Ishikura K (2016) Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 31 (2):337-338. doi:10.1007/s00467-015-3205-4
80. Fujinaga S, Sakuraya K (2017) Repeated Administrations of Rituximab along with Steroids and Immunosuppressive Agents in Refractory Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. *Indian pediatrics* 54 (1):49-50. doi:10.1007/s13312-017-0996-3
81. Zachwieja J, Silska-Dittmar M (2018) Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. doi:10.1111/1440-1681.13046
82. Sun L, Xu H, Shen Q, Cao Q, Rao J, Liu HM, Fang XY, Zhou LJ (2014) Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai. *World journal of pediatrics: WJP* 10 (1):59-63. doi:10.1007/s12519-014-0453-5
83. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM (2011) Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 26 (5):733-737. doi:10.1007/s00467-011-1778-0
84. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N (2015) Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 136 (1):e132-139. doi:10.1542/peds.2015-0486
85. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingeri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM (2012) Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 23 (6):1117-1124. doi:10.1681/asn.2011080775
86. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K (2019) Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 34 (2):353-357. doi:10.1007/s00467-018-4145-6
87. Kronbichler A, Gauckler P, Lee KH, Shin JI, Malvezzi P, Mayer G (2019) Immunoabsorption in nephrotic syndrome: Where are we now and where are we going from here? *Atherosclerosis Supplements*. doi:10.1016/j.atherosclerosis-sup.2019.08.027
88. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G (2017) Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 32 (1):181-184. doi:10.1007/s00467-016-3498-
89. Wang CS (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 32 (5):835-841. doi: 10.1007/s00467-017-3621-8
90. Basu B (2014) Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 370 (13):1268-1270. doi:10.1056/NEJMc1308488
91. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T (2015) A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron extra* 5 (2):58-66. doi:10.1159/00043733
92. Shah L (2019) LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *International journal of genomics*. doi:10.1155/2019/219783710.1007/s00467-019-04296-6

93. Raina R, Krishnappa V (2019) An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 34 (10):1655-1669. doi:10.1007/s00467-018-4061-9
94. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Maiguel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW, 3rd, Mundel P (2013) Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *The New England journal of medicine* 369 (25):2416-2423. doi:10.1056/NEJMoa1304572
95. Jayaraman VK, Thomas M (2016) Abatacept experience in steroid and rituximab-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *BMJ case reports* 2016. doi:10.1136/bcr-2016-214396
96. Dado D, Parikh S, Ayoub I, Rovin B, Nadasdy T, Hebert L (2018) Abatacept efficacy in steroid-resistant minimal-change disease revealed by the speed of proteinuria reduction after the start of abatacept. *Clinical nephrology* 89 (5):376-380. doi:10.5414/cn10929
97. Mishra OP, Singh AK (2014) Galactose treatment in focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 29 (5):935. doi:10.1007/s00467-013-2731-1
98. Sgambat K, Banks M, Moudgil A (2013) Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 28 (11):2131-2135. doi:10.1007/s00467-013-2539-z
99. Trachtman H, Savin VJ (2014) Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 29 (5):931. doi:10.1007/s00467-013-2700-8
100. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higuaita LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczuk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *BioMed research international* 28 (10):3055-3065. doi:10.1155/2017/175794010.1681/asn.2016101121
101. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bam-borschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S (2016) Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 11 (2):245-253. doi:10.2215/cjn.07370715
102. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M (2010) Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 5 (11):2075-2084. doi:10.2215/cjn.01190210
103. Starr MC, Chang IJ, Finn LS, Sun A, Larson AA, Goebel J, Hanefeld C, Thies J, Van Hove JLK, Hingorani SR, Lam C (2018) COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 33 (7):1257-1261. doi:10.1007/s00467-018-3937-z
104. Eroglu FK, Ozaltin F, Gonc N, Nalcacioglu H, Ozcarar ZB, Yalnizoglu D, Gucer S, Orhan D, Eminoglu FT, Gocmen R, Alikasifoglu A, Topaloglu R, Duzova A (2018) Response to Early Coenzyme Q10 Supplementation Is not Sustained in CoQ10 Deficiency Caused by CoQ2 Mutation. *Pediatr Neurol* 88:71-74. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.008
105. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, Bayazit AK, Elmazi AM, Parmaksiz G, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F (2017) Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. 32 (8):1369-1375. doi:10.1007/s00467-017-3634-3
106. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A (2017) Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *Journal of nephrology* 30 (1):35-44. doi:10.1007/s40620-016-0308-3
107. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M, Miyazono M, Ikeda Y (2017) Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report. *BMC nephrology* 18 (1):221. doi:10.1186/s12882-017-0644-0
108. Suzuki H, Tsukamoto T, Muso E (2017) Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome With Successful Induction of Remission by Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 21 (3):295-296. doi:10.1111/1744-9987.12561
109. Bockenhauer D (2013) Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 28 (8):1153-1156. doi:10.1007/s00467-013-2435-6
110. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 29 (7):1159-1167. doi:10.1007/s00467-013-2567-8
111. Schrier RW, Fassett RG (1998) A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney international* 53 (5):1111-1117. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00864.x
112. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA (1999) Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 10 (2):323-331
113. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone—a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 4 (5):907-913. doi:10.2215/cjn.04390808
114. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone—a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 4 (5):907-913. doi:10.2215/cjn.04390808
115. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Mar-

- kovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Carpenter SL, Kerlin BA, Smoyer WE (2015) AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 10 (12):2110-2118. doi:10.2215/cjn.06620615
116. Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB (2018) Nephrotic Syndrome: Oedema Formation and Its Treatment With Diuretics. *Frontiers in physiology* 9:1868. doi:10.3389/fphys.2018.01868
117. Fallahzadeh MA, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Fallahzadeh MH, Sagheb MM (2017) Acetazolamide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide Versus Furosemide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide for the Treatment of Adults With Nephrotic Edema: A Randomized Trial. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 69 (3):420-427. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.022
118. Lemieux G, Beauchemin M, Gougoux A, Vinay P (1981) Treatment of nephrotic edema with bumetanide. *Canadian Medical Association journal* 125 (10):1111-1112, 1117
119. Garin EH (1987) A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema. *American journal of diseases of children* (1960) 141 (7):769-771. doi:10.1001/arch-pedi.1987.04460070071028
120. Mahdavinia S OH, Hoseini R, Shheikhvatan M (2016) Amiloride vs hydrochlorothiazide therapy in children with nephrotic syndrome: A clinical trial. *International Journal of Children and Adolescents Vol. 2* (No. 3):29-31
121. Prandota J (1983) Pharmacokinetics of furosemide urinary elimination by nephrotic children. *Pediatric research* 17 (2):141-147. doi:10.1203/00006450-198302000-00012
122. Engle MA, Lewy JE, Lewy PR, Metcalf J (1978) The use of furosemide in the treatment of edema in infants and children. *Pediatrics* 62 (5):811-818
123. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E (1999) Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney international* 55 (2):629-634. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x
124. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A (2009) Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 24 (4):775-782. doi:10.1007/s00467-008-1062-0
125. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW (2014) Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *Journal of critical care* 29 (2):253-259. doi:10.1016/j.jcrc.2013.10.004
126. Haws RM, Baum M (1993) Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 91 (6):1142-1146
127. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 7 (3):216-234. doi:10.2450/2009.0094-09
128. Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, Clark G (1996) Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. *BMJ (Clinical research ed)* 312 (7022):36-38. doi:10.1136/bmj.312.7022.36
129. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome: effect of dietary protein. *Nutr Rev* 54(11 Pt 1):337-47. doi: 10.1111/j.1753-4887.1996.tb03800.x.
130. Sethna CB, Ng DK, Jiang S, Saland J, Warady BA, Furth S, Meyers KE (2019) Cardiovascular disease risk among children with focal segmental glomerulosclerosis: a report from the chronic kidney disease in children study. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 34 (8):1403-1412. doi:10.1007/s00467-019-04229-3
131. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *European journal of pediatrics* 174 (7):911-917. doi:10.1007/s00431-014-2479-z
132. Lee JM, Kronbichler A (2019) Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. doi:10.1111/apa.15035
133. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary (2009). *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 53 (3 Suppl 2):S11-104. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.017
134. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, Desloovere A, Nelms C, Oosterveld M, Paggialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Warady B, Walle JV, Shaw V, Shroff R (2019) The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. doi:10.1007/s00467-019-04370-z
135. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H (1997) Infections in infants with congenital nephrosis of the Finnish type. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 11 (2):148-152. doi:10.1007/s004670050246
136. Karim MY (2018) Hypogammaglobulinemia. *BMJ Best Practices* (<https://bestpractice.bmj.com>) Mar 21, 2018
137. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (1984). *Pediatrics* 73 (4):497-501
138. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli A, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M (2017) The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I – Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Italian journal of pediatrics* 43 (1):41. doi:10.1186/s13052-017-0356-x
139. Nuorti JP, Whitney CG (2010) Prevention of pneumococcal disease among infants and children – use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 59 (Rr-11):1-18

140. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 124 (2):747-757. doi:10.1542/peds.2008-1559
141. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y (2012) Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (4):Cd003964. doi:10.1002/14651858.CD003964.pub3
142. Bagga A (2008) Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Indian journal of nephrology* 18 (1):31-39. doi:10.4103/0971-4065.4128
143. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, Noyan A, Kosan C, Kavukcu S, Caliskan S, Gunduz Z, Besbas N, Gur Guven A (2010) Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *European journal of pediatrics* 169 (1):73-76. doi:10.1007/s00431-009-0989-x
144. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 81 (6):849-856
145. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *American journal of diseases of children* 136 (8):732-736. doi:10.1001/archpedi.1982.03970440076023
146. Gulati S, Kher V, Arora P, Gupta S, Kale S (1996) Urinary tract infection in nephrotic syndrome. *The Pediatric infectious disease journal* 15 (3):237-240. doi:10.1097/00006454-199603000-00012
147. McIntyre P, Craig JC (1998) Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *Journal of paediatrics and child health* 34 (4):314-317. doi:10.1046/j.1440-1754.1998.00232.x
148. HHS (2016) HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatricspdf Accessed 2016
149. HHS (2017) HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/adult_oipdf Accessed 2017
150. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella (2012). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 61 (12):212
151. Updated recommendations for use of VariZIG--United States, 2013 (2013). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 62 (28):574-576
152. Administration FaD (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration 2012
153. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 56 (Rr-4):1-40
154. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA (2019) Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program. *PloS one* 14 (7):e0217749. doi:10.1371/journal.pone.0217749
155. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *The Pediatric infectious disease journal* 16 (12):1162-1165. doi:10.1097/00006454-199712000-00012
156. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J (1993) Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 92 (2):219-222
157. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 14 (4):305-308. doi:10.1007/s00467005076
158. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (6):989-997. doi:10.1007/s00467-013-2525-5
159. Andrew M, Brooker LA (1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (1):88-99. doi:10.1007/bf00863459
160. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 15 (1-2):74-78. doi:10.1007/s004679900253
161. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN (2019) Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. 34 (2):261-267. doi:10.1007/s00467-018-4072-6
162. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE (2018) Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature reviews Nephrology* 14 (1):57-70. doi:10.1038/nrneph.2017.155
163. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L (2013) Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (12):Cd005425. doi:10.1002/14651858.CD005425.pub2
164. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN (2011) Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Annals of pediatric cardiology* 4 (1):81-83. doi:10.4103/0974-2069.79633
165. Silva JM, Oliveira EA, Marino VS, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro AL, Simal CJ, Ribeiro MC (2002) Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 17 (3):169-172. doi:10.1007/s00467-001-0793-y
166. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE (2019) Dyslipid-

- emia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany). doi:10.1007/s00467-019-04301-y
167. Coleman JE, Watson AR (1996) Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 10 (2):171-174. doi:10.1007/bf00862065
168. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S (1997) Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *The Journal of pediatrics* 130 (3):470-474. doi:10.1016/s0022-3476(97)70213-0
169. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, Hari S, Thergaonkar R, Lakshmy R, Sinha A, Bagga A (2018) Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 33 (12):2299-2309. doi:10.1007/s00467-018-4036-x
170. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S (2016) Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clinical and experimental nephrology* 20 (3):342-370. doi:10.1007/s10157-015-1216-x
171. Alon U, Chan JC (1984) Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: current status. *Nephron* 36 (1):1-4. doi:10.1159/000183106
172. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P, Nelson RD, Kiessling SG, Brophy PD, Quiroga A, Seifert ME, Straatmann CE, Mahan JD, Ferris ME, Troost JP, Gipson DS (2016) Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 31 (3):465-472. doi:10.1007/s00467-015-3236-x
173. Denburg MR (2016) Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Current opinion in nephrology and hypertension* 25 (4):292-300. doi:10.1097/mnh.0000000000000233
174. Singh DN, Krishnamurthy S, Kamalanathan SK, Harichandrakumar KT, Sivamurukan P (2018) Three-monthly bolus vitamin D supplements (1000 vs 400 IU/day) for prevention of bone loss in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: a randomised clinical trial. *Paediatrics and international child health* 38 (4):251-260. doi:10.1080/20469047.2018.1505589
175. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Ariceta G, Klaus G, Haffner D, Schmitt CP (2017) Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 32 (7):1114-1127. doi:10.1093/ndt/gfx080
176. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T (1994) Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 8 (4):412-415. doi:10.1007/bf00856516
177. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M (2012) Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 27 (6):2171-2175. doi:10.1093/ndt/gfr665
178. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Goyal P, Suresh CP, Batra V, Upadhyay AD (2014) Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clinical and experimental nephrology* 18 (1):113-117. doi:10.1007/s10157-013-0800-1
179. Sharma S, Dabla PK, Kumar M (2015) Evaluation of Thyroid Hormone Status in Children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: A North India Study. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets* 15 (4):321-324
180. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M (2018) Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *Journal of the Endocrine Society* 2 (9):1024-1039. doi:10.1210/js.2017-00471
181. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F (2016) Subclinical hypothyroidism in childhood – current knowledge and open issues. *Nature reviews Endocrinology* 12 (12):734-746. doi:10.1038/nrendo.2016.100
182. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 27 (9):1719-1742. doi:10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b
183. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension* 34 (10):1887-1920. doi:10.1097/hjh.0000000000001039
184. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussein ND, Vervloet MG, Leonard MB (2017) Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney international* 92 (1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006
185. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M (2009) Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 24 (11):2177-2185. doi:10.1007/s00467-009-1264-0
186. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, Jaiswal A, Agarwal V, Bhadauria D, Kaul A, Sharma R, Gupta A (2018) Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study. *Indian journal of nephrology* 28 (1):46-52. doi:10.4103/ijn.IJN_240_16
187. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G (2003) Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 18 (8):772-777. doi:10.1007/s00467-003-1174-5

188. Feltran LS, Varela P, Silva ED, Veronez CL, Franco MC, Filho AP, Camargo MF, Koch Nogueira PC, Pesquero JB (2017) Targeted Next-Generation Sequencing in Brazilian Children With Nephrotic Syndrome Submitted to Renal Transplant. *Transplantation* 101 (12):2905-2912. doi:10.1097/tp.0000000000001846
189. Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, Bierzynska A, Bhagavatula MK, Dudley JA, Inward CD, Coward RJ, Tizard J, Reid C, Antignac C, Boyer O, Saleem MA (2014) Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 25 (6):1342-1348. doi:10.1681/asn.2013080852
190. Kim SJ, Ha J, Jung IM, Ahn MS, Kim M, Lee HS, Cheong HI, Choi Y (2001) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in Korean pediatric patients. *Pediatric transplantation* 5 (2):105-111
191. Francis A, Didsbury M, McCarthy H, Kara T (2018) Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-kidney transplantation in Australian and New Zealand children: A retrospective cohort study. *Pediatric transplantation* 22 (5):e13185. doi:10.1111/ptr.13185
192. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002) Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *The New England journal of medicine* 347 (2):103-109. doi:10.1056/NEJMoa013036
193. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberu J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX (2017) KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 101 (8S Suppl 1):S1-s109. doi:10.1097/tp.0000000000001769
194. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C (2012) Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation* 93 (7):666-673. doi:10.1097/TP.0b013e318247a7b7
195. Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA (2009) Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 24 (5):1626-1630. doi:10.1093/ndt/gfn635
196. Hildebrandt F, Heeringa SF (2009) Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. *Kidney international* 75 (7):669-671. doi:10.1038/ki.2008.693
197. Straner P, Balogh E, Schay G, Arrondel C, Miko A, L'Aune G, Benmerah A, Perczel A, D KM, Antignac C, Mollet G, Tory K (2018) C-terminal oligomerization of podocin mediates interallelic interactions. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease* 1864 (7):2448-2457. doi:10.1016/j.bbdis.2018.04.008
198. Trachtman R, Sran SS, Trachtman H (2015) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 30 (10):1793-1802. doi:10.1007/s00467-015-3062-1
199. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer SM (1986) Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney international Supplement* 19:S44-50
200. Lee SE, Min SI, Kim YS, Ha J, Ha IS, Cheong HI, Kim SJ, Choi Y, Kang HG (2014) Recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: experience of a Korean tertiary center. *Pediatric transplantation* 18 (4):369-376. doi:10.1111/ptr.12257
201. Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ (1983) Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XI, 1981. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association* 19:61-91
202. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, Williams DG, Ogg CS (1989) Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre; analysis of risk factors for recurrence. *Transplantation proceedings* 21 (1 Pt 2):2117-2118
203. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P (2010) Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* 23 (2):208-216. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00977.x
204. Newstead CG (2003) Recurrent disease in renal transplants. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 18 Suppl 6:vi68-74. doi:10.1093/ndt/gfg1068
205. Garrouste C, Canaud G, Buchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, Aniot J, Dudreuilh C, Pereira B, Caillaud S, Philipponnet C, Anglicheau D, Heng AE (2017) Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation* 101 (3):649-656. doi:10.1097/tp.0000000000001160
206. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, Clark WF (2016) The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC nephrology* 17 (1):104. doi:10.1186/s12882-016-0322-7
207. Sener A, Bella AJ, Nguan C, Luke PP, House AA (2009) Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clinical transplantation* 23 (1):96-100. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00908.x
208. Fencel F, Vondrak K, Rosik T, Zieg J, Chadimova M, Hacek J, Dusek J, Seeman T (2016) Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis: early treatment with plasmapheresis and immunoadsorption should be associated with better prognosis. *Minerva pediatrica* 68 (5):348-354
209. Ingulli E, Tejani A (1991) Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children--a single-center experience. *Transplantation* 51 (2):401-405. doi:10.1097/00007890-199102000-00025

210. Staack O, Halleck F, Budde K, Khadzhynov D (2017) Long-Term Outcomes of Kidney Transplant Recipients With Primary Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Transplantation proceedings* 49 (10):2256-2259. doi:10.1016/j.transproceed.2017.10.001
211. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ (2016) Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 11 (11):2041-2046. doi:10.2215/cjn.03060316
212. Tejani A, Stablein DH (1992) Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2 (12 Suppl):S258-263
213. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, Teixeira-Pinto A, Wong G (2017) Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney international* 92 (2):461-469. doi:10.1016/j.kint.2017.03.015
214. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY (2001) Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 37 (2):366-373. doi:10.1053/ajkd.2001.21311
215. Meyer TN, Thaïs F, Stahl RA (2007) Immunosorbition and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* 20 (12):1066-1071. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00562.x
216. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ (2005) Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5 (12):2907-2912. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01112.x
217. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, Aouizerate J, Matignon M, Rostaing L, Lang P, Grimberty P (2012) Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* 25 (5):e62-66. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01462.x
218. Cleper R, Krause I, Bar Nathan N, Mor M, Dagan A, Weissman I, Frishberg Y, Rachamimov R, Mor E, Davidovits M (2016) Focal segmental glomerulosclerosis in pediatric kidney transplantation: 30 years' experience. *Clinical transplantation* 30 (10):1324-1331. doi:10.1111/ctr.12825
219. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM (1994) Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney international* 45 (5):1440-1445. doi:10.1038/ki.1994.188
220. Pelletier JH, Kumar KR, Engen R, Bensimhon A, Varner JD, Rheault MN, Srivastava T, Straatmann C, Silva C, Davis TK, Wenderfer SE, Gibson K, Selewski D, Barcia J, Weng P, Licht C, Jawa N, Kallash M, Foreman JW, Wigfall DR, Chua AN, Chambers E, Hornik CP, Brewer ED, Nagaraj SK, Greenbaum LA, Gbadegesin RA (2018) Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 33 (10):1773-1780. doi:10.1007/s00467-018-3994-3
221. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimberty P (2006) Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 21 (4):1053-1059. doi:10.1093/ndt/gfk005
222. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG (2006) Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6 (7):1660-1665. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01361.x
223. Araya CE, Dharnidharka VR (2011) The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *Journal of transplantation* 2011:374213. doi:10.1155/2011/374213

Дата получения статьи: 17.07.2020

Дата принятия к печати: 18.07.2020

Submitted: 17.07.2020

Accepted: 18.07.2020

Иммуносупрессивная терапия при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей

Обзор литературы

**А.Г. Агаронян, Т.В. Вашурина, О.В. Комаров, О.А. Зробок, П.В. Ананьин,
А.Г. Тимофеева, А.П. Фисенко, А.Н. Цыгин**

**ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России,
119296, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр.1., Россия**

Immunosuppressive therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome

Review

**A.G. Agaronyan, T.V. Vashurina, O.V. Komarova, O.A. Zrobok, P.V. Anan'in,
A.G. Timofeeva, A.P. Fisenko, A.N. Tsygin**

**National Medical Research Center of Children's health,
2 Lomonosovsky av., building 1, Moscow, 119296, Russian Federation**

Ключевые слова: стероидзависимый нефротический синдром, глюкокортикостероиды, иммуносупрессивная терапия, микофенолата мофетил, циклоспорин А, левомизол, циклофосфамид, ритуксимаб

Резюме

Нефротический синдром является серьезным заболеванием почек, приводящим к жизнеугрожающим осложнениям и часто требующим повторных госпитализаций и длительного лечения. Терапия нефротического синдрома в дебюте направлена на индукцию ремиссии и включает прием преднизолона. Большинство пациентов чувствительны к начальной стероидной терапии, однако более половины имеют в последующем рецидивы, приобретая часто-рецидивирующий или стероид-зависимый характер болезни, что требует назначения кортикостероид-сберегающих агентов. Несмотря на многочисленные исследования эффективности иммуносупрессивных препаратов, до настоящего времени отсутствует консенсус по оптимальной стратегии выбора первой линии. Потенциальный риск канцерогенности и инфертильности привели к значительному сокращению показаний к применению алкилирующих агентов. Из-за недостаточной эффективности и малой доступности крайне редко используется неспецифический иммуностимулятор левамизол. Ингибиторы кальцинейрина показали хорошую эффективность в виде поддержания стойкой ремиссии болезни у большинства больных. Вместе с тем, актуальными проблемами стали формирование циклоспориновой зависимости, развитие нефротоксичности, присоединение артериальной гипертензии и формирование косметических побочных эффектов. В последние годы все чаще применяется микофенолата мофетил, эффективность которого продемонстрирована во многих многоцентровых исследованиях. Как правило, препарат назначается при доказанном недостаточном эффекте или токсичности циклоспорина А, тогда как его роль как иммуносупрессивного препарата первой линии недостаточно

*Адрес для переписки: А.Г. Агаронян
e-mail: hagaronyan@gmail.co*

*Corresponding author: A.G. Agaronyan
e-mail: hagaronyan@gmail.co*

*А.Г. Агаронян <https://orcid.org/0000-0002-6548-5737>
А.Н. Цыгин <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>
Т.В. Вашурина <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>
О.А. Зробок <https://orcid.org/0000-0001-5-1-0956>
П.В. Ананьин <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>
О.В. Комарова <https://orcid.org/0000-0001-7609-0936>*

изучена. Отсутствие стероид-сберегающего действия перечисленных препаратов и критическая степень хронической стероидной интоксикации диктует необходимость использования курса биологической терапии ритуксимабом после тщательного исключения противопоказаний.

Внедрение глюкокортикоидной терапии в свое время сыграло колоссальную роль в повышении выживаемости детей с нефротическим синдромом. После того, как достижение ремиссии у большинства больных перестало быть проблемой, новым вызовом явилось формирование стероидной зависимости, необходимость повторных курсов и/или длительной поддерживающей терапии преднизолоном. Для преодоления этой зависимости на протяжении полувека применяются и изучаются различные иммуносупрессивные препараты, которым посвящен данный обзор.

Abstract

Nephrotic syndrome is a serious kidney disease that leads to life-threatening complications and requires repetitive hospitalization and long-term therapy. Therapy for nephrotic syndrome in its onset is aimed at inducing remission and includes taking prednisone. While most children are steroid responsive, approximately half of patients have subsequent relapses and become frequently relapsing or steroid-dependent, which requires using of corticosteroid-sparing agents.

Despite a huge number of studies accessing the effectiveness of immunosuppressive therapy, there is still no consensus for first-line therapy. The potential risk of carcinogenicity and infertility led to reduced use of alkylating agents. Due to insufficient effectiveness and low availability, the non-specific immunostimulator levamisole is rarely used. Calcineurin inhibitors have been demonstrated good effectiveness in maintaining stable remission. However, the formations of cyclosporine dependence, nephrotoxicity, arterial hypertension, and cosmetic side effects have become an essential problem. In recent years, mycophenolate mofetil has been increasingly used. The results of multicenter studies demonstrate maintenance of remission in most of the patients, in the absence of significant serious complications. As a rule, mycophenolate mofetil is prescribed if there is a proven insufficient effect or toxicity of cyclosporine, while its role as a first-line immunosuppressive drug has not been sufficiently studied. The lack of steroid-sparing action of these drugs and the critical degree of chronic steroid intoxication dictates the need to use a course of biological therapy with rituximab after careful exclusion of contraindications.

The introduction of glucocorticoid therapy played a huge role in increasing the survival rate of children with nephrotic syndrome. After achieving remission in most patients ceased to be a problem, a new challenge was the formation of steroid dependence, the need for repeated courses and/or long-term maintenance therapy with prednisone. To overcome this dependence, various immunosuppressive drugs have been used and studied for half a century, which is the subject of this review.

Key words: *steroid-dependent nephrotic syndrome, glucocorticosteroids, immunosuppressive therapy, mycophenolate mofetil, cyclosporine A, levamisole, cyclophosphamide, rituximab*

Нефротический синдром (НС) – клинко-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся протеннурией более 3,5 г/1,73 м² (более 50 мг/кг/24 ч, 40 мг/м²/час или соотношение белка к креатинину более 200 мг/ммоль), гипоальбуминемией менее 25 г/л и отеками [1, 2, 3].

Эпидемиология

По данным эпидемиологических исследований, проведенных с 1946 по 2014 г., общий показатель ежегодной заболеваемости нефротическим синдромом в детской популяции в мире составляет 4,7 (1,15-16,9) на 100 000 детского населения [4-8]. Данных о заболеваемости и распространенности нефротического синдрома у детей в Российской Федерации нет, ввиду отсутствия национального регистра больных. В 2009 г. в г. Воронеже впервые был создан региональный регистр больных с нефротическим синдромом. Согласно проведенному статистическому анализу за период с 1992-2006 гг.,

заболеваемость НС составила 2,5/100 000 детского населения [9].

Патофизиология

Внедрение методов молекулярной генетики позволило подтвердить наследственный характер болезни в большинстве случаев при развитии НС в возрасте до 1 года [10-12]. При дебюте болезни в возрасте старше 1 года общепринято выделение первичного (идиопатического) и вторичного НС.

Точные механизмы, лежащие в основе развития идиопатического НС при наиболее распространенных морфологических вариантах, остаются неизвестными. Многочисленные исследования по изучению патогенеза идиопатического НС ведутся с 70-х гг.

Еще в работе Shalhoub в 1970-х гг. подчеркивалась роль дисфункции Т-клеточного иммунитета, вследствие которой Т-хелперы продуцируют циркулирующие факторы проницаемости [13]. Гипотеза

была основана на отсутствии иммунных комплексов в клубочках, случаях ассоциации нефротического синдрома с болезнью Ходжкин, а также развитие спонтанной ремиссии у больных, инфицированных корью, при которой развивается абсолютная лимфопения. В последующем было продемонстрировано появление протеинурии у лабораторных мышей после внутривенного введения им сывороток крови больных НС [14]. Аналогичный эффект вызывает супернатант культуры лимфоцитов, взятых у больных с активной стадией НС [16]. Основываясь на гипотезе Shalhoub, ученые на протяжении десятилетий пытаются идентифицировать циркулирующие факторы, повышающие проницаемость клубочков для сывороточных белков. Среди различных предполагаемых факторов наиболее вероятными считаются цитокины [17, 18]. В многочисленных экспериментальных и клинических работах у пациентов с рецидивами НС установлено повышение уровня таких цитокинов как интерлейкин – 1 (ИЛ-1), ИЛ-2, интерферон- γ , ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-18, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [19-23].

Активно изучается роль В-лимфоцитов в патогенезе идиопатического нефротического синдрома. Долгое время отрицалось их участие в развитии болезни, но эффект ритуксимаба, представляющего собой моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитам, позволил пересмотреть данную концепцию [24, 25]. Предполагается, что аномальное взаимодействие между В и Т-лимфоцитами ведет к патологической активации последних за счет специфического белка, продуцируемого В-лимфоцитами [25, 26].

Морфологической основой идиопатического нефротического синдрома (ИНС) является болезнь минимальных изменений (БМИ) или фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Согласно данным литературы, на долю БМИ приходится 76-93% случаев ИНС, в то время как ФСГС занимает от 10 до 18% в структуре ИНС у детей [27-29].

Терапевтические подходы

1. Терапия в дебюте болезни

Основу лечения идиопатического нефротического синдрома в дебюте в соответствии с практическими рекомендациями KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) по улучшению глобальных исходов болезни почек составляют глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе 60 мг/м²/сутки или 2 мг/кг/сутки в течение 6 недель. По достижении ремиссии, следом за этим проводят терапию в альтернирующем режиме, т.е. через день в дозе 40 мг/м² или 1,5 мг/кг/сут еще 6 недель [1].

Механизм действия ГКС основан на подавлении транскрипции матричной РНК, ответственной за синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1, 2, 6, что в свою очередь предотвращает активацию Т-лимфоцитов [29, 30]. Вместе с тем ГКС обладают подоцитопротективным действием за счет стабилизации актиновых нитей.

Согласно классификации, предложенной ISKDC (International Study of Kidney Disease of Children), в зависимости от ответа на терапию преднизолоном НС следует подразделять на стероид-чувствительный (редко/часто рецидивирующий – РРНС, ЧРНС; стероид-зависимый – СЗНС) и стероид-резистентный (СРНС). В 80% случаев пациенты чувствительны к начальной стероидной терапии. Среди них 75% имеют в последующем рецидивы, при этом у 50% болезнь приобретает часто рецидивирующий или стероид-зависимый характер [29]. Диагноз СЗНС устанавливается при развитии рецидивов НС при снижении дозы преднизолона или не позднее, чем через 2 недели после отмены, СРНС – при отсутствии ремиссии в течение 8 недель терапии [32, 33].

Для поддержания ремиссии при ЧРНС и СЗНС при отсутствии признаков стероидной токсичности возможен приём минимальной дозы преднизолона, удерживающей ремиссию НС. В исследовании Yadav было показано, что ежедневное применение низких доз стероидов (0,2-0,3 мг/кг/сут) оказалось эффективнее высоких доз в альтернирующем режиме (0,5-0,7 мг/кг/через день). Наблюдалось достоверно меньшее количество рецидивов (0,55 и 1,94 рецидива/человека в год), а также более высокие показатели стойкой ремиссии в течение 1 года (у 60% и 31,6% детей) [34].

Тем не менее, длительное применение ГКС при СЗНС и ЧРНС сопряжено с риском развития серьезных побочных эффектов, связанных как с течением болезни, так и с длительным приемом ГКС. Результаты многочисленных исследований описывают развитие таких осложнений как задержка роста, артериальная гипертензия, деминерализация костной ткани, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, катаракта, инфекционные осложнения, психические расстройства, гипертрихоз, ожирение, стрии, угревая сыпь [35-38]. Это в свою очередь диктует необходимость применения кортикостероид-сберегающих агентов для поддержания ремиссии после отмены ГКС. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствует консенсус по стратегии выбора терапии первой линии у детей со СЗНС.

2. Алкилирующие агенты

С 60-х гг. прошлого века у пациентов с ЧРНС и СЗНС активно стали применять алкилирующие агенты, такие как хлорамбуцил и циклофосфамид (ЦФ).

Согласно KDIGO, рекомендуемая доза ЦФ составляет 2 мг/кг/сут в течение 8-12 недель (максимальная кумулятивная доза 168 мг/кг), хлорамбуцила — 0,1-0,2 мг/кг/сут в течение 8 недель (максимальная кумулятивная доза 11,2 мг/кг) [1].

Их иммуносупрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации преимущественно В-лимфоцитов, что нередко приводит к тяжелым бактериальным инфекциям [39].

Эффективность ЦФ была продемонстрирована в одном из первых рандомизированных исследований, выполненном Chiu [40]. Рецидивы НС сохранялись у 16,7% детей, принимавших ЦФ и у 90,9% пациентов, получавших монотерапию преднизолоном при длительности наблюдения 25 месяцев. Отличные данные были представлены международным исследованием заболеваний почек (ISKDC). Высокая частота рецидивов сохранялась как в группе детей, получавших циклофосфамид (48%), так и преднизолон (88%) при длительности наблюдения 22 месяца [41]. В то же время французскими учеными было показано отсутствие рецидивов у 52%, 48% и 38% пациентов через 1 год, 2 года и 3 года от начала терапии ЦФ [42]. Схожие данные описаны Azib у детей с диагнозом СЗНС, получавших ЦФ. Стойкая ремиссия НС наблюдалась у 57% в течение 1 года, у 42% — 2 лет и у 31% — 5 лет терапии [43]. A Cammas et al. при наблюдении пациентов с диагнозом СЗНС и ЧРНС, показали отсутствие рецидивов у 27% и 13% через 2 года и 5 лет от начала терапии [44]. Согласно мета-анализу, проведенному в 2013 г., ремиссия НС у детей с ЧРНС сохранялась у 72% через 2 года и у 36% через 5 лет от начала терапии ЦФ, в то время как у детей со СЗНС — у 40% и 24%, соответственно [45].

Результаты большинства проведенных исследований в настоящий момент демонстрируют меньшую эффективность данной группы препаратов у детей со стероид-зависимым течением болезни по сравнению с часто рецидивирующим. По данным кохрейновского мета-анализа, статистически достоверная разница между ЦФ и хлорамбуцилом в отношении ЧР отсутствует [46].

С началом использования этой группы препаратов были опубликованы данные о тяжелых вирусных и бактериальных осложнениях [47-49]. Они обладают цитокотическим действием, оказывают общее токсическое действие на гемопоэз. Известно, что длительное применение сопряжено с риском развития лимфо- и миелопролиферативных заболеваний [46, 50]. Опубликованы данные о гонадотоксичности при превышении максимально допустимой кумулятивной дозы [46, 51]. Высокий риск развития тяжелых осложнений, а также меньшая эффективность у пациентов со СЗНС по сравнению с часто рецидивирующим течением НС, ограничивают в настоящее время применение этой группы препаратов [51].

3. Ингибиторы кальцинейрина

Следующим шагом в терапии СЗНС у пациентов стало применение ингибиторов кальцинейрина (ИК) — циклоsporина А (ЦсА) и такролимуса.

Доза препаратов корригируется с учетом концентрации в крови и составляет от 2,5 до 6 мг/кг/сут для ЦсА для поддержания целевого значения препарата в крови через 12 часов после ночного приема 80-120 нг/мл и через 2 часа после утреннего приема — 700-1200 нг/мл и 0,1 мг/кг/сутки для такролимуса с целевым значением в крови 6-10 нг/мл [52]. В исследовании Ishikura показано, что следует опираться на целевое значение концентрации препарата в крови, а не на фиксированную дозу [53]. Так, поддержание стойкой ремиссии НС возможно при значении C_0 в течение первых 6 месяцев терапии — 80-100 нг/мл и от 7-24 месяцев — 60-80 нг/мл при средней дозе 5,4 мг/кг/сут. Однако в работе Iijima показано, что высокая концентрация ЦсА в крови (целевое значение C_2 от 600 до 700 нг/мл для первых 6 месяцев терапии и от 450 до 550 нг/мл в течение следующих 18 месяцев) по сравнению с низкой (C_2 от 450 до 550 нг/мл в течение первых 6 месяцев и от 300 до 400 нг/мл в течение последующих 18 месяцев) не влияет на частоту рецидивов НС [54].

Механизм действия препаратов данной группы основан на блокировании кальцинейрина. Кальцинейрин является кальций-зависимой серин/треонинфосфатазой, которая экспрессируется в различных тканях. Посредством дефосфорилирования транскрипционного фактора и ядерного фактора активированной Т-клетки (NFAT), кальцинейрин активирует последний и приводит к транслокации NFAT в ядро, где он регулирует экспрессию генов Т-клеточного иммунного ответа. В частности, приводит к выработке цитокинов, таких как IL-2 и IL-4 [55]. Механизм действия ингибиторов кальцинейрина основан на подавлении NFAT-сигнала в Т-лимфоцитах и ингибировании фосфатазной активности кальцинейрина.

К настоящему моменту проведен ряд рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность ЦсА с другими иммуносупрессивными препаратами.

Полученные данные демонстрируют большую эффективность ЦсА по сравнению с алкилирующими агентами при СЗНС. В наблюдении Khemani ремиссия НС вне ГКС сохранялась у 78,5% детей, получавших ЦсА по сравнению с 34,2% — циклофосфамид за весь период наблюдения [56].

Результаты трех рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность ММФ и ЦсА так же показали преобладание эффективности последнего в отношении максимальной длительности ремиссии и ЧР. Однако частота развития побочных эффектов преобладала в условиях приема ЦсА [57,

58, 59]. В наблюдении Dorresteijn у 7/12 пациентов (58,3%), получавших ММФ и у 11/12 (91,6%), принимавших ЦсА, ремиссия болезни после отмены ГКС сохранялась в течение 12 месяцев наблюдения. При этом суммарная ЧР составила $0,83 \pm 1,27$ и $0,08 \pm 0,29$ соответственно [57]. А в исследовании Gellermann ЦсА показал хороший клинический эффект на 1 г терапии, в то время как ММФ – на 2, после проведенного курса ЦсА [58]. ЧР в течение 1 г терапии было больше на фоне приема ММФ чем ЦсА ($1,10$ и $0,24$ соответственно), в то время как на 2 г терапии показатель был значительно меньше в условиях приема ММФ ($0,2$ и $0,4$ соответственно). Суммарно в обеих группах рецидивы отсутствовали у 50 пациентов (85%) на фоне приема ЦсА и у 38 пациентов (64%) на фоне терапии ММФ. Расчётная скорость клубочковой фильтрации по цистатину, уровень гемоглобина выше на фоне приема ММФ чем ЦсА. В наблюдении Rahman значимое снижение ЧР так же было достигнуто при приеме ЦсА (с $3,94 \pm 1,57$ до $0,72 \pm 1,30$, ММФ – с $4,21 \pm 0,67$ до $1,50 \pm 1,44$ эпизода/год) [59].

Противоположные этим данным результаты получены в других контролируемых наблюдениях [60–62].

В крупном рандомизированном исследовании со сравнением такролимуса с ММФ, проведенном Wang, отмечена схожая эффективность обоих препаратов [60]. К 12 месяцу приема ММФ рецидивы отсутствовали у 54,2% больных, в группе такролимуса – у 64,5%. Суммарная частота рецидивов в первой группе была снижена с 2,56 до 0,67 эпизодов/год к 12 месяцу, во 2 группе – с 2,39 до 0,42, соответственно. Потребность в ежедневном приеме ГКС для поддержания ремиссии в группе ММФ снизилась с $0,61 \pm 0,06$ до $0,16 \pm 0,02$ мг/кг/сут, такролимуса – с $0,66 \pm 0,05$ до $0,17 \pm 0,03$ мг/кг/сут. В 2015 г. Lim опубликовал результаты сравнительной оценки эффективности ЦсА, ММФ и лемамизола [61]. В течение первых 6 месяцев терапии рецидивы наблюдались у 13,3% детей, получавших ЦсА, у 50% – левамизол и у 9,1% – ММФ. Количество рецидивов/год в течение 6 месяцев терапии левамизолом уменьшилось с 2,6 до 0,6 эпизодов в год, ММФ – с 3 до 0,24, ЦсА – с 2,8 до 0,5. Однако статистической разницы между группами получено не было. Наблюдение в течение года выявило ремиссию вне ГКС у 63,6% (7 из 11) пациентов, принимающих ММФ, у 58,3% (7 из 12) на терапии ЦсА и у 41,7% (5 из 12) в условиях приема левамизола. В наблюдении Fujinaga, ЧР оказалась ниже в условиях приема ММФ чем ЦсА ($0,7$ и 1 эпизод/год соответственно), при этом у 85% детей после перехода с ЦсА на ММФ сохранялась стойкая ремиссия НС вне ГКС в течение 12 месяцев [62].

Интерес представляет сравнение такролимуса и ЦсА. В одном из первых рандомизированных контролируемых наблюдений, Wang продемонстри-

ровал схожую эффективность ЦсА и такролимуса в отношении поддержания длительной ремиссии и снижения ЧР [63]. В исследовании, проведенном Kim, показано, что в условиях терапии такролимусом стойкая ремиссия НС сохранялась у 78% детей, а на фоне приема ЦсА – у 57,14% [64]. А в наблюдении Sinha значимого отличия в отношении ЧР и изменения СКФ между ЦсА и такролимусом получено не было. Более того, переход с ЦсА на такролимус не улучшал результат терапии [65].

Вопрос относительно длительности терапии до сих пор остается спорным. В исследовании Ishikura показано, что после отмены терапии ЦсА, лишь у 15,3% пациентов отсутствуют рецидивы НС, что подчеркивает необходимость длительного приема препарата [66]. Аналогичные данные представлены в кохрейновском мета-анализе, стойкая ремиссия вне ГКС-терапии поддерживается в период проводимой терапии ЦсА, в то время как после отмены наблюдается возобновление рецидивов НС [45].

Вместе с этим, с увеличением продолжительности приема ЦсА, возрастает риск развития нефротоксичности. Так, Fujinaga после повторного проведения нефробиопсии выявил признаки ЦсА-индуцированной нефротоксичности у 42% детей, получавших терапию >24 месяцев. [62]. Близкие результаты были показаны итальянскими учеными. Признаки нефротоксичности были установлены у 31% детей с диагнозом СЗНС, получавших ЦсА в среднем $4,7 \pm 2$ года [67]. В наблюдении Hamasaki признаки нефротоксичности определялись у 36 % пациентов [68]. Вместе с тем отличные данные представлены Jayaweera, лишь у 4% пациентов были выявлены тубулоинтерстициальные изменения [69]. Во избежание развития нефротоксичности, большинство авторов рекомендуют не превышать курс терапии более 3 лет [59, 65, 66, 68].

Терапия ингибиторами кальцинейрина, как было показано в многочисленных исследованиях, позволяет поддержать стойкую ремиссию НС вне ГКС. Вместе с тем, актуальными проблемами стали формирование циклоспориновой зависимости, развитие нефротоксичности, присоединение артериальной гипертензии и формирование косметических побочных эффектов (гипертрихоз, гиперплазия десен), ограничивающих длительность терапии более 3 лет [46, 70–73].

4. Микофенолата мофетил

Учитывая риск развития серьезных осложнений на фоне приема ЦсА, с 2000 гг. активно ведутся исследования, направленные на оценку эффективности микофенолата мофетила (ММФ) в качестве стероид-сберегающего агента.

Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 1200 мг/м² [1]. ММФ является эфиром мико-

феноловой кислоты, оказывает мощное селективное цитостатическое действие на лимфоциты. Механизм действия основан на подавлении синтеза пуриновых нуклеотидов путем ингибирования фермента инозин 5-монофосфатдегидрогеназы. Данный фермент в норме превращает инозинмонофосфат в ксантиновый монофосфат – метаболит, способствующий образованию гуанозинтрифосфата (ГТФ). ГТФ участвует в синтезе рибонуклеиновой кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белка. В результате вышеописанного каскада реакций микрофенолата мофетил снижает *de novo* продукцию гуанозинового нуклеотида, препятствуя синтезу ДНК, РНК и белка, необходимых для образования иммунных клеток [74, 75].

В одном из первых пилотных исследований, проведенных в 2004 г. Gellerman и коллегами у детей с ЧРНС, с признаками нефротоксичности на нефробииопсии, после смены терапии с ЦсА на ММФ, у 5 детей из 6 отсутствовали рецидивы НС за период наблюдения 25,4 [15,3; 39] месяцев [76]. В наблюдении Ulinski после перехода с ЦсА на ММФ все дети ($n=7$) с установленным диагнозом СЗНС оставались в стойкой ремиссии НС без рецидивов при длительности наблюдения 261 [85; 650] дней, а потребность в ГКС была снижена с 0,85 [0,26-2,94] до 0,29 [0-1,1] мг/кг/сут. При этом после отмены ЦсА отмечалось улучшение скорости клубочковой фильтрации с 76,9±4,8 до 119,9±5,9 мл/мин и купирование нежелательных косметических проявлений (гипертрихоз, гиперплазия десен) [77]. В другой работе Novak показал хороший терапевтический эффект у 16 пациентов из 21 (76%), получавших ММФ [78]. Общая частота рецидивов снизилась с 0,80±0,41 до 0,47±0,43 эпизодов при длительности терапии 1,0±0,5 г. У 12 пациентов наблюдалось снижение ЧР более чем на 50 %, у 4 – менее чем на 50 %, у 1 – частота рецидивов осталась неизменной, еще у 4 отмечалось увеличение количества рецидивов.

В исследовании, проведенном Hogg et al. в 2006 году, 24 (75%) из 32 пациентов оставались в ремиссии на протяжении 6 месяцев терапии ММФ [79]. Ввиду стойкой ремиссии НС, указанным 24 пациентам проводилась отмена терапии ММФ. Среди них в течение первых 6 месяцев после отмены ММФ ремиссия НС сохранялась у 12 пациентов (1 группа), у остальных 12 (2 группа) отмечались рецидивы. При более длительном наблюдении в 1 группе у 8 пациентов стойкая ремиссия сохранялась в течение 18-30 месяцев после отмены ММФ, у 4 рецидивы возобновились. Вместе с тем частота рецидивов снизилась с 6±3 до 0,47±0,76 эпизодов в год. Суммарно у 16 детей отмечались рецидивы НС, ввиду этого у 11 терапия ММФ была вновь возобновлена.

В 2006 г. Fujinaga et al. описал результат терапии ММФ у 12 пациентов с циклоспориновой зависимостью [71]. На фоне приема ММФ дозу ЦсА удалось снизить с 3,5±1,3 до 1,5±2,4 мг/кг/сутки,

а в последующем у 9 пациентов (75%) из 12 полностью отменить, а ГКС по ежедневному приему снизить с 0,29±0,16 до 0,21±0,11 мг/кг/сут. Еще у 2 ГКС удалось полностью отменить при продолжающемся приеме ЦсА и у 1 одного ребенка терапия оказалась неэффективной, сохранялась зависимость как от ЦсА, так и от ГКС. При длительности приема ММФ 11 (6-42) месяцев частота рецидивов у пациентов была снижена с 2,7±1,6 до 0,6±0,9 эпизодов/год.

В исследовании Afzal и коллег подчеркивается эффективность терапии ММФ у 68,9% пациентов. У 11,9% ГКС были полностью отменены в течение первых 12 месяцев терапии, у 38% дозы ГКС были снижены на 50%, а у 19% детей – от 40 до 50%. ЧР снизилась с 3 до 0,9 эпизодов в течение первых 6 месяцев и до 0,7 в течение первого года терапии [80].

Иные данные представлены французскими учеными [81]. Стойкая ремиссия НС в течение первых 6 месяцев от начала терапии наблюдалась у 19 пациентов (82,4%), при этом поддерживающая доза преднизолона была снижена с 25 (20-44) до 9 (7,5-11,2) мг/м²/через день, а кумулятивная стероидная нагрузка – с 459 (382-689) до 264 (196-306) мг/м²/мес. У 4 пациентов (17,6%) рецидивы развились через 2,5; 5,5; 5,75 и 6 месяцев от начала терапии, однако минимальная поддерживающая ремиссию доза ГКС у этой группы больных снизилась в 3 раза – с 33 (28-41) до 13 (9-21) мг/м²/через день. К 12 месяцу терапии стойкая ремиссия сохранялась у 17 пациентов (74%) из 23. В работе индийских коллег у пациентов с диагнозом СЗНС, принимавших ММФ, положительный эффект наблюдался в 70% случаев [82]. В течение первого года терапии у 43% (20 пациентов) ГКС были отменены, а у 26% (12 пациентов) потребность в ежедневном приеме ГКС снизилась более чем в 3 раза – с 0,96±0,29 до 0,26±0,05 мг/кг/через день. У 30% больных (14 пациентов) стероид-сберегающего эффекта достигнуто не было ввиду сохранения потребности в высоких дозах гормонов (с 1,16±0,3 до 1,05±0,35 мг/кг/через день).

В ретроспективном исследовании Jellouli и соавторов, проанализирован результат лечения ММФ у 30 детей с диагнозом СЗНС [83]. Наблюдение в течение 24 месяцев показало отсутствие рецидивов у 50% больных, у 23 % наблюдалось значительное снижение частоты рецидивов. Суммарная ЧР снизилась с 1,75 до 0,45 эпизодов в год, а потребность в ГКС с 0,74 до 0,2 мг/кг/сут.

Hettiarachchi и коллеги за период наблюдения 12 месяцев в условиях приема ММФ выявили снижение частоты рецидивов с 3,54 до 1,83/год, минимальной поддерживающей дозы стероидов с 1,19 [0,42; 1,96] до 0,42 [0,12; 0,6] мг/кг/сут. Из побочных эффектов были отмечены такие как инфекции дыхательных путей, боли в животе, головокружение, диарея, артериальная гипертензия [84].

В работе группы нефрологов из Индии в условиях приема ММФ так же было продемонстрировано снижение количества рецидивов с $3,43 \pm 1,26$ до $1,62 \pm 1,14$ эпизодов в год ($p=0,001$) и кумулятивной стероидной нагрузки с $190,9 \pm 47,81$ до $119,09 \pm 60,09$ мг/кг/год [85].

В другом крупном исследовании французские ученые показали эффективность терапии у 74 детей из 96 (77%), получавших ММФ [86]. Стероидная нагрузка у них была снижена с 521 (317-863) до 313 (244-402) мг/м²/месяц в течение 1 года, а частота рецидивов в год уменьшена с 3 до 0,86. У 48 детей (50%) ГКС удалось отменить через 18,1 (7,8-30) месяцев от начала лечения, а у 26 детей (27%) потребность в гормонах была снижена на 60%.

В недавней работе японских ученых представлены результаты длительного наблюдения за больными с диагнозом СЗНС, дебютировавшим в детском возрасте [87]. Терапией первой линии у всех пациентов, включенных в исследование был ЦсА, второй линией – ММФ. До назначения ММФ 19 пациентам проводилась терапия ЦФ. После смены терапии с ЦсА на ММФ только у 4 пациентов не было рецидивов НС в течение медианы периода наблюдения 9,6 [4,6; 13,7] лет. А на последнем визите (средний возраст 22,3 года) у 15 пациентов отмечалась стойкая ремиссия в отсутствии терапии, в то время как 22 продолжили иммуносупрессивную терапию, еще у 7 отмечалась ремиссия в течение 2 лет в отсутствии терапии. А однофакторный анализ показал, что риск активности заболевания во взрослом периоде выше при раннем возрасте дебюта болезни и раннем начале иммуносупрессивной терапии ЦсА или ММФ.

Проанализированные данные проведенных ранее исследований не выявили серьезных осложнений в условиях приема ММФ. В основном нежелательные побочные эффекты имели транзиторный характер. Регистрировались желудочно-кишечные нарушения в виде анорексии, боли в животе, тошноты, диареи, запоров [57, 78, 79, 82, 84], транзиторное повышение печеночных ферментов [82, 88], респираторные вирусные инфекции [80, 84], гематологические изменения в виде транзиторной лейкопении, лимфопении, анемии [82, 88], кожные проявления в виде сыпи, экземы [57], рецидивы герпес-вирусной инфекции [78, 79]. У небольшого количества пациентов сообщается о развитии артралгии, тремора, кашля, диспноэ, тахикардии, алопеции [84]. У одного пациента описано развитие гепатита А, еще у одного – контактного моллюска [80], кандидозного стоматита [78]. У одного ребенка было описано развитие острого почечного повреждения [60].

5. Левамизол

Рекомендации KDIGO включают в себя так же применение левамизола у детей со СЗНС – иммуномодулирующего препарата, относящегося к анти-

гельминтным средствам группы имидазолов [1]. Рекомендуемая доза составляет 2-2,5 мг/кг через день в течение 12-24 месяцев под контролем лейкоцитов периферической крови [89].

В исследовании Szeto показано повышение экспрессии генов ИЛ-18 левамизолом, что ведет к изменению баланса Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 1 типа [90].

В терапии НС левамизол начал применяться с 80хх гг. [91]. В первом крупном контролируемом исследовании, выполненном британской ассоциацией детских нефрологов, было показано значительное снижение ЧР в условиях приема препарата [92]. В последующем ряд работ продемонстрировали эффективность левамизола по сравнению с плацебо в отношении поддержания ремиссии до 1 рецидива [93, 94]. При этом в исследовании Kemper установлено, что пациенты с ЧРНС по сравнению со СЗНС лучше отвечают на терапию левамизолом [95].

Данные наблюдений свидетельствуют, что ЧР в период проводимой терапии снижается на 10-45%. В крупном исследовании, проведенном в 2018 г. Sinha, была показана схожая эффективность ММФ и левамизола, ремиссия НС сохранялась у 40,8% на фоне приема ММФ и у 34,2% – левамизол, при этом ЧР снизилась с 2,42 [1,94; 2,9] до 1,05 [0,34; 1,32] и с 2,12 [1,61; 2,63] до 1,34 [1,08; 1,65] соответственно [88]. Близкие результаты продемонстрированы Madani в виде снижения ЧР и стероидной нагрузки в 2 раза [96]. Схожие данные представлены Elmas, стероидная нагрузка снизилась в 2 раза – с 5582 (2137,0-17340) до 2160 (840-9325) мг/м²/год, а ЧР – с 4 (3-8) до 0 (0-2) эпизодов/год [97].

В работе Ekambaram левамизол был эффективен у 77,3% детей, кумулятивная стероидная нагрузка снизилась с 4109 мг/м² до 661 мг/м² ($P<0,001$). При этом в период проводимой терапии рецидивы отсутствовали у 73,5%, а в течение 1 года после отмены – у 64,7% [98].

Однако у большинства пациентов отмечается возобновление рецидивов после отмены терапии [45, 99, 100]. В наблюдении Samuel у 95 детей с ЧРНС и СЗНС в условиях терапии левамизолом ЧР уменьшилась в 3 раза, с 4,22/год до 1,35/год, а кумулятивная стероидная нагрузка снизилась с 4200 (3200-4300) мг/м² до 1100 (500-2900) мг/м². Однако наблюдение в течение 24 месяцев после отмены терапии показало возобновление рецидивов у 48,8% пациентов [99]. В наблюдении Basu, среди пациентов, получавших ММФ, такролимус и левамизол, стойкая ремиссия была наименьшей в условиях приема левамизола. У 76% детей, получавших данный препарат, отмечалось возобновление рецидивов НС [100].

Возобновление рецидивов НС после прекращения терапии, отсутствие четких показаний к назначению, а так же ряд осложнений, развивающихся на фоне приема препарата, привели к ограничению

его применения. Так, в США применение левамизола запрещено ввиду описанных случаев развития АНЦА-ассоциированного васкулита [101]. Из побочных эффектов описаны различные диспепсические явления, боли в животе [44], транзиторное повышение печеночных ферментов, сыпь [102]. Из гематологических нарушений – тромбоцитопения [102, 103], лейкопения (нейтропения) [98, 103].

6. Ритуксимаб

В случае рефрактерности к традиционным иммуносупрессантам, все чаще применяется ритуксимаб, представляющий собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам CD 20 В-лимфоцитов.

Интерес к данному препарату в качестве альтернативы в лечении тяжелого стероид- и циклоспорин-зависимого нефротического синдрома возник в 2004-2005 гг. В 2004 г. была описана стойкая ремиссия НС и тромбоцитопенической пурпуры у подростка после начала терапии ритуксимабом [104]. В 2005 году Nozu представил результат лечения ритуксимабом 12-летнего ребенка, у которого наблюдался возврат НС в трансплантированную почку, а также развитие диффузной крупноклеточной лимфомы через 4 месяца после трансплантации. После начала терапии ритуксимабом отмечалась ремиссия лимфопролиферативного заболевания и, вместе с тем, протеинурии на протяжении 3-летнего наблюдения [105].

Эти и ряд других исследований позволили пересмотреть патогенез НС и предположить участие В-лимфоцитов в реализации болезни. Вызывая деpleцию В-клеток, ритуксимаб блокирует Т-лимфоциты, тем самым приводит к восстановлению регуляторных функций Т-хелперов [106]. Подтверждением потенциальной роли В-клеток в развитии ИНС является также возобновление рецидивов вместе с восстановлением CD-20 В-клеток [107].

Fornoni и соавторы обнаружили у пациентов с ФСГС уменьшение количества подоцитов, экспрессирующих SMPDL-3b (сфингомиелиндиэстеразный кислотоподобный фактор 3 b), что приводит к нарушению актинового цитоскелета [108]. Установлено, что ритуксимаб, связываясь с SMPDL-3b на поверхности подоцитов, регулирует активность кислотосфингомиелиназы (ASMase). Это, в свою очередь, способствует стабилизации актинового цитоскелета.

Результаты проведенных исследований демонстрируют сохранение стойкой ремиссии НС после первого курса ритуксимаба у 30-90% детей в течение 12 месяцев [24, 25, 108-115]. При этом ГКС удается отменить в 60-94% случаев [24, 25, 63, 115, 125, 126, 135]. Анализ литературы показывает, что рецидивы развиваются в среднем через 8-18 месяцев от начала терапии ритуксимабом [24, 25, 109-116]. Ко 2 году терапии ремиссия сохраняется лишь

у 10-40%, а у 40-90% пациентов возникает необходимость в повторных курсах [25, 87, 113-121, 130].

В крупном многоцентровом исследовании, выполненном в 2014 г. в Японии выявлено, что средняя длительность ремиссии после первого курса ритуксимаба составила 9 месяцев (267 (223-374) дней), у 88% пациентов ГКС удалось отменить, а длительность ремиссии между отменой и развитием 1 рецидива составила приблизительно 7 месяцев (211 (166-317) дней). К 12 месяцу терапии у 70% детей отмечалось развитие рецидива НС [24]. В наблюдении Ravani после первого курса ритуксимаба ремиссия НС к 12 месяцу сохранялась у 66% вне ГКС, а к 24 месяцу – у 34%, при этом среднее время развития рецидива составило 18 месяцев [25]. Суммарная глюкокортикостероидная нагрузка у всех пациентов снизилась с 0,7 до 0,1 мг/кг/сут. В наблюдении нефрологов из Кореи показано сохранение ремиссии НС к 6 месяцу после 1 инфузии препарата у 74,3% детей (по сравнению с плацебо – 31%) [109]. Средняя продолжительность ремиссии составила 9 месяцев, стероидная нагрузка снизилась с $0,456 \pm 0,39$ до $0,235 \pm 0,192$ мг/м²/сут. Дозу ЦсА удалось уменьшить практически в 2 раза.

В другом крупном исследовании, проведенном Basu, у 90% детей, получивших 1 курс ритуксимабом и у 63,3% на терапии такролимусом сохранялась стойкая ремиссия НС к 12 месяцу. При этом продолжительность ремиссии до первого рецидива составила 40 и 29 недель соответственно, а кумулятивная стероидная нагрузка значительно снизилась в условиях терапии ритуксимабом до 27,8 мг/кг/12 мес. [110]. Аналогичные результаты получены отечественными нефрологами. К 12 месяцу от начала терапии ритуксимабом все пациенты находились в ремиссии НС, терапия преднизолоном была успешно прекращена у 66,6% пациентов. У остальных пациентов, продолживших прием преднизолона, дозы были значительно снижены – до 0,095 (0,04-0,25) мг/кг/сут и 0,04 (0,02-0,04) мг/кг/сут [111]. В наблюдении Horebeek у 4 пациентов сохранялась ремиссия после первого введения ритуксимаба, еще 4 для поддержания ремиссии потребовались повторные введения. ЧР снизилась с 1,7 до 0,26 эпизодов/год. У 5 детей из 9 иммуносупрессивная терапия такролимусом и ММФ была отменена, однако на этом фоне лишь 2 ребенка оставались в ремиссии [112].

Для поддержания ремиссии в литературе описано несколько терапевтических подходов. Наиболее распространенным является повторный курс ритуксимаба при возобновлении рецидивов и восстановлении В-лимфоцитов [113-115].

У 44-60% пациентов прослеживается связь между восстановлением В-лимфоцитов и рецидивами при средней продолжительности деpleции 6-15 месяцев [25, 64, 116-118]. При этом период между восстановлением В-лимфоцитов и развитием рецидива составляет в среднем 5 месяцев [119]. У части пациентов

такая корреляция отсутствует, рецидивы могут развиваться несмотря на наличие деплеции [120].

Учитывая, что после 1 года терапии большая часть пациентов начинает рецидивировать, одной из возможных терапевтической опций для пролонгирования ремиссии является продолжение приема стероид-сберегающих препаратов [115, 121, 122].

В крупном рандомизированном исследовании RITURNS было установлено, что при подкаючении сопутствующей терапии ММФ после второго курса ритуксимаба сохранялась более длительная ремиссия по сравнению с монотерапией ритуксимабом (84 и 30 недель соответственно) и у 75% пациентов не отмечалось рецидивов НС в течение 2 лет наблюдения [123]. При сравнении ММФ и ЦсА в качестве поддерживающей терапии было показано, что стойкая ремиссия НС наблюдалась преимущественно в группе ЦсА, в то время как у 7 из 16 детей, получавших ММФ, терапия оказалась неэффективной. Во время развития рецидивов в обеих группах отмечено восстановление В-лимфоцитов. Вместе с этим, в группе ЦсА у 23% пациентов определялись признаки нефротоксичности на биопсии [124]. В настоящее время проводятся два крупных многоцентровых проспективных рандомизированных исследования для изучения роли ММФ в качестве поддерживающей терапии [125, 126].

Наряду с перечисленными исследованиями, в литературе опубликованы многочисленные данные об успешной отмене сопутствующей иммуносупрессивной терапии без увеличения риска развития рецидивов у 23-50 % пациентов [25, 45, 87, 115, 127].

Наиболее дискуссионным вариантом является плановая терапия ритуксимабом, направленная на достижение стойкой и длительной деплеции В-лимфоцитов. В исследовании Kimata 4 последующих введения ритуксимаба (375 мг/м²/введение) в течение 3 месяцев у 5 детей привели к длительной ремиссии без каких-либо серьезных осложнений [128]. В наблюдении Takahashi повторные введения ритуксимаба с интервалом 6 месяцев в течение 2 лет способствовали длительной ремиссии у половины пациентов, однако у многих пациентов наблюдались значительные тяжелые побочные эффекты [113].

Первоначальный курс ритуксимаба, применявшийся у больных с лимфомой, включал 4 введения с интервалом в 1 неделю. Большинство нефрологов переняли эту схему для пациентов с НС. Вместе с этим, с началом применения ритуксимаба при НС, были предложены различные протоколы, включая однократное, дву- и четырехкратное введение с интервалом в неделю. Проведенные исследования не продемонстрировали преимущества введения 4 доз по сравнению с 1 или 2 дозами [24, 129-133]. Iijima в терапии использовал схему 375 мг/м² один раз в неделю в течение последующих 4 недель [24]. Однако у 42% пациентов развился один или несколько серьезных побочных

эффектов, в том числе с 1 летальным исходом. Niu исследовал эффективность однократной дозы ритуксимаба [133]. Среди 19 пациентов 10 оставались в полной ремиссии и не рецидивировали после отмены ГКС или сопутствующих иммунодепрессантов в течение 4-50 месяцев, несмотря на восстановление В-лимфоцитов. Fuginaga продемонстрировал схожий результат после однократного введения ритуксимаба [134]. В другом исследовании Kemper было установлено, что на длительность ремиссии не влияет количество введений ритуксимаба (одна или две против трех или четырех доз). Восемь из 37 пациентов оставались в длительной ремиссии только после одной инфузии [135].

В большинстве исследований описана доза 375 мг/м²/введение [109, 130, 131], в литературе цифры колеблются от 100 до 1500 мг/м²/введение [130, 136, 137]. В исследовании Maxted применялись низкие дозы препарата (100 мг/м²/введение), однако при этом было выявлено увеличение риска более раннего развития рецидива [130]. В работе Chaudhuri применение высоких доз (750 мг/м²) не ассоциировалось с улучшением ответа на терапию [132]. В другом крупном исследовании при сравнении различных доз ритуксимаба (375 мг/м², 750 мг/м², 1125-1500 мг/м²) более короткий безрецидивный период выявлен у пациентов, получавших меньшие дозы препарата без сопутствующей поддерживающей иммуносупрессии (8,5, 12,7 и 14,3 месяца соответственно). У 55% детей, продолживших прием стероид-сберегающих препаратов (ММФ, ЦсА), ремиссия соответственно составила 14, 10,9 и 12 месяцев [138]. В наблюдении Hogan в зависимости от вводимой дозы – 100 мг/м², 375 мг/м² или 375 мг/м² двукратно, отличалось время восстановления В-субпопуляции клеток: 2,5, 5 и 6 месяцев соответственно. При этом в течение 12 месяцев рецидивы развились у 72, 59 и 50% больных соответственно [139]. Противоположные данные описаны в другом наблюдении, количество вводимых инфузий не влияло на длительность деплеции В-лимфоцитов [115].

Согласно большинству наблюдений, терапия ритуксимабом безопасна для детей [24, 25, 63, 110, 135, 140-142]. Инфузионные реакции являются наиболее распространенными побочными явлениями, избежание которых становится возможным благодаря предварительной премедикации и низкой скорости введения [138, 142, 143]. Тем не менее, в литературе описано развитие тяжелых побочных эффектов, таких как лекарственный гепатит, лейкоэнцефалопатия, вирусный миокардит, пневмоцистная пневмония, меланома, легочный фиброз с летальным исходом [45, 115, 122, 127, 128, 144-148]. Известно о возможном образовании антител непосредственно к ритуксимабу [149]. Среди гематологических изменений определяются нейтропения и лимфопения. В наблюдении Chan 2,6% детей испытывали нейтропению, в то время как Iijima выявил лимфопению

и нейтропению у 17% и 8% детей, соответственно [24, 138]. Kamei сообщил о более высокой частоте агранулоцитоза – у 9,6% пациентов [150].

7. Другие иммуносупрессивные препараты

Одной из возможных новых терапевтических опций в случае рефрактерности к ритуксимабу или развития инфузионных реакций рассматривается применение офатумумаба – моноклонального препарата, обладающего большой аффинностью к CD-20 В-лимфоцитам и ингибирующего их раннюю активацию [151, 152]. Обладает как антителизависимой цитотоксичностью, так и связываясь со специфическим эпитопом на поверхности CD20, активирует систему комплемента, что ведет к комплемент-опосредованному лизису клетки [153].

С 2014 г. появились публикации, продемонстрировавшие его эффективность при лекарственно мультирезистентной форме (в т.ч. после терапии ритуксимабом) НС у детей [153-155]. Так, после начала терапии офатумумабом хронического лимфолейкоза у 19-летней пациентки с сопутствующим диагнозом идиопатического стероид-резистентного НС (СРНС), Basu описал развитие ремиссии НС. Данное наблюдение послужило основой дальнейшего исследования. Проведя пульсовые введения препарата у 5 детей в течение 6 недель (суммарная доза 10 300 мг/1,73 м²), у всех пациентов было получено достижение и сохранение длительной ремиссии [153]. Схожие результаты представлены в исследованиях Vivarelli в 2016 г. и Wang и 2017 г. Суммарно у 5 из 7 детей, не ответивших на предшествующую терапию ЦсА, ММФ, ритуксимабом, отмечался выход в стойкую ремиссию после введения офатумумаба, еще у 1 – частичная ремиссия [152, 154]. В наблюдении Bonanni применение более низких доз препарата (1000 мг/1,73 м² в 2 приема) привело к положительному эффекту лишь у 1 ребенка, еще у одного наблюдалась частичная ремиссия, длившаяся 2 месяца [155]. Предварительные результаты небольших наблюдений продемонстрировали многообещающую эффективность препарата при СРНС и вызвали интерес в отношении возможного применения офатумумаба при плохо контролируемом течении СЗНС. В связи с этим, с 2016 г. проводится крупное рандомизированное контролируемое исследование со сравнением ритуксимаба и офатумумаба у детей со СЗНС [156].

Определенный интерес в последнее время возник к терапии абатацептом. Подобно нативному Т-лимфоцит ассоциированному антигену 4 (CTLA4), молекула этого белка связывается с более высокой avidностью с CD80/CD86, блокируя активацию Т-лимфоцитов. В исследовании Garin сообщается об одном ребенке с частыми рецидивами болезни и высоким уровнем в моче CD80, у которого введение абатацепта способствовало изначально поддер-

жанию ремиссии, однако в последующем рецидивы НС возобновились [157]. Тем не менее, в два раза удалось снизить дозу такролимуса и преднизолона. Схожий результат представлен Isom у 23-летнего юноши с НС, у которого была достигнута длительная ремиссия болезни [158]. Механизмы, с помощью которых абатацепт поддерживает ремиссию у пациентов с БМИ и высоким уровнем CD80 в моче, неясны. Yu предположил, что препарат может стабилизировать активацию V1-интегрина в подоцитах [159]. В исследовании Isom было показано, что CTLA-4 IgG1 предотвращает дефосфорилирование нефрина в культивированных подоцитах, обработанных сыворотками пациентов с рецидивом НС [158].

Количество наблюдений за пациентами, находящимися на этой терапии, ограничено. В литературе описаны единичные случаи применения абатацепта у детей с НС. Тем не менее положительный эффект на примере небольших наблюдений диктует необходимость проведения дальнейших исследований с целью оценки эффективности и безопасности препарата при НС.

Выводы

Терапия стероид-зависимого нефротического синдрома остается предметом дискуссий. Клинические рекомендации KDIGO включают в себя применение ГКС в дебюте нефротического синдрома. В зависимости от ответа на стероидную терапию пациенты классифицируются как стероид-чувствительные или стероид-резистентные. Терапия часто рецидивирующего НС может длительно проводиться низкими дозами ГКС в случае отсутствия признаков стероидной токсичности. При наличии таковых рекомендуется применение алкилирующих агентов или левамизола. Алкилирующие препараты демонстрируют большую эффективность у пациентов с ЧРНС по сравнению со СЗНС. При этом частота ремиссий составляет 72% и 36% у пациентов с частыми рецидивами через 2 года и 5 лет соответственно, а у детей со СЗНС 40% и 24%. Вместе с тем применение ЦФ чревато развитием тяжелых инфекционных осложнений, лейкопении, алопеции, геморрагического цистита, гонадотоксичности. Терапию левамизолом, если есть эффект, рекомендуется проводить в течение как минимум 12 месяцев, так как у большинства детей при отмене левамизола возникают рецидивы. Альтернативными препаратами в случае наличия стероидной токсичности согласно KDIGO являются ингибиторы кальцинейрина. Стойкая ремиссия нефротического синдрома в условиях приема данной группы препаратов подтверждена в многочисленных исследованиях. Вместе с тем, у более 30-40% пациентов описано развитие тубулоинтерстициальных повреждений через 12 месяцев от начала терапии и у 80% после 4 лет применения. В случае

наличия косметических побочных эффектов в условиях приема ЦсА, возможно рассмотрение вопроса о замене ЦсА на такролимус. Однако применение такролимуса сопряжено с риском развития диабета и реализации нефротоксичности. ММФ рекомендуется в качестве стероидсберегающего агента у детей при недостаточном эффекте ингибиторов кальцинейрина или из-за развития нефротоксичности. Ретроспективные исследования продемонстрировали снижение частоты рецидивов более чем в 2 раза при длительности терапии не менее 6 месяцев. Препарат обладает хорошим профилем безопасности, однако его роль как иммуносупрессивного препарата первой линии недостаточно изучена. Отсутствие стероидсберегающего действия перечисленных препаратов и критическая степень хронической стероидной интоксикации диктует необходимость использования курса биологической терапии ритуксимабом после тщательного исключения противопоказаний. Данное лечение способствует сохранению ремиссии в течение 8-12 месяцев у большинства больных. Перспективным является возможное применение офатумумаба и абатацепта, однако доказательная база небольшая, требуются крупные сравнительные исследования.

Вопросы рациональной, эффективной и безопасной терапии являются важнейшими задачам при ведении детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. Вместе с тем противоречивость данных требует продолжения исследовательских работ для более доказательного обоснования тактики ведения пациентов.

Авторы не имеют конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. Kidney Int Suppl. 2012;(2):139-274.
2. Sultana M., Majumder B., Rahman M. et al. Dipstick Method versus Spot Urinary Protein Creatinine Ratio for Evaluation of Massive Proteinuria in Childhood Nephrotic Syndrome. Mymensingh Med J. 2018 Apr;27(2):369-374. PMID: 29769504
3. Noone D., Iijima K., Parekh R et al. Idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet. 2018 Jul 7; 392(10141):61-74. doi:10.1016/S0140-6736(18)30536-1.
4. Chanchlani R., Parekh R. Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. Front Pediatr. 2016. doi: 10.3389/fped.2016.00039
5. Hussain N., Zello J., Vasilevska-Ritovska J., Banb T. et al. The rationale and design of Insight into Nephrotic Syndrome: Investigating Genes, Health and Therapeutics (INSIGHT): a prospective cohort study of childhood nephrotic syndrome. BMC Nephrology. 2013;14:25. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-25>.
6. Franke I., Aydin M., Ganschow R. et al. The incidence of the nephrotic syndrome in childhood in Germany. Clin Exp Nephrol. 2018;22(1):126-32. doi:10.1007/s10157-017-1433-6.
7. Kikumaga K., Ishikura K, Terano C. et al. Incidence of idiopathic nephrotic syndrome in East Asian children: a nationwide survey in Japan. Clinical and Experimental Nephrology 21(4), September 2016, doi: 10.1007/s10157-016-1319-z
8. Dossier C., Lapidus N., Bayer F. et al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? Pediatr Nephrol (2016) 31:2299-2308. doi:10.1007/s00467-016-3509-z
9. Насташева Т., Швырев А., Кулакова Е. и соавт. Результаты эпидемиологического исследования нефротического синдрома у детей по данным регионального регистра больных. Нефрология и диализ, том 12 №2 (2010 г) Nastausheva T.L., Shvirjov A.P., Kulakova E.N., Staburlova L.I., Zvjagina T.G., Lukankina L.N. Results of epidemiological investigation of nephrotic syndrome in children according to regional register. Nephrology and dialysis, 2010: 12, №2
10. Reynolds B.C., Oswald R.J.A. Diagnostic and Management Challenges in Congenital Nephrotic Syndrome. 2019 Dec 17;10:157-167. doi: 10.2147/PHMTS.193684. PMID: 31908565 PMCID: PMC6930517 DOI: 10.2147/PHMTS.193684
11. Kari J, Montini G, Bockenbauer D, et al. Clinico-pathological correlations of congenital and infantile nephrotic syndrome over twenty years. Pediatr Nephrol. 2014;29(11):2173-2180. doi:10.1007/s00467-014-2856-x
12. Sharief S.N, Hefni N.A, Alzahrani W.A, Nazer I.I. et al. Genetics of congenital and infantile nephrotic syndrome. 2019 Apr;15(2):198-203. doi: 10.1007/s12519-018-00224-0. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30721404
13. Shalhoub R. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. Lancet. 1974, Sep 7;2(7880):556-60, Doi:10.1016/s0140-6736(74)91880-7
14. Cameron J.: The nephrotic syndrome and its complications. Am J Kidney Dis 10: 157-171, 1987. doi.org/10.1016/S0272-6386(87)80170-1
15. Maas R., Deegens J., Wetzels J. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: Historical perspectives and lessons for the future. Nephrol Dial Transplant. 2014 Dec;29(12):2207-16. doi:10.1093/ndt/gfu355.
16. Maruyama K., Tomizawa S., Shimabukuro N. et al. Effect of Supernatants Derived from T Lymphocyte Culture in Minimal Change Nephrotic Syndrome on Rat Kidney Capillaries. Nephron 1989; 51:73-76 Doi:10.1159/000185246
17. Zhang S., Audard V., Fan Q. et al. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. Contrib Nephrol. 2011;169:94-106. doi:10.1159/000313947.
18. Midan D, Elhelbany N, El-Din Habib M, Ahmedy I. et al. Cytokine Gene Polymorphism in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. Iran J Kidney Dis. 2017 Nov;11(6):414-421. PMID: 29190601
19. Shalaby S., Al-Edressi H., El-Tarbouny S., El-Bab M et al. Type 1/type 2 cytokine serum levels and role of interleukin-18 in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Arab J Nephrol Transplant. 2013 May;6(2):83-8. PMID: 23656401
20. Farid F., Baky A., Fawzy M., Mostafa R. Study of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor in Nephrotic Children.

EC Paediatrics 8.1 (2019): 30-37.

21. Kanai T, Shiraishi H, Yamagata T, Ito T, Odaka J, Saito T, et al. Elevated serum interleukin-7 level in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2011;53:906-9. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03380.x.

22. Rong C, Wenyan L, Yuanyuan W., Jian G. Advances and researches in idiopathic nephrotic syndrome biomarkers. Received: December 01, 2016 | Published: April 25, 2017. 2017;5(1):184-187. DOI: 10.15406/mojwh.2017.05.00110

23. Al-Asadi A., Abdulmohimin N., Sbattha H. Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Levels in Children with Nephrotic Syndrome and Its Correlation with Biochemical Parameters. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 7(09):3464-3470 • September 2018. DOI: 10.20546/ijcmas.2018.709.429

24. Iijima K, Sako M, Nozu K. et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequent relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Oct 4;384(9950):1273-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60541-9.

25. Ravani P, Rossi R, Bonanni A. et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep;26(9):2259-66. doi: 10.1681/ASN.2014080799.

26. Zhao Z, Liao G, Li Y. et al. The efficacy and safety of rituximab in treating childhood refractory nephrotic syndrome: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:8219.

27. Niaudet P. Long-term outcome of children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1547-8. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.05950809>

28. Alshami A., Roshan A., Catapang M. et al. Indications for kidney biopsy in idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2017 Oct;32(10):1897-1905. doi: 10.1007/s00467-017-3687-3.

29. Avner E., Harmon W., Niaudet P., Yoshikawa N. et al. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. *Pediatric Nephrology*, 7th Ed., Berlin, Springer, 2016, p. 839-882

30. Ferrara G., Petrillo M-G., Giani T. et al. Clinical Use and Molecular Action of Corticosteroids in the Pediatric Age. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 21;20(2). pii: E444. doi: 10.3390/ijms20020444.

31. Cain D, Cidlowski J. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr;17(4):233-247. Epub 2017 Feb 13. doi: 10.1038/nri.2017.1

32. Клинические рекомендации союза педиатров России «Нефротический синдром у детей», 2016

Clinical practice guideline for pediatric idiopathic nephrotic syndrome, 2016 (The Union of Pediatricians of Russia)

33. Liping T., Shaojun L., Haiping Y., Qing Z. et al. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* (2019) 98:22(e15927).Received 2 April 2019/Accepted: 10 May 2019 <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015927>

34. Yadav M, Sinha A, Khandehval P, Hari P, Bagga A. Efficacy of low-dose daily versus alternate-day prednisolone in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2018 Sep 7. 6 (1):63-9.

35. Hodson E., Hahn D., Craig J. Corticosteroids for the

initial episode of steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1043-46. Doi:10.1007/s00467-015-3106-6

36. Настаушева Т.А., Жданова О.А., Батищева Г.А., Звягина Т.Г. Безопасность длительной глюкокортико-стероидной терапии у детей с нефротическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (3): 165-172. DOI: 10.15690/pf.v14i3.1740

Nastaushera T.L., Zhdanova O.A., Batishcheva G.A., Zvyagina T.G. Adverse effects of long-term corticosteroid therapy of nephrotic syndrome in children. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(3):165-172. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i3.1740>

37. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170259. doi: 10.1371/journal.pone.0170259.

38. Yasir M., Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 05 Oct 2018. PMID: 30285357

39. Cammas B., Harambat J., Bertholet-Thomas A., Bouissou F. et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 178-184 doi: 10.1093/ndt/gfq405

40. Chiu J., McLaine N., Drummond N. A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood. *The Journal of Pediatrics* Volume 82, Issue 4, April 1973, Pages 607-613. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(73\)80585-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(73)80585-2)

41. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1974;2(7878):423-427.

42. Berkane M, Adarmouch L, Amine M et al. Cyclophosphamide in idiopathic nephrotic syndrome: Outcome and outlook. *Nephrol Ther*. 2018 Apr;14(2):85-90. doi: 10.1016/j.nephro.2017.03.004. Epub 2018 Mar 1.

43. Azib S., Macher M., Kwon T.t al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2011) 26:927-932. DOI 10.1007/s00467-011-1830-0

44. Cammas B., Harambat J., Bertholet-Thomas A et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 178-184, doi: 10.1093/ndt/gfq405

45. Pravitsitthikul N, Willis N, Hodson E, Craig J. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 29;(10):CD002290. doi: 10.1002/14651858.CD002290.pub4.

46. Larkins N, Liu I, Willis N, Craig J et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD002290. DOI: 10.1002/14651858.CD002290.pub5

47. Cavallasca J, Costa C, Maliandi Mdel R, Contini L et al. Severe infections in patients with autoimmune diseases treated with cyclophosphamide. *Reumatol Clin*. 2015 Jul-Aug;11(4):221-3.

48. Michelle N. Nephrotic Syndrome: Updates and Approaches to Treatment. *Curr Treat Options Peds* (2016) 2:94-103 DOI 10.1007/s40746-016-0044-x

49. Jefferson A.J. Complications of Immunosuppression in Glomerular Disease. CJASN August 2018, 13 (8) 1264-1275; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.01920218>
50. Latta, K., von Schnakenburg C., Ebrich J. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children (2001). *Pediatric Nephrology*, 16(3), 271-282. doi:10.1007/s004670000523
51. Ghobadi E., Moloudizagari M., asghari M., Abdollahi M. The mechanisms of cyclophosphamide-induced testicular toxicity and the protective agents. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, Volume 13, 2017 – Issue 5. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1277205>
52. Trautmann A., Vivarelli A., Samuel S., Gipson D. et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2020;35, p.1529-1561. doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1
53. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney International* 2008;73(10):1167-73. DOI:<https://doi.org/10.1038/ki.2008.24>
54. Iijima K, Sako M, Oba M, Ito S. et al. Cyclosporine C2 Monitoring for the Treatment of Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb 7; 9(2): 271-278. doi: 10.2215/CJN.13071212. PMID: PMC3913253. PMID: 24262503
55. Aramburu J., Heitman J., Crabtree G. Calcineurin: a central controller of signalling in eukaryotes. *EMBO Rep*. 2004; 5:343-8. Doi:10.1038/sj.embor.7400133
56. Khemani S, Moorani K. Cyclosporine versus Cyclophosphamide in Childhood Nephrotic Syndrome. *J Liaquat Uni Med Health Sci*. 2016;15(02)
57. Dorresteijn E., Holthe K., Levtchenko E. et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 23(11), 2013-2020. doi:10.1007/s00467-008-0899-6
58. Gellermann J., Weber L., Pape L. et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct; 24(10): 1689-1697. DOI: 10.1681/ASN.2012121200
59. Rahman A, Muinuddin G, Rahman H, Roy R. et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporine in Children with Frequent Relapse Nephrotic Syndrome. *J Ped. Nephrology* 2018;6(1) <http://journals.sbm.ac.ir/jpn>
60. Wang J., Mao J., Chen J. et al. Evaluation of mycophenolate mofetil or tacrolimus in children with steroid sensitive but frequently relapsing or steroid-dependent nephrotic syndrome. *Nephrology*, 21(1), 21-27. doi:10.1111/nep.12537
61. Lim T., Kim S. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Children with Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. *M.D.* 2015 DOI: <https://doi.org/10.3339/chikd.2015.19.2.105>
62. Fujinaga S., Sakuraya K., Yamada A., Urushibara Y et al. Positive role of rituximab in switching from cyclosporine to mycophenolate mofetil for children with high-dose steroid-dependent nephrotic syndrome. 2014, *Pediatr Nephrol* DOI 10.1007/s00467-014-3034-x
63. Wang W., Xia Y., Mao J., Chen Y. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2012) 27:2073-2079 DOI 10.1007/s00467-012-2228-3
64. Kim J., Patnaik N, Chorny N, Frank R et al. Second-Line Immunosuppressive Treatment of Childhood Nephrotic Syndrome: A Single-Center Experience. *Nephron Extra* 2014; 4:8-17. <https://doi.org/10.1159/000357355>
65. Sinha M, MacLeod R, Rigby E, Clark AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 21:1848-1854 (2006)
66. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S et al. Japanese Study Group of Renal Disease in Children (2012) Two years follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1576-1583
67. Kengne-Wafo S., Massella L., Diomedè-Camassey F et al. Risk Factors for Cyclosporin A Nephrotoxicity in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1409-1416, 2009. doi: 10.2215/CJN.01520209
68. Hamasaki Y., Komaki F, Ishikura K., Hamada R. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. Accepted: 3 March 2017. *Pediatr Nephrol*. DOI 10.1007/s00467-017-3641-4
69. Jayaweera A., Abeyagunawardena A. Effectiveness and safety of cyclosporin A therapy in steroid dependent nephrotic syndrome in childhood. *Sri Lanka Journal of Child Health*, 41(4), pp.171-175. (2012) DOI: <http://doi.org/10.4038/sljch.v41i4.4978>
70. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* (2015) 30:459-468 DOI 10.1007/s00467-014-2955-8
71. Fujinaga, S., Obtomo, Y., Umino, Takemoto M. et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 22(1), 71-76. doi:10.1007/s00467-006-0294-0
72. Ricardo L., Pradob R., Carvalhob Y., Peraltaa F et al. Cyclosporine A – Induced gingival overgrowth and proliferating cell nuclear antigen expression in experimental periodontitis. 2019, DOI:org/10.1016/j.jobcr.2018.10.004
73. Souza K, Andrade P, Cassia F, Castro M. Cyclosporine-induced childhood generalized hypertrichosis. *An Bras Dermatol*. 2020 May-Jun;95(3):402-403. doi: 10.1016/j.abd.2019.08.027. Epub 2020 Mar 19.
74. Zhang J, Sun Z, Zhu Z, Yang J. Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil and Development of Limited Sampling Strategy in Early Kidney Transplant Recipients. *Front. Pharmacol.*, 13 August 2018 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00908>
75. Sagcal-Gironella A., Fukuda T., Wiers K., Cox S. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolic acid and their relation to response to therapy of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Feb;40(4):307-13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.05.007
76. Gellermann J., Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatric Nephrology*. 2004; 19(1):101-4. doi.org/10.1007/s00467-003-1300-4
77. Ulinski T., Dubourg L, Saïd M. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatric*

Nephrology. April 2005, Volume 20, Issue 4, pp 482-485. DOI 10.1007/s00467-004-1778-4

78. Novak I., Frank R., Vento S., Vergara M. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005 Sep;20(9):1265-8. Epub 2005 Jun 8. Doi: 10.1007/s00467-005-1957-y

79. Hogg R., Fitzgibbons L., Bruick J., Bunke M. et al. Mycophenolate Mofetil in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *CJASN* November 2006, 1 (6) 1173-1178; Doi:https://doi.org/10.2215/CJN.00550206

80. Afzal K., Bagga A., Menon S. et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2007) 22:2059-2065 DOI 10.1007/s00467-007-0617-9

81. Baudouin V., Alberti C., Lapeyroue A-L., Bensman A. et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatric Nephrology*, March 2012. doi: 10.1007/s00467-011-2006-7.

82. Banerjee S., Pahari A., Sengupta J., Patnaik S. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013;28:93-7. DOI: 10.1007/s00467-012-2278-6.

83. Jelloul M., Fitouhi S., Abidi K., Hammi Y. Le mycophenolate mofetil dans le traitement du syndrome néphrotique corticodépendant de l'enfant. *La Tunisie Médicale* – 2016; Vol 94 (n 03): 221-225. PMID: 27575507

84. Hettiarachchi H., Raja M., Karunadasa U., Thalagaboda R. Efficacy and side effects of mycophenolate mofetil therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome in a tertiary paediatric nephrology centre in Sri Lanka. *Sri Lanka Journal of Child Health*, 2018; 48(1): 53-58

85. Nandi M., Mandal S., Samanta M., Majhi A. et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil as a Remission Maintaining Agent in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome. *Indian J Nephrol.* 2019 Jan-Feb;29(1):34-41. doi: 10.4103/ijn.IJN_330_17.

86. Dehoux L., Hogan J., Dossier C., Fila M. et al. Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2016 Nov;31(11):2095-101. doi: 10.1007/s00467-016-3400-y.

87. Fujinaga S., Hirano D., Nishino T. Long-term outcome of Japanese children with complicated minimal change nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil after cyclosporine. *Pediatric Nephrology*. November 2019, Volume 34, Issue 11, pp 2417-2421. https://doi.org/10.1007/s00467-019-04339-y

88. Sinha A., Puraswani M., Kalaiyani M. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney International*. doi:10.1016/j.kint.2018.08.039

89. Mühlhög A., Lee J., Kemper M., Kronbichler A. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 860; doi:10.3390/jcm8060860

90. Szeto C., Gillespie K., Mathieson P. (2000) LEV induces interleukin18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology* 100:217-224

91. Tanphaichitr P., Tanphaichitr D., Sureeratanan J., Chatasingh S. Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J.*

Pediatr. 1980, 96, 490-493

92. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991, 337, 1555-1557

93. Kemper M., Neuhaus T. Levamisole in relapsing steroid-sensitive nephrotic syndrome: where do we stand? *Kidney International* (2018) 93, 310-313; http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.024

94. Gruppen M., Bouts A., Jansen-van der Weide M., Merkus M. et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018, 93, 510-518

95. Kemper M., Amon O., Timmermann K., Altrogge H et al. The treatment with levamisole of frequently recurring steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1998, 123, 239-243

96. Madani A., Isfahani S., Rahimzadeh N., Fereshtehnejad S et al. (2010) Effect of Levamisole in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis* 4:292-296

97. Elmas A., Tabel Y., Elmas N. Short- and long-term efficacy of levamisole in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol* (2013) 45:1047-1055. DOI 10.1007/s11255-012-0241-x

98. Ekambaram S., Mahalingam V., Nageswaran P., Udani A et al. (2014) Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 51(5):371-373

99. Samuel E., Krishnamurthy S., Bhanudeep S. et al. Levamisole in Frequently-relapsing and Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. Accepted: June 14, 2017. Published online: July 11, 2017. PII:S097475591600077

100. Basu, B.; Babu, B.; Mahapatra, T. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017, 21, 143-151

101. Cascio M., Jen K. Cocaine/levamisole-associated autoimmune syndrome: a disease of neutrophil-mediated autoimmunity. *Curr Opin Hematol.* 2018 Jan;25(1):29-36. doi: 10.1097/MOH.0000000000000393.

102. Kuźma-Mroczkowska E., Skrzypczyk P., Pańczyk-Tomaszewska M. Levamisole therapy in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-center experience. *Cent Eur J Immunol.* 2016; 41(3):243-247. DOI: 10.5114/ceji.2016.63122

103. Mühlhög A., Lee J., Kemper M., Kronbichler A et al. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J Clin Med.* 2019 Jun; 8(6): 860. doi: 10.3390/jcm8060860

104. Benz K., Dötsch J., Rascher W., Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol.* 2004 Jul;19(7):794-7. Epub 2004 Apr 8.

105. Nozu K., Iijima K., Fujisawa M., Nakagawa A. et al. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005 Nov;20(11):1660-3. Epub 2005 Aug 16.

106. Roccatello D., Sciascia S., Di Simone D., Solfietti L. et al. New insights into immune mechanisms underlying response to

Rituximab in patients with membranous nephropathy: a prospective study and a review of the literature. *Autoimmunity Rev.* (2016) 15:529-38. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.014

107. Colucci M., Carsetti R., Cascioli S., Casiraghi F. et al. B cell reconstitution after rituximab treatment in idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* (2016) 27:1811-22. doi: 10.1681/ASN.2015050523

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

109. Ahn Y, Kim S, Han K, Choi H et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: a multicenter open-label trial in Korea. *Medicine.* (2018) 97:e13157. doi: 10.1097/MD.00000000000013157

110. Basu B., Sander A., Roy B., Preussler S. et al. Efficacy of rituximab vs tacrolimus in pediatric corticosteroid-dependent nephrotic syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics.* (2018) 172:757-64. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323

111. Вашурина Т.В. Зробок О.И. Комарова О.В. и соавт. Применение ритуксимаба при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей. *Нефрология и диализ* • Т. 18, No 1 2016

Vashurina T.V. Zrobok O.I. Komarova O.V. i soavt. Primenenie rituksimaba pri steroid-zavisimom nefroticheskom sindrome u detej. *Nefrologija i dializ* • Т. 18, No 1 2016

112. Horebeek I., Knops N., Dyck M., Levchenko E. et al. (2017) Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: experience of a tertiary center and review of the literature, *Acta Clinica Belgica*, 72:3, 147-155, DOI: 10.1080/17843286.2016.1208955

113. Takahashi T., Okamoto T., Sato Y., Yamazaki T et al. (2019), Periodically repeated rituximab administrations in children with refractory nephrotic syndrome: 2-year multicenter observational study, *Pediatric nephrology*, 34, 1, 87-96, DOI: 10.1007/s00467-018- 7724063-7.

114. Sellier-Leclerc A.L., Baudouin V., Kwon T., Macher M.A. et al. (2012) Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood-follow-up after CD19 recovery, *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*, DOI: 1083-9, 10.1093/ndt/gfr405

115. Sellier-Leclerc A-L., Macher A-L., Loirat C., Guérin V. et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010 Jun;25(6):1109-15. doi: 10.1007/s00467-010-1465-6. Epub 2010 Mar 18.

116. Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher MA et al. Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol.* (2019) 34:253-9. doi: 10.1007/s00467-018-4052-x

117. Fujinaga S., Nishino T., Umeda C., Tomii Y. et al. (2019) Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome, *Pediatric nephrology*, 34, 2, 353-357, DOI: 776.10.1007/s00467-018-4145-6.

118. Kamei K, Ogura M, Sato M, et al. Risk factors for relapse and long-term outcome in steroid-dependent nephrotic syndrome treated with rituximab. *Pediatric Nephrology.* 2016;31(1):89-95.

119. Kallash M., Smoyer W., Mahan J. (2019) Rituximab in the Management of Pediatric Nephrotic Syndrome. *Front. Pediatr.* 7:178. doi:10.3389/fped.2019.00178

120. Kim S., Lim T., Song J. et al. Effects of Rituximab Including Long-term Maintenance Therapy in Children with Nephrotic Syndrome in a Single Center of Korea. *Child Kidney Dis* 2018; 22(1): 1-6. Published online: April 27, 2018. doi: org/10.3339/jkspn.2018.22.1.1

121. Sinha A, Bhatia D, Gulati A, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;30(1):96-106.

122. Delbet J, Leclerc G, Ulinski T. Idiopathic nephrotic syndrome and rituximab: may we predict circulating B lymphocytes recovery? *Pediatr Nephrol.* (2018) 34:529-32. doi: 10.1007/s00467-018-4139-4

123. Basu B., Sander A., Preussler S., Sinha M. et al. (2019) IPN11036-82 Long-term efficacy of rituximab & MMF maintenance – therapy in childhood SDNS. Abstracts of the 18th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, Venice (Italy), October 2019. *Pediatr Nephrol* 34:1821-2260. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04325-4>

124. Fujinaga S., Someya T., Watanabe T., Ito A. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr* (2013) 172:513-518 DOI 10.1007/s00431-012-1913-3

125. Horinouchi T, Sako M, Nakanishi K, Ishikura K et al. (2018) Study protocol: mycophenolate mofetil as maintenance therapy after rituximab treatment for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial (JSKDC07). *BMC nephrol* 19(1):302

126. Basu B. Compare Efficacy and Safety of Repeated Courses of Rituximab to That of Maintenance Mycophenolate Mofetil Following Single Course of Rituximab Among Children With Steroid Dependent Nephrotic Syndrome (RITURNS II, Clinical Trials Registry Identifier: NCT03899103).

127. Ito S., Kamei K., Ogura M., Udagawa T. et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013. 28: 257-264. DOI: 10.1007/s00467-012-2319-1

128. Kimata T, Hasui M, Kino J, Kitao T et al. Novel use of rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Am J Nephrol.* 2013; 38(6):483-8. <https://doi.org/10.1159/000356439>

129. Kim J., Park E., Hyun H., Cho M et al. (2017) Long-term repeated rituximab treatment for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome, *Kidney research and clinical practice*, 36, 3, 257-263. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.3.257

130. Maxted A, Dalrymple R, Chisholm D, McColl J et al. Low-dose rituximab is no less effective for nephrotic syndrome measured by 12-month outcome. *Pediatric Nephrol.* (2018) 34:855-63. doi: 10.1007/s00467-018-4172-3

131. Hahn D, Koh Y, Farquhar J. Efficacy of two versus four doses of rituximab for childhood nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl.* (2018) 33 (suppl_1):i306. doi: 10.1093/ndt/gfy104. FP773

132. Chaudhuri A, Kambham N, Sutherland S, Grimm P

et al. Rituximab treatment for recurrence of nephrotic syndrome in a pediatric patient after renal transplantation for congenital nephrotic syndrome of Finnish type. *Pediatr Transpl.* (2012) 16:E183-7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01519.x

133. *Niu X-L, Hao S, Wang P, Zhang W et al.* Single dose of RTX in children with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Biomed Rep.* 2016;5: 237-42. doi: 10.3892/br.2016.711

134. *Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K et al.* Single infusion of RTX for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol.* 2010;25: 539-44.

135. *Kemper M, Gellermann J, Habbig S, Krmar R et al.* Long-term follow-up after RTX for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27: 1910-5.

136. *Prytula A., Iijima K., Kamei K., Geary D. et al.* (2010) Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25(3):461-468

137. *Desbênes G, Vivarelli M, Peruzzi L* (2017) Variability of diagnostic criteria and treatment of idiopathic nephrotic syndrome across European countries. *Eur J Pediatr* 176(5): 647-654

138. *Chan E, Webb H, Yu E, Ghiggeri G et al.* Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/ frequently relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes, *Kidney International* (2020), doi:https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.033

139. *Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher MA et al.* Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol.* (2019) 34:253-9. doi: 10.1007/s00467-018-4052-x

140. *Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, et al.* Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:850-63.

141. *Bonanni A., Calatroni M., D'alessandro M., Signa S. et al.* (2018) Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 84(6):1238-1249

142. *Kamei K, Ogura M., Sato M., Ito S. et al.* (2018) Infusion reactions associated with rituximab treatment for childhood-onset complicated nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 33(6):1013-1018

143. *Nakamura M., Kanda S., Yoshioka Y., Takahashi C. et al.* Rituximab-induced serum sickness in a 6-year-old boy with steroid-dependent nephrotic syndrome. *CEN Case Rep.* 2020 May; 9(2): 173-176. Published online 2020 Jan 22. doi: 10.1007/s13730-020-00449-x. PMCID: PMC7148389. PMID: 31970629

144. *Tsutsumi Y, Kanamori H, Mori A, et al.* Reactivation of hepatitis B virus with rituximab. *Expert opinion on drug safety.* 2005;4(3):599-608.

145. *Chaumais M-C, Garnier A, Chabard F, et al.* Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatric nephrology.* 2009;24(9):1753-1755.

146. *Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, et al.* The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *Journal of autoimmunity.* 2008;30(1-2):90-98.

147. *Velter C, Pagès C, Schneider P, et al.* Four cases of rituximab-associated melanoma. *Melanoma research.* 2014;24(4):401-403.

148. *Levin A., Otani I., Lax T., Hochberg E. et al.* (2017) Reactions to rituximab in an outpatient infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5:107-113

149. *Fujinaga S., Nishino T., Endo S., Umeda C. et al.* Unfavorable impact of anti-rituximab antibodies on clinical outcomes in children with complicated steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, /Accepted: 27 May 2020. https://doi.org/10.1007/s00467-020-04629-w

150. *Kamei K, Takahashi M, Fuyama M, et al.* Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome: case series and review of literature. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;30(1):91-96.

151. *Fujinaga S, Sakuraya K.* Single infusion of low-dose ofatumumab in a child with complicated nephrotic syndrome with anti-rituximab antibodies. *Pediatr Nephrol.* 2018;33:527-528. doi: 10.1007/s00467-017-3866-2.

152. *Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M et al.* (2017) Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatr Nephrol* 32:181-184

153. *Basu B.* Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Mar 27; 370(13):1268-70. doi: 10.1056/NEJMc1308488.

154. *Wang C, Liverman R, Garro R, George R et al.* (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 32:835-841

155. *Bonanni A, Rossi R, Murtas C, Ghiggeri GM* (2015) Low-dose ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *BMJ Case Rep* 2015

156. *Ravani P, Bonanni A, Ghiggeri G.* Randomised controlled trial comparing ofatumumab to rituximab in children with steroid-dependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol. *BMJ Open.* 2017 Mar 17;7(3):e013319. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013319

157. *Garin E.H., Reiser J., Cara-Fuentes G.* Case series: CTLA4-IgG1 therapy in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30:469-477.

158. *Isom R., Shoor S., Higgins J., Cara-Fuentes G. et al.* Abatacept in Steroid-Dependent Minimal Change Disease and CD80-uria (2019); *Kidney Int Rep* (2019) 4, 1349-1353; https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.05.1155

159. *Yu CC, Fornoni A, Weins A, et al.* Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med.* 2013;369:2416-2423.

Дата получения статьи: 05.05.2020

Дата принятия к печати: 06.09.2020

Submitted: 05.05.2020

Accepted: 06.09.2020

Современная классификация диализных мембран и тарифы в ОМС

Contemporary dialysis membranes classification and tariffs in compulsory health insurance

Уважаемый редактор!

В письме представлен развернутый ответ на вопрос о границе низко- и высокопоточных диализаторов в связи с практикой организации диализа в системе ОМС. Быстрый прогресс в создании новых диализных мембран и разработке технологий не всегда находит быстрое отражение в нормативных документах и клинических рекомендациях. Принято считать нижней границей параметров высокопоточных диализаторов коэффициент просеивания для β_2 -микроглобулина свыше 0,6 или клиренс по β_2 -микроглобулина более 20 мл/мин. Однако для современных высокопоточных диализаторов коэффициент ультрафильтрации утратил значение, а коэффициент просеивания по β_2 -микроглобулину, приблизившись к единице, перестал разграничивать типы диализаторов. Сужение ширины распределения размеров пор мембраны позволило приблизить границу проницаемости вплотную к альбумину, ограничив одновременно его потери.

The letter provides a detailed answer to the question about the boundary between low and high flux dialyzers in the practice of organizing dialysis in the CHI system. Rapid progress in the development of new dialysis membranes and technologies is not always quickly reflected in regulatory documents and clinical guidelines. It is generally accepted to consider the sieving coefficient for β_2 -microglobulin more than 0.6 or clearance for β_2 -microglobulin more than 20 ml/min as the lower limit of the parameters of high-flux dialyzers. However, for modern high-flux dialyzers, the ultrafiltration coefficient has lost its value, and the sieving coefficient for β_2 -microglobulin, having approached one, has ceased to distinguish between the types of dialyzers. Narrowing the width of the membrane pore size distribution made it possible to bring the permeability boundary close to albumin, simultaneously limiting its loss.

В Российское диализное общество периодически поступают вопросы о критериях разграничения высоко- и низкопоточного диализа, которые следует применять при использовании соответствующих тарифов в системе обязательного медицинского страхования.

Хотя краткий ответ содержится в Российских рекомендациях по гемодиализу и гемодиализации [1], считаю целесообразным разместить в журнале развернутый ответ.

Приказом Минздрава России от 13.10.2017 N 804н утверждена номенклатура медицинских услуг¹, содержащие, в частности, четыре услуги, оказываемые пациентам с ХБП5 при программном гемодиализе.

A18.05.002	Гемодиализ
A18.05.002.001	Гемодиализ интермиттирующий высокопоточный
A18.05.002.002	Гемодиализ интермиттирующий низкопоточный
A18.05.011	Гемодиализация

Совместным письмом МЗ РФ и Федерального Фонда ОМС от 12.12.2019 установлены Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования². В Приложении 4 для условий оказания помощи как амбулаторно, так и в стационаре (дневном стационаре) установлены рекомендуемые коэффициенты относительной затратоемкости для упомянутых выше вариантов проведения программного гемодиализа.

1 Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н (редакция от 05.03.2020) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 N 48808)

2 Письмо Минздрава России N 11-7/и/2-11779, ФФОМС N 17033/26-2/и от 12.12.2019 (редакция от 07.04.2020) "О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования"

Код услуги	Наименование услуги	Коэффициент относительной затратоемкости
A18.05.002	Гемодиализ	1,00
A18.05.002.002	Гемодиализ интермиттирующий низкопоточный	1,00
A18.05.002.001	Гемодиализ интермиттирующий высокопоточный	1,05
A18.05.011	Гемодиализация	1,08

Таким образом, для высокопоточного гемодиализа рекомендована величина тарифа за услугу на 5% более высокая, чем для базового (низкопоточного) диализа, что – с точки зрения выставления счетов и учета материальных затрат – требует разграничения между этими услугами (в некоторых регионах РФ различие в тарифах выше). Приведенные выше документы основания для такого разграничения не предоставляют.

Российские клинические рекомендации по гемодиализу и гемодиализации [1], подготовленные в 2016 и опубликованные в 2017 году, во вступительной части дают общее представление о диализных технологиях и процедурах, представленных в Номенклатуре медицинских услуг и в Письме МЗРФ и ФФОМС по методам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС. Совпадение перечня услуг во всех трех источниках, безусловно, является позитивным результатом усилий всех участников процесса по согласованию перечня; своеобразной платой стала его некоторая избыточность («Гемодиализация крови») и неопределенность некоторых границ. В частности, в отношении широко используемых в описаниях диализаторов понятий «низкопоточный», «среднепоточный» и «высокопоточный» (и диализаторов с более высокими параметрами) имеется только указание на нижнюю

границу высокопоточных диализаторов при обсуждении возможности удаления средне-молекулярных веществ:

«3.2.4. Для увеличения выведения средне- и высокомолекулярных веществ наиболее эффективны конвективные методики (гемодиализация), осуществляемые на высокопоточных диализаторах – гемодиализаторах (коэффициент ультрафильтрации более 20 мл/час/мм рт.ст., коэффициент просеивания для β_2 -микроглобулина свыше 0,6)». Сопровождающая рекомендация оценки силы и предсказательности (1А) относится к обсуждаемым возможностям, но не к самой величине нижней границы параметров высокопоточных диализаторов.

Отсутствие четкого деления при определении понятия потока является не дефектом рекомендаций, а отражением быстро меняющихся представлений о ключевых уремических токсинах и технологиях их выведения. Уже после издания рекомендаций в широкое обсуждение вышли понятия о диализных мембранах со средней и высокой точками отсечения, в которых коэффициент ультрафильтрации утратил значение, а коэффициент просеивания для β_2 -микроглобулина, вплотную приблизившись к единице, перестал служить разграничивающим фактором (Рисунок 1). На первый план выдвинулись показатели спектра молекулярной массы веществ, которые следует максимально удалить (крупные

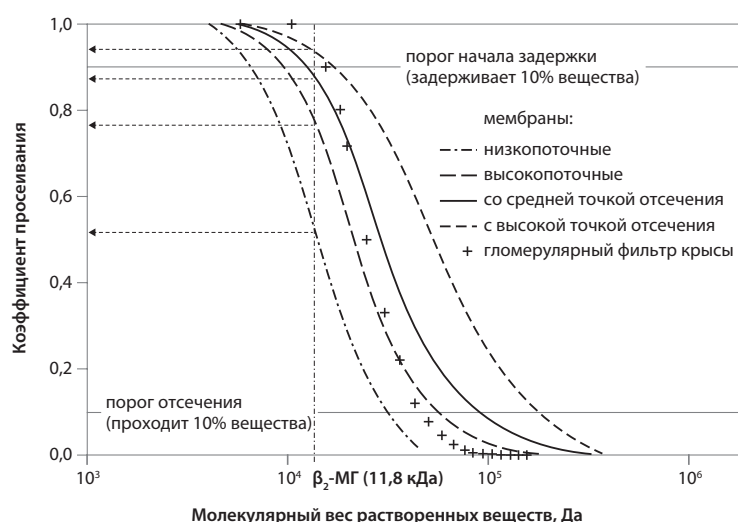


Рис. 1. Кривые коэффициентов просеивания для мембран различного класса; вертикальной линией обозначен молекулярный вес β_2 -микроглобулина (11 800 Дальтон) с коэффициентами просеивания менее 0,6 для низкопоточных мембран, менее 0,8 – для высокопоточных и приближающихся к единице – для мембран со средней и высокой точками отсечения (график построен по материалам обзора Storr M [2])

Fig. 1. The sieving coefficients of the different classes of membranes; the vertical line represents the molecular weight of Beta-2-microglobulin (11 880 Da) with sieving coefficients less than 0.6 for low-flux membranes, less than 0.8 for high-flux membranes, and approaching to one – for medium cut-off and high cut-off membranes (the chart is built according to Storr M [2] data)

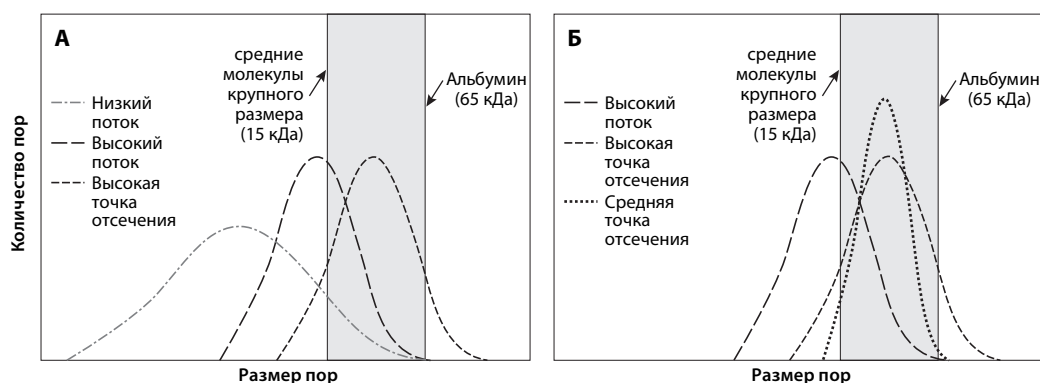


Рис. 2. Распределение размеров пор мембран различных классов

Fig. 2. The pore size distribution in different classes' membrane

средне-молекулярные уремические токсины) или минимально потерять (альбумин).

Здесь, безусловно, требуется точное понимание терминов, которые стали все чаще использоваться при описании диализных мембран.

Коэффициент просеивания [3] для данного вещества (с определенным молекулярным весом) – доля молекул растворенного вещества, переносимого конвекционным транспортом через мембрану вместе с фильтруемой водой. До определенного молекулярного веса коэффициент просеивания практически равен единице: раствор фильтруется через мембрану без изменения концентрации. Начиная с некоторого молекулярного веса концентрация вещества в фильтрате начинает уменьшаться по отношению к концентрации в исходном растворе (крови), и когда это различие достигает 10%, говорят [4] о *пороге начала задержки (retention onset)*: в фильтрате концентрация данного вещества – 90% от такового в крови; коэффициент просеивания – 0,9 (у типичных высокопоточных диализаторов порог начала задержки – 8-10 кДа).

По мере увеличения молекулярного веса вещества все в меньшей доле попадают в фильтрат; коэффициент просеивания для них меньше, например, для β_2 -микроглобулина у типичных высокопоточных диализаторов – 0,7-0,8, пока эта доля не снижается до 10%: достигнут *порог отсечения (или точка отсечения – cutoff)*: с фильтратом вещество из крови в диализат практически не попадает (у типичных высокопоточных диализаторов порог отсечения – 15-20 кДа).

Значительная часть пор высокопоточных диализаторов обеспечивает удаление средне-молекулярных веществ крупного размера (>15 кДа до альбумина – серая зона на Рисунке 2); дальнейшее смещение распределения пор вправо (у диализаторов с высокой точкой отсечения) увеличивает долю таких крупных пор, но это дается ценой неприемлемого для режима хронического диализа увеличения порога отсечения, что делает неизбежными значительные потери альбумина (Рисунок 2А). Сужение купола распре-

деления размеров пор позволяет поднять *порог начала задержки* (до этого уровня молекулярного веса вещества фильтруются из крови почти полностью, задерживаясь не более, чем на 10%); при этом *порог отсечения* (с этого уровня молекулярного веса вещества практически не фильтруются из крови, теряясь не более, чем на 10%) не превышает уровня гломерулярной мембраны, что позволяет не терять альбумин (Рисунок 2Б).

Исторически же первым шагом на пути увеличения эффективности гемодиализа стала разработка и массовое производство диализаторов с увеличенной порозностью и большей поверхностью мембраны. Увеличение числа пор, меньшая толщина мембраны позволила увеличить клиренс низкомолекулярных соединений (стандартизованная оценка, независимая от кровотока – КоА – коэффициент массопереноса у таких диализаторов поднялся до 800-1000 мл/мин), их обозначили высокоэффективными (high efficient). Коэффициент ультрафильтрации в большинстве случаев не превышал 10-12 мл/час/ммHg/м²; клиренс среднемолекулярных соединений, например, β_2 -микроглобулина не поднимался выше 10 мл/мин. Диализаторы представляли высокие диффузионные клиренсы и производились из натуральных (модификации целофана) и полусинтетических материалов ([моно-], ди-, триацетатцеллюлоза и т.п.).

Параллельно развивались гемофильтры, которые за счет более крупных пор имели высокие клиренсы для средне-молекулярных соединений: для β_2 -микроглобулина – более 20 мл/мин. Неизбежным следствием крупных пор являлись высокие коэффициенты ультрафильтрации (более 15-20 мл/час/ммHg/м²), позволявшие в удалении уремических токсинов рассчитывать, в основном, на конвекционный транспорт – более эффективный для средне-молекулярных соединений. Применялись они преимущественно для гемофильтрации у пациентов с острым почечным повреждением, поскольку значительные объемы замещения избыточной (с точки зрения баланса жидкости) ультра-

трафильтрации осуществлялись официальными растворами, что из логистических и экономических причин было неприемлемо для массовой заместительной почечной терапии хроническим пациентам. Гемофильтры не могли использоваться для рутинного гемодиализа из-за отсутствия технического решения управления ультрафильтрацией при наличии и ультрафильтрата, и потока диализирующей жидкости: ультрафильтрация достигалась установлением вручную индивидуального отрицательного давления диализирующего раствора путем проб и ошибок. Появление точных волюметрических (или флоуметрических) технологий учета ультрафильтрации в оттекающем диализате и автоматического выставления скорости ультрафильтрации исходя из целей удаления жидкости в объеме междиализной прибавки веса открыло возможность применения высокопоточных диализаторов (гемофильтров) в рутинном диализе, ставшим высокопоточным (high-flux). К тому времени клиренсы гемофильтров по β_2 -микроглобулину достигли типичных величин выше 40 мл/мин, а КУФ – более 20-40 мл/час/ммHg/м². Одобрение регуляторными органами все более широкого круга стран технологии производства замещающего раствора on-line из диализирующего раствора открыло возможность широкого применения комбинированного метода ЗПТ – гемодиализации (ГДФ), совмещающего диффузионный транспорт для низкомолекулярных веществ и конвекционный – для средне-молекулярных. Лишь умеренные клинические преимущества ГДФ над высокопоточным гемодиализом объясняются наличием при высокопоточном гемодиализе «внутренней» гемофильтрации, (когда из-за близости трансмембранного давления к нулю на первой половине диализатора происходит фильтрация со скоростью до 40 мл/мин сопоставимая с таковой при ГДФ), а на второй половине диализатора – обратная фильтрация (=замещение), со скоростью до 30 мл/мин. Особенно этот эффект выражен у диализаторов со средней точкой отсечения (Рисунок 3).

Таким образом, исторически сложилось объективное разграничение диализаторов: низкопоточных (CI β_2 -МГ <10 мл/мин и КУФ <15 мл/час/ммHg/м²) и высокопоточных (CI β_2 -МГ >40 мл/мин и КУФ >40 мл/час/ммHg/м²). Нишу с промежуточными значениями позднее заняли диализаторы, обозначаемые производителями как средне-поточные (КУФ 20-40 мл/час/ммHg/м²). Тем не менее, ни в одних международных рекомендациях [5], включая KDOQI 2015 и материалы согласительной конференции KDIGO [6,7] или в иных согласительных документах, а также в материалах специально созданной рабочей группы по адекватности диализа Европейской ассоциации диализа и трансплантации³ эти границы специально не установлены.

3 <http://www.era-edtaworkinggroups.org/en-US/group/eudial> (доступ 01.08.2020)

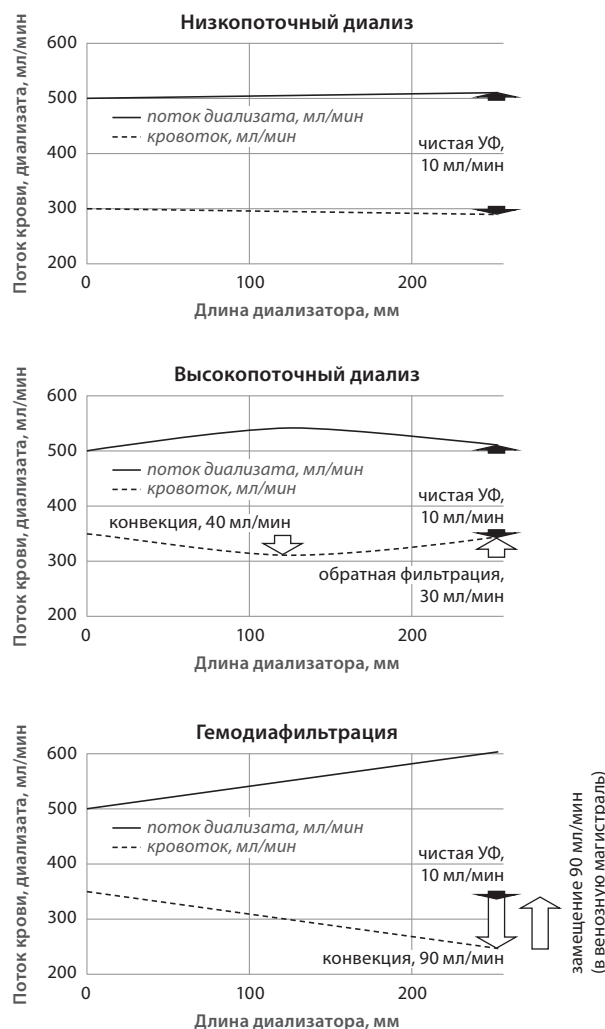


Рис. 3. Схема эффекта "внутренней" фильтрации; по длине высокопоточных (особенно – со средней точкой отсечения) диализаторов происходит сначала фильтрация (конвекционный перенос из крови в диализат), а затем – обратная фильтрация в объемах, сопоставимых с ГДФ с постдильуцией, при которой замещение происходит уже вне диализатора

Fig. 3. "Internal" filtration effect; along dialyzer the filtration (convective transfer from blood to dialysate) occurs first, than back-filtration; the latter is comparable (especially in medium cut-off membranes) with replacement volume in post-dilution HDF where replacement takes place after dialyzer

Более того, крупнейшие и важнейшие исследования в этой области использовали различные определения и границы. В NEMO Study и MPO, относящиеся к одному периоду, по крайней мере, по подготовке протокола, использованы несколько различающиеся параметры по разграничению диализаторов по потоку: в NEMO – (CI β_2 -МГ <10 мл/мин vs. CI β_2 -МГ >20 мл/мин и КУФ >14 мл/час/ммHg/м²) [8,9] в MPO – (коэффициент просеивания (SC) для β_2 -МГ $\approx$ 0 и КУФ <10 мл/мин vs. SC- β_2 -МГ >0,6 и КУФ >20 мл/час/ммHg/м²) [10]. В одном из исследований (посвященном оценке эффекта потока на уровень гомоцистеина) высокопоточный диализ характеризовался SC 0,88 [11]. Во многих сравни-

Таблица 1 | Table 1

Современная классификация мембран
Contemporary membranes classification

Категория	КУФ (мл/час/ммHg/м ²)	β ₂ -микроглобулин		Альбумин	
		клиренс (мл/мин)	коэффициент просеивания	потери за сеанс	коэффициент просеивания
низкопоточные	<12	<10	-	0	0
высокопоточные	14-40	20-80	<0,7-0,8	<0,5	<0,01
со средней точкой отсечения	40-60	>80	0,99	2-4	<0,01
белок-теряющие	>40	>80	0,9-1,0	2-6	0,01-0,03
с высокой точкой отсечения	40-60		1,0	9-23	<0,2

таблица составлена по материалам обзора Storr Met et al (2018) [2]

↕ – критерий и граница разграничения категорий диализаторов

тельных исследованиях в выделении низко-/высокопоточных диализаторов авторы ограничивались указанием на конкретные модели [12], например, в крупном РКИ из Турции (2013), не выявившем в первичном анализе преимуществ высокопоточного диализа перед низкопоточным, разграничение первой и второй групп обозначено прямым указанием на название диализаторов – FX60 или FX80 (Helixone) vs. F7HPS или F8HPS [13]. В японской ветви DOPPS [14] «высоко-производительными» (high performance) диализаторами обозначены имеющие $Cl_{\beta_2\text{-МГ}} > 10$ мл/мин. В сравнительном исследовании их использование не было связано с лучшей или более простой коррекцией анемии.

В современной практике общепринятыми (но не твердо установленными) характеристиками высокопоточных диализаторов являются клиренс β₂-МГ выше 20 мл/мин при коэффициенте просеивания по β₂-МГ выше 0,6; как правило, коэффициент ультрафильтрации при этом составляет не менее 40 мл/час/ммHg/м², но последний показатель является не определяющим, а вторичным, увеличивающим эффект обратной фильтрации, что, с одной стороны, повышает требования к чистоте диализирующего раствора, а с другой стороны, открывает возможность использования эффекта внутренней фильтрации, что приближает высокопоточный диализ (особенно – при использовании диализаторов со средней точкой отсечения) к гемодиализу.

Собственно, и в понятие ГДФ заложена некая неопределенность: исторически ГДФ (не on-line) начиналась с объема замещения в 9 литров [15], первое приемлемого методологического качества указание на необходимый объем замещения было получено в исследовании DOPPS (>15 л) [16], серия рандомизированных исследований обозначила необходимый объем замещения в 21 л (+3 л УФ) [17].

Однако соответствующая скорость УФ в коротком 4-часовом сеансе в режиме постдиализа создает в выходной части гемодиализатора гемоконцентрацию, близкую к критической (25%) с точки зрения риска тромбообразования, а также ухудшения диффузионного транспорта. Современные аппараты ограничивают фильтрационную фракцию в автоматическом режиме [18]. Доля пациентов современной коморбидной популяции, у которых эти целевые показатели реализуемы, в специально спланированных исследованиях остается неустановленной: исследование CONTRAST-II закончено в 2017 году, его результаты не опубликованы⁴.

В этих условиях сопоставимую с гемодиализацией долю конвекционного транспорта может обеспечить стандартный диализ на диализаторах со средней точкой отсечения [19], на что указывают и первые проведенные рандомизированные контролируемые исследования [20, 21].

В настоящее время важнейшей характеристикой диализатора становится размер и ширина распределения размера пор: технологически достигнутое её сужение позволяет обеспечить мембране новые возможности для интенсификации диализной терапии. (Таблица 1).

Более четкое разделение понятий низкопоточного и высокопоточного диализа, требований к их проведению (равно как и к проведению гемодиализации), а возможно – и введение новых медицинских услуг с соответствующей тарификацией помогло бы рациональнее использовать доступные ресурсы и повышать качество диализной помощи. В движении по этому пути необходимо широкое обсуждение и консенсус профессионального сообщества.

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01877499?cond=Contrast-II&draw=2&rank=1>. доступ 01.08.2020

Земченков А.Ю.

Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.И. Павлова
e-mail: kletk@inbox.ru

Авторы не имеют конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. *Строков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П. и соавт.* Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации. Клинические рекомендации. Нефрология. 2017; 21(3):92-111.
Strokov G.A., Gurevich K.Ya., Ilyin A.P. et al. Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines. Nephrology (in Russ). 2017; 21(3):92-111. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111.
2. *Storr M, Ward RA.* Membrane innovation: closer to native kidneys. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(suppl_3):iii22-iii27. doi: 10.1093/ndt/gfy228.
3. *Hulko M, Haug U, Gauss J et al.* Requirements and Pitfalls of Dialyzer Sieving Coefficients Comparisons. Artif Organs. 2018;42(12):1164-1173. doi:10.1111/aor.13278
4. *Ronco C.* The rise of expanded hemodialysis. Blood Purif. 2017; 44(2): I–VIII. doi: 10.1159/000476012.
5. *Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC et al.* High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(9):CD005016. doi:10.1002/14651858.CD005016.pub2
6. *Румянцев А.Ш., Земченков Г.А., Сабодаш А.Б.* К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. Нефрология 2019; 23 (2): 49-76.
Rumyantsev A.S., Zemchenkov G.A., Sabodash A.B. 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
7. *Чан КТ, Бланкестин ПДж, Дембер АМ. и соавт.* Начало диализа, выбор метода, доступ и программы лечения: итоги конференции KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) по спорным вопросам. Нефрология и диализ. 2020. 22(2): 152-167.
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. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-2-152-167
8. *Greene T, Beck GJ, Gassman JJ, et al.* Design and statistical issues of the hemodialysis (HEMO) study. Control Clin Trials. 2000;21(5):502-525. doi:10.1016/s0197-2456(00)00062-3
9. *Eknoyan G, Levey AS, Beck GJ, et al.* The Hemodialysis (HEMO) Study: rationale for selection of interventions. Semin Dial 1996;9(1):24-33
10. *Locatelli F, Hannedouche T, Jacobson S, et al.* The effect of membrane permeability on ESRD: design of a prospective randomised multicentre trial. J Nephrol. 1999;12(2):85-88.
11. *De Vriese AS, Langlois M, Bernard D, et al.* Effect of dialyser membrane pore size on plasma homocysteine levels in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(12):2596-2600. doi:10.1093/ndt/gfg437
12. *Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC et al.* High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD005016. doi: 10.1002/14651858.CD005016.pub2.
13. *Asci G, Tz H, Ozkahya M, et al.* The impact of membrane permeability and dialysate purity on cardiovascular outcomes. J Am Soc Nephrol. 2013;24(6):1014-1023. doi:10.1681/ASN.2012090908
14. *Yokoyama H, Kawaguchi T, Wada T, et al.* Biocompatibility and permeability of dialyzer membranes do not affect anemia, erythropoietin dosage or mortality in japanese patients on chronic non-reuse hemodialysis: a prospective cohort study from the J-DOPPS II study. Nephron Clin Pract. 2008;109(2):c100-c108. doi:10.1159/000142528
15. *Ronco C.* Hemodiafiltration: Technical and Clinical Issues. Blood Purif. 2015;40 Suppl 1:2-11. doi:10.1159/000437403
16. *Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al.* Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. Kidney Int. 2006;69(11):2087-2093. doi:10.1038/sj.ki.5000447
17. *Nubé MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, et al.* Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(3):548-555. doi:10.1093/ndt/gfw381
18. *Сабодаш АБ, Земченков ГА, Казанцева НС и соавт.* Возможности достижения целевого конвекционного объема при on-line гемодиафильтрации. Вестник трансплантации и искусственных органов. 2015; 17(4):63-71.
Sabodash AB, Zemchenkov GA, Kazantseva NS et al. The achievability of target convection volumes in on-line hemodiafiltration. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2015; 17(4):63-71. doi: 10.15825/1995-1191-2015-4-63-71
19. *Румянцев АШ, Земченков ГА, Сабодаш АБ.* К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. Нефрология. 2019; 23 (2): 49-76.
Rumyantsev A Sh, Zemchenkov G A, Sabodash A B. To the question about the prospective for the updates of clinical guidelines for hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg). 2019; 23(2):49-76 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76
20. *Weiner DE, Falzon L, Skoufos L, Bernardo A, Beck W, Xiao M, Tran H.* Efficacy and Safety of Expanded Hemodialysis with the TheraNova 400 Dialyzer: A Randomized Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Sep 7;15(9):1310-1319. doi: 10.2215/CJN.01210120.
21. *Belmouaz M, Bauwens M, Hauet T, Bossard V, Jamet P, Joly F, Chikhi E, Joffrion S, Gand E, Bridoux F.* Comparison of the removal of uraemic toxins with medium cut-off and high-flux dialysers: a randomized clinical trial. Nephrol Dial Transplant. 2020;35(2):328-335. doi: 10.1093/ndt/gfz189.

Дата получения статьи: 23.07.2020

Дата принятия к печати: 05.11.2020

Submitted: 23.07.2020

Accepted: 05.11.2020

Острое почечное повреждение после паратиреоидэктомии по поводу первичного гиперпаратиреоза: распространённость и факторы риска

Е.В. Паршина¹, А.Б. Зулкарнаев², С.С. Михайлова¹, П.Н. Кислый¹, Р.А. Черников³

¹ Отделение амбулаторного диализа, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154, Россия

² Хирургическое отделение трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп.6, Россия

³ Отделение эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154, Россия

Acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: prevalence and risk factors

E.V. Parshina¹, A.B. Zulkarnaev², S.S. Mikhaylova¹, P.N. Kislyy¹, R.A. Chernikov³

¹ Department of outpatient dialysis, Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanka emb., Saint-Petersburg, 198103, Russian Federation

² Surgical Department of Transplantology and dialysis, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Department of endocrine surgery, Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanka emb., Saint-Petersburg, 198103, Russian Federation

Ключевые слова: острое почечное повреждение, первичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, паратиреоидный гормон, кальций

Резюме

Цель: оценить распространённость острого почечного повреждения (ОПП) среди пациентов, оперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), проанализировать возможные факторы риска развития послеоперационного ОПП.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включено 290 пациентов, которым была выполнена успешная селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ) по поводу ПГПТ. Мы не включали в анализ пациентов, которым ПТЭ проводилась повторно. Диагноз ОПП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012.

Результаты. Частота развития ОПП составила 36,6% (106 из 290 пациентов). С риском развития ОПП были ассоциированы высокие значения ПТГ до операции: медиана исходной концентрации ПТГ у пациентов с ОПП составила 17,75 пмоль/л [Q₁-Q₃: 12; 24,2] против 13,8 пмоль/л [Q₁-Q₃: 10,2; 19,6] у пациентов без ОПП, $p=0,0004$. Высокие значения разности ПТГ до/после операции также были связаны с риском развития ОПП: медиана ΔПТГ у пациентов с ОПП составила 16,7 пмоль/л

Адрес для переписки: Паршина Екатерина Викторовна
e-mail: pannn@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Ekaterina V. Parshina
e-mail: pannn@yandex.ru

[Q₁-Q₃: 10; 23] против 11,35 пмоль/л [Q₁-Q₃: 7,4; 17] у пациентов без ОПП, $p < 0,0001$. У пациентов с ОПП медиана максимального размера аденомы околощитовидной железы была больше: 20 мм [Q₁-Q₃: 10; 25] против 15 мм [Q₁-Q₃: 10; 20] у пациентов без ОПП, $p = 0,0184$. Риск ОПП также был связан с высоким уровнем общего кальция до операции: $2,83 \pm 0,29$ ммоль/л в группе пациентов с ОПП против $2,71 \pm 0,22$ ммоль/л в группе пациентов без ОПП, $p = 0,0158$. Риск ОПП был существенно выше у пациентов с протеинурией: $RR = 1,9$ [95%ДИ 1,19; 3,54], $OR = 3,67$ [95%ДИ 1,5; 8,73], $p = 0,0061$. При этом на риск послеоперационного ухудшения функции почек не влияли ни предсуществующая хроническая болезнь почек ($RR = 1,37$ [95%ДИ 0,93; 1,9], $OR = 1,7$ [95%ДИ 0,9; 3,2], $p = 0,1073$), ни исходная скорость клубочковой фильтрации (медианы в группах пациентов с ОПП и без ОПП составили 84,45 мл/мин/1,73 м² [Q₁-Q₃: 65,5; 96,6] и 76,6 мл/мин/1,73 м² [Q₁-Q₃: 64,9; 90,6] соответственно, $p = 0,118$). Пациенты старше 60 лет имели более высокий риск развития ОПП: $RR = 1,32$ [95%ДИ 1,03; 1,72], $OR = 1,72$ [95%ДИ 1,07; 2,83], $p = 0,0265$. Не было выявлено связи ОПП с периоперационным применением небольших доз рентгеноконтрастных препаратов ($p = 0,245$) и интраоперационной гипотонией ($p = 0,79$).

Выводы. Была выявлена высокая частота развития послеоперационного ОПП после ПТЭ по поводу ПГПТ. Разделение больных на группы в соответствии со степенью риска развития ОПП целесообразно для раннего распознавания и лечения данного осложнения. Для пациентов с риском развития ОПП необходим тщательный мониторинг функции почек в послеоперационном периоде.

Abstract

Aim. To assess the prevalence of acute renal injury (AKI) among patients who underwent surgery for primary hyperparathyroidism (PHPT), to analyze the possible risk factors for the development of postoperative AKI.

Materials and methods. A retrospective cohort study included 290 patients who underwent successful selective parathyroidectomy (PTx) for PHPT. We did not include patients who underwent re-operative surgeries. AKI was defined according to KDIGO-2012 criteria.

Results. 106 of 290 patients (36.6%) met AKI criteria after PTx. High preoperative PTH values were associated with AKI risk (median 17,75 pmol/L [Q₁-Q₃: 12; 24.2] in AKI group vs 13.8 pmol/L [Q₁-Q₃: 10,2; 19.6] in non-AKI group, $p = 0.0004$). High Δ PTH before/after surgery was also associated with AKI risk (median 16.7 pmol/L [Q₁-Q₃: 10; 23] in AKI group vs 11.35 pmol/L [Q₁-Q₃: 7.4; 17] in non-AKI group, $p < 0.0001$). In patients who developed AKI maximum size of the parathyroid adenoma was significantly greater: 20 mm [Q₁-Q₃: 10; 25] vs 15 mm [Q₁-Q₃: 10; 20] in non-AKI patients, $p = 0.0184$. AKI risk was also associated with high preoperative serum calcium level: 2.83 ± 0.29 mmol/L in AKI group vs 2.71 ± 0.22 mmol/L in non-AKI group, $p = 0.0158$. AKI risk was significantly higher in those with proteinuria: $RR = 1.9$ [95%CI 1.19; 3.54], $OR = 3.67$ [95%CI 1.5; 8.73], $p = 0.0061$. Notable, neither preexisting chronic kidney disease ($RR = 1.37$ [95%CI 0.93; 1.9], $OR = 1.7$ [95%CI 0.9; 3.2], $p = 0.1073$) nor baseline estimate glomerular filtration rate (84.45 ml/min/1.73 m² [Q₁-Q₃: 65.5; 96.6] and 76.6 ml/min/1.73 m² [Q₁-Q₃: 64.9; 90.6] for AKI and non-AKI patients respectively, $p = 0.118$) were not associated with the risk of postoperative kidney function impairment. Patients of age 60 years and older had greater risk of AKI: $RR = 1.32$ [95%CI 1.03; 1.72], $OR = 1.72$ [95%CI 1.07; 2.83], $p = 0.0265$. There was no association of AKI with perioperative use of contrast media in small doses ($p = 0.245$), or intraoperative hypotension ($p = 0.79$).

Conclusions. We observed a high prevalence of AKI in patients after parathyroidectomy for primary HPT. Preoperative risk stratification may help early recognition and treatment of renal function impairment. For those at risk of AKI, careful monitoring of renal function is necessary during the postoperative period.

Key words: acute kidney injury, primary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, parathyroid hormone, calcium

Введение

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – третье по распространённости эндокринное заболевание, которое характеризуется повышенной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) в сочетании с нормальным или повышенным уровнем кальция крови. Причиной ПГПТ является аденома одной, реже нескольких околощитовидных желез (ОЩЖ). Несмотря на то, что классическими органами-мишенями ПГПТ являются костная ткань и почки, заболевание

имеет полиморфную клиническую картину, зачастую проявляя себя исключительно неспецифической симптоматикой, что обуславливает трудности его диагностики, а порой и влечёт за собой инвалидизацию больных [1].

Основным методом лечения ПГПТ, обеспечивающим наилучшие результаты, является хирургическое лечение – паратиреоидэктомия (ПТЭ) [2]. Отделение эндокринной хирургии Университетской клиники Высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ является крупнейшей профиль-

ной клиникой эндокринной хирургии в стране, выполняя до 6000 оперативных вмешательств на органах эндокринной системы ежегодно. ПТЭ является сравнительно малоинвазивным вмешательством, что в совокупности с огромным хирургическим опытом всех врачей центра не предполагает развития у пациентов каких-либо послеоперационных осложнений, и сроки их стационарного пребывания, как правило, ограничены 2-3 днями. Однако в нашей практической деятельности мы неоднократно сталкивались с таким осложнением раннего послеоперационного периода после ПТЭ, как острое почечное повреждение (ОПП). При этом не всегда удавалось проследить связь с традиционными факторами риска развития ОПП у данной категории больных.

Цель исследования: оценить распространённость ОПП среди пациентов, оперированных по поводу ПГПТ, проанализировать возможные факторы риска развития послеоперационного ОПП.

Материалы и методы

Ретроспективное когортное исследование было проведено на базе отделения эндокринной хирургии Университетской клиники Высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ. В исследование были включены 290 пациентов, которым была выполнена селективная ПТЭ по поводу ПГПТ в период с августа 2018 по сентябрь 2019 года. Критериями включения были: успешно выполненная ПТЭ по поводу ПГПТ (определяемая как снижение ПТГ более чем на 50% через 10-15 мин после полного удаления гиперфункционирующей ткани ОЩЖ, т.е. интраоперационно), максимально полная история болезни, включающая данные об анамнезе, сопутствующих заболеваниях, сопроводительной медикаментозной терапии, лабораторные данные до и после операции. Мы не включали в анализ пациентов, которым ПТЭ проводилась повторно.

Предоперационное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку лабораторных данных, результатов инструментального обследования.

Были также собраны данные касательно медикаментозной терапии, в том числе с потенциальным влиянием на функцию почек (прием иАПФ, периоперационное применение рентгенконтрастных препаратов). Для оценки коморбидного фона нами была использована шкала CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) в модификации Миллера [3] как наиболее удобная для ретроспективного анализа в условиях нашего центра. Остеопения определялась значением минеральной плотности кости (МПК) в любой из трёх точек скелета (лучевая кость, бедренная кость, позвоночник) менее -1 SD по Т-критерию.

Для оценки почечной функции до операции использовалась формула расчета скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) CKD-EPI [4]. У части

пациентов уровень креатинина сыворотки был оценен в день поступления в стационар (накануне операции), у остальных пациентов – по результатам стандартного амбулаторного предоперационного обследования (давностью не более 14 дней); уровень общего кальция сыворотки и гемоглобин также определялся на амбулаторном этапе. Уровень ПТГ и ионизированного кальция сыворотки определялся накануне операции или в день её проведения и ежедневно в течение 1-3 дней после операции. Уровень креатинина сыворотки после операции определялся ежедневно в течение 1-3 суток после операции, для расчета бралось максимальное значение на 1-2 послеоперационные сутки. Диагноз ОПП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012 как нарастание уровня креатинина сыворотки более, чем на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов (когда это было применимо) или повышение в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем [5]. Среднее артериальное давление (САД) во время операции рассчитывалось по формуле: $САД = (диастолическое\ давление \times 2 + систолическое\ давление) / 3$. Интраоперационная гипотензия определялась нами как снижение САД менее 65 мм рт.ст. Размеры аденомы ОЩЖ определялись на основании результатов гистологического исследования операционного материала.

Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовался модифицированный критерий Шапиро-Уилка (модификация Ройстона). Переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Переменные, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 - Q_3). Разность медиан оценивали по методу Hodges-Lehmann и рассчитывали 95%ДИ разности. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовались показатели относительного риска (RR) и отношения шансов (OR) с расчетом границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистический анализ проводился с использованием программы GraphPad v.8.0.1. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Медиана возраста прооперированных больных составила 59 лет [Q₁-Q₃: 50,3; 66,8; от 17 до 86]. Среди прооперированных пациентов преобладали женщины – 93,8% (272/290), доля мужчин составила 6,2% (18/290). У большинства пациентов (91,4%, 265 из 290) причиной ПГПТ была солитарная аденома ОЩЖ. У 25 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.

Частота развития ОПП у пациентов, включенных в исследование, составила 36,6% (106

из 290 пациентов). У подавляющего большинства пациентов с ОПП имела место 1 стадия – 93,39% (99/106), ОПП 2 стадии отмечалось у 5,66% больных (6/106), ОПП 3 стадии развилось у 1 пациента из 106 (0,9%).

Для более наглядного представления результатов мы сгруппировали оцениваемые факторы.

1. Ассоциированные с ПГПТ факторы. Высокие значения ПТГ до операции были ассоциированы с риском развития ОПП. Медиана концентрации ПТГ у пациентов с ОПП была существенно выше (таблица 1), $p=0,0004$. Ожидаемо, большие значения ПТГ были обнаружены у пациентов с большими значениями максимального размера

Таблица 1 | Table 1

Связь количественных и качественных факторов с риском развития ОПП.
Оценки RR и OR приведены с указанием границ 95% доверительного интервала
The association of quantitative and qualitative predictors with the risk of AKI development.
The RR and OR estimates are given with 95% confidence intervals

Фактор	ОПП есть (n=106)	ОПП нет (n=184)	оценки
Возраст, лет, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	62,5 [55; 69]	58 [48; 66]	$p=0,0053$
Женский пол, абс. (%)	98 (92,5%)	174 (94,6%)	RR=0,81 [0,52; 1,49] OR=0,7 [0,67; 1,82] $p=0,64$
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q ₁ ; Q ₃]	28,25 [25; 33]	27,3 [24,2; 30,1]	$p=0,0336$
Коморбидность, баллы CIRS, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	8 [6; 9]	7 [5; 8]	$p=0,0028$
Фоновые заболевания и состояния, лечебные и диагностические вмешательства			
Артериальная гипертензия, абс. (%)	82 (77,4%)	22 (12%)	RR=1,54 [1,07; 2,28] OR=1,91 [1,1; 3,3] $p=0,019$
Сахарный диабет, абс. (%)	13 (12,3%)	18 (9,8%)	RR=1,17 [0,72; 1,73] OR=1,29 [0,62; 2,7] $p=0,51$
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	13 (12,3%)	18 (9,8%)	RR=1,17 [0,72; 1,73] OR=1,29 [0,62; 2,7] $p=0,51$
Анемия, абс. (%)	15 (14,2%)	12 (6,5%)	RR=1,6 [1,05; 2,2] OR=2,36 [1,1; 5,3] $p=0,0313$
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	20 (18,9%)	22 (12%)	RR=1,37 [0,93; 1,9] OR=1,7 [0,9; 3,2] $p=0,1073$
Мочекаменная болезнь, абс. (%)	65 (61,3%)	100 (54,4%)	RR=0,83 [0,6; 1,1] OR=0,75 [0,47; 1,2] $p=0,248$
Остеопения, абс. (%)	71/82 (86,6%)	107/122 (87,7%)	RR=1,06 [0,62; 1,62] OR=1,1 [0,5; 2,5] $p=0,81$
Приём иАПФ/БРА, абс. (%)	60 (56,6%)	73 (39,7%)	RR=1,54 [1,14; 2,1] OR=1,98 [1,2; 3,2] $p=0,0053$
Введение рентгенконтрастных препаратов, абс. (%)	14 (13,2%)	34 (18,5%)	RR=1,3 [0,85; 2,14] OR=1,49 [0,77; 2,9] $p=0,245$
Данные предоперационного обследования			
ПТГ крови, пмоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	17,75 [12; 24,2]	13,8 [10,2; 19,6]	$p=0,0004$
Ca ²⁺ крови, ммоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	1,47 [1,35; 1,54]	1,45 [1,36; 1,55]	$p=0,496$
Общий кальций крови, ммоль/л, М±SD	2,83±0,29 (n=52)	2,71±0,22 (n=69)	$p=0,0158$
Уровень Hb, г/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	135 [127; 146]	138 [131; 146]	$p=0,065$
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q ₁ ; Q ₃]	84,45 [65,5; 96,6]	76,6 [64,9; 90,6]	$p=0,118$
Протеинурия, абс. (%)	15/88 (17%)	8/151 (5,3%)	RR=1,9 [1,19; 3,54] OR=3,67 [1,5; 8,73] $p=0,0061$
Интраоперационные факторы			
Продолжительность операции, мин, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	30 [20; 45]	25 [20; 35]	$p=0,409$
Интраоперационная гипотония, абс. (%)	6 (5,7%)	9 (4,9%)	RR=1,1 [0,5; 1,8] OR=1,17 [0,4; 3,2] $p=0,79$
Минимальное среднее АД, мм рт.ст., Ме [Q ₁ ; Q ₃]	72 [68; 78]	73 [70; 78]	$p=0,33$
ΔПТГ до/после операции, пмоль/л, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	16,7 [10; 23]	11,35 [7,4; 17]	$p<0,001$
Размер аденомы, мм, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	20 [10; 25]	15 [10; 20]	$p=0,0184$

ИМТ – индекс массы тела, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фактора, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ПТГ – паратиреоидный гормон, Ca²⁺ – ионизированный кальций, Hb – гемоглобин, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, АД – артериальное давление.

ОЩЖ: $\rho=0,374$ [95% ДИ 0,27; 0,47], $p<0,0001$, а также с большим объемом ОЩЖ ($\rho=0,372$ [95% ДИ 0,27; 0,47], $p<0,0001$), а также весом удаленной ткани ОЩЖ ($\rho=0,505$ [95% ДИ 0,37; 0,62], $p<0,0001$). Как правило, в рутинной клинической практике мы ориентируемся на максимальный размер аденомы ОЩЖ. У пациентов с ОПП медиана максимального размера аденомы ОЩЖ была больше ($p=0,0184$).

ПТЭ приводила к снижению ПТГ на 1 сутки после операции с $14,8$ пмоль/л [Q_1 - Q_3 : 10,7; 21,5] до $1,7$ пмоль/л [Q_1 - Q_3 : 0,9; 3,3], $p<0,0001$. Значение ПТГ до выполнения ПТЭ и выраженность его снижения (Δ ПТГ) коррелировали сильно: $\rho=0,96$ [95% ДИ 0,95; 0,97], $p<0,0001$. Высокие значения разности ПТГ до/после операции были ассоциированы с риском развития ОПП ($p<0,0001$). У пациентов с высокими значениями ПТГ наблюдались более высокие предоперационные значения как общего ($\rho=0,509$ [95% ДИ 0,36; 0,63], $p<0,0001$), так и ионизированного кальция ($\rho=0,432$ [95% ДИ 0,33; 0,52], $p<0,0001$). При этом связь общего кальция с уровнем ПТГ до ПТЭ была теснее, чем ионизированного – $p=0,0134$. Средний уровень общего кальция до операции был несколько выше в группе пациентов с ОПП, данные различия достигли уровня статистической значимости ($p=0,0158$). Разность средних составила $0,113$ ммоль/л [95% ДИ 0,02; 0,2]. При сравнении медиан значений ионизированного кальция в группах пациентов с ОПП и без ОПП статистически значимых различий получено не было ($p=0,496$).

Факт остеопении, которая определялась значением МПК менее -1 SD по Т-критерию, влияла на риск ОПП статистически незначимо ($p=0,81$).

2. «Почечные» факторы. Предсуществующая ХБП С3 и выше не увеличивала риск ОПП ($p=0,1073$). Не было выявлено нами и статистически значимых различий в исходном значении рСКФ у пациентов с ОПП и без ОПП ($p=0,118$). Таким образом, развитию ОПП в равной степени были подвержены как лица с предсуществующей ХБП, так и не имеющие ХБП в анамнезе.

Протеинурия в разовом общем анализе мочи была оценена у 88 пациентов с ОПП и 151 пациентов без ОПП. Риск ОПП был существенно выше у пациентов с наличием белка в моче ($p=0,0061$). При этом лишь у 5 пациентов из 23 (21,7%) с протеинурией наблюдалось снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Наличие МКБ в анамнезе статистически значимо не влияло на риск развития ОПП ($p=0,248$).

3. Фоновые заболевания и состояния, лечебные и диагностические вмешательства. Медиана индекса массы тела (ИМТ) пациентов с ОПП была несколько больше по сравнению с пациентами без ОПП – $p=0,0336$. Несмотря на то, что различия формально были статистически значимы, клиническая

значимость этой связи неочевидна: разность медиан составила всего $1,4$ кг/м² [95% ДИ 0,1; 2,7].

Тяжесть коморбидного фона, выраженная в баллах по шкале CIRS, влияла на риск развития статистически значимо ($p=0,0028$), поэтому связь отдельных компонентов коморбидного фона с риском ОПП была оценена отдельно. Наличие артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе существенно повышало риск ОПП ($p=0,019$). Примечательно, что факт приема иАПФ/БРА также увеличивал риск ОПП ($p=0,0053$). Однако при анализе связи ОПП с приемом иАПФ/БРА в подгруппе пациентов с АГ статистической значимости влияния приема этой группы препаратов на риск развития ОПП выявлено не было: $RR=1,2$ [95% ДИ 0,94; 1,5], $OR=1,58$ [95% ДИ 0,86; 2,9], $p=0,14$.

Наличие СД и ИБС не увеличивало риск развития ОПП – $p=0,51$ для обоих заболеваний.

Еще одним потенциальным фактором риска развития ОПП является анемия. Анемия несколько увеличивала риск ОПП ($p=0,0313$). Несмотря на это, медианы уровня гемоглобина в группах пациентов с ОПП и без ОПП различались незначительно ($p=0,065$). Разность медиан составила 3 г/л [95% ДИ 0; 6].

Мы не выявили статистически значимой связи риска ОПП с полом ($p=0,64$). При этом медиана возраста у пациентов с ОПП была несколько больше, чем у пациентов без ОПП ($p=0,0053$). Пациенты старшей возрастной группы, к которым мы отнесли пациентов 60 лет и старше, имели более высокий риск развития ОПП: $RR=1,32$ [95% ДИ 1,03; 1,72], $OR=1,72$ [95% ДИ 1,07; 2,83], $p=0,0265$.

Части пациентов в день операции или накануне нее с целью топической диагностики проводилась КТ области шеи с внутривенным введением рентгеноконтрастных средств (РКС). Объем используемого контрастного препарата во всех случаях был одинаков и составлял 100 мл. Факт применения РКС статистически значимо не влиял на риск развития ОПП ($p=0,245$).

Одним из важных факторов риска развития ОПП является интраоперационная гипотония (ИОГ). При анализе динамики интраоперационного АД мы посчитали целесообразным ограничиться временем, в течение которого пациент находится на ИВА. Медиана длительности ИВА составила 45 мин [Q_1 - Q_3 : 35; 60]. В нашем исследовании частота ИОГ, определенной как значение среднего АД (САД) менее 65 мм рт.ст., была невелика, что связано с малоинвазивным характером хирургического вмешательства и сравнительно небольшой продолжительностью операции. Факт развития ИОГ не влиял на развитие ОПП ($p=0,79$). Также невелика была и продолжительность гипотонии – медиана этого показателя составила 10 мин [Q_1 - Q_3 : 10; 15]. При сравнении медиан минимального значения САД в группах пациентов с ОПП и без ОПП статистически значимых различий также выявлено не было ($p=0,33$).

Обсуждение

Традиционно ОПП считается проблемой послеоперационного периода для операций кардиохирургического профиля, достигая по некоторым оценкам распространенности в 42% [6], а также для крупных некардиохирургических операций, при которых частота развития этого осложнения составляет в среднем 13,4%, возрастая для отдельных узкоспециализированных направлений [7]. Это объясняется рядом специфических факторов, связанных с процедурой: длительностью операции, применением гипотермии, искусственного кровообращения, управляемой гипотонии, введением больших объемов РКС и прочее. Оперативные вмешательства, выполняемые при ПГПТ, являются сравнительно малоинвазивными по объему хирургического вмешательства, и их проведение не сопряжено с традиционными периоперационными факторами риска ОПП. В связи с этим у данной категории пациентов не ожидается ухудшения почечной функции в послеоперационном периоде, и мониторинг её не проводится. Однако в нашей практике мы неоднократно сталкивались с неожиданным на первый взгляд развитием ОПП у пациентов с ПГПТ, которым была выполнена ПТЭ, что и послужило причиной для проведения настоящего исследования.

В исследование были включены 290 пациентов из различных регионов РФ, которым была выполнена селективная ПТЭ по поводу ПГПТ в период с августа 2018 по сентябрь 2019 года в отделении эндокринной хирургии Университетской клиники Высших медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ. Среди прооперированных пациентов преобладали женщины старше 50 лет, что полностью соответствует особенностям эпидемиологии ПГПТ: заболевание в 3-4 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, притом данное различие становится еще более заметным в возрастной группе старше 50 лет [8, 9]. Непредвзятость при формировании выборки позволяет нам надеяться на её репрезентативность (приемлемое соответствие генеральной совокупности), обеспечивающую объективность исследования. Показания к оперативному вмешательству были определены согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ПГПТ [1], которые в данном вопросе не расходятся с рекомендациями других крупных профессиональных сообществ [10, 11].

Целью нашего исследования было выявление истинной распространенности ОПП после ПТЭ по поводу ПГПТ, а также проведение однофакторного анализа с целью выявления предрасполагающих факторов развития ОПП у данной категории больных.

В нашем исследовании частота развития ОПП после ПТЭ, установленного согласно критериям KDIGO 2012, оказалась высокой, и составила 36,6% случаев. Полученные нами результаты контрасти-

руют с данными единственного на сегодняшний день проспективного когортного исследования R.Egan и соавт., проведенного на аналогичной популяции больных, в котором распространённость ОПП после ПТЭ составила 3% [12]. Не вызывает сомнений, что весьма ограниченный размер выборки (62 пациента) не позволил авторам выявить достаточное количество факторов наступления интересующего исхода (ОПП), равно как и провести анализ возможных причин его развития. При этом авторы отметили, что предоперационная стратификация по риску развития ОПП может быть полезна для более эффективной профилактики этого осложнения, и даже предприняли попытку разработать шкалу стратификации риска.

Формально можно выделить неспецифические (фоновые по отношению к развитию ОПП заболевания, состояния и вмешательства, и «почечные») и специфические (связанные непосредственно с ПГПТ и операцией) факторы риска. Как было показано нами, ОПП развивается несколько чаще у пациентов с большим ИМТ. Возможным патофизиологическим объяснением этому может быть развитие внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации с последующим возникновением и прогрессированием нефросклероза у пациентов, страдающих ожирением [13]. Несмотря на то, что избыточная масса тела не является общепризнанным фактором риска ОПП, в ряде исследований была продемонстрирована связь ИМТ с развитием этого осложнения [14, 15]. Не стоит забывать о том, что избыточная масса тела зачастую сопряжена с развитием метаболического синдрома, который в числе прочего включает и наличие у пациента артериальной гипертензии.

АГ также сопряжена с риском ОПП и является известным фактором риска его развития [16-18], что подтверждается и нашими результатами. В нашем исследовании применение иАПФ/БРА увеличивало риск ОПП, однако, по всей видимости, это было связано не столько с фактом приёма препаратов данной группы *per se*, сколько с наличием АГ в анамнезе. В связи с противоречивыми литературными данными среди нефрологов до сих пор нет единого мнения о том, стоит ли отменять иАПФ/БРА с целью профилактики ОПП. В крупном проспективном многоцентровом исследовании TRIBE-AKI, включившем 1594 пациента, прием пациентами иАПФ/БРА утром в день операции был ассоциирован с риском развития ОПП [19]. В противоположность этим результатам, в ретроспективном анализе, проведенном Xu N. и соавт., было показано снижение риска ОПП при приёме иАПФ/БРА у пациентов с АГ перед проведением оперативных вмешательств некардиохирургического профиля [20]. Учитывая возможные неблагоприятные последствия отмены блокаторов РААС [21], это решение должно приниматься с осторожностью.

Известным фактором риска ОПП является применение РКС [5]. После эндоваскулярных вмешательств частота его развития может достигать 15% [22]. Однако применительно к нашей выборке факт введения РКС не вызывал ухудшения почечной функции — используемые в нашей рутинной практике объемы РКС невелики и, как правило, не превышают 100 мл на процедуру. Таким образом, нет оснований для отказа от топиической диагностики даже для пациентов с исходно сниженной рСКФ при условии соблюдения мер профилактики КИ-ОПП в тех случаях, когда это необходимо — тем более, учитывая, что это позволяет хирургу минимизировать травматическое воздействие на ткани и максимально сократить продолжительность операции.

В связи с малоинвазивным характером и сравнительно небольшой продолжительностью селективной ПТЭ интраоперационная гипотония встречалась в нашем исследовании довольно редко и значимо не влияла на риск ОПП. Таким образом, известными в общей популяции периоперационными факторами риска (ИОГ, длительность операции, применение РКС) не объясняется риск развития ОПП в нашей выборке.

В нашем исследовании не было выявлено связи ОПП с СД, несмотря на то, что наличие данного заболевания в анамнезе является хорошо известным фактором риска ухудшения функции почек [22-24]. Возможно, это связано с тем, что только четверть пациентов с СД в нашей выборке имела рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², а более половины пациентов имело инсулин-независимую форму заболевания, которая некоторыми исследователями не расценивается как фактор риска ОПП [25].

Предоперационная анемия как традиционный предрасполагающий к ухудшению почечной функции фактор [26; 27] несколько увеличивала риск ОПП и в нашем исследовании. Следует однако отметить, что во всех известных нам крупных исследованиях анемия в качестве фактора риска ОПП изучалась у пациентов кардиохирургического профиля, пациентов ОРИТ, а также при эндоваскулярных вмешательствах с применением больших доз РКС, что ограничивает возможность экстраполяции результатов на выборки пациентов, подобные нашей — т.е. подвергаемых малоинвазивным хирургическим вмешательствам. Учитывая небольшой размер обнаруженного эффекта, а также не значимую клинически разницу средних значений уровня гемоглобина в группах пациентов с ОПП и без, можно предположить наличие более сильных (и, следовательно, более важных) факторов риска ухудшения почечной функции после ПТЭ.

Риск ОПП в нашей выборке возрастал при увеличении возраста пациентов. Пожилой возраст — известный фактор риска ОПП [28]. По данным регистра US Renal Data System (USRDS), по мере увеличения возраста частота встречаемости ОПП про-

грессивно растет с 19,1 эпизода на 1000 пациенто-лет в возрастной категории 66-69 лет до 89,7 эпизодов на 1000 пациенто-лет среди пациентов старше 85 лет [29]. Это может быть объяснено как закономерным возрастным снижением рСКФ, так и множеством других взаимосвязанных факторов: коморбидностью, приемом большего количества лекарственных препаратов, сниженным функциональным статусом пожилых пациентов, каждый из которых независимо повышает риск развития ОПП [30-32]. В этой связи стоит также упомянуть о концепции гломерулярного функционального почечного резерва (ФПР), определяющего способность адаптивного ответа почки в случае физиологической или патологической стрессовой ситуации. Почечный резерв — мера способности почки увеличивать СКФ с помощью вовлечения большего числа нефронов, увеличения внутрипочечного кровотока и гиперфльтрации [33]. Fliser и соавт. в своём исследовании показали, что у лиц пожилого возраста величина ФПР была значительно ниже, чем у молодых несмотря на то, что значения «виртуальной» рСКФ у них лежали в пределах нормальных значений [34]. Таким образом, «рекрутабельность» СКФ при развитии ОПП у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми при внешней сохранности у них почечной функции. Возможно, именно этим можно объяснить отсутствие связи предоперационной рСКФ и ОПП в нашем исследовании.

Трудно поддается объяснению показанное нами отсутствие связи предсуществующей ХБП и послеоперационного ОПП. Возможно, это связано с недооценкой истинной распространенности ХБП в нашей выборке. По оценкам различных авторов доля пациентов с предсуществующей ХБП среди направляемых на оперативное лечение по поводу ПГПТ больных достигает 30,4% [35-37]. При этом все авторы оценивали распространенность ХБП С3-5. Не секрет, что в рутинной терапевтической практике (а подавляющее большинство пациентов с ПГПТ наблюдаются эндокринологом и/или терапевтом) диагноз ХБП С1-2 практически не устанавливается, за редким исключением в виде морфологически подтвержденного хронического гломерулонефрита. В то же время хорошо известно, что следствием хронической гиперкальциемии являются тубулярные нарушения, сопровождаемые протеинурией и нарушением концентрационной функции почек [38], однако в отсутствие снижения рСКФ такие пациенты не направляются к нефрологу, и диагноз ХБП не устанавливается даже в случае персистенции маркеров повреждения почек более 3 месяцев. Таким образом, можно предположить, что имеет место связанная с вышесказанным недооценка риска развития послеоперационного ОПП у пациентов с ПГПТ.

В нашем исследовании протеинурия, оцененная как наличие белка в любом количестве в предоперационном ОАМ, и, вероятно, отражающая наличие

персистирующего тубулярного повреждения (так как встречалась значительно чаще у пациентов с сохранной рСКФ), существенно повышала риск развития ОПП. Аналогичные результаты были получены М. Nishimoto в ретроспективном анализе, включавшем 5168 пациентов некардиохирургического профиля [39]. Исследователями была обнаружена связь предоперационной протеинурии, измеренной с помощью тест-полосок, с риском послеоперационного ОПП, причем этот риск возрастал со степенью протеинурии – OR 1,14 [0,75; 1,73], 1,24 [0,79; 1,95], 2,75 [1,74; 4,35] и 3,95 [1,62; 9,62] для качественных оценок протеинурии (+/-), (+), (2+) и (3+), соответственно.

МКБ является характерным клиническим проявлением манифестной формы ПГПТ и одним из показаний к оперативному лечению, вследствие чего частота встречаемости её в нашей выборке была высока. Для нас оказалось неожиданным отсутствие связи МКБ и послеоперационного ухудшения функции почек.

Наиболее интересным для нас представлялся анализ факторов риска, связанных с изменением ключевых лабораторных показателей при ПГПТ, а именно уровней ПТГ, общего и ионизированного кальция сыворотки. Основной гипотезой нашего исследования была связь риска ОПП с резким снижением уровней ПТГ и сывороточного кальция в результате успешно выполненной ПТЭ. В отсутствие других очевидных факторов риска кажется резонным связать драматическое изменение этих показателей с ухудшением почечной функции. На сегодняшний день опубликовано большое количество работ с противоречивыми результатами в отношении функции почечного трансплантата после выполнения ПТЭ по поводу третичного гиперпаратиреоза; часть из них демонстрирует снижение СКФ после ПТЭ [40, 41]. Отдельными исследователями высказано предположение о том, что похожий эффект может наблюдаться и у пациентов, оперированных по поводу ПГПТ [42, 43]. Однако лишь недавно была опубликована работа, в которой изучались возможные патофизиологические основы ухудшения почечной функции после ПТЭ [44]. Авторами было высказано сходное с нашим предположение о влиянии резкого снижения ПТГ на жизнеспособность и функцию клеток канальцевого эпителия. В экспериментальной части этой блестяще спланированной работы с помощью моделей на животных было продемонстрировано резкое снижение экспрессии рецепторов к ПТГ (PTHrP) и белка Клото в клетках эпителия проксимальных канальцев после тотальной ПТЭ. Восстановление экспрессии PTHrP и Клото наблюдалось после непрерывной инфузии 1-34 ПТГ в физиологической концентрации с помощью микропомпы. Параллельно исследователями было отмечено, что исходная экспрессия Клото в клетках тубулярного эпителия была значительно

повышена у нефрэктомизированных животных, подтверждая гипотезу о роли Клото как нефропротективного фактора. В клинической части работы особый интерес представляет выявленная связь развития ОПП с предоперационными значениями концентрации в моче L-FABP – биомаркера тубулярного повреждения, прогностическая значимость которого для диагностики послеоперационного ОПП оказалась чрезвычайно высока (AUC 100% для концентрации $>9,8$ мкг/г креатинина) по сравнению с рСКФ (AUC 93% для рСКФ <35 мл/мин/1,73 м²). Таким образом, авторы исследования приходят к выводу о возможном влиянии резкого снижения ПТГ на жизнеспособность клеток канальцевого эпителия через Клото-зависимый путь, чем объясняется ухудшение почечной функции после ПТЭ, а также о повышенном риске ОПП у пациентов с наличием маркеров предсуществующего тубулярного повреждения.

Наши результаты свидетельствуют о связи ОПП как с исходно более высокими предоперационными значениями ПТГ, так и с высокими значениями разности ПТГ до и после ПТЭ. Закономерно, риск ОПП возрастал у пациентов с большими значениями максимального размера аденомы ОЩЖ. Применительно к повседневной практике, с определенной степенью вероятности мы можем ожидать развития ОПП в послеоперационном периоде у пациентов с большей тяжестью и/или длительностью течения ПГПТ, а также ориентироваться для прогнозирования риска на результаты дооперационного УЗ-исследования или КТ ОЩЖ.

Мы также получили результаты, свидетельствующие о связи повышенного уровня общего кальция перед операцией с риском ОПП. Практика работы отделения эндокринной хирургии нашей клиники не предполагает рутинный мониторинг уровня общего кальция в послеоперационном периоде – обязательному контролю подлежит только уровень ионизированного кальция, степень снижения которого после ПТЭ, равно как и предоперационный уровень, не влияли на риск ОПП. Интересно, что по нашим данным корреляция дооперационного уровня общего кальция сыворотки с уровнем ПТГ была сильнее, нежели ионизированного, что позволяет косвенно судить о важности измерения именно общего кальция для постановки диагноза ПГПТ. Эта рекомендация фигурирует и в клинических рекомендациях авторитетных профильных сообществ [9, 10].

Факт остеопении, которая определялась значением МПК менее -1 SD по Т-критерию, влияла на риск ОПП статистически незначимо, что не позволяет опираться на этот фактор, косвенно отражающий давность и тяжесть ПГПТ, для прогнозирования риска послеоперационного ОПП.

Ограничения исследования. Несмотря на то, что наше исследование является крупнейшим из подобных, оно не лишено некоторых недостатков. Ос-

новыми из них являются ретроспективный характер и опыт одного центра. Также мы не имели возможности оценить влияние снижения уровня общего кальция на риск развития ОПП, равно как и выделить влияние уровня общего кальция от уровня ПТГ ввиду их тесного взаимодействия. В связи с ретроспективным характером исследования, у части больных определение пред- и постоперационного уровня креатинина проводилось в разных лабораториях, что теоретически могло повлиять на результат. В связи с малым количеством наблюдений мы не смогли оценить влияние на риск ОПП такого важного фактора, как кальциурия. Данные ограничения отчасти могут быть преодолены с помощью проведения проспективного когортного исследования.

Заключение

Нами была выявлена высокая частота развития послеоперационного ОПП после оперативного лечения по поводу ПГПТ. Ухудшение почечной функции можно ожидать у пациентов с высокими предоперационными значениями уровня ПТГ и общего кальция крови. Разделение больных на группы в соответствии со степенью риска развития ОПП необходимо для раннего распознавания и лечения данного осложнения. Применение биомаркеров может быть полезно для выявления категории пациентов с субклиническим нарушением почечной функции. В качестве более простой и доступной альтернативы для этой цели может использоваться оценка альбуминурии одним из доступных методов (определение отношения альбумин/креатинин в моче, применение тест-полосок), которую мы предлагаем проводить всем пациентам перед планируемой ПТЭ. Для пациентов с риском развития ОПП целесообразно включение мониторинга функции почек (контроль уровня креатинина крови, контроль диуреза) в рутинный протокол послеоперационного ведения. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, способно ли применение препаратов ПТГ предотвратить ухудшение почечной функции после ПТЭ.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. 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
2. 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
3. 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.
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplement 2013;3:1-150
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International supplements 2012; 2:1
6. Wang Y., Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. Nature Reviews Nephrology. 2017;13(11):697-711. doi:10.1038/nrneph.2017.119
7. O'Connor M., Kirwan C., Pearse R. et al. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. Intensive Care Med. 2015;42(4):521-530. doi:10.1007/s00134-015-4157-7
8. Yu N., Donnan P., Murphy M. et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(4):485-493. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x
9. Khan A., Hanley D., Rizoli R. et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporosis International. 2016;28(1):1-19. doi:10.1007/s00198-016-3716-2
10. Wilhelm S., Wang T., Ruan D. et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. JAMA Surg. 2016;151(10):959. doi:10.1001/jamasurg.2016.2310
11. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management. Nice.org.uk. Published May 2019. Accessed February 3, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng132/evidence/i-monitoring-pdf-244177580628>; 10.1210/jc.2014-1413
12. Egan R., Dewi 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
13. 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
14. Safadi S., Hommos M., Enders F. et al. Risk factors for acute kidney injury in hospitalized non-critically ill patients: a population-based study. Mayo Clin Proc. 2020;95(3):459-467. doi:10.1016/j.mayocp.2019.06.011
15. Danziger J., Chen K., Lee J. et al. Obesity, acute kidney injury, and mortality in critical illness. Crit Care Med. 2016;44(2):328-334. doi:10.1097/ccm.0000000000001398
16. Kheterpal S., Tremper K., Hesung M. et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery. Anesthesiology. 2009;110(3):505-515.

doi:10.1097/aln.0b013e3181979440

17. *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

18. *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

19. *Coca S., Garg A., Swaminathan M. et al.* Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker use and acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2013;28(11):2787-2799. doi:10.1093/ndt/gft405

20. *Xu N., Long Q., He T. et al.* Association between pre-operative 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

21. *Gilstrap L., Fonarow G., Desai A. et al.* Initiation, continuation, or withdrawal of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2). doi:10.1161/jaha.116.004675

22. *McCullough P.* Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiology.* 2008;109(4):p61-p72. doi:10.1159/000142938

23. *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

24. *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.

25. *Chao C., Wang J., Wu H. et al.* Age modifies the risk factor profiles for acute kidney injury among recently diagnosed type 2 diabetic patients: a population-based study. *Geroscience.* 2018;40(2):201-217. doi:10.1007/s11357-018-0013-3

26. *Gameiro J., Lopes J.* Complete blood count in acute kidney injury prediction: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1). doi:10.1186/s13613-019-0561-4

27. *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

28. *Chao C., Wu V., Lai C. et al.* Advanced age affects the outcome-predictive power of RIFLE classification in geriatric patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;82(8):920-927. doi:10.1038/ki.2012.237

29. Annual Report USRDS (2017) Chapter 5: acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 69 (3 Suppl 1):S107-S132

30. *Rena O., Bagshaw S.* Acute kidney injury—epidemiology, outcomes and economics. *Nature Reviews Nephrology.* 2014;10(4):193-207. doi:10.1038/nrneph.2013.282

31. *Chao C., Tsai H., Wu C. et al.* Cross-sectional study

of the association between functional status and acute kidney injury in geriatric patients. *BMC Nephrol.* 2015;16(1). doi:10.1186/s12882-015-0181-7

32. *Chao C., Tsai H., Wu C. et al.* Cumulative cardiovascular polypharmacy is associated with the risk of acute kidney injury in elderly patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(31):e1251. doi:10.1097/md.0000000000001251

33. *Ronco C., Bellomo R., Kellum J. et al.* *Critical Care Nephrology*, Third Edition. USA: Elsevier; 2018: 54-59.

34. *Fliser D., Zeier M., Nowack R. et al.* Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3(7):1371-7.

35. *Walker M., Nickolas T., Kepley A. et al.* Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(5):1885-1892. doi:10.1210/jc.2013-4192

36. *Nair C., Babu M., Jacob P. et al.* Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of parathyroidectomy: a retrospective cohort study. *International Journal of Surgery.* 2016;36:383-387. doi:10.1016/j.ijsu.2016.11.009

37. *Tassone F., Gianotti L., Baffoni C. et al.* KDIGO categories of glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice.* 2015;21(6):629-633. doi:10.4158/ep14537.or

38. *Verdelli C., Corbetta S.* Mechanisms in endocrinology: Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):R39-R52. doi:10.1530/eje-16-0430

39. *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

40. *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

41. *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

42. *Montenegro F., Brandão L., Ferreira G. et al.* Transitory increase in creatinine levels after parathyroidectomy: evidence of another action of the parathyroid glands? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2011;55(4):249-255. doi:10.1590/s0004-27302011000400002

43. *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

44. *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

Дата получения статьи: 16.04.2020

Дата принятия к печати: 22.11.2020

Submitted: 16.04.2020

Accepted: 22.11.2020

DOI:

Гибридная хирургия в лечение тромбоза постоянного сосудистого доступа, сформированного синтетическим протезом

И.С. Черняков^{1*}, М.Ш. Вахитов²

¹ Отделение сосудистой хирургии (и трансплантации почки), ГБУ Ленинградская областная клиническая больница, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского 45-49, Россия

² Кафедра общей хирургии, ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Россия

Hybrid surgical approach in treatment of vascular access graft thrombosis

I.S. Cherniakov^{1*}, M.S. Vakhitov²

¹ Department of vascular surgery (and renal transplantation), Leningrad Regional State Hospital, 45-49 Lunacharskogo str., Saint-Petersburg, 194291, Russian Federation

² Department of general surgery, The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str., Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

Ключевые слова: гибридная хирургия; баллонная ангиопластика; протезный артериовенозный доступ; синтетический протез; стент-графт; тромбоз; тромбэктомия

Резюме

Целью данной работы является оценка краткосрочных и отдалённых результатов гибридного метода лечения тромбоза постоянного сосудистого доступа (ПСА), сформированного синтетическим протезом, сочетающего в себе как этап открытого хирургического лечения, так и эндоваскулярного, и позволяющего одномоментно убрать тромботические массы из протеза и корректировать существующий стеноз в доступе. **Материалы и методы:** проведён ретроспективный анализ данных 9 пациентов, у которых был диагностирован тромбоз ПСА, а также проанализирована первичная и первично-ассистированная проходимость доступов. Среди исследуемых пациентов 6/9 (66,6%) были женщины, 3/9 (33,3%) – мужчины. Средний возраст пациентов составил 50 ± 12 лет. Средний срок нахождения на ЗПТ составлял 77 месяцев. 6 доступов локализовались на верхней конечности, у 3 больных – на нижней конечности. Всего было выполнено 10 процедур тромбэктомии. Все операции выполнялись в условиях рентгенхирургической операционной под местной анестезией.

Результаты: первичная проходимость исследуемых доступов в 12, 24 и 36 месяцев составляла 66%, 44% и 11%, соответственно. Технический успех выполненной процедуры тромбэктомии составил 100%. 1/9 (11%) больному был имплантирован стент-графт в зону протезо-венозного анастомоза, ввиду неадекватного результата баллонной ангиопластики. Первично-ассистированная проходимость исследуемых доступов в 1, 3 и 6 месяцев составила 100%, 88% и 77%, соответственно. Данных о клинически значимой тромбоэмболии лёгочной артерии не было. Локальных осложнений со стороны раны и места пункции не было.

Вывод: применение метода гибридной хирургии в лечении тромбоза ПСА, сформированного синтетическим протезом, позволило в кратчайшие сроки восстановить проходимость тромбированного доступа, что позволило избежать необходимости имплантации временного ЦВК, а полученные результаты первично-ассистированной проходимости говорят о возможности использовать этот

Адрес для переписки: Илья Сергеевич Черняков
e-mail: chernyakovis@gmail.com

Corresponding author: Dr. Ilya S. Cherniakov
e-mail: chernyakovis@gmail.com

* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0915-6733>

метод в практике хирурга. Применение самораскрывающегося стент-графта в области протезо-венозного анастомоза позволило сохранить доступ в случае неоптимального результата баллонной ангиопластики.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the efficacy of a hybrid surgical approach in treatment of vascular access graft thrombosis, which consist of open thrombectomy to remove clots and endovascular balloon angioplasty to treat stenotic lesions.

Material and methods: 9 patients were included, primary and primary-assisted patency at 1, 3, and 6 months were evaluated. Six were females and three were males. The patient median age was 50 ± 12 years. The median time on hemodialysis (HD) treatment was 77 months. There were 6 upper arm grafts and 3 lower leg grafts. Ten hybrid thrombectomies were performed on 9 patients. All procedures were done under local anesthesia. No central venous catheters for acute HD were implanted. Ultrasound Dopplerography (USDG) was performed at 6 months follow up period.

Results: primary vascular access graft patency rates at 12, 24 and 36 months were 66%, 44% and 11%, respectively, with 100% success. Primary-assisted vascular access graft patency rates at 1, 3, and 6 months were 100%, 88% and 77%, respectively. 1/9 (11%) stent-graft was implanted at the venous graft anastomosis due to inappropriate result of balloon angioplasty (recoil $>50\%$). No sights of clinically significant pulmonary embolism, local wound infection, and puncture zone were detected.

Conclusion: hybrid surgical approach could provide good early and late outcomes as a treatment modality of vascular access graft thrombosis. Usage of ultra-high pressure balloons provides good clinical and angiography results. Use of stent-graft could provide a good clinical result concerning the patency rate after failed balloon angioplasty.

Key words: *anastomotic stenosis; hybrid surgery; vascular access graft thrombosis; thrombectomy*

Введение

По данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, на 31.12.2018 г. получали лечение гемодиализом (ГД) 37 932, из которых 3,6% имели синтетический протез в качестве постоянного сосудистого доступа (ПСА) [1].

Тромбоз является основной причиной полной утраты доступа и, в основном, обусловлен наличием стеноза (более 50%) области протезо-венозного анастомоза и зоны пункции протеза [2, 3], а также таких факторов как гипотензия, дегидратация, инфекция и компрессия протеза [4].

Процедура тромбэктомии должна быть проведена немедленно, во избежание пропуска очередной процедуры ГД и необходимости постановки временного центрального венозного катетер [5, 6], что впоследствии может быть сопряжено с развитием стеноза центральной вены [7].

В последнее время эндоваскулярный метод преобладает над стандартным способом тромбэктомии, так как позволяет не только убрать тромб, но и выполнить коррекцию стеноза в доступе [8], а также избежать необходимости выполнения реконструктивной операции.

Существуют различные техники выполнения данной процедуры, такие как пульс-спрей фармакомеханический тромболизис [9], тромбоаспирация [10], техника "Lyse and Wait" [11], лизис ассистированная баллонная тромбэктомия [12], тромбэктомия механи-

ческими устройствами Arrow-Treterola Percutaneous Thrombolytic Device, AngioJet, Aspirex [13, 14], демонстрирующие удовлетворительные краткосрочные и отдалённые результаты проходимости протезов.

Предметом нашего исследования является гибридный метод, включающий в себя как открытый хирургический этап, позволяющий убрать тромботические массы, так и эндоваскулярный, с возможностью коррекции существующего стеноза.

Цель работы

Проанализировать краткосрочные и отдалённые результаты гибридного метода тромбэктомии из постоянного сосудистого доступа, сформированного синтетическим протезом.

Материалы и методы

Материал статьи основан на анализе результата лечения пациентов, прооперированных в условиях ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница в период с 2019-2020 гг., и включающий 9 больных. Среди них мужчин 3 (3/9, 33,3%), женщин 6 (6/9, 66,6%).

Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинской декларацией, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией. Пациенты подписали информированное согласие на обработку персональных данных. Исследование носит ретроспективный характер.

Описание метода

Тромбоз ПСД был диагностирован на основании клинических данных (отсутствие пульсации и шума в проекции протеза), а также результате ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС).

Все больные прошли клиническое обследование в соответствии с принятыми стандартами. Клинико-лабораторные исследования включали общий клинический анализ крови, определение уровня K^+ в крови перед хирургическим лечением, коагулограмму.

Хирургическое лечение выполнялось под местной инфильтрационной анестезией, используя 1% раствор лидокаина в рентгенхирургической операционной. Вначале по методике Сельдингера выполнялась пункция протеза в направлении протезо-венозного анастомоза, устанавливался интродьюсер 6F. За зону анастомоза, используя различные техники, заводился гидрофильный ангиулированный 0.35 проводник (Terumo, Glidewire), и диагностический катетер Multipurpose (Merit Medical, Performa). На контрольной флебографии визуализировалось венозное русло верхней конечности проксимальнее зоны анастомоза и проходимость центральных вен вплоть до предсердия, либо бедренная и подвздошные вены в случае локализации ПСД на нижней конечности. Пациенту внутривенно вводилось 5000 единиц нефракционированного гепарина. Далее из тканей выделялся участок протеза, выполнялась косопоперечная протезотомия. Под контролем рентгеноскопии выполнялась тромбэктомия катетером для тромбэмболизации Fogarty №6. Катетер заполнялся рентгенконтрастным препаратом с целью визуализации локализации и протяжённости стеноза. При получении слабого либо удовлетворительного ретроградного венозного кровотока бранша протеза заполнялась раствором гепарина. Выполнялась тромбэктомия из “артериальной” бранши с последующим пуском кровотока по протезу с соответствующими мерами профилактики тромбоэмболии лёгочной артерии.

При дальнейшей контрольной фистулографии оценивалась степень и протяжённости стеноза области протезо-венозного анастомоза, протеза на протяжении (in-graft) для решения вопроса о необходимости выполнения баллонной ангиопластики (БАП). Показанием к ангиопластике являлось наличие гемодинамически значимого стеноза более 50% [15].

При отсутствии ретроградного кровотока либо невозможности завести катетер Fogarty для тромбэктомии проксимальнее зоны протезо-венозного анастомоза первым этапом выполнялась БАП с последующим выполнением тромбэктомии.

Для выполнения БАП использовался баллон ультравысокого давления (Conquest PTA Dilatation Catheter, Bard Peripheral Vascular, Inc) диаметром 6 либо 7 мм, длиной 40-60 мм, в зависимости

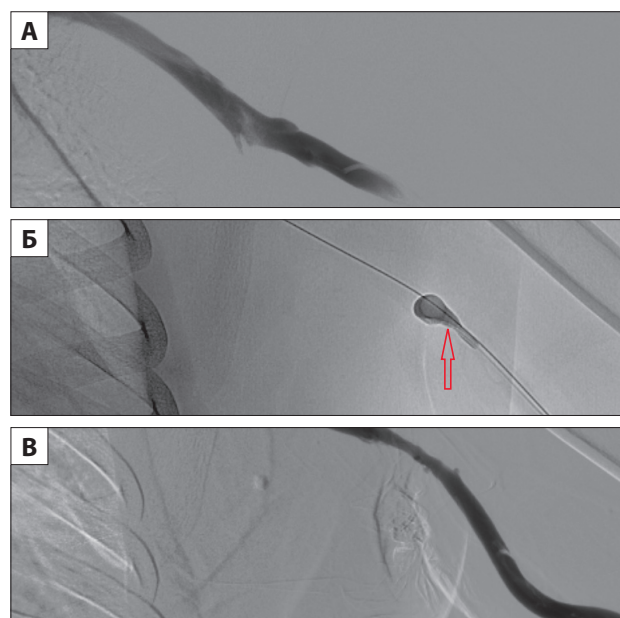


Рис. 1. Этапы хирургического лечения тромбоза ПСД, сформированного на верхней конечности.

- А** – проходимые магистральные вены конечности;
Б – тромбэктомия катетером Fogarty, зона стеноза области протеза-венозного анастомоза (красная стрелка);
В – результат после баллонной ангиопластики

Fig. 1. Stages of upper arm vascular access graft thrombectomy.

- A** – patent central veins; **B** – Thrombectomy with Fogarty catheter, graft-vein stenosis (red arrow);
B – result after balloon angioplasty

от длины поражения. Этапы хирургического лечения отражены на рисунках 1 и 2.

В случае неоптимального ангиографического результата либо recoil зоны ангиопластики более 30% выполнялась имплантация самораскрывающегося стент-графта (Fluency™ Plus Endovascular Stent Graft, Bard Peripheral Vascular, Inc) диаметром 7 мм, длиной 40-60 мм в зависимости от длины поражения. Этапы операции отражены на рисунке 3.

Оценка результатов хирургического лечения проводилась согласно рекомендациям Society of Interventional Radiology [8].

Проанализирована первичная и первично-ассистированная проходимость протезов.

Первичной проходимостью считался срок функционирования протеза от момента формирования до первого эпизода тромбоза.

Первично-ассистированной проходимостью считался срок функционирования протеза от первого эпизода выполненной тромбэктомии до момента повторного тромбоза либо время окончания настоящего исследования.

Успешной считалась процедура с удовлетворительным антеградным кровотоком по протезу, подтверждённым методом ангиографии, аускультативно подтверждённое наличие пансистлического шума в проекции протеза, а также возможность провести хотя бы 1 эффективный сеанс ГД.

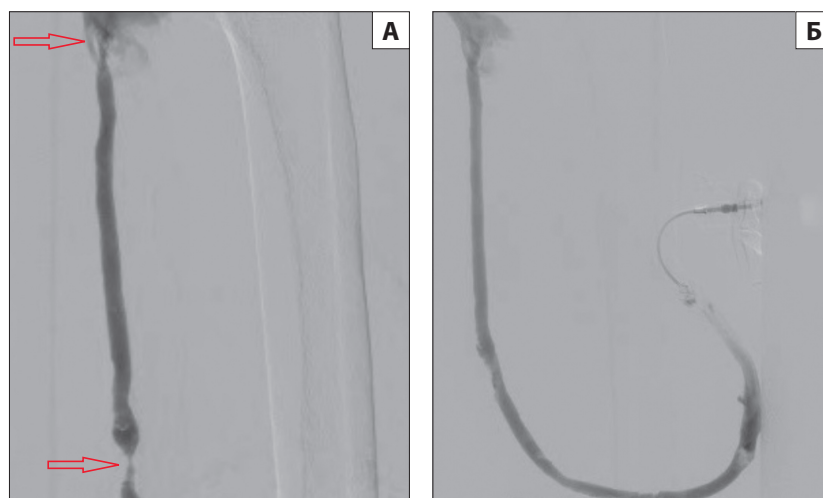


Рис. 2. Этапы хирургического лечения тромбоза ПСД, сформированного на нижней конечности.
А – контрольная фистулография после выполненной тромбэктомии. (стрелками указаны зоны стеноза протезо-венозного анастомоза, “in-graft” стеноз зоны пункции протеза); **Б** – результат после баллонной ангиопластики

Fig. 2. Stages of lower leg vascular access graft thrombectomy.

A – fistulography after thrombectomy (red arrows show graft-vein and in-graft stenosis); **B** – result after balloon angioplasty

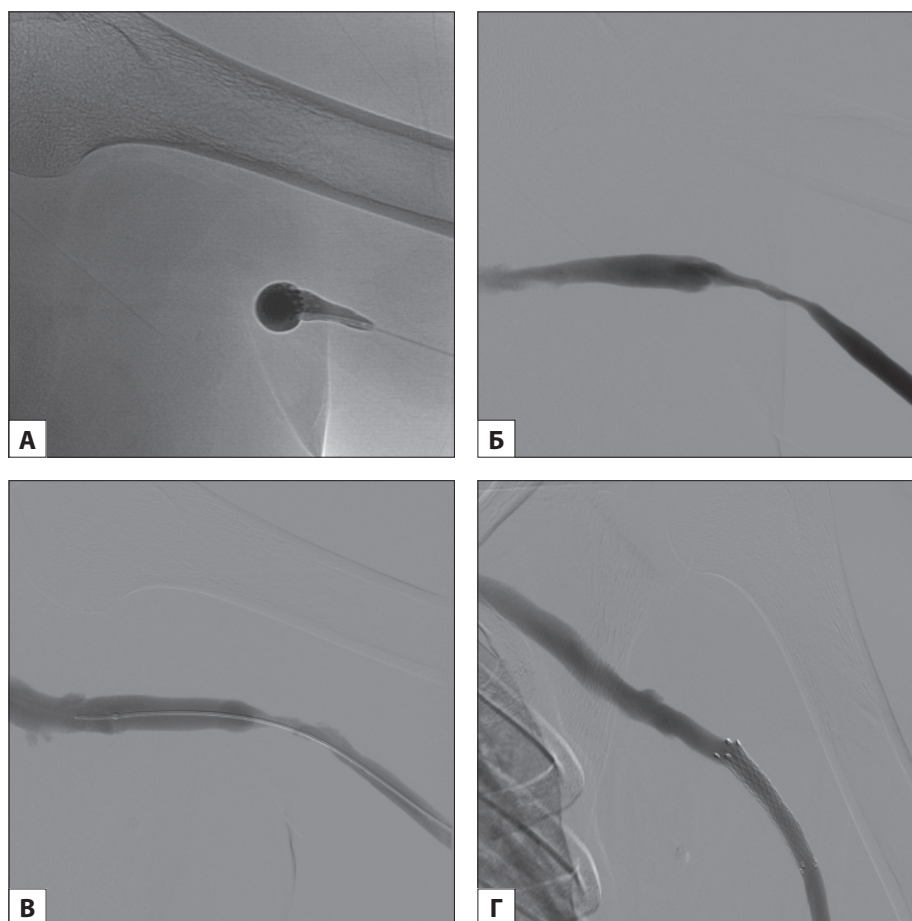


Рис. 3. Этапы хирургического лечения тромбоза ПСД, сформированного на верхней конечности.

А – тромбэктомия катетером Fogarty, зона стеноза области протеза-венозного анастомоза;
Б – контрольная фистулография после тромбэктомии; **В** – результат после баллонной ангиопластики, выраженный “recoil”;
Г – контрольная фистулография после имплантации стент-графта Fluency™ Plus, Bard Peripheral Vascular, Inc.

Fig. 3. Stages of upper arm vascular access graft thrombectomy.

A – Thrombectomy with Fogarty catheter; **B** – result after thrombectomy; **В** – result after balloon angioplasty, significantly recoil;
Г – result after stent-graft implantation (Fluency™ Plus, Bard Peripheral Vascular, Inc.)

Давность тромбоза составляла от 1 до 2-х дней, показаний для проведения экстренного сеанса ГД не было, в связи с чем получилось избежать постановки временного центрального венозного катетера (ЦВК).

Отдалённые результаты через 1 и 3 месяца оценивались заочно. Контрольный осмотр пациентов в отделении осуществлялся через 6 месяцев и включал в себя выполнение УЗДС.

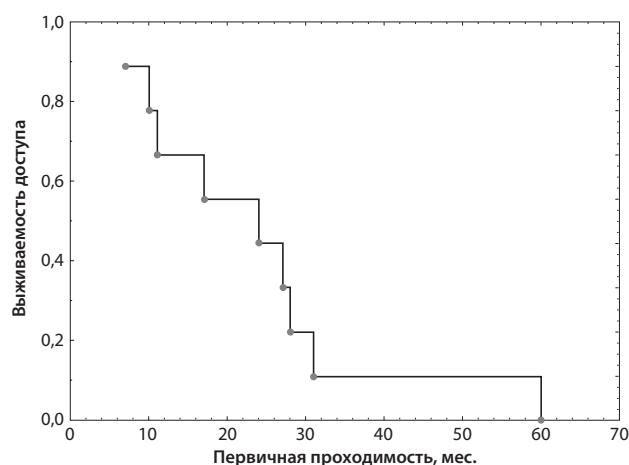
Пациенты продолжали принимать ранее назначенную медикаментозную терапию.

Материал исследования

В течение 12 месяцев (январь 2019-январь 2020 г.) было выполнено 10 процедур тромбэктомии у 9 пациентов (средний возраст 50 ± 12 лет). У 5 (5/9, 55%) пациентов доступ локализовался на верхней конечности, у 4 (4/9, 45%) пациентов на нижней конечности. Длина протеза варьировала в зависимости от локализации, конфигурация протеза либо прямая (straight), либо петлеобразная (loop), диаметр протезов составлял 6 либо 7 мм. Медиана нахождения пациентов на ЗПТ $77 \pm 69,9$ месяцев. Данные пациентов представлены в таблице 1.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся при помощи программы Statistica 12. Дискретные величины представлены в виде чисел и процентов. Непрерывные переменные отражаются в виде медианы, либо как среднее $\pm$ стандартное отклонение в случае нормальных распределений и проверялись с помощью



Месяцы	7	10	11	17	24	27	28	31	60
Выживаемость	0,88	0,77	0,66	0,55	0,44	0,33	0,22	0,11	0,00
Ст. ошибка	0,1047	0,1385	0,1571	0,1656	0,1656	0,1571	0,1385	0,1047	0,0000

График 1. График Kaplan-Meier первичной проходимости доступов

Graph 1. Kaplan-Meier primary patency rate

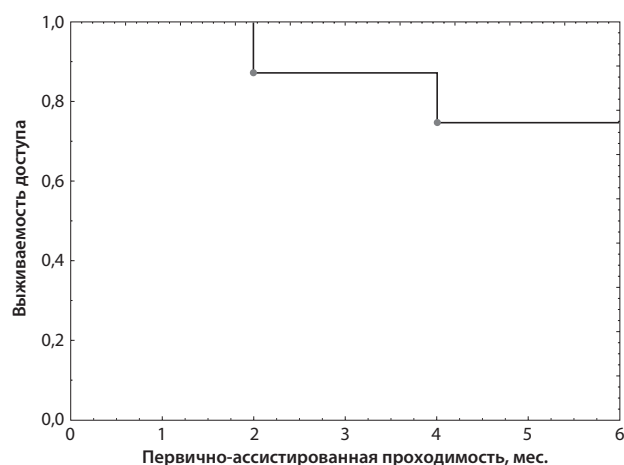
Таблица 1 | Table 1

Общая характеристика пациентов Patient characteristics		
Число пациентов	9	
Женщин	6/9	66,6%
Возраст, лет	50 ± 12	28-71
СД	2	22,2%
Локализация:		
верхняя конечность	6	66,6%
нижняя конечность	3	33,3%
Терапия:		
препараты АСК	5	55%
Клопидогрел	4	45%
Срок нахождения на ЗПТ, мес.	77	25-209

t-критерия Стьюдента. Для оценки проходимости протезов (первичной, первично-ассистированной) использовался метод Kaplan-Meier. Порог статистической значимости был установлен на уровне $p=0,05$.

Результаты исследования

Медиана первичной проходимости протезов составляла $20,5 \pm 16,09$ [7-60] месяцев (t-value 4,45, $p=0,002$, $df=8$). Первичная проходимость доступов в 12, 24 и 36 месяцев составляла 66%, 44% и 11%, соответственно. Кривая Kaplan-Meier выживаемости доступов отражена на графике 1. Технический успех операций составлял 100 %. Первично-ассистированная проходимость в 1, 3 и 6 месяцев составляла 100%, 88% и 77%, соответственно. Кривая Kaplan-Meier выживаемости доступов отражена на графике 2. У од-



Месяцы	1	3
Выживаемость	0,88	0,77
Ст. ошибка	0,1047	0,1385

График 2. График Kaplan-Meier первично-ассистированной проходимости доступов

Graph 2. Kaplan-Meier primary-assistancy patency rate

Таблица 2 | Table 2

Результаты проведённого исследования

Study results

Первичная проходимость, мес.	20,5±17,1	
Первично-ассистированная проходимость, мес.		
1 месяц	100%	
3 месяцев	88%	
6 месяцев	77%	
Количество процедур	10	
Пациенты с более чем 1 процедурой	1	
Пациенты с имплантацией стент-графта	1/9	11%
Локализация стеноза:		
протезо-венозный анастомоз	9/9	100%
протезо-артериальный анастомоз	0/9	
In-graft	5/9	55%

Таблица 3 | Table 3

Результаты исследования протезов методом УЗДС

Results of graft USDG

Qa, мл/мин	1209±85,7	
Рестеноз области протезо-венозного анастомоза:		
≤30%	4/9	44%
30-50%	1/9	11%
50-70%	3/9	33%
>70%	1/0	11%
Рестеноз области in-graft стеноза		
≤50%	2/5	40%
>50%	0/5	

ного пациента потребовалось выполнение 2-х процедур тромбэктомии. В одном случае потребовалась имплантация стент-графта. Осложнений со стороны зоны пункции и области протезотомии не было. Клинически значимого проявления тромбоза ветвей лёгочной артерии не диагностировано. Результаты проведённого исследования отражены в таблице 2.

При контрольном обследовании через 6 месяцев методом УЗДС средняя величина объёмного кровотока по протезу составляла 1209±85,7 мл/мин, измеренная по артерии, питающей доступ. Зона имплантированного стент-графта без особенностей, область дистального края без признаков рестеноза в вене. Результаты исследований представлены в таблице 3.

Обсуждение

В настоящее время существует множество различных методов тромбэктомии из ПСД как открытым способом, так и эндоваскулярным способом, а сроки выполненной операции имеют важный прогностический исход [16].

Хирургический метод занимает важное место в лечении данных больных, однако помимо удале-

ния тромботических масс требуется выполнение реконструктивного вмешательства в связи с наличием стенозов различной локализации, наиболее часто в области протезо-венозного анастомоза [17], что сопряжено с развитием различных хирургических осложнений, так и трудностью повторного доступа [18]. Наличие стеноза либо окклюзии центральной вены может способствовать снижению успеха выполнения данного вида тромбэктомии [8].

Эндоваскулярный метод демонстрирует удовлетворительные краткосрочные и долгосрочные результаты [19], однако сопряжён с риском миграции тромботических масс в систему лёгочной артерии, так и эмболизации артериального русла конечности [8,20].

А по результатам мета анализа Chan N et al. [21] изолированное применение эндоваскулярного метода тромбэктомии уступает открытому хирургическому вмешательству как по отдалённым результатам функционирования протезов, так и по техническому успеху процедуры.

Основным преимуществом гибридного подхода является возможность сочетания обеих методик, а именно одномоментного удаления тромба баллонным катетером Fogarty в сочетании с эндоваскулярной коррекцией стено-окклюзионного поражения как в самом контуре артерио-венозного графта, так и при необходимости коррекции путей оттока крови по центральным венам.

В нашем исследовании сроки первично-ассистированной проходимости в 1, 3 и 6 месяцев составляли 100%, 88% и 77%, соответственно, что в свою очередь превосходит данные Society of Interventional Radiology (SIR), где проходимость после эндоваскулярной интервенцией в 3 и 6 месяцев составляла 37-58% и 18-39%, соответственно [8]. По результатам Davoodi M. et al [22], при применении гибридного подхода в лечении 40 больных (22 протеза, 18 нативных АВФ) обобщённые результаты первично-ассистированной проходимости в 1 и 6 месяцев составляли 75% и 55%, соответственно.

Наличие значимого “recoil” (более 30%) потребовало имплантации стент-графта у 1/9 (11%) пациентов. В исследовании Catherina Go [23] при лечении 63 пациентов у 14 (22,3%) потребовалась имплантация стент-графта, 1 (1,6%) пациенту был имплантирован голометаллический стент. Применение голометаллических стентов в сочетании с БАП, по данным Troisi N. et al [24], приводит к развитию значимого “in-stent” рестеноза и необходимости ранних повторных вмешательств. В исследовании Kitrou P. et al [12] у 80/241 (33,2%) пациентов использовался стент-графт в случае неудовлетворительного результата БАП. Наш опыт говорит о меньшем числе имплантации, однако малочисленность выборки не позволяет достоверно судить о результатах.

Показатели контрольного УЗДС через 6 месяцев наблюдения говорят о явлении рестеноза зоны ан-

гиопластики, которая составляла до 50-70% у 3/9 (33,3%) и более 70% у 1/9 (11%) больных, а рестеноз области “in-graft” стеноза менее 50% возник у 2/5 (40%), что диктует необходимость дальнейшего динамического наблюдения таких пациентов. Рестеноз области “in-graft” стеноза менее 50% возник у 2/5 (40%) больных. Однако показаний к выполнению плановой БАП у этих больных не было, учитывая отсутствие показателей снижения качества процедуры гемодиализа и снижения показателей объёмного кровотока по протезу. Средняя величина объёмного кровотока по протезу составляла $1209 \pm 85,7$ мл/мин, измеренное по артерии, питающей доступ.

Выводы

Применение гибридного метода хирургического лечения позволило в кратчайшие сроки восстановить проходимость тромбированного доступа, избежать необходимости имплантации временного ЦВК, а полученные результаты первично-ассистированной проходимости говорят о возможности использовать этот метод в практике хирурга.

Баллоны ультравысокого давления демонстрируют удовлетворительные результаты, с незначительным числом “recoil” зоны ангиопластики. А применение стент-графта в области протезо-венозного анастомоза позволило сохранить доступ в случае неоптимального результата баллонной ангиопластики и сохранить проходимость протеза в течение 6-и месяцев наблюдения.

Авторы не имеют конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Андрусов А.М., Томилина Н.А., Перегудова Н.Г. и соавт. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества Нефрология и диализ. 2020. 22(1): 1-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1
2. Andrucev A.M., Tomilina N.A., Peregudova N.G. et al. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 2014-2018. Report of Russian RRT Registry. Nephrology and Dialysis. 2020. 22(1): 1-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1
3. Roy-Chaudhury P., Arend L., Zhang J. et al. Neointimal hyperplasia in early arteriovenous fistula failure. Am J Kidney Dis. 2007 Nov; 50(5):782-90. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.07.019
4. Quencer K.B., Friedman T. Dec clotting the Thrombosed Access. Tech Vasc Interv Radiol. 2017 Mar; 20(1):38-47. DOI: 10.1053/j.tvir.2016.11.007
5. Feldman H.I., Held P.J., Hutchinson J.T. et al. Hemodialysis vascular access morbidity in the United States. Kidney Int 1993; 43: 1091-1096.) DOI: 10.1038/ki.1993.153
6. Fluck R., Kummwenda M. Renal association clinical practice guideline on vascular access for haemodialysis. Nephron Clin Pract 2011; 118: c225-c240 DOI: 10.1159/000328071
7. Osman O.O., El-Magzoub A.R., Elamin S. Prevalence and risk factors of central venous stenosis among prevalent hemodialysis patients, a single center experience. Arab J Nephrol Transplant. 2014; 7:45-47.
8. Agarwal A.K. Central vein stenosis. Am J Kidney Dis. 2013; Jun;61(6):1001-15. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.10.024
9. Dariushnia S.R. et al. Quality improvement guidelines for percutaneous image-guided management of the thrombosed or dysfunctional dialysis circuit. J Vasc Interv Radiol. 2016;27(10):1518-30 DOI: 10.1016/j.jvir.2016.07.015
10. Valji K., Bookstein J.J., Roberts A.C. et al. Pharmacomechanical thrombolysis and angioplasty in the management of clotted hemodialysis grafts: Early and late clinical results. Radiology. 1991; 178:243-247. DOI: 10.1148/radiology.178.1.1824582
11. Turmel-Rodrigues L., Sapoval M., Pengloan J. et al. Manual thromboaspiration and dilation of thrombosed dialysis access: Mid-term results of a simple concept. J Vasc Interv Radiol. 1997; 8:813-824. DOI: 10.1016/s1051-0443(97)70666-3
12. Cynamon J., Lakritz P.S., Wahl S.I. et al. Hemodialysis graft declotting: Description of the “lyse and wait” technique. J Vasc Interv Radiol. 1997; 8:825-829. DOI: 10.1016/s1051-0443(97)70667-5
13. Kitrou P.M., Papadimitos P., Spiliopoulos S., Christeas N. Lysis-Assisted Balloon (LAB) Thrombectomy. A Dec clotting Technique for the Treatment of Thrombosed Arteriovenous Dialysis Grafts. 5-Year Experience of 241 Endovascular Procedures. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018 Feb;41(2):245-252. DOI: 10.1007/s00270-017-1813-z
14. Trerotola S.O., et al. Treatment of thrombosed hemodialysis access grafts: Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device versus pulse-spray thrombolysis. Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device clinical trial. Radiology. 1998;206(2):403-14. DOI: 10.1148/radiology.206.2.9457193
15. Bermudez P., et al. Endovascular revascularization of hemodialysis thrombosed grafts with the hydrodynamic thrombectomy catheter. our 7-year experience. Cardiovasc Intervent Radiol. 2017;40(2):252-9. DOI: 10.1007/s00270-016-1488-x
16. KDOQI clinical practice guidelines for vascular access. Am J Kidney Dis. 2006;48:S176-S247. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.04.029
17. Marston W.A., Criado E., Jaques P.F. Prospective randomized comparison of surgical versus endovascular management of thrombosed dialysis access grafts. J Vasc Surg. 1997 Sep;26(3):373-80. DOI: 10.1016/s0741-5214(97)70030-2
18. Bakran A., McWilliams R.G. Arteriovenous Graft Stenosis: An Overview of Treatment Alternatives. J Endovasc Ther. 2001 Apr;8(2):173-6. DOI: 10.1177/152660280100800212.
19. Kitrou P.M., Katsanos K., Papadimitos P. A survival guide for endovascular declotting in dialysis access: procedures, devices, and a statistical analysis of 3,000 cases. Expert Rev Med Devices. 2018 Apr;15(4):283-291. DOI: 10.1080/17434440.2018.1454311.
20. Koukounas V., et al. Incidence of arterial micro-embolization during percutaneous AngioJet thrombectomy of hemodialysis grafts. Cardiovasc Intervent Radiol. 2014;37(2):405-11. DOI: 10.1007/s00270-013-0663-6

20. Koukounas V., et al. Incidence of arterial micro-embolization during percutaneous AngioJet thrombectomy of hemodialysis grafts. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(2):405–11. DOI: 10.1007/s00270-013-0663-6

21. Chan N., Wee I., Tse Kiat Soong et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Surgical Versus Endovascular Thrombectomy of Thrombosed Arteriovenous Grafts in Hemodialysis Patients. *J Vasc Surg.* 2019 Jun;69(6):1976-1988.e7. doi: 10.1016/j.jvs.2018.10.102

22. Davoodi M., Farsavian H., Farsavian A.A. Hybrid Therapy Using a Surgical Thrombectomy with a Balloon Angioplasty to Regain Thrombosed Dialysis Vascular Access-Clinical Case Series. *Surgery Curr Res*, 2016. 7: 283. doi: 10.4172/2161-1076.1000283

23. Catherina Go. Society for Vascular Surgery (SVS) Vascular Annual Meeting (VAM; 2019, 12–15 June, National Harbor, USA.

24. Troisi N., Chisci E., Frosini P. Et al. Hybrid simultaneous treatment of thrombosed prosthetic grafts for hemodialysis. *J Vasc Access* 2014;15 (5): 396-400. DOI: 10.5301/jva.5000218

Дата получения статьи: 28.06.2020

Дата принятия к печати: 29.09.2020

Submitted: 28.06.2020

Accepted: 29.09.2020

Две беременности – два разных исхода у пациентки с волчаночным нефритом: как предотвратить акушерские и нефрологические осложнения

Е.И. Прокопенко¹, И.Г. Никольская², В.М. Гурьева², И.В. Барина²,
Е.В. Кручинина², Д.В. Пензева¹

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Россия

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии,
110000, Москва, ул. Покровка, д. 22А, Россия

Two pregnancies – two different outcomes in a patient with lupus nephritis: how to prevent obstetric and kidney complications

E.I. Prokopenko¹, I.G. Nikolskaya², V.M. Guryeva², E.V. Kruchinina², I.V. Barinova², D.V. Penzeva¹

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

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology,
22A Pokrovka str., Moscow, 110000, Russian Federation

Ключевые слова: беременность, системная красная волчанка, люпус-нефрит, иммуносупрессивная терапия, исходы беременности, плацента

Резюме

Системная красная волчанка (СКВ) негативно воздействует на репродуктивное здоровье женщин. Лечение СКВ может вызывать развитие преждевременной овариальной недостаточности, а беременность у пациенток с волчанкой сопровождается повышенной частотой акушерских осложнений. Активный волчаночный нефрит оказывает самостоятельное негативное влияние на исходы гестации. Дифференциальная диагностика обострений люпус-нефрита во время беременности и преэклампсии может быть непростой из-за сходства симптомов. Описано клиническое наблюдение двух беременностей с разным исходом у пациентки с волчаночным нефритом. Во время первой беременности поздняя диагностика СКВ, гестационное обострение люпус-нефрита, отсутствие иммуносупрессивной терапии привели к развитию нефротического синдрома и артериальной гипертензии у матери, досрочному родоразрешению при сроке 32 недели беременности, рождению ребенка с неврологическими осложнениями и дыхательными расстройствами, приведшими к его внезапной смерти в возрасте 7 мес. Лечение пациентки кортикостероидами и пульсами циклофосфамида вызвало ремиссию волчаночного нефрита, но осложнилось развитием аменореи. Терапия эстроген-содержащими препаратами способствовала восстановлению фертильности и не вызвала обострения СКВ. Вторая беременность наступила после планирования и прегонцепционной подготовки. В период гестации пациентка получала иммуносупрессивную терапию, низкомолекулярный гепарин, небольшую дозу ацетилсалициловой кислоты. В течение всей беременности сохранялась полная ремиссия люпус-нефрита. При сроке 38-39 недель выполнено плановое кесарево сечение,

Адрес для переписки: Прокопенко Елена Ивановна
e-mail: renalnephron@gmail.com

Corresponding author: Dr. Elena I. Prokopenko
e-mail: renalnephron@gmail.com

родился мальчик с массой 3330 г, ростом 51 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. У матери через 2 мес. после родов диагностировано нетяжелое обострение нефрита, потребовавшее усиления иммуносупрессивной терапии. Статья проиллюстрирована микрофотографиями и сравнительным описанием морфологического исследования ткани плацент. Особенности первой плаценты были дисхрония ворсинчатого дерева в виде участков преждевременного созревания ворсин и выраженные сосудистые изменения – облитерационная ангиопатия стволовых ворсин, малое количество капилляров в терминальных ворсинах. По-видимому, данные изменения были связаны с активностью СКВ. Вторая плацента имела хорошо васкуляризованные терминальные ворсины с широкими капиллярами, участки компенсаторного ангиоматоза. Таким образом, важнейшим условием благоприятного исхода беременности при волчаночном нефрите является стойкая ремиссия основного заболевания.

Abstract

The systemic lupus erythematosus (SLE) negatively affects women's reproductive health. Treatment of SLE can cause premature ovarian failure, and lupus pregnancy is associated with an increased incidence of obstetric complications. Active lupus nephritis has an independent negative effect on gestational outcomes. Differential diagnosis of lupus nephritis relapses during pregnancy and preeclampsia can be difficult due to the similarity of symptoms. We present a clinical case of two pregnancies with different outcomes in a patient with lupus nephritis. During the first pregnancy, late diagnosis of SLE, gestational exacerbation of lupus nephritis, absence of immunosuppressive therapy caused nephrotic syndrome and arterial hypertension in the mother, early delivery at 32 weeks of gestation, the birth of a child with neurological complications and respiratory disorders that led to his sudden death at 7 months. Treatment with corticosteroids and pulses of cyclophosphamide caused remission of lupus nephritis but was complicated by amenorrhea. Therapy with estrogen-containing drugs has led to the restoration of fertility and did not cause a relapse of SLE. The second pregnancy occurred after preconception planning. During gestation, the patient received immunosuppressive therapy, low molecular weight heparin, and a small dose of acetylsalicylic acid. Complete remission of lupus nephritis was maintained throughout the pregnancy. Throughout pregnancy, complete remission of lupus nephritis persisted. Planned cesarean section was performed at 38 weeks of gestation, a healthy boy with a weight of 3330 g, height 51 cm was born, Apgar scores 8/9. Two months after childbirth mother demonstrated a mild relapse of lupus nephritis, which required an increased immunosuppressive therapy. The article is illustrated with photomicrographs and a comparative description of the morphological study of placental tissue. The features of the first placenta were dyssynchrony of villous tree (areas of premature maturation of the villi) and pronounced vascular changes – obliterative angiopathy of stem villi, small number of capillaries in terminal villi. These changes were probably related to SLE activity. The second placenta had well-vascularized terminal villi with wide capillaries, areas of compensatory angiomatosis. Thus, an important condition for a favorable pregnancy outcome with lupus nephritis is persistent remission of the underlying disease.

Key words: pregnancy, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, immunosuppressive therapy, pregnancy outcomes, placenta

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, поражающее преимущественно женщин детородного возраста. Хотя благоприятный исход беременности у пациенток с СКВ возможен, у этой группы женщин частота акушерских осложнений и неудачных беременностей выше, чем в общей популяции. В мета-анализе Smyth A. et al., включившем 37 исследований и 2751 беременность у 1842 пациенток с СКВ, было показано, что обострение волчанки в период гестации наблюдалось в 25,6% случаев, артериальная гипертензия (АГ) – в 16,3%, активный люпус-нефрит – в 16,1%, преэклампсия (ПЭ) – в 7,6% [1]. Частота индуцированных абортов в объединенной группе составила 5,9 %, и после их исключения осложнения для плода были следующими: спонтанный аборт – 16,0%, мертворождение –

3,6%, неонатальная смерть – 2,5%, внутриутробная задержка роста плода – в 12,7%, преждевременные роды наблюдались у 39,4% пациенток, родивших живых детей [1]. Другой мета-анализ (11 публикаций 2001-2016 гг., общее число пациенток 526383) продемонстрировал, что ПЭ, АГ, спонтанные аборты, тромбоэмболические события, преждевременные роды, необходимость кесарева сечения и послеродовые инфекции значимо чаще наблюдались у пациенток с СКВ по сравнению со здоровыми женщинами [2]. У женщин, не страдавших волчанкой, отмечалась значимо более высокая частота рождения живых детей, чем у пациенток с СКВ (ОР 1,38, 95% ДИ: 1,14-1,67; $p=0,001$). Кроме того, в данном исследовании СКВ была ассоциирована с увеличением частоты пребывания новорожденных в отделениях реанимации и повышением числа детей с врожденными аномалиями. Серьезным, хотя и нечастым, осложнением у детей от матерей с СКВ является не-

онатальный люпус-синдром, вызываемый трансплантационным переносом антител к антигенам SSA/Ro и SSB/La (обнаружение которых обычно характерно для синдрома Шегрена). Симптомами неонатального люпус-синдрома являются кожные высыпания, гепатобилиарные нарушения в виде повышения печеночных ферментов, цитопения, а также наиболее тяжелое проявление – необратимая полная атрио-вентрикулярная блокада, появляющаяся у плода уже во втором триместре беременности и приводящая к гибели новорожденного или необходимости имплантации ребенку кардиостимулятора [3].

Волчаночный нефрит оказывает самостоятельное негативное влияние на исходы беременности, при этом не столько наличие люпус-нефрита само по себе, сколько его активность в момент зачатия является предиктором неблагоприятного исхода [4-6]. Пациентки с активным волчаночным нефритом имеют крайне высокий риск развития ПЭ и преждевременных родов, значительную частоту потерь плода, достоверно более высокую в сравнении с беременными с СКВ, но без люпус-нефрита (35% против 9%) [1, 4]. Обострение СКВ, хроническая АГ, снижение почечной функции в момент наступления беременности и наличие антифосфолипидных антител также оказывают неблагоприятное воздействие на акушерские исходы [4,7-9]. На материнские исходы негативно влияет не только активность люпус-нефрита, но и его гистологический класс: в целом они хуже при пролиферативных формах (классы III/IV) [10].

Планирование беременности у женщин с СКВ является чрезвычайно важной мерой, поскольку способствует улучшению и материнских, и перинатальных исходов [11]. Российские авторы сообщили о частоте рождения живых детей в 93,2% с медианой сроков родоразрешения 37 нед. у пациенток с СКВ, которым проводилось планирование беременности и прегравидарная подготовка [12]. Согласно рекомендациям EULAR/ERA-EDTA, беременность при СКВ может планироваться у стабильных пациенток с отсутствием активности заболевания в предшествующие 6 мес., с отношением белок/креатинин мочи менее 50 мг/ммоль (что соответствует протеинурии ниже 0,5 г/сут) и СКФ выше 50 мл/мин/1,73 м² [13]. Значимую роль в достижении благоприятного исхода беременности и отсутствии быстрого прогрессирования ХБП после родов играет комплаентность пациенток, что подтверждается и наблюдениями отечественных авторов [14]. В российских клинических рекомендациях говорится о том, что следует отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии волчаночного нефрита и сохранения ее по крайней мере в течение 1 года, а у пациенток с трудностями достижения ремиссии – отсрочить беременность на еще более длительный период (2 года). При наступлении беременности у пациенток, получавших поддерживающую терапию кор-

тикостероидами и азатиоприном, рекомендуется продолжить прием препаратов в подобранной дозе, не снижать дозы данных препаратов в период гестации и продолжать лечение не менее 3 мес. после родоразрешения [15].

При ведении беременности у женщин с СКВ нередко возникают трудности дифференциальной диагностики обострения волчаночного нефрита и развития ПЭ из-за значительного сходства симптомов данных осложнений. В этом случае существенную помощь может оказать определение биологического маркера ПЭ – ангиогенного коэффициента sFlt-1/PLGF, значения которого повышаются при ПЭ и остаются нормальными у пациенток с обострением или дебютом хронических гломерулярных заболеваний во время беременности, в том числе – волчаночного нефрита [16-18].

Во время беременности, как и после родов, нередко наблюдаются обострения СКВ, что обуславливает необходимость применения противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов. В период гестации допустимо применение невысоких доз кортикостероидов (при тяжелых обострениях возможна пульс-терапия метипреднизолоном), азатиоприна в дозе до 2,5 мг/кг/сут, циклоспорина и такролимуса, внутривенного иммуноглобулина, в то же время циклофосфамид (ЦФ), микофенолаты, лефлуномид, метотрексат как препараты с тератогенным эффектом должны быть отменены до наступления беременности [13, 19-21]. Настоятельно рекомендуется использование во время беременности у всех женщин с СКВ (за исключением имеющих прямые противопоказания) гидроксихлорохина, который не только снижает частоту обострений заболевания, но и уменьшает риск ПЭ, неонатального люпус-синдрома, а также тромбозов у пациенток с антифосфолипидными антителами [13, 15, 22-25]. Для профилактики ПЭ при СКВ показан прием небольших доз аспирина, а у пациенток с антифосфолипидным синдромом в зависимости от степени риска осложнений к аспирину может быть добавлен низкомолекулярный гепарин, используемый в течение всей беременности и не менее 6 недель после родов [20, 26].

Вопросы сохранения фертильности у молодых пациенток, особенно у не имеющих детей, важно обсудить до начала лечения, поскольку применение alkилирующих цитостатиков может вызвать преждевременную недостаточность яичников и бесплодие. Частота преждевременной недостаточности яичников в условиях современного лечения СКВ достигает в целом 5,4%, у получавших ЦФ женщин – 16,7%. В то же время у пациенток, не лечившихся ЦФ, данный показатель почти не отличается от такового в общей популяции, составляя 0,6% [27]. В качестве вариантов подхода к сохранению фертильности у женщин с СКВ следует рассматривать, при возможности, использование наименее гонадотоксич-

ных иммуносупрессантов – микофенолата мофетила (ММФ) вместо ЦФ, более низкой кумулятивной дозы ЦФ, применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, вызывающих феномен «медикаментозной псевдоменопаузы», криоконсервацию ооцитов до назначения цитостатиков или криоконсервацию ткани яичника с последующей аутотрансплантацией [28, 29]. Представляем клинический случай двух последовательных беременностей у пациентки с люпус-нефритом, иллюстрирующий проблемы гестации у таких женщин.

Описание случая

У пациентки Л., 1988 г.р., с 16-летнего возраста наблюдалась фотосенсибилизация. В 2012 г., в возрасте 24 лет, после летнего туристического похода у нее впервые появились боли в мелких суставах кистей, эритематозные высыпания на лице. Девушка обратилась к ревматологу, который заподозрил СКВ или дебют ревматоидного артрита и назначил иммунологическое исследование крови. Получен положительный результат исследования на антинуклеарный фактор (АНФ), однако пациентка не представила анализ ревматологу и далее не обследовалась, поскольку почувствовала себя лучше. В 2013 г. возник повторный эпизод артралгий, купированный без лечения. За весь описанный период отеков не было, внешний вид мочи не менялся. АД в то время не измерялось.

В августе 2014 г. наступила первая желанная беременность, при сроке 7 недель пациентка взята на учет в женской консультации. Прегравидарного обследования и подготовки не было, поскольку женщина считала себя здоровой. В 8 недель беременности проведено первое лабораторное обследование: в анализе мочи изменений не было, однако в общем анализе крови обратила на себя внимание нормохормная анемия – уровень гемоглобина составил 105 г/л. Уровень АД был нормальным – не выше 110/70 мм рт.ст. При сроке 12 недель беременности появились высыпания эритематозного характера на щеках. Пациентка была направлена к дерматологу, который диагностировал многоформную экссудативную эритему. В это же время впервые выявлена небольшая протеинурия – 0,4 г/л в утренней порции мочи, данных об эритроцитурии не представлено. По информации, полученной из обменной карты, протеинурия не исчезала: белок мочи в 14 недель беременности составлял 0,4 г/л, в 15 недель – 0,36 г/л, в 16 недель – 0,33 г/л. Направлена в акушерское учреждение третьего уровня и на консультацию к нефрологу поликлиники.

При сроке беременности 18-19 недель консультирована нефрологом. Отеков не было. АД не повышено – 110/70-120/80 мм рт.ст. Гемоглобин 90,6 г/л, лейкоциты $5,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты 225×10^9 /л, СОЭ 29 мм/ч, в общем анализе мочи: белок 0,46 г/л, лей-

коциты 8-12-14 в п. зр., эритроциты 1-1-2 в п. зр. Суточная протеинурия составила 1,18 г. Посев мочи роста не дал. Мочевина сыворотки 3,5 ммоль/л, креатинин 59 мкмоль/л. УЗИ почек не выявило патологических изменений. Нефрологом высказано предположение о наличии СКВ с возможным вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС), назначено иммунологическое обследование и исследование свертывающей системы в полном объеме, но по неизвестным причинам были получены только отдельные показатели: LE-клетки – не обнаружены, ревматоидный фактор отрицательный. Волчаночный антикоагулянт не обнаружен. Результаты исследования крови на АНФ и антитела к двуспиральной ДНК отсутствуют. В качестве предварительного диагноза нефрологом поликлиники высказано предположение о хроническом гломерулонефрите. Рекомендован прием дигидрамола 225 мг/сут и фитопрепаратов.

При сроке 22-23 недели отмечено повышение суточной протеинурии до 1,8 г. Акушер-гинеколог назначил дополнительно к дигидрамолу ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут с целью профилактики плацента-ассоциированных осложнений, а также препарат железа перорально. В 25 недель гестации пациентка начала п/к инъекции низкомолекулярного гепарина – надропарина 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) 1 раз в день. При сроке 28 недель впервые появились и сразу начали быстро нарастать отеки нижних конечностей. Данные обследования в этот срок: АД 122/82 мм рт.ст. Гемоглобин 82 г/л, лейкопении и тромбоцитопении нет. Суточная протеинурия, как и в 23 недели, 1,8 г, креатинин сыворотки 68 мкмоль/л, показатели билирубина, альбумина, АЛТ, АСТ, электролитов – в пределах референсных значений. В 30 недель гестации женщина была госпитализирована в отделение патологии беременных по месту жительства из-за нарастания отеков. При сроке 31 неделя впервые отмечено повышение АД до 135-140/90 мм рт.ст., рост уровня сывороточного креатинина до 107 мкмоль/л, дальнейшее снижение гемоглобина – до 72 г/л. Заподозрено развитие ПЭ у беременной с хроническим гломерулонефритом, и пациентка срочно была переведена в Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (МОНИИАГ).

При поступлении состояние средней тяжести. Кожные высыпания на лице в виде множественных красноватых пятен. Выраженные отеки стоп, голеней, кистей рук и лица. ЧСС 80 в 1 мин, АД 135/80-140/90 мм рт.ст. Суточный диурез 1100 мл. Матка в нормальном тонусе, безболезненна. Предлежит головка – над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 140-142 в 1 мин. Гемоглобин 73 г/л, эритроциты $2,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты 185×10^9 /л. В утренней порции мочи: белок 1,6 г/л, лейкоциты 14-16-18 в п. зр., эритроциты 10-12-14 в п. зр. Суточная протеинурия

5 г. Посев мочи – без роста. Мочевина сыворотки 3,6 ммоль/л, креатинин 92 мкмоль/л, общий белок 46 г/л, альбумин 24 г/л. При эхокардиографии обнаружен выпот в полости перикарда до 0,7 см, снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) до 43%. По данным акушерского УЗИ: размеры плода соответствуют 30 неделям беременности при гестационном сроке 32 недели. Предполагаемая масса 1500-1600 г. Обнаружены признаки гипотрофии. Заключение: беременность 32 недели. Синдром задержки роста плода (СЗРП) 1 степени 2 типа. Тонкая плацента. Обвитие пуповиной шеи плода. Проводилось лечение: сульфат магния в/в капельно, амлодипин перорально по 2,5 мг 2 раза, альбумин в/в капельно. Проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного дексаметазоном. Отеки продолжали увеличиваться, белок мочи вырос за 2 дня до 8,4 г/л. Вызван на консультацию нефролог стационара третьего уровня, сразу заподозривший активный волчаночный нефрит, не исключая при этом возможность присоединения тяжелой преэклампсии. Нефрологом экстренно проведена дистанционная консультация с главным специалистом Московской области по ревматологии, по мнению ревматолога диагноз СКВ не вызывал сомнений. Рекомендовано срочно начать терапию кортикостероидами, провести родоразрешение, после родоразрешения присоединить к терапии цитостатики. Состоявшийся сразу же после консультации ревматолога акушерский консилиум признал пролонгирование беременности опасным с учетом невозможности исключить тяжелую ПЭ и наличием признаков внутриутробного страдания плода. Было решено срочно взять пробы крови для иммунологического исследования (АНФ, антитела к двуспиральной ДНК, антифосфолипидные антитела), исследования ангиогенного коэффициента sFlt-1/PLGF; начать пульс-терапию метилпреднизолоном, на фоне которой выполнить кесарево сечение, после родоразрешения инициировать лечение преднизолоном перорально в дозе 1 мг/кг, а также возобновить лечение низкомолекулярным гепарином, решить вопрос о назначении цитостатиков в условиях терапевтического стационара.

В марте 2015 г. при сроке беременности 32 недели выполнено кесарево сечение. Извлечен живой недоношенный мальчик без видимых пороков развития массой 1630 г (34-й перцентиль), ростом 43 см (67-й перцентиль), оценка по шкале Апгар – 6-7 баллов. Кровопотеря составила 600 мл. В дальнейшем состояние новорожденного было тяжелым. Из родоспелегательного учреждения ребенок был переведен в одну из детских больниц г. Москвы, где находился на длительном лечении по поводу синдрома дыхательных расстройств (ИВЛ продолжалась 52 дня), внутриутробной пневмонии, перинатального поражения центральной нервной системы. В возрасте 2 мес. дважды был оперирован по поводу релаксации

правого купола диафрагмы, страдал дыхательной недостаточностью, обусловленной бронхолегочной дисплазией на фоне недоношенности. Перенес также неоднократные сеансы лазеркоагуляции сетчатки в связи с ретинопатией недоношенных. Мальчик был выписан из стационара через 3,5 мес. после родов на зондовом питании. В возрасте 7 мес. дома произошла внезапная смерть от остановки дыхания.

У матери после родов отмечалось некоторое улучшение состояния: снижение АД до 120/125/80 мм рт.ст., увеличение диуреза до 3 л/сут со значительным уменьшением отеков. Однако протеинурия оставалась высокой – 7,8 г/сут на 3-и сут после родов. Пациентке выполнено 3 введения метилпреднизолона по 500 мг ежедневно, затем начат прием преднизолона внутрь 1 мг/кг, продолжено п/к введение низкомолекулярного гепарина. Результаты исследования ангиогенных/антиангиогенных факторов и соответствующего коэффициента (кровь взята до родоразрешения) находились в пределах референсных значений для данного срока беременности – sFlt-1 – 2021 (950,8-6751,7) пг/мл, PLGF – 822 (240,5-1555,4) пг/мл, коэффициент sFlt-1/PLGF – 2,46 (1,1-8,3).

Через 7 суток после родов больная переведена в терапевтический стационар. Сохранялась пастозность лица, умеренные отеки стоп и голеней. Вновь было отмечено повышение АД до 130/85-160/90 мм рт.ст. На 8-е сут после родов в общем анализе мочи эритроциты 10-12 в п.зр., лейкоциты 8-10 в п.зр. Суточная протеинурия 7,6 г. Креатинин сыворотки 80 мкмоль/л, СКФ 82 мл/мин/1,73 м² (проба Реберга). Получены результаты иммунологического обследования: АНФ 1:320 (референсные значения <1:160), антитела к двуспиральной ДНК класса IgG – 46 (<20) МЕ/мл, АНЦА – отрицательный результат. Антикардиолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт не обнаружены. При рентгенографии грудной клетки изменений не выявлено. По данным эхокардиографии: Камеры сердца не расширены. Клапаны интактны. Восстановление фракции выброса ЛЖ – 68%. Перикардальный выпот сохраняется: за ЛЖ 5 мм, за ПЖ 6 мм, за ПП – 4 мм. Неврологом диагностирована энцефалопатия смешанного генеза, атактический синдром. Диагноз: СКВ, активность 3 ст. с поражением почек (активный волчаночный нефрит с нефротическим синдромом), серозных оболочек (экссудативный перикардит), кожи (фотосенсибилизация, многоформная эритема), анамнестически – суставов (артриты и артралгии), АНФ (+). Рекомендовано продолжить прием преднизолона 60 мг/сут, начать пульс-терапию ЦФ по 1000 мг. Продолжить лечение низкомолекулярным гепарином, препаратами кальция, железа. Обсуждалась необходимость нефробиопсии, но по техническим причинам она не была выполнена. В апреле 2015 г. была начата терапия ЦФ в виде пульсов 15 мг/кг/введение 1 раз

в месяц, продолжавшаяся до сентября 2015 г. под наблюдением ревматолога. Суммарная доза ЦФ составила 7 г. С целью коррекции АД и нефропротекции пациентка получала лозартан 25 мг/сут. В сентябре 2015 г. самочувствие пациентки удовлетворительное, отеков нет. Все показатели клинического анализа крови в норме. Белок мочи 0,23 г/л, эритроцитурии и лейкоцитурии нет. Суточная протеинурия 0,86 г. Сывороточный креатинин 82 мкмоль/л, СКФ 126 мл/мин/1,73 м². При эхокардиографии перикардиальный выпот не выявлен.

В октябре 2015 г. через 7 мес. после родов пациентка по направлению ревматолога обратилась к нефрологу. Нефрологом было рекомендовано прекратить пульсы ЦФ, начать прием ММФ 2 г/сут с последующим увеличением дозы по возможности до 3 г/сут, продолжить прием кортикостероидов внутрь в поддерживающей дозе, лозартана, добавить к лечению гидроксихлорохин 200 мг/сут. В конце 2015-2016 г. самочувствие удовлетворительное, переносимость лечения хорошая. АД не выше 120/80 на фоне приема 25 мг лозартана. Протеинурия 0,17-0,2 г/сут (редко – до 0,4 г/сут), мочевого осадок спокойный. Креатинин сыворотки 78-86 мкмоль/л, СКФ в пробе Реберга – 111-120 мл/мин/1,73 м². АНФ – 1:160 (пограничное значение), антитела к двуспиральной ДНК, анти-SSA/Ro и анти-SSB/La – в пределах нормы. Констатирована ремиссия СКВ и волчаночного нефрита. Индекс активности СКВ SLEDAI-2K – 0 баллов.

В октябре 2017 г. вместо ММФ назначен азатиоприн, поскольку пациентка была настроена на повторную беременность. Однако у пациентки развилась овариальная недостаточность как проявление осложнений иммуносупрессивной терапии ЦФ и кортикостероидами, в связи с чем по назначению гинеколога-эндокринолога более года проводилось лечение эстроген-содержащими препаратами местно и внутрь, что привело к восстановлению функции яичников без обострения СКВ. В начале 2018 г. менструальный цикл восстановился, а гормональная терапия была продолжена. Осенью 2018 г. после 2 лет ремиссии СКВ начата прегравидарная подготовка: назначен эноксапарин, фолиевая кислота 3 мг/сут, витамин D 1500 МЕ/сут. Эстрадиол/дигестерон 2 мг+10 мг был заменен на ту же комбинацию с меньшим содержанием эстрогенов – 1 мг+10 мг. В связи с высоким риском гестационных обострений решено не прекращать прием иммуносупрессивных препаратов, разрешенных беременным. Продолжена поддерживающая терапия: метилпреднизолон per os 4 мг/сут, азатиоприн 50 мг/сут, гидроксихлорохин 200 мг/сут.

В начале 2019 г. наступила спонтанная беременность. С ранних сроков к лечению НМГ добавлен дипиридамол, продолжены инъекции эноксапарина. С момента положительного теста на беременность эстроген-гестагенный препарат эстрадиол/дигестерон 1 мг+10 мг заменен на гестаген – дигестерон 10 мг. С 13 недели гестации вместо дипиридамола назначена ацетилсалициловая кислота 150 мг/сут с целью профилактики ПЭ (впоследствии отменен согласно текущим рекомендациям в 36 недель). При скрининге 1 и 2 триместра данных за хромосомные аномалии и врожденные пороки развития не выявлено. При сроке беременности 12 недель глюкоза венозной плазмы составляла 5,5 ммоль/л, 21 неделя – 5,1 ммоль/л. Установлен диагноз гестационного сахарного диабета, назначен самоконтроль глюкозы крови, диетотерапия. В 29-30 недель в связи с отсутствием достижения целевых значений гликемии инициирована инсулинотерапия: детемир 8 ЕД в 22.00 п/к, цели лечения: глюкоза плазмы натощак <5,1 ммоль/л, глюкоза плазмы через 1 час после еды <7,0 ммоль/л. Пациентка получала также препараты железа перорально и фолаты.

В течение данной беременности самочувствие хорошее. АД 110-115/70-75 мм рт.ст. без приема антигипертензивных препаратов. Суточная протеинурия до 0,3 г. Креатинин сыворотки 60-82 мкмоль/л. При контроле ангиогенного коэффициента получены нормальные его значения: в 26-27 недель – 2,7 (1,3-8,8), в 29 недель – 2,41 (1,1-8,3). В 36-37 недель гестации осуществлена плановая госпитализация в МОНИИАГ. При поступлении самочувствие удовлетворительное, отеков нет. АД 110/70 мм рт.ст. Гемоглобин 108 г/л, лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 225×10^9 /л. Суточная протеинурия – 0 г. Эритроциты, лейкоциты в моче – 0-1 в п/зр. Посев мочи – без роста микроорганизмов. Альбумин сыворотки 31 г/л, АДГ 118 г/л, мочевины 2,8 ммоль/л, креатинин 67,8 мкмоль/л, мочевины 310 мкмоль/л, глюкоза 4,26 ммоль/л (на фоне инсулинотерапии). Данные УЗИ плода: Беременность 36-37 недель. Головное предлежание. Гемодинамических нарушений нет. Ультразвуковых признаков диабетической фетопатии не выявлено. Рубец на матке.

При сроке беременности 38-39 недель (октябрь 2019 г.) под спинальным обезболиванием выполнено плановое истмико-корпоральное кесарево сечение, удаление параовариальной кисты слева. Извлечен живой доношенный мальчик массой 3330 г (56-й перцентиль), рост 51 см (68-й перцентиль), оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Необходимости в пребывании в отделении реанимации новорожденных не было. Период ранней адаптации протекал без осложнений. Пациентке в день операции и в первые двое суток после родов проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в суммарной дозе 1000 мг: 500 мг, 250 мг и 250 мг. Поскольку риск послеродового обострения СКВ был оценен как высокий, после родоразрешения временно повышена доза метипреда внутрь до 12 мг/сут, продолжен прием гидроксихлорохина и азатиоприна. Возобновлено лечение эноксапарином (завершено через 6 недель после родов). Профилактика инфекционных ослож-

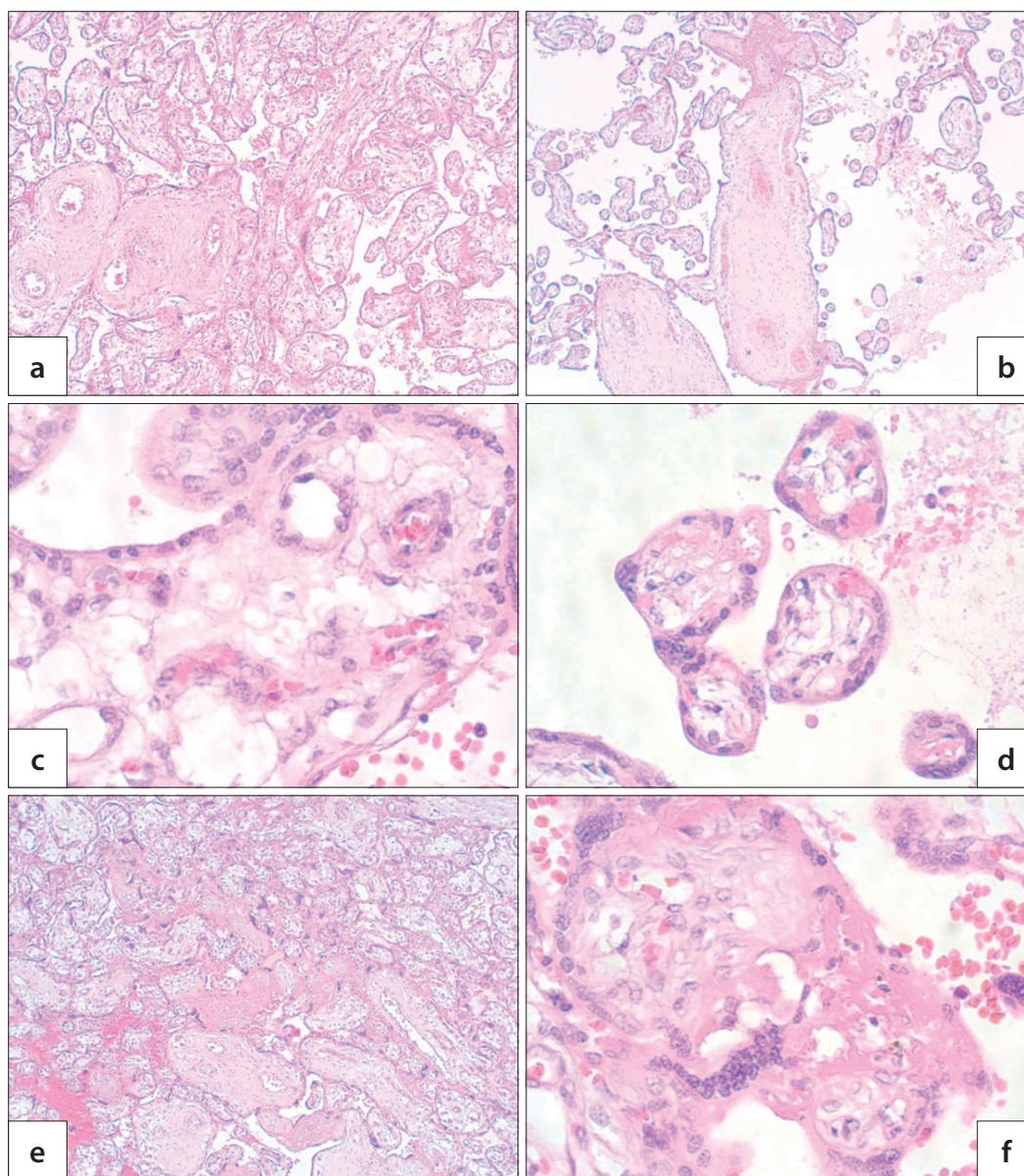


Рис. 1. Структурные особенности плаценты: 2015 год, 32 недели беременности, диссоциированное созревание ворсин. а – ворсины соответствуют 32 неделям, x50; б – участки преждевременного созревания и облитерационная ангиопатия створчатых ворсин, x50; с – ворсины промежуточного типа, x400; d – терминальные ворсины, мало капилляров, x400; e – облитерация фибрином межворсинчатого пространства, x50; f – интравиллезный фибриноид и синцитиальные узлы, x400. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 1. Structural features of the placenta: 2015, 32 weeks of gestation, dissociated maturation of villi. a – mature villi for 32 weeks of gestation, x50; b – areas of premature maturation and obliterative angiopathy of stem villi, x50; c – intermediate villi, x400; d – terminal villi, few capillaries, x400; e – fibrin obliteration of intervillous space, x50; f – intravillous fibrinoid and syncytial nodes, x400. H&E stain

нений проводилась в течение 7 дней антибиотиком из группы цефалоспоринов. На 6-е сутки после родов: гемоглобин 110 г/л, лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 298×10^9 /л. Креатинин сыворотки 61 мкмоль/л, мочевины 6,9 ммоль/л. Общий анализ мочи – без патологических изменений. Пациентка выписана из акушерского стационара домой вместе с ребенком на 6-е сутки после оперативного родоразрешения. Мальчик растет и развивается нормально.

Было проведено сравнительное исследование плацент после родов в 2015 г. и в 2019 г. В 2015 г. плацента имела нормальную массу – 305 г (47-й

перцентиль). Особенности ее строения явились диссоциированное созревание ворсинчатого дерева, облитерационная ангиопатия створчатых ворсин с гипертрофией мышечного слоя (Рис. 1, а-с), мелкие терминальные ворсины в участках преждевременного созревания с малым количеством узких капилляров и протяженностью синцитиокапиллярных мембран (Рис. 1, d), облитерация межворсинчатого пространства фибрином, крупные синцитиальные узлы в результате апоптоза трофобласта, деструкция ворсин с замещением фибрином (Рис. 1, e, f) и блокадой обмена между матерью и плодом.

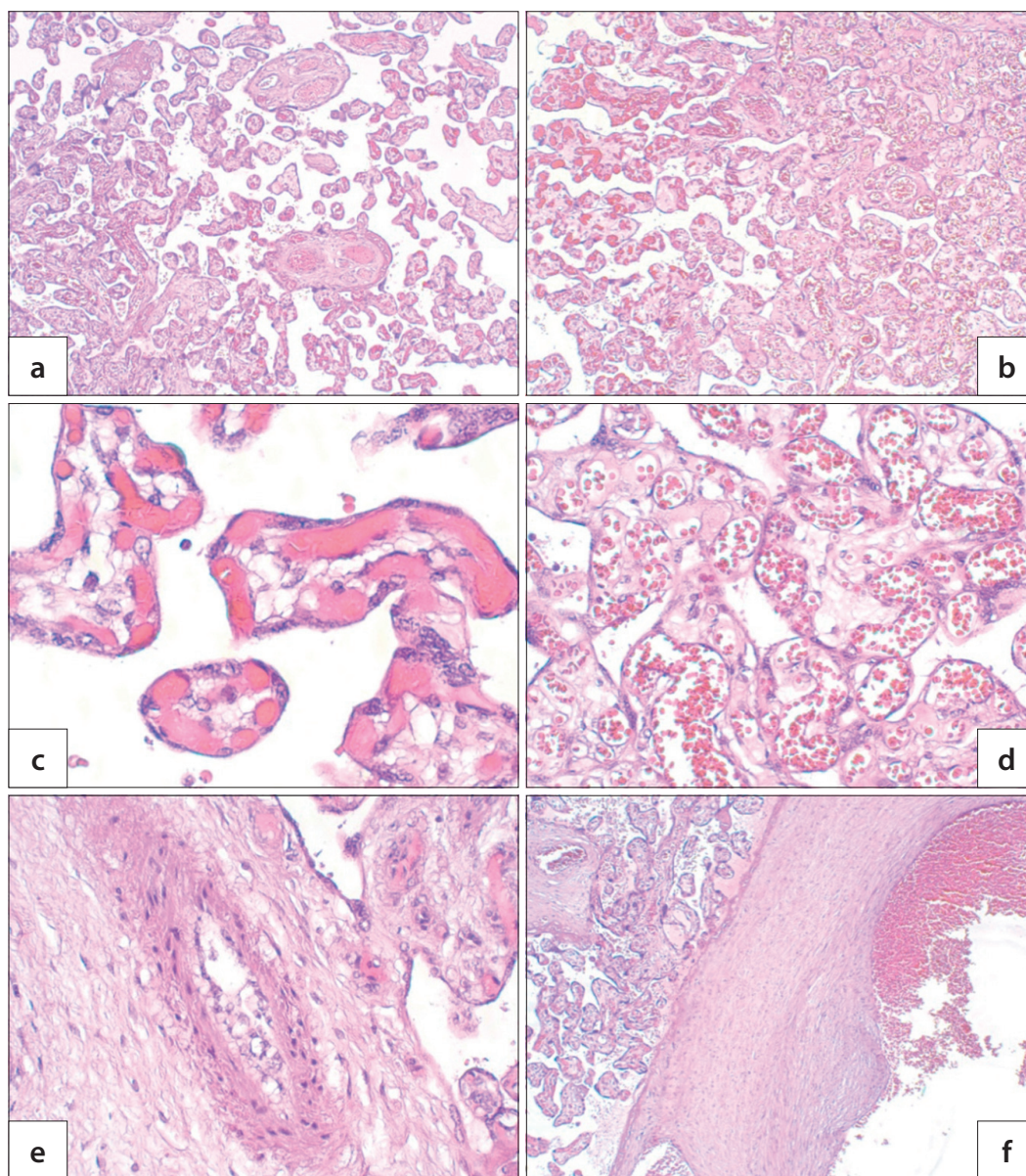


Рис. 2. Структурные особенности плаценты: 2019 год, 38-39 недель беременности. а – зрелые ворсины, x50; б – ангиоматоз x50; с – терминальные ворсины, много капилляров, x400; d – гиперваскуляризация – хорангиоз >10 капилляров, x400; е – облитерационная ангиопатия, x200; f – облитерационная ангиопатия, x50. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Structural features of the placenta: 2019, 38-39 weeks of pregnancy. а – mature villi, x50; б – angiomatosis x50; с – terminal villi, many capillaries, x400; d – hypervascularization – chorangiosis > 10 capillaries, x400; е – obliterative angiopathy, x200; f – obliterative angiopathy, x50. H&E stain

Совсем по-другому выглядела плацента в 2019 г. Она была более крупной, имела массу 579 г (что соответствует 85-му перцентилю), хорошо васкуляризованные терминальные ворсины с широкими и полнокровными капиллярами, участки компенсаторного ангиоматоза с гиперваскуляризацией (Рис. 2, а-d), при этом была выражена и облитерационная ангиопатия створковых ворсин (Рис. 2, е, f).

На фоне постепенного медленного снижения дозы метилпреднизолона у пациентки через 2 мес. после родов (декабрь 2019 г.) появились кратковременные боли в суставах, повышенное выпадение

волос, протеинурия увеличилась до 0,96 г/сут. При иммунологическом исследовании крови выявлено повышение титра АНФ Нер-2 до 1:640 (до 1:160), повышение титра антител к С1q-компоненту комплемента до 35,5 (0-10) ЕД/мл, снижение С3-компонента комплемента до 0,84 (0,9-1,8) г/л. Клиническая картина расценена как обострение люпус-нефрита. К сожалению, нефробиопсию снова выполнить не удалось по социальным причинам (у пациентки не было возможности находиться в стационаре даже в течение 1-2 дней). Вместо азатиоприна вновь назначен ММФ в дозе 2 г/сут, повышена доза метил-

преднизолона до 12 мг/сут, к лечению добавлена ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут и аторвастатин из-за гиперхолестеринемии более 6 ммоль/л. В апреле-мае 2020 г. самочувствие удовлетворительное, в общем анализе мочи белка нет, эритроцитурия не обнаружена. Суточная протеинурия снизилась до 0,3-0,4 г. Креатинин сыворотки остается в пределах 75-85 мкмоль/л. Иммуносупрессивная терапия продолжается с постепенным снижением дозы кортикостероидов. Через 3-4 мес. после родов у пациентки восстановился регулярный менструальный цикл без приема препаратов женских половых гормонов.

Обсуждение

В нашем клиническом наблюдении сконцентрировались почти все основные сложности диагностики и лечения люпус-нефрита у молодых женщин, а также проблемы, ассоциированные с беременностью на фоне СКВ с поражением почек. Особенности наблюдения можно считать позднюю диагностику СКВ, затруднения, возникшие при дифференциальной диагностике первичного хронического гломерулонефрита и люпус-нефрита, а также, уже в поздние сроки беременности, активности волчаночного нефрита и ПЭ. Казалось бы, возраст и пол, характерный анамнез пациентки (фотосенсибилизация, артралгии), появление протеинурии и анемии в ранние сроки беременности, рецидивирующие кожные высыпания на лице недвусмысленно указывали на СКВ. Однако терапевт не связал эти симптомы с возможным аутоиммунным заболеванием, а дерматолог диагностировал многоформную экссудативную эритему. Напомним, что помимо типичной «бабочки», при СКВ наблюдаются самые разнообразные кожные поражения, в том числе – напоминающие многоформную эритему [30]. Нефрологом амбулаторного звена заподозрен люпус-нефрит, но диагностический поиск не был доведен до конца. Акушер-гинеколог назначил антикоагулянты и антиагреганты с целью снижения риска плацента-ассоциированных осложнений у пациентки с ХБП, но исход беременности все равно оказался неблагоприятным по причине активности волчаночного нефрита. Диагноз СКВ был установлен слишком поздно, когда пролонгировать беременность было уже невозможно из-за резкого ухудшения состояния матери и страдания плода. В нашем наблюдении клиническая манифестация волчаночного нефрита произошла, по-видимому, во время беременности впервые. Люпус-нефрит, развивающийся *de novo* в период гестации, является несчастным событием и встречается значимо реже, чем обострения уже имеющегося волчаночного нефрита (2% в сравнении с 11%), однако течение его может быть очень тяжелым – с высокой протеинурией, почечной недостаточностью и неблагоприятным перинатальным исходом [31, 32].

Неблагоприятные исходы беременности при активной волчанке в значительной мере обусловлены морфофункциональными изменениями плаценты – уникального временного органа, формирующегося в первой половине беременности. Для СКВ характерно значительное снижение в сравнении с физиологической беременностью массы плаценты и плода, уменьшение диаметра пуповины. Интересно, что объем плаценты при этом обычно возрастает, причем за счет достоверного увеличения в единице объема вневорсинчатого трофобласта, его ядер и цитоплазмы [33]. При СКВ развиваются нарушения как материнского кровообращения в плаценте – в спиральных артериях базальной децидуальной пластинки и межворсинчатом пространстве, так и кровотока в сосудах ворсин хориона с тромботической васкулопатией. Патологию циркуляции крови в сосудах ворсин согласно последнему Амстердамскому соглашению (2016) именуют плодовой сосудистой мальперфузией. Структурными изменениями, соответствующими этому термину, могут быть тромбоз сосудов хориона на любых уровнях от сосудов пуповины до терминальных ворсин, участки бессосудистых ворсин, стромальный и внутрисосудистый кариорексис, интрамуральный фибрин в стенках сосудов и облитерация сосудов [34, 35]. Подобные изменения не являются специфичными только для СКВ, они наблюдаются при ПЭ, тромбофилических состояниях матери, сахарном диабете, задержке роста плода, антенатальной смерти.

Поиски ультраструктурных, биохимических механизмов повреждений кровотока в системе мать-плацента-плод при волчанке продолжают. Особый интерес представляет обнаружение в плацентах при СКВ, как и при ПЭ, скоплений материнских нейтрофилов и их внеклеточных фибриллярных структур – нейтрофильных внеклеточных ловушек – в межворсинчатом пространстве. Патогенез этих находок объясняют воспалением неинфекционной этиологии, которое сами нейтрофильные ловушки и вызывают, обладая токсическим воздействием на эндотелий сосудов, являясь иммуностимулирующими, провоспалительными, антиангиогенными медиаторами [36]. Выявлена тесная корреляция между уровнем миелопероксидазы в плаценте и исходом беременности [37]. При СКВ установлено достоверное повышение уровня экспрессии миелопероксидазы в определенных структурных компонентах плаценты – синцитиотрофобласте и межворсинчатом трофобласте в сравнении с физиологической беременностью, без достоверного повышения экспрессии этого маркера в лейкоцитах межворсинчатого пространства. Повышение экспрессии миелопероксидазы в этих двух популяциях трофобласта связывают с иммунной реакцией при СКВ, а возможно, и с развивающимися осложнениями течения беременности [38]. В нашем наблюдении очевидны морфологические различия плацент при

первой беременности (с неблагоприятным исходом) и второй, успешной, протекавшей без существенных осложнений. По всей видимости, неблагоприятные сосудистые изменения в первой плаценте связаны преимущественно с активностью СКВ во время беременности.

Отдельного обсуждения заслуживает дифференциальная диагностика обострения люпус-нефрита и присоединения ПЭ, которая бывает иногда неверно сложной. Несколько проще исключить ПЭ, если протеинурия и АГ появляются в ранние сроки беременности, до 18-20 недель, когда ПЭ еще не развивается. Считается также, что обострение люпус-нефрита отличается от ПЭ снижением уровня комплемента, активным мочевым осадком, повышением титра антител к нативной ДНК, нередким вовлечением других органов и систем, ответом на лечение кортикостероидами [20]. Однако в поздние сроки беременности различить обострение волчаночного нефрита и ПЭ бывает трудно, особенно с учетом того, что при тяжелой ПЭ мультиорганное поражение не является редким событием, а ждать результатов иммунологического исследования нет времени. Более того, ПЭ может присоединяться к обострению люпус-нефрита, который сам по себе повышает риск развития этого осложнения [1, 4, 6]. В данной ситуации можно ориентироваться на значения ангиогенного коэффициента sFlt-1/PLGF, но мы получили его с опозданием, уже после родоразрешения. Нормальные значения данного показателя, а также сохранение высокого уровня протеинурии после родов свидетельствуют в пользу того, что именно активный люпус-нефрит внес большой вклад в ухудшение состояния пациентки. Впрочем, несмотря на низкое значение sFlt-1/PLGF, полностью исключить присоединение ПЭ тоже нельзя, поскольку использование вышеуказанного биомаркера при СКВ может иметь ограничения. Доказательствами ПЭ у нашей пациентки могут быть стремительное нарастание протеинурии (после длительно сохранявшегося в течение гестации ее стабильного уровня) и впервые появившаяся АГ при сроке беременности 31 неделя, внутриутробная задержка роста плода, снижение АД и уменьшение отеков после родов, структурные особенности плаценты. Досрочное родоразрешение и последующее начало активного лечения СКВ с использованием цитостатиков в данной ситуации было единственным возможным решением.

Активность люпус-нефрита оказывает неблагоприятное влияние на исход беременности для плода [6]. У нашей пациентки в 2015 г. ребенок родился недоношенным, при сроке беременности 32 недели, однако новорожденный не был маловесным для гестационного возраста, его масса соответствовала 34-му перцентилю. В настоящее время в связи с существенными успехами неонатологической службы недоношенные дети, рожденные в данный срок и с такой же перцентильной массой, в большинстве

случаев имеют благоприятный для жизни и здоровья прогноз. Но в нашем случае у ребенка имелись тяжелые неврологические осложнения, дыхательные расстройства, которые привели к его гибели в 7-месячном возрасте. Следует отметить, что серьезные проблемы раннего периода адаптации характерны для детей, рожденных матерями с активной СКВ во время беременности [4, 5, 7, 9].

После эффективного лечения ЦФ у нашей пациентки развилось серьезное нежелательное явление – стойкая аменорея, хотя суммарная доза препарата была не очень большой – всего 7 г, для сравнения: в одном из крупных исследований фертильности у пациенток с СКВ средняя кумулятивная доза ЦФ у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью составила 33,2 г [27]. Возможно, индукция ремиссии препаратом из группы микофенолатов, а не ЦФ, могла бы предотвратить данное осложнение, потребовавшее после купирования обострения волчаночного нефрита длительного лечения у гинеколога-эндокринолога с использованием эстроген-содержащих препаратов. Известно, что половые гормоны играют важную роль в адаптивном иммунном ответе, а волчанка является эстроген-зависимым заболеванием. Механизмы влияния эстрогенов на иммунитет многообразны: это воздействие на развитие и активацию Т- и В-клеток через геномные и негеномные механизмы, классические и неклассические рецепторы и пути активации, влияние на гомеостаз иммунокомпетентных клеток, продукцию цитокинов и хемокинов, функции Т-регуляторных клеток, отбор аутореактивных клонов и др. [39]. Поэтому на фоне терапии эстроген-содержащими препаратами, особенно в высоких дозах, возможно развитие рецидива СКВ. К счастью, проводимое лечение преждевременной овариальной недостаточности оказалось эффективным, и у пациентки произошло восстановление функции яичников без обострения основного заболевания.

Успешный исход второй беременности в 2019 г. был обусловлен ее планированием и наступлением на фоне стойкой и достаточно продолжительной ремиссии волчаночного нефрита, продолжением поддерживающей иммуносупрессивной терапии разрешенными во время беременности препаратами (небольшой дозой кортикостероидов и азатиоприном в сочетании с гидроксихлорохином), профилактикой плацента-ассоциированных осложнений с ранних сроков гестации антиагрегантами и низкомолекулярным гепарином, своевременной диагностикой и лечением гестационного сахарного диабета (по-видимому, отчасти связанного с приемом метилпреднизолона), интенсивным наблюдением мультидисциплинарной командой специалистов, высокой комплаентностью пациентки. Несмотря на продолжение иммуносупрессии в послеродовом периоде с повышением дозы кортикостероидов, через 2 месяца на фоне медленного снижения дозы перораль-

ного метил-преднизолона все же отмечено нетяжелое обострение СКВ и волчаночного нефрита, подтвержденное клинически и иммунологически. Однако оно было своевременно выявлено, так как пациентка продолжала наблюдение у нефролога. По-видимому, если бы иммуносупрессивная терапия после родов была быстро редуцирована, можно было бы ожидать значительного более тяжелого рецидива люпус-нефрита и экстраренальных проявлений СКВ. Вновь начатая терапия ММФ в сочетании с повышением дозы стероидов позволила купировать системные проявления заболевания и существенно снизить протеинурию. Послеродовые обострения волчаночного нефрита являются хорошо известным фактом (хотя отмечаются далеко не во всех случаях беременности на фоне СКВ) [40], поэтому крайне важно продолжать интенсивное наблюдение с тщательным контролем клинико-лабораторных показателей не менее 6-12 мес. после родоразрешения.

Заключение

Таким образом, благоприятные исходы беременности у пациенток с СКВ и люпус-нефритом возможны, несмотря на повышенный риск осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода. Для успешного результата беременности необходимо ее планирование на фоне стойкой и продолжительной ремиссии СКВ с участием акушера-гинеколога, репродуктолога, ревматолога и нефролога, тщательное наблюдение по индивидуальному плану, осуществляемое группой специалистов, профилактика плацента-ассоциированных осложнений, контроль возможных обострений волчаночного нефрита в период гестации и после родов. Вопросы репродуктивного здоровья должны обсуждаться сразу после установления диагноза СКВ до начала активного лечения. При высоком риске преждевременной недостаточности яичников у молодых женщин, которым предстоит иммуносупрессивная терапия гонадотоксичными препаратами, могут быть использованы современные технологии сохранения репродуктивной функции.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Smyth A., Oliveira G.H.M., Labr B. D. et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5: 2060-2068. DOI: 10.2215/CJN.00240110
2. Bundhun P.K., Soogund M.Z., Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. J. Autoimmun. 2017; 79: 17-27. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.02.009
3. Vanoni F., Lava S.A.G., Fossali E.F. et al. Neonatal systemic lupus erythematosus syndrome: a comprehensive review. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2017; 53(3):469-476. DOI: 10.1007/s12016-017-8653-0
4. Wagner S.J., Craici I., Reed D. et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. Lupus. 2009; 18: 342-347. DOI: 10.1177/0961203308097575.
5. Wu J., Ma J., Zhang W.H., Di W. Management and outcomes of pregnancy with or without lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. Ther. Clin. Risk. Manag. 2018; 14: 885-901. DOI: 10.2147/TCRM.S160760
6. Attia D.H., Mokbel A., Haggag H.M., Naeem N. Pregnancy outcome in women with active and inactive lupus nephritis: A prospective cohort study. Lupus. 2019; 28: 806-817. DOI: 10.1177/0961203319846650
7. Bramham K., Hunt B.J., Bewley S. et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. J. Rheumatol. 2011; 38(9): 1906-1913. DOI: 10.3899/jrheum.100997
8. Buyn J.P., Kim M.Y., Guerra M.M. et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: a cohort study. Ann. Intern. Med. 2015; 163(3):153-163. DOI: 10.7326/M14-2235
9. Palma Dos Reis C.R., Cardoso G., Carvalho C. et al. Prediction of adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. Clin Rev Allergy Immunol. 2019 Aug 23. DOI: 10.1007/s12016-019-08762-9
10. Rodrigues B.C., Lacerda M.I., Ramires de Jesús G.R. et al. The impact of different classes of lupus nephritis on maternal and fetal outcomes: a cohort study of 147 pregnancies. Lupus. 2019; 28(4): 492-500. DOI: 10.1177/0961203319829825
11. Chen D., Lao M., Zhang J. et al. Fetal and maternal outcomes of planned pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective multicenter study. J. Immunol. Res. 2018 Sep 3;2018:2413637. DOI: 10.1155/2018/2413637
12. Кошелева Н.М., Матянова Е.В., Федорова Е.В., Клименченко Н.И. Исходы беременности у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Часть I. Материнские исходы. Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (2): 180-185. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-180-185.
13. Kosheleva N.M., Matyanova E.V., Fedorova E.V., Klimchenko N.I. Pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Part I. Maternal outcomes. Rheumatology Science and Practice. 2019; 57 (2): 180-185. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-180-185.
14. Bertias G.K., Tektonidou M., Amoura Z. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann. Rheum. Dis. 2012; 71: 1771-1782. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-201940
15. Халфина Т.Н., Максудова А.Н., Фахрутдинова О.Ю., Исламова Г.М. Беременность у пациенток с системной красной волчанкой и люпус-нефритом. Практическая медицина. 2013; 1 (69): 127-129.
16. Khalphina T.N., Maksudova A.N., Phakbrutdinova O.Yu., Islamova G.M. Pregnancy of patients with systemic lupus ery-

thematosis and lupus nephritis. Practical Medicine. 2013; 1 (69): 127-129.

15. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2016. 816 с.

Nefrologija. Klinicheskie rekomendacii. Pod red. E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoj. M.: GEOTAR-MEDIA, 2016. 816 s.

16. Rolfo A., Attini R., Tavassoli E. et al. Is it possible to differentiate chronic kidney disease and preeclampsia by means of new and old Biomarkers? A prospective study. Dis. Markers. 2015; 2015:127083. DOI: 10.1155/2015/127083

17. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Ватазин А.В., Будыкина Т.С. Ангиогенные и антиангиогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента sFlt-1/PLGF в прогнозировании и диагностике преэклампсии. Нефрология и диализ. 2016; 18(4): 440-451.

Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Vatazin A.V., Budikina T.S. Angiogenic and antiangiogenic factors in pregnant women with chronic kidney disease: the role of sFlt-1/PLGF ratio in the prediction and diagnosis of preeclampsia. Nephrology and Dialysis. 2016; 18(4): 440-451.

18. Hirashima C., Ogozawa M., Abe M. et al. Clinical Usefulness of Serum Levels of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1/placental Growth Factor Ratio to Rule Out Preeclampsia in Women With New-Onset Lupus Nephritis During Pregnancy. CEN Case Rep. 2019; 8(2): 95-100. DOI: 10.1007/s13730-018-0373-7

19. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M. A. Lupus and Pregnancy: Integrating clues from the bench and bedside. Eur. J. Clin. Invest. 2011; 41(6):672-678. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02443.x

20. de Jesus G.R., Mendoza-Pinto C., de Jesus N.R. et al. Understanding and managing pregnancy in patients with lupus. Autoimmune Dis. 2015; 2015: 943490. DOI: 10.1155/2015/943490

21. Parikh S.V., Almaani S., Brodsky S., Rovin B.H. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. Am. J. Kidney Dis. XX(XX):1-17. Published online. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017

22. Levy R.A., Vilela V.S., Cataldo M.J. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo controlled study. Lupus. 2001; 10(6): 401-404. DOI: 10.1191/096120301678646137

23. Seo M.R., Chae J., Kim Y.M. et al. Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. Lupus. 2019; 28(6):722-730. DOI: 10.1177/0961203319843343

24. Izmirly P.M., Costedoat-Chalumeau N., Pisoni C.N. et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. Circulation. 2012; 126(1):76-82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.089268

25. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. Autoimmun. Rev. 2015;14(4):358-62. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.12.006

26. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann. Rheum. Dis. 2019; 78(10):1296-1304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213

27. Mayorga J., Alpijar-Rodríguez D., Prieto-Padilla J.

et al. Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016;25(7):675-683. DOI:10.1177/0961203315622824

28. Henes M., Henes J. C., Neunhoeffer E. et al. Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the FertiPROTEKT Network. Lupus. 2012; 21(9): 953-958. DOI:10.1177/0961203312442753

29. Chehab G., Krüssel J., Fehm T. et al. Successful conception in a 34-year-old lupus patient following spontaneous pregnancy after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lupus. 2019;28(5):675-680. DOI: 10.1177/0961203319839482

30. Ribero S., Sciascia S., Borradori L., Lipsker D. The cutaneous spectrum of lupus erythematosus. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2017; 53(3): 291-305. DOI: 10.1007/s12016-017-8627-2

31. Buyn J. P., Kim M. Y., Guerra M. M. et al. Kidney outcomes and risk factors for nephritis (flare/ de novo) in a multi-ethnic cohort of pregnant patients with lupus. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2017;12(6): 940-946.DOI: 10.2215/CJN.11431116

32. Patel T., Fenves A., Colbert G. The de novo diagnosis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis during pregnancy. Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.). 2012; 25(2):129-131.DOI: 10.1080/08998280.2012.11928808

33. Heidari Z., Mahmoudzadeh-Sagheb H., Sheibak N., Nourzadei N. Quantitative changes of extravillous trophoblast cells in placentas of systemic lupus erythematosus patients. J. Obstet. Gynaecol. 2017; 37 (6): 746-751. DOI: 10.1080/01443615.2017.1306695

34. Heider A. Fetal Vascular Malperfusion. Arch. Pathol. Lab Med. 2017;141:1484-1489. DOI: 10.5858/arpa.2017-0212-RA

35. Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I. et al. Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Arch. Pathol. Lab. Med. 2016;140: 698-713. DOI: 10.5858/arpa.2015-0225-CC

36. Marder W., Knight J.S., Kaplan M. J. et al. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. Lupus Science & Medicine 2016;3:e000134. DOI:10.1136/lupus-2015-000134

37. Prokopenko V., Aleshina G. Human placental myeloperoxidase in miscarriage. Human Physiology. 2006; 32: 486-488.

38. Heidari Z., Mahmoudzadeh-Sagheb H., Sheibak N. Immunohistochemical expression of myeloperoxidase in placental samples of systematic lupus erythematosus pregnancies. J. Fam. Reprod. Health. 2016; 10(2): 64-70. PMID: 27648095

39. Moulton V.R. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. Front. Immunol. 2018; 9: 2279. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02279

40. Shaharir S.S., Mohamed Said M.S., Mohd R. et al. Predictors of SLE relapse in pregnancy and post-partum among multi-ethnic patients in Malaysia. PLoS One. 2019;14(9):e0222343. DOI: 10.1371/journal.pone.0222343

Дата получения статьи: 19.07.2020

Дата принятия к печати: 19.11.2020

Submitted: 19.07.2020

Accepted: 19.11.2020

Эозинофильный диализный перитонит

Демонстрация случаев и обзор публикаций

Т.Е. Панкратенко^{1,2}, А.Л. Музуров^{1,3}, Х.М. Эмирова^{1,4}, Т.Ю. Абасеева¹,
Г.А. Генералова¹, С.А. Мстиславская⁴

¹ Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ «Детская городская клиническая больница Св. Владимира ДЗМ», 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, Россия

² Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, Россия

³ Кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ГБОУ ДПО Российская медицинская академия постдипломного образования МЗ РФ, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Россия

⁴ Кафедра педиатрии ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1, Россия

Eosinophilic dialysis peritonitis

Cases report and literature review

T.E. Pankratenko^{1,2}, A.L. Muzurov^{1,3}, Kh.M. Emirova^{1,4}, T.Yu. Abaseeva¹,
G.A. Generalova¹, S.A. Mstislavskaya⁴

¹ Center of gravitational blood surgery and hemodialysis, St. Vladimir's Children's City Clinical Hospital, 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya st., Moscow, 107014, Russian Federation

² Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2 Shchepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Department of Pediatric Anesthesiology, Critical Care Medicine and Toxicology Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation

⁴ Department of Pediatrics Moscow State Medical-Dental University, 20-1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

Ключевые слова: дети, перитонеальный диализ, диализный перитонит, эозинофильный перитонит

Резюме

Перитонеальный диализ (ПД) – широко используемый метод заместительной почечной терапии (ЗПТ) у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии. Самым частым осложнением ПД и ведущей причиной госпитализаций таких пациентов является диализный перитонит. Подавляющее большинство случаев диализного перитонита обусловлено микробным инфицированием брюшной полости и подлежит антибактериальной терапии. Резистентный к антибактериальной терапии диализный перитонит приводит к необходимости удаления перитонеального катетера, к временному или постоянному переводу пациента на гемодиализ. Однако часть случаев диализного перитонита, не отвечающего на антибактериальную терапию, представлена отдельной формой – эозинофильным перитонитом (ЭП), при котором эозинофилы составляют более 10% клеточного состава диализата, и который требует особых подходов к терапии.

Адрес для переписки: Панкратенко Татьяна Евгеньевна
e-mail: t.pankratenko@inbox.ru

Corresponding author: Tatiana Pankratenko
e-mail: t.pankratenko@inbox.ru

В статье представлены три случая ЭП у детей, демонстрирующие характерные черты данного осложнения: у двоих из троих больных явления ЭП возникли после повторных оперативных вмешательств на брюшной полости, у всех в клеточном составе диализата преобладали эозинофилы (68-95%), отмечалась эозинофилия в крови. Ни в одном случае в повторных посевах диализата не было выявлено роста микрофлоры. У всех пациентов ЭП разрешился на фоне кортикостероидной терапии. В одном случае после купирования ЭП развился бактериальный диализный перитонит. Помимо посевов диализата, дифференциальная диагностика между ЭП и бактериальным перитонитом проводилась на основании определения процентного состава лейкоцитов при микроскопии окрашенного мазка диализата.

В обзоре публикаций приведены сведения о частоте встречаемости ЭП по данным зарубежных исследователей, о патогенезе, симптомах, методах диагностики и терапии данного состояния. Рассмотрены идиопатический и вторичный ЭП. Возникновению идиопатического ЭП способствуют факторы, непосредственно связанные с проведением перитонеального диализа: материал перитонеального катетера, компоненты диализного раствора (в том числе айкодекстрин), воздух, попадающий в брюшную полость при установке перитонеального катетера и проведении обменов, механический стресс от растяжения брюшины диализным раствором. Вторичный ЭП может развиваться при применении различных лекарственных средств интраперитонеально или перорально, при местной или системной инфекции (грибковой, микобактериальной, паразитарной).

Своевременная диагностика ЭП у пациентов на ПД позволяет избежать длительной «эмпирической» антибактериальной терапии, сопряженной с риском развития грибкового перитонита, неоправданного удаления перитонеального катетера и сохранить ПД как оптимальный метод диализа у детей.

Abstract

Peritoneal dialysis (PD) is a widely used method of renal replacement therapy (RRT) in children with stage 5 chronic kidney disease (CKD). The most common complication of PD and the leading cause of hospitalization for these patients is dialysis peritonitis. The vast majority of cases of dialysis peritonitis are caused by microbial infection of the abdominal cavity and demands antibiotic therapy. Dialysis peritonitis resistant to antibacterial therapy leads to the removal of the peritoneal catheter, to the temporary or permanent transfer of the patient to hemodialysis. However, some cases of dialysis peritonitis not responding to antibiotic therapy are represented by a separate form – eosinophilic peritonitis (EP), in which more than 10% of the dialysate cells are eosinophils, and which requires special approaches to therapy.

The article presents three cases of EP in children demonstrating characteristic features of this complication: in two of the three patients, EP appeared after repeated abdominal surgery, eosinophils predominated in the dialysate cell count (68-95%), and blood eosinophilia was observed. In no case, bacteria growth in repeated dialysate cultures was detected. In all patients, EP resolved with corticosteroid therapy. In one case, after stopping EP, bacterial dialysis peritonitis developed. In addition to dialysate culture, differential diagnosis between EP and bacterial peritonitis was carried out by leukocytes count in a stained dialysate smear.

The review of publications provides information on the incidence of EP according to foreign researchers, on the pathogenesis, symptoms, diagnostic methods, and therapy of this condition. Idiopathic and secondary EP are considered. Idiopathic EP is facilitated by factors directly related to peritoneal dialysis: peritoneal catheter material, dialysis solution components (including icodextrin), air entering the abdominal cavity when the peritoneal catheter is inserted and exchanges are performed, and mechanical stress of the peritoneum caused by the dialysis solution. Secondary EP may develop with the use of various drugs intraperitoneally or orally, with local or systemic infection (fungal, mycobacterial, parasitic).

Timely diagnosis of EP in PD patients prevents long-term “empirical” antibacterial therapy, associated with the risk of fungal peritonitis, unjustified removal of the peritoneal catheter, and maintains PD as the optimal dialysis method in children.

Key words: *children, peritoneal dialysis, dialysis peritonitis, eosinophilic peritonitis*

Введение

Перитонеальный диализ (ПД) – широко используемый метод заместительной почечной терапии (ЗПТ) у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии. Он имеет ряд преимуществ перед

гемодиализом (ГД): постоянный контроль волемического статуса пациента, постоянная коррекция метаболических и электролитных нарушений, возможность создания диализного доступа у детей любого возраста, безболезненность процедур, отсутствие потребности в антикоагуляции, отсутствие необ-

ходимости частых посещений диализного центра. У детей раннего возраста ПД является методом выбора, обеспечивающим адекватный клиренс и ультрафильтрацию, а также удовлетворительное качество жизни пациента и его семьи. По данным отчета Российского регистра ЗПГ Российского диализного общества, 45% диализных пациентов детского возраста находятся на ПД [1]. В Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ «ДГКБ святого Владимира ДЗМ» (Центр) в 2017 г. ПД был выбран стартовым методом у 47 из 62 (75,8%) детей до 18 лет, получающих диализную терапию, в том числе у всех пациентов в возрасте до 5 лет. В США в 2016 г. у детей и подростков до 21 г. ПД явился стартовым методом ЗПГ в 25,7% случаев, а у детей весом до 9 кг – в 86,1% случаев [2].

Самым частым осложнением ПД и ведущей причиной госпитализаций таких пациентов является диализный перитонит – воспаление брюшины, связанное с проведением ПД. Данное осложнение может привести к потере транспортных свойств брюшины, спаечному процессу в брюшной полости и, как следствие, к потере возможности проведения ПД. Диализный перитонит является основной причиной смены метода ЗПГ. По данным зарубежных центров, частота диализных перитонитов у детей составляет от 0,22 до 0,71 эпизодов на пациенто-год [3-6].

Подавляющее большинство случаев диализного перитонита обусловлено микробным инфицированием брюшной полости. Грамположительная флора выделяется в 44-71% случаев, грамотрицательная – в 12-25%, грибковые патогены – в 1-3%. В 14-31% случаев в Европе и США (до 67% случаев в развивающихся странах) микроорганизмы в диализате не были выявлены [3-6]. По нашему опыту, выделить микроорганизм из диализата не удается более чем в половине случаев диализного перитонита.

Симптомы диализного перитонита включают в себя боль в животе, тошноту, рвоту, лихорадку, помутнение диализного раствора. Основным критерием диагностики является выявление в диализате лейкоцитов более 100 в микролитре (100/мкл), а также обнаружение микроорганизмов. В нашем Центре диагноз перитонита устанавливается при обнаружении более 100 клеток суммарно в 3-х полях зрения (100/3) при микроскопии нативного (неокрашенного) диализата в камере Fush-Rosental.

Главным методом лечения диализных перитонитов является антибактериальная терапия, которая проводится интраперитонеально, а в тяжелых случаях парентерально. В соответствии с Рекомендациями международного общества перитонеального диализа по профилактике и лечению перитонитов (2016), эмпирическую антибактериальную терапию начинают с антибиотиков широкого спектра, воздействующих на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. После получения положительных результатов посева диализата про-

водится корректировка антибактериальной терапии в зависимости от чувствительности выделенного микроорганизма к антибиотикам. При отсутствии эффекта от антибактериальной терапии в течение 5 суток рекомендуется удаление перитонеального катетера с переводом пациента на гемодиализ, продолжением системной антибактериальной терапии. В дальнейшем, после разрешения воспалительного процесса в брюшной полости, возможна повторная имплантация перитонеального катетера и возобновление ПД [5].

Таким образом, не поддающийся антибактериальной терапии диализный перитонит представляет сложную терапевтическую проблему, приводит к необходимости удаления перитонеального катетера, к временному или постоянному переводу пациента на ГД. Однако диализный перитонит, резистентный к антибактериальной терапии, может быть связан не только с бактериальным инфицированием брюшной полости и требовать иного подхода к лечению, что демонстрируют описанные ниже случаи.

Случай 1

Мальчик И.Д., 1 год 5 мес., поступил в Центр 01.08.2018 г. с диагнозом: врожденная аномалия развития мочевой системы (ВАРМС), гипоплазия обеих почек, ХБП 5 стадии.

Из анамнеза известно, что ребенок с рождения наблюдался по поводу ВАРМС, ХБП. На первом месяце жизни был имплантирован перитонеальный катетер, начат перитонеальный диализ, однако через неделю прекращен в связи со стабилизацией общего состояния ребенка и снижением азотемии. Выполнена пластика пахового канала справа, продолжена консервативная терапия ХБП. Учитывая риск быстрого прогрессирования ХБП, возникновения потребности в диализе, перитонеальный катетер был оставлен в брюшной полости. Однако азотемия оставалась стабильной, перитонеальный катетер не использовался и в возрасте 11 месяцев был удален. В 1 год 3 мес. при плановом осмотре по месту жительства выявлена у ребенка выявлена гиперазотемия, анемия, в связи с чем он был госпитализирован в наш Центр 01.08.2018 г.

При обследовании выявлены тяжелые метаболические нарушения – мочевины 82 ммоль/л, креатинин 978 мкмоль/л, pH 7,012, HCO_3^- 5,8 ммоль/л, BE -26,1 ммоль/л, сывороточная концентрация электролитов в пределах нормы. По экстренным показаниям ребенку 02.08.2018 установлен двухпросветный диализный катетер в левую яремную вену, проведено 2 процедуры продолженного вено-венозной гемодиализа (ПВВГД), затем 06.08.2018 в брюшную полость имплантирован перитонеальный катетер Тенкхоффа. Однако 08.08.2018 при попытке проведения ПД выявлен затек диализата в подкожную клетчатку передней брюшной стенки, блок перитонеального

катетера. В связи с тяжелым общим состоянием ребенка, операция ревизии катетера отложена. Продолжена ЗПГ интермиттирующим гемодиализом 3 раза в неделю. 29.08.18 г. (возраст 1 г. 4 мес.) выполнена лапароскопическая ревизия перитонеального катетера. Рассечены спайки в брюшной полости, катетер погружен в малый таз.

С 03.09.2018 начат перитонеальный диализ. С первых суток диализат мутный, при микроскопии нативного мазка диализата цитоз 5500 лейкоцитов в 3-х полях зрения (5500/3). Диагностирован диализный перитонит, начата антибактериальная терапия. В повторных посевах диализата от 03.09, 07.09, 11.09.2018 роста микроорганизмов не выявлено, однако диализат оставался мутным, цитоз 3000–6000/3. В связи с отсутствием эффекта от лечения 06.09.18, 10.09.18 проводилась смена эмпирической антибактериальной терапии. Применялись комбинации антибиотиков различных групп, действующих на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Несмотря на интенсивную антибактериальную терапию, помутнение диализата сохранялось, цитоз составлял 2000–2500/3. Учитывая длительное резистентное течение перитонита, обсуждался вопрос об удалении ПД.

Общее состояние ребенка было стабильным, самочувствие не страдало: он оставался активным, не лихорадил, аппетит был сохранен. По данным лабораторного обследования, азотемия не нарастала (мочевина 24,9 ммоль/л, креатинин 286–292 мкмоль/л), С-реактивный белок отрицательный, содержание лейкоцитов в крови в пределах нормы ($9,2\text{--}13,6 \times 10^9/\text{л}$). Обращала на себя внимание выраженная эозинофилия в клинических анализах крови – 27–37%.

12.09.2018 проведена окраска мазка диализата гематоксилин-эозином (по методике окраски мазка крови), выявлен эозинофильный характер цитоза (90% эозинофилы). Диагностирован эозинофильный перитонит. Антибактериальная терапия сокращена. Принимая во внимание эозинофильный характер цитоза, с 13.09.2018 начата терапия кортикостероидами: преднизолон интраперитонеально 60 мг/2 л диализного раствора в течение 3-х сут, 30 мг/2 л на 4-е сут, 15 мг/2 л на 5-е сутки, далее преднизолон интраперитонеально отменен. С 5-х суток стероидной терапии (17.09.2018) назначен преднизолон перорально 5 мг, полностью отменена антибактериальная терапия.

На 2-е сутки кортикостероидной терапии цитоз диализата снизился до 250/3, на 3-и – до 30/3 и в дальнейшем оставался стойко нормальным (единичные лейкоциты в 3-х полях зрения). Ребенок выведен на постоянный режим ПД. Выписан домой 18.09.2018 г. в стабильном состоянии.

Терапия преднизолоном в дозе 5 мг в сутки продолжена 10 дней, затем преднизолон постепенно

(по 1,25 мг в 5 дней) отменен. Общая длительность стероидной терапии составила 4 недели.

Учитывая достаточную эффективность перитонеального диализа, ГД не проводился, двухпросветный перманентный диализный катетер из яремной вены удален 11.10.2018 (в возрасте 1 г. 6 мес.).

В дальнейшем в течение 1,5 лет ребенок находился на постоянном амбулаторном ПД с коррекцией режима в соответствии с увеличением веса и роста. Эпизоды перитонита не повторялись, при исследовании 1–2 раза в месяц содержание клеток в диализате оставалось нормальным (единичные лейкоциты в 3-х полях зрения). По данным клинического анализа крови в динамике (ежемесячно), эозинофилия не превышала 7%. В возрасте 2 г. 11 мес. ребенку проведена успешная трансплантация почки.

Случай 2

Девочка В.О., 14 лет, с диагнозом: двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс III ст, рефлюкс-нефропатия, нефросклероз, ХБП 5 ст., находящаяся на автоматизированном ПД (АПД) в течение 8 мес., поступила в Центр 25.06.19 г. для планового обследования.

При осмотре самочувствие неплохое. Жалоб не предъявляла. При физикальном обследовании – без явных патологических изменений. АПД проводился без технических трудностей.

При микроскопии нативного мазка диализата цитоз составил 835/3. Диагностирован диализный перитонит, девочка госпитализирована, переведена на ручной круглосуточный режим ПД. После 3-х часовой экспозиции диализат мутный, цитоз 7680 клеток в 3 мкл.

При лабораторном обследовании 25.06.2019 г. в общем анализе крови гемоглобин 120 г/л, лейкоциты $7,0 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные нейтрофилы 59%, выявлена эозинофилия – 16%; общий белок 60 г/л, мочевина 12 мм/л, креатинин 342 мкм/л, С-реактивный белок отрицательный. В окрашенном мазке диализата 85% клеток эозинофилы, 15% – нейтрофилы.

Установлен диагноз эозинофильного перитонита, на основании чего начато введение преднизолона интраперитонеально 30 мг/2 л, в сочетании с цефалоспорином I поколения. С 26.06.19 г. перорально назначен преднизолон 25 мг (0,5 мг/кг). На 3-и сутки терапии (27.06.2019 г.) содержание лейкоцитов в диализате нормализовалось: менее 100/3. Получен результат посева диализата от 25.06.2019 г.: роста микрофлоры не выявлено. Антибактериальная терапия интраперитонеально отменена с 27.06.19 г. Пероральный прием преднизолона в дозе 25 мг продолжен в течение 7 дней (по 02.07.2019 г.) с последующим снижением и полной отменой через 10 дней. Общая длительность курса преднизолона составила 17 дней.

В дальнейшем продолжен АПД в прежнем режиме. Количество клеток диализата оставался стойко нормальным (единичные клетки в 3-х полях зрения). В клиническом анализе крови от 09.07.2019 гемоглобин 111 г/л, лейкоциты $11,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2%. Через 4 мес. девочке проведена успешная трансплантация почки.

Случай 3

Мальчик А.П., 11 лет с диагнозом: двусторонний мегауретер, нефросклероз, ХБП 5 ст, поступил в Центр 12.09.2018 г. для начала ЗПТ.

Из анамнеза известно, что ребенок с ВАРМС длительное время наблюдался по месту жительства, отмечался постепенный прирост азотемии, анемия, явления вторичного гиперпаратиреоза, в связи с чем решено было в плановом порядке начать ЗПТ.

При поступлении отмечалась вялость, снижение аппетита, пастозность лица. По внутренним органам без явных патологических изменений. По данным лабораторного обследования, мочевины 28,7 ммоль/л, креатинин 410 мкмоль/л, калий 6,1 ммоль/л, метаболический ацидоз (рН 7,36, сНСО_3 18,4 ммоль/л, BE -7,7 ммоль/л).

17.09.2018 г. имплантирован перитонеальный катетер. 19.09.2018 г. начат перитонеальный диализ. При сливе диализат мутный, цитоз диализата 2450/3. Начата эмпирическая антибактериальная терапия комбинацией антибиотиков, действующих на грамположительную и грамотрицательную микрофлору. На фоне терапии перитонит купирован (количество клеток в диализате от 21.09.2018 г. – 32/3). Однако 23.09.18 г. возник блок перитонеального катетера. Выполнена операция ревизии перитонеального катетера. С 24.09.2018 г. ПД возобновлен, в тот же день развился рецидив диализного перитонита: диализат мутный, цитоз 7680/3. Проведена смена эмпирической антибактериальной терапии. Диализат оставался мутным, цитоз без снижения. В клиническом анализе крови отмечалась эозинофилия до 19% при отсутствии выраженного лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево. Микроскопия окрашенного мазка диализата не проводилась. В связи с некупируемым перитонитом 03.10.2018 г. перитонеальный катетер удален, продолжена системная антибактериальная и дезинтоксикационная терапия, на фоне чего у ребенка улучшилось самочувствие, азотемия снизилась (мочевина 16,7 ммоль/л, креатинин 331 мкмоль/л), нормализовался уровень калия (4,2 ммоль/л), метаболический ацидоз компенсирован. Устранение метаболических расстройств позволило воздержаться от проведения ЗПТ. Антибактериальная терапия продолжалась в течение 2-х недель.

В связи с нарастанием азотемии через 5 недель (мочевина 26,6 ммоль/л, креатинин 618 мкмоль/л). 14.11.2018 г. повторно имплантирован перитонеаль-

ный катетер, 15.11.2018 г. начат ПД. Диализат вновь мутный, цитоз 3120/3. Возобновлена антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра.

Общее состояние и самочувствие ребенка оставалось без ухудшения, в клиническом анализе крови лейкоциты $5,8-7,2 \times 10^{12}$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 0%, сегментоядерные 45-48%, эозинофилы 12-9%. В биохимическом анализе крови от 15.11.2018 С-реактивный белок 10,4 мг/л, от 19.11.2018 СРБ отрицательный. В посеве диализата от 15.11.2018 роста микрофлоры не выявлено. 19.11.2018 выполнена микроскопия окрашенного мазка диализата: эозинофилы 69%.

Установлен диагноз эозинофильного перитонита. С 19.11.2018 г. начато введение преднизолона интраперитонеально в дозе 60 мг/2 л. На фоне проводимой терапии количество клеток в диализате нормализовалось (8/3) к 23.11.2018 г. (на 4-е сутки от начала кортикостероидной терапии). Вышеуказанная терапия продолжена в течение 8 дней. С 27.11.18 переведен на пероральный прием преднизолона в дозе 0,5 мг/кг/сут (20 мг), который получал в течение недели, с дальнейшей постепенной отменой в течение двух недель.

01.12.18 г. (через 12 дней от начала стероидной терапии) повторно развился диализный перитонит (диализат резко мутный, цитоз 19000/3). В клиническом анализе крови лейкоциты $7,0 \times 10^{12}$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 56%, эозинофилы 2%; в биохимическом анализе крови – СРБ 89,9 мг/л. В посеве диализата от 04.12.2018 г. роста микрофлоры не выявлено. В окрашенном мазке диализата от 04.12.2018 г. 96% нейтрофилы, 4% лимфоциты, эозинофилов не обнаружено. Данный эпизод перитонита расценен как бактериальный. Возобновлено интраперитонеальное введение антибиотиков, на фоне которого в течение 5 суток диализат санировался, цитоз снизился до уровня менее 100/3.

В дальнейшем ребенок переносил повторные эпизоды диализного перитонита через 1,5 мес., 5 мес. и 12 мес. после старта ПД. Явления перитонита (боли в животе, помутнение диализата) сопровождалась сдвигом влево в лейкоцитарной формуле, повышением уровня СРБ, подавляющим преобладанием нейтрофилов в окрашенных мазках диализата, что позволяло расценивать эти эпизоды как бактериальный перитонит. Назначение антибактериальной терапии приводило к купированию перитонита в течение 5-7 дней. Вне эпизодов перитонита у ребенка сохранялось повышение уровня эозинофилов крови (6-9%).

В настоящее время мальчику проводится АПД. Эпизодов перитонита не отмечалось в течение года.

Обсуждение и обзор публикаций

Мы продемонстрировали три случая диализного перитонита у детей с отрицательными результатами

микробиологического исследования диализата микрофлоры из диализата и отсутствием клинико-лабораторных признаков острого бактериального воспаления, с эозинофилией в периферической крови и высоким содержанием эозинофилов в диализате. Во всех случаях антибактериальная терапия оказалась неэффективной, тогда как назначение кортикостероидов интраперитонеально и перорально привело к быстрой нормализации содержания лейкоцитов в диализате. Эти особенности характеризуют особую форму диализного перитонита – эозинофильный диализный перитонит (ЭП)

Впервые эозинофилия в перитонеальной жидкости у больных на хроническом перитонеальном диализе была описана в 1967 г. [7]. Дальнейшие публикации включают описания отдельных пациентов или небольших серий случаев.

Так, в 1982 г. B.S. Spinawitz с соавт. описали 8 взрослых пациентов на постоянном ПД, у которых помутнение диализата не сопровождалось ростом микроорганизмов в посевах диализата. У них отсутствовали клинические симптомы перитонита (боли в животе, рвота, лихорадка), а также признаки бактериального воспаления в клиническом и биохимическом анализе крови. Не было выявлено симптомов аллергии. В цитозе диализата 170-1900 кл/мкл эозинофилы составляли 10-95%, полиморфноядерные нейтрофилы 5-60%. У троих пациентов отмечалась эозинофилия в периферической крови 9-24%. ЭП развился в различные сроки (15-125 дней) после старта ПД, не сопровождался существенными изменениями клиренса мочевины и фильтрационной способности, протекал волнообразно и разрешился без терапии в течение 20-54 дней. По мнению авторов, ЭП протекает благоприятно, не оказывает негативного влияния на функцию перитонеальной мембраны и не требует лечения [8]

В проспективном исследовании, проведенном в 1988 г. в Южной Корее [9], «перитонеальная эозинофилия» – содержание эозинофилов в диализате более 100 кл/мкл – была выявлена у 14 из 23 (60,8%) пациентов 16-70 лет. У 8 из них определялась эозинофилия в периферической крови. В большинстве случаев перитонеальная эозинофилия выявлялась в течение первого месяца от начала ПД, разрешалась самостоятельно в течение месяца. При подсчете всех клеток в пробе диализата, эозинофилы составляли 15-75%. Двоим пациентам с болями в животе и выраженным помутнением диализата, с цитозом до 75000 кл/мкл был назначен преднизолон внутрь в течение 2-х недель с хорошим клиническим эффектом. Выявлено достоверное повышение IgE в этой группе пациентов по сравнению с больными без перитонеальной эозинофилии. Авторы связывают возникновение перитонеальной эозинофилии с возникновением аллергической реакции на материал перитонеального катетера, систем для ПД и на компоненты диализной жидкости, а весьма вы-

сокую ее частоту – с этнической принадлежностью пациентов (все были монголоидной расы).

В публикациях с начала 2000-х гг. представлены сведения о значительно меньшей частоте эозинофильных диализных перитонитов (2,8-4,4% пациентов на ПД) [10-12]. В исследовании C. Quinlan с соавт. (2010) у детей на ПД содержание эозинофилов в диализате >10% выявлено у 8 больных в 13 эпизодах диализного перитонита, что составило 23% всех эпизодов перитонита или 37% эпизодов перитонита с отрицательными результатами посевов. У 5 из 8 больных ЭП сопровождался повышенным содержанием эозинофилов в крови [13].

ЭП может возникнуть у пациентов любого возраста (от нескольких месяцев до 84 лет), с различным стажем и модальностью ПД [10-14]. Чаще ЭП описывают у детей, в связи с оперативными вмешательствами на брюшной полости: установкой или ревизией перитонеального катетера, в том числе лапароскопической, с нефрэктомией. ЭП может быть спровоцирован острым гастроэнтеритом или развиваться без явных предшествующих факторов [13, 14]. И у детей, и у взрослых описано развитие ЭП на фоне введения ванкомицина по поводу бактериального диализного перитонита. При этом отмечались и системные проявления аллергических реакций. Так, у девочки 3-х лет развитию эозинофильного перитонита предшествовала бронхиальная гиперреактивность и папулезные высыпания на коже [15]. У пациентки 37 лет ассоциированный с введениями ванкомицина ЭП сопровождался анорексией, напряжением мышц живота, нарастающей артериальной гипотензией, потребовавшей введения кардиотоников в условиях отделения интенсивной терапии [16]. В обоих случаях симптомы полностью разрешились в течение 1-2-х дней после отмены ванкомицина и назначения антигистаминных препаратов.

ЭП может спровоцировать и замена обычно применяемого диализного раствора на раствор с более высокой концентрацией глюкозы или айкодекстрин [17, 18]

Следует отметить, что повышенное содержание эозинофилов в диализате само по себе не исключает бактериальный перитонит. Так, M.P.Fontan с соавторами (2003) в ретроспективном исследовании обнаружили эозинофилию диализата >10% у 42 из 465 (9%) взрослых больных с диализным перитонитом. При этом бактериальный перитонит был окончательным диагнозом у 22 из 42 пациентов. Авторы отмечают, что в этой подгруппе, по сравнению с пациентами с асептическим ЭП, перитонит развивался в более поздние сроки от начала диализа, характеризовался более выраженными клиническими симптомами, более высоким числом лейкоцитов и нейтрофилов в диализате. Однако у ряда больных из разных подгрупп наблюдались сходные симптомы [11]. Описан также случай упорного эози-

нофильного перитонита у пациентки 43 лет на фоне контаминации перитонеального катетера грибковыми патогенами. При этом в посевах диализата микроорганизмы не были выявлены, перитонит расценивался как асептический, проводились повторные курсы кортикостероидной терапии. Спустя 9 месяцев катетер был удален вследствие обтурации стучками. При патоморфологическом исследовании стучки содержали гифы и споры грибов, а также большое количество эозинофилов [19].

В настоящее время в зависимости от этиологии выделяют идиопатический и вторичный диализный ЭП. Основную роль в патогенезе идиопатического ЭП играет гиперчувствительная реакция брюшины на факторы, непосредственно связанные с проведением перитонеального диализа: материал перитонеального катетера, компоненты диализного раствора (в том числе айкодекстрин), воздух, попадающий в брюшную полость при установке перитонеального катетера и проведении обменов, механический стресс от растяжения брюшины диализным раствором. Идиопатический ЭП развивается чаще в первые 3 месяца ПД у пациентов, имеющих предрасположенность к аллергическим реакциям [18, 19]. Возможно, играют роль и индивидуальные особенности неспецифического иммунитета, в том числе регуляции активности комплемента и уровня цитокинов. Так, в исследовании E. Shigemoto с соавт., 2019, повышенное ($>10/\text{мкл}$) содержание эозинофилов в диализате в 1-е сутки ПД выявлено у 33,3% пациентов. Число эозинофилов в диализате положительно коррелировало с уровнем компонента комплемента C3a в 1-е и 2-е сутки ПД, с уровнем интерлейкина-5 в 1-е, 2-е и 4-е сутки ПД и с уровнем интерлейкина-6 на 1-е сутки. Повышение содержания эозинофилов в диализате было временным и разрешилось через 6 мес. после начала ПД. Авторы связывают эозинофилию диализата с активацией комплемента компонентами диализного раствора, поскольку C3a играет роль в селективной миграции эозинофилов [20].

Связь идиопатического ЭП с иммунной реакцией на инородное тело подтверждает случай сочетания гигантоклеточного гранулематозного воспаления тоннеля перитонеального катетера с перитонеальной эозинофилией у подростка 17 лет. Пациент был госпитализирован в связи с воспалением в области тоннеля перитонеального катетера. Ранее на протяжении всего периода ПД отмечалось повышенное содержание эозинофилов в крови (до 45% в лейкоцитарной формуле) и в диализате (27,6-55,4% клеток). Несмотря на антибактериальную терапию и применение антигистаминных средств, воспалительные явления в области тоннеля перитонеального катетера сохранялись, в связи с чем он был удален. При гистологическом исследовании иссеченных тканей обнаружены гигантские клетки, характерные для гранулематозной реакции тканей на инородное тело. Пациенту продолжена ЗПТ методом интер-

миттирующего гемодиализа. После прекращения ПД содержание эозинофилов в крови полностью нормализовалось [21].

Вторичный ЭП развивается в среднем в более поздние сроки от начала ПД, может возникнуть у пациента, не имеющего аллергического анамнеза. Причиной его является воздействие факторов, сопутствующих проведению ПД. Описана связь эозинофильного перитонита не только с интраперитонеальным применением лекарственных средств (ванкомицина, стрептокиназы [15, 16], но и с пероральным приемом железосодержащего фосфат-биндера — *sucroferic oxyhydroxide* [22], а также с местной или системной инфекцией (грибковой, микобактериальной, паразитарной) [18, 19]. Вероятнее всего, в случаях системной инфекции ЭП развивается вторично по отношению к активации эозинофилов в других тканях и в периферической крови.

Учитывая вышеизложенное, эозинофильный характер цитоза при перитоните не исключает необходимости повторных посевов диализата с целью выявления микроорганизмов, в том числе грибковых патогенов. Необходима также настороженность в отношении туберкулезного процесса или паразитарных инфекций у пациента с ЭП.

Течение идиопатического ЭП в основном благоприятное, без ухудшения самочувствия и снижения эффективности ПД. Он может разрешиться без терапии в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев. [8, 9, 13, 14, 23]. Однако иногда идиопатический ЭП может сопровождаться системными аллергическими реакциями, ухудшением общего самочувствия, болями в животе, высоким содержанием лейкоцитов и фибрина в диализате, риском блока перитонеального катетера. В таких случаях целесообразно применение антигистаминных средств или кортикостероидов. Последние высоко эффективны при ЭП, как в виде интраперитонеального введения, так и в виде перорального приема в дозе 0,25-0,5 мг/кг (по преднизолону). Стандартные схемы применения кортикостероидов при эозинофильном перитоните не разработаны. По данным различных источников, курс кортикостероидной терапии в указанных дозах составлял от 7 до 20 дней, с последующей постепенной отменой от 2-3 до 8 недель [8, 9, 14, 24].

ЭП, ассоциированный со сменой вида диализного раствора или лекарственной терапией, как правило, разрешается после отмены спровоцировавшего его препарата. При выявлении микрофлоры в диализате показано назначение соответствующей антибактериальной терапии или, при грибковой инфекции, удаление перитонеального катетера [11, 19].

Представленные нами пациенты демонстрируют характерные особенности ЭП: у 2 из 3 больных явления эозинофильного перитонита возникли после повторных оперативных вмешательств на брюшной полости, у всех сопровождалась эозинофилией

в периферической крови. Ни в одном случае в повторных посевах диализата не было выявлено роста микрофлоры. У всех троих перитонит разрешился после двух-трех дней кортикостероидной терапии. Дозы и длительность применения кортикостероидов определялись индивидуально, в зависимости от динамики состояния пациента. Мы применяли преднизолон интраперитонеально в дозе 30-60 мг/2 л до нормализации цитоза с дальнейшим переходом на прием преднизолона перорально 0,5 мг/кг коротким курсом (7-10 дней с последующей постепенной отменой в течение 3-4 недель).

Случай 3 показывает, что возникновение и разрешение ЭП не исключает возможности развития бактериального перитонита. В то же время, первый перитонит у пациента, возникший сразу после операции первичной имплантации перитонеального катетера, также мог быть эозинофильным, на что указывает высокая (до 19%) эозинофилия в крови. Однако, поскольку микроскопия окрашенного мазка диализата не проводилась, перитонит расценен как бактериальный, резистентный к терапии антибиотиками, и перитонеальный катетер был удален. Данное наблюдение подчеркивает необходимость исследования не только повторных посевов диализата, но и окрашенного мазка диализата в случаях резистентности перитонита к антибактериальной терапии.

Заключение

Согласно литературным данным и представленному нами опыту, эозинофильный диализный перитонит является не слишком редким осложнением ПД, однако редко диагностируется в клинической практике. Отсутствие настороженности в отношении ЭП и, соответственно, его своевременной диагностики приводит к неоправданно длительной антибактериальной терапии, а иногда – к удалению перитонеального катетера и переводу пациента на гемодиализ. Между тем простой и доступный лабораторный метод – микроскопия окрашенного мазка диализата – позволяет в течение нескольких часов установить правильный диагноз.

Эозинофильный характер диализного перитонита вероятен при возникновении его в ранние сроки после абдоминальных операций, при отрицательных результатах посева диализата, неплохом самочувствии пациента, при выявлении эозинофилии в клиническом анализе крови в отсутствие лабораторных маркеров бактериального воспаления.

Соответственно, проведение микроскопии окрашенного мазка диализата целесообразно во всех подобных случаях, а также при затяжном течении бактериального диализного перитонита, когда повышенное содержание лейкоцитов в диализате сохраняется на фоне применения антибиотиков при повторных стерильных посевах диализата. В случае

подтверждения эозинофильной природы перитонита (>10% эозинофилов в окрашенном мазке диализата) целесообразно применение стероидов интраперитонеально и перорально.

Своевременная диагностика ЭП у пациентов на ПД позволяет избежать длительной «эмпирической» антибактериальной терапии, сопряженной с риском развития грибкового перитонита, неоправданного удаления перитонеального катетера и сохранить ПД как оптимальный метод диализа у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 г.г; Нефрология и диализ; 2017(4, приложение к Т.19); с 1-95
- Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Zamestitel'naya terapiya terminal'noy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti v Rossiyskoy Federatsii v 2010-2015 g.g; Nefrologiya i dializ; 2017(4, prilozheniye k T.19); s 1-95
2. United States Renal Data System. Annual data report, chapter 7. 2018; https://www.usrds.org/2018/view/v2_07.aspx
3. Chadha V, Franz S, Schaefer F S, Warady B A. Dialysis-associated peritonitis in children. *Pediatr Nephrol*, 2010; 25: 425-440
4. Ponce D, Proenca de Moraes T, Pecoits-Filho R, Figueiredo A E, Barretti P. Peritonitis in children on chronic peritoneal dialysis: the experience of a large national pediatric cohort. *Blood Purif*, 2018; 45:118-125
5. Li K-T F, Szeto C C, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo A E et al. ISPD peritonitis recommendation: 2016 update on prevention and treatment. *Peritoneal Dialysis International*, 2016 (36): 481-508
6. Lee K O, Park S J, Kim J H, Lee J S, Kim P K, Shin J. Outcomes of peritonitis in children on peritoneal dialysis: a 25-year experience at severance hospital. *Yonsei Med J*, 2013; 54(4):983-989
7. Lee S, Schoen I. Eosinophilia of peritoneal fluid and peripheral blood associated with chronic peritoneal dialysis. *Am J Clin Pathol*, 1967, 638-640
8. Spinavitz B S, Golden R.A, Rascoff J H, Charytan C. Eosinophilic peritonitis. *Clin. exper. dialysis and apheresis*, 1982; 6(4): 187-191
9. Chan M K, Chow L, Lam S S, Jones B. Peritoneal Eosinophilia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a prospective study. *American journal of kidney diseases*, 1988; 11(2): 180-183
10. Oh S Y, Kim H, Kang J M, Lim S H et al. Eosinophilic peritonitis in a patient with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) *The Korean journal of internal medicine*,

2004; 19 (2): 121-123

11. Fontan M P, Rodriguez-Carmona A, Galed I et al. Incidence and significance of peritoneal eosinophilia during peritoneal dialysis-related peritonitis Perit Dial Int. 2003; 23(5): 460-4. -11

12. Chiao-Hsin H, Li-Chuan C, Ling-Fang J et al. Incidence and clinical presentations of eosinophilic peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: experience in a medical center. Acta Nephrologica, 2011; 25(1): 22-25,

13. Quinlan C, Cantwell M, Rees L. Eosinophilic peritonitis in children on chronic peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol 2010; 25: 517-522

14. Albilali A S, Rahim K A, Edrees B M, Al Shaya H O. Resolution of eosinophilic peritonitis with oral prednisolone in a child receiving peritoneal dialysis/ Perit Dial Int, 2011; 31 (2): doi: 10.3747/PDI.2010.00058

15. Hooman N, Jabangiry F, Asdaghi M, Ghafari L. Vancomycin induced eosinophilic peritonitis: A Case Report. J Ped. Nephrology, 2018; 6(1): <http://journals.sbm.ac.ir/jpn>

16. Deweese R, Slavens J, Barua A, Sutton J. Vancomycin-induced eosinophilic peritonitis Am J Health-Syst Pharm. 2016; 73:e243-246

17. Samuel B, Dylewski J, Agarwal A et al. Eosinophilic peritonitis – a clinical decision. Lab Medicine, 2013; 44 (3): e79, www.labmedicine.com

18. Dossin T, Goffin E. When the color of peritoneal dialysis effluent can be used as a diagnostic tool. Seminars in Dialysis. 2018; 1-8. DOI: 10.1111/sdi.12740

19. Tian X, Jingyuan X, Weiming W, Hong R, Nan C. Asymptomatic dialysate turbidity and repeated intraductal clots in a peritoneal dialysis patient. Biomed Hub 2019; 4: 500944, DOI: 10.1159/000500944

20. Shigemoto E, Mizuno M, Suzuki Y. Increase of eosinophil in dialysate during induction of peritoneal dialysis. Peritoneal Dialysis International, 2019; 39: 90-92

21. Cetin N, Melike Sav N, Ciftci E, Yildiz B. Foreign body reaction to dialysis catheter and peritoneal fluid eosinophilia in a child on continuous ambulatory peritoneal dialysis. IJKD 2017; 11: 319-321

22. Minato S, Miyazawa H, Taisuke Kitano T et al. Eosinophilic peritonitis induced by sucroferic oxyhydroxide. Peritoneal Dialysis International, 2020: doi.org/10.1177/0896860820915019

23. Asim M. Eosinophilic peritonitis in a continuous ambulatory peritoneal dialysis patient: inflammation and irritation without infection. Saudi J Kidney Dis Transpl 2017; 28(2): 401-404

24. Yaowen X, Chenni G, Jing X, Nan C. Successful treatment of idiopathic eosinophilic peritonitis by oral corticosteroid therapy in a continuous ambulatory peritoneal dialysis Patient Case Rep Nephrol Dial, 2015; 5: 130-134 DOI: 10.1159/000431085

Дата получения статьи: 05.07.2020

Дата принятия к печати: 20.09.2020

Submitted: 05.07.2020

Accepted: 20.09.2020

DOI:

Применение плазмообмена при системном васкулите с двойной серопозитивностью

Обзор литературы и клинический случай

Н.В. Чубченко¹, А.В. Марухов¹, А.О. Парфёнов¹, М.В. Захаров¹,
О.А. Корольков¹, М.А. Парфёнова²

¹ Кафедра нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

² Кафедра кожных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, Россия

Application of plasma exchange in systemic vasculitis with dual seropositivity

Review and case report

N.V. Chubchenko¹, A.V. Marukhov¹, A.O. Parfenov¹, M.V. Zaharov¹, O.A. Korolkov¹, M.A. Parfenova²

¹ Department of nephrology and efferent therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

² Department of skin diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированный васкулит, анти-БМК заболевание, плазмообмен

Резюме

Системные васкулиты (СВ) – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления.

Среди васкулитов мелких сосудов выделяют группу васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ).

Этиология АНЦА-СВ неизвестна, однако установлена связь развития заболевания с генетическими факторами, воздействием окружающей среды, лекарственных средств, инфекций.

Ключевую роль в патогенезе АНЦА-СВ отводят антинейтрофильным цитоплазматическим аутоантителам к протеиназе 3 и миелопероксидазе, содержащихся в первичных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов.

Нейтрофилы являются главными медиаторами повреждения сосудов.

Недавно была описана эффекторная функция нейтрофилов, заключающаяся в высвобождении нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs). NETs могут способствовать инициации аутоиммунного процесса.

Исследования продемонстрировали роль альтернативного пути комплемента, в частности, анафилатоксина C5a и рецептора C5a (CD88) в патогенезе АНЦА-СВ.

В-клетки занимают одну из главных ролей в патогенезе АНЦА-СВ, поскольку они продуцируют АНЦА.

Адрес для переписки: Чубченко Наталья Валерьевна
e-mail: nchubchenko@mail.ru

Corresponding author: Dr. Natalia V. Chubchenko
e-mail: nchubchenko@mail.ru

Лечение АНЦА-СВ направлено прежде всего на подавление аутоиммунного и воспалительного процесса, а также на удаление АНЦА с помощью методов экстракорпоральной гемокоррекции.

Несмотря на существенные достижения в лечении АНЦА-СВ, остается спорным эффективность применения экстракорпоральных методов гемокоррекции.

С одной стороны, локальные небольшие исследования показывают положительные результаты применения плазмообмена, с другой стороны, проведенные крупные исследования не выявили в отдаленном периоде преимуществ терапии с применением плазмообмена.

В то время как вопрос эффективности применения ПО в комплексном лечении АНЦА-СВ остается спорным, его эффективное применение в лечении заболевания, ассоциированного с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК) доказано.

Опубликованные результаты ранее проведенных исследований показали, что у 40 % пациентов с анти-БМК заболеванием в крови обнаруживаются циркулирующие АНЦА, в преобладающем числе случаев к миелопероксидазе. В литературе имеется мало сведений о лечении пациентов с двойной серопозитивностью и в основном информация представлена описанием клинических случаев. Оценить объективно эффективность ПО у такой категории пациентов ввиду малочисленности случаев и особенностей данного заболевания затруднительно.

Необходимо проведение дополнительных исследований для определения персонализированных подходов к лечению пациентов с АНЦА-СВ и пациентов с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК.

В данной публикации описано клиническое наблюдение применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациента с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК.

Abstract

Systemic vasculitis (SV) is a heterogeneous group of diseases. Their main morphological feature is inflammation of the vascular wall. The clinical manifestations depend on the type, diameter, and localization of the affected vessels and the activity of systemic inflammation.

Vasculitis of small vessels is sometimes associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA-SV). The etiology of ANCA-SV is unknown although their development is associated with genetic factors, environmental exposure, medications, and infections. The key role was assigned to antineutrophil cytoplasmic autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase contained in primary neutrophil granules and monocyte lysosomes.

Recently, the effector function of neutrophils was described: the release of neutrophil extracellular traps (NETs). NETs may contribute to the initiation of the autoimmune process.

The role of an alternative complement pathway, in particular, anaphylatoxin C5A, and the C5A receptor (CD88) in the pathogenesis of ANCA-SV was demonstrated. B cells play a major role in the pathogenesis of ANCA-SV since they produce ANCA.

ANCA-SV treatment is primarily aimed at suppressing the autoimmune and inflammatory process and removing ANCA using extracorporeal hemocorrection methods. Despite significant advances in the treatment of ANCA-SV the effectiveness of extracorporeal hemocorrection remains controversial.

Some local small studies show positive results of plasma exchange. Nevertheless, large-scale studies have not revealed the long-term benefits of plasma exchange therapy.

The effective use of plasma exchange in the treatment of anti-glomerular basement membrane (GBM) disease has been proven.

The results of previous studies have shown that 40% of patients with the anti-GBM disease have ANCA circulating in the blood, in the predominant number of cases to myeloperoxidase. Only a few clinical cases describing the treatment of patients with double seropositivity have been reported.

Here we present a clinical case of successful application of extracorporeal hemocorrection in the treatment of a patient with double seropositivity for ANCA and GBM antibodies.

Key words: ANCA-associated vasculitis, anti-glomerular basement membrane disease plasma exchange

Определение, классификация, патогенез, консервативная терапия АНЦА-ассоциированных васкулитов

Системные васкулиты (СВ) – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления [1]. Системные васкулиты представляют собой относительно редкую группу заболеваний, однако в последнее время частота их выявления в популяции растет [2-4].

Номенклатурная система, согласованная на конференции в Чэпел Хилле (Chapel Hill, США) в 2012 году (Chapel Hill Consensus Conference, CHCC) в отношении терминологии и точного определения различных типов васкулита, получила широкое междисциплинарное и международное признание. В ее основе лежит калибр преимущественно пораженных сосудов, а также учитываются основные патогенетические механизмы их повреждения [1, 5]. В соответствии с классификацией различают васкулиты: крупных, средних, мелких сосудов, вариабельный, единственного органа, ассоциированный с системными заболеваниями, ассоциированный с определенной этиологией [5].

Среди васкулитов мелких сосудов выделяют группу васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), к которым относят микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа-Стросс). Распространенность АНЦА-СВ имеет географические различия [2-4] и по некоторым данным составляет 14-30 пациентов на 100000 [4]. АНЦА-СВ являются тяжелыми жизнеугрожающими аутоиммунными заболеваниями и наиболее тяжелые их проявления представлены быстро прогрессирующим гломерулонефритом, приводящим к почечной недостаточности, требующей проведения диализа, и альвеолярным капилляритом, осложняющимся легочным кровотечением. Тяжелый АНЦА-СВ является смертельным заболеванием при отсутствии лечения. Даже несмотря на проведение терапии, летальность остается на высоком уровне. При отсутствии лечения уровень летальности в течение одного года составляет около 80%, на фоне терапии летальность колеблется от 6 до 25% [6-8]. Недавно проведенный мета-анализ обсервационных исследований показал, что риск смерти пациентов с АНЦА-СВ в 2,7 раза выше в сравнении с общей популяцией (стандартизированный коэффициент смертности от АНЦА-СВ составляет 2,7, 95% – доверительный интервал 2,26-3,24) [7].

Этиология АНЦА-СВ неизвестна, однако установлена связь развития заболевания с генетиче-

скими факторами, воздействием окружающей среды, лекарственных средств, инфекций.

Патогенез АНЦА-СВ сложен и остается недостаточно изученным. Ключевую роль отводят антинейтрофильным цитоплазматическим аутоантителам (АНЦА) к протеиназе 3 (PR3, proteinase 3) и миелопероксидазе (МРО, myeloperoxidase), содержащихся в первичных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов [9, 10]. Помимо АНЦА, установлена патогенетическая роль нейтрофилов и моноцитов как медиаторов повреждения, нарушений в системе комплемента, а также роль Т- и В-клеток.

Недавние открытия позволили лучше понять механизмы развития аутоиммунного процесса и воспаления, приводящих к повреждению сосудов. Однако процесс формирования аутоиммунного ответа остается не до конца ясным. Неизвестно почему вырабатываются антитела к антигенам нейтрофилов, поскольку, как и PR3, так и МРО, изолированы от иммунной системы в первичных гранулах, и после дегрануляции нейтрофилов в местах повреждения тканей они быстро элиминируются специфическими ингибиторами (PR3- α 1-антитрипсином, а МРО-церулоплазмином). Неполноценный апоптоз или нарушение клиренса апоптотических фрагментов клеток может приводить к длительному воздействию этих антигенов на иммунную систему и к выработке антител. [11]. Инфекция может также играть определенную роль в патогенезе АНЦА-СВ за счет молекулярной мимикрии, когда антитела к микробным антигенам перекрестно взаимодействуют с антигенами нейтрофилов.

Помимо миелопероксидазы и протеиназы 3, первичные гранулы содержат и другие антибактериальные белки, включая нейтральные сериновые протеиназы, такие как эластаза и катепсин G, лизоцим, кислотные гидролазы (катепсин B и D) [10-12]. Аутоантитела могут вырабатываться против любого антибактериального белка, но клиническое значение имеют антитела, направленные против МРО и PR3.

Нейтрофилы являются главными медиаторами повреждения сосудов. При воспалении или инфекции нейтрофилы подвергаются воздействию воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-1), липополисахарида или комплемента C5a. В результате такого воздействия нейтрофилы проходят первую фазу активации фагоцитов – «прайминг», характеризующуюся перемещением МРО и PR3 от первичных гранул к поверхности нейтрофилов [11]. Таким образом происходит экспрессия аутоантигенов на поверхности нейтрофилов и АНЦА могут связываться с аутоантигенами, вызывая мощную клеточную активацию, в результате которой происходит дегрануляция нейтрофилов с высвобождением активных форм кислорода, протеаз и опосредованное повреждение эндотелиальных клеток [13, 14]. Также, активация нейтрофилов АНЦА сопровождается изменением экспрессии

молекул адгезии и связыванием их с эндотелием сосудов [15].

В последних публикациях, посвященных системным васкулитам, большое внимание уделяется роли нейтрофилов в развитии АНЦА-СВ. Недавно была описана эффекторная функция нейтрофилов, заключающаяся в высвобождении нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs). NETs представляют собой костяк из нитей ДНК с захваченными в них провоспалительными белками, включая гистоны, нейтрофильную эластазу, кальпротектин, МРО и PR3 [16-18]. Было показано, что АНЦА являются также медиаторами специфической формы клеточной гибели – некроза (NETosis), при которой происходит вытеснение из клетки нейтрофильных внеклеточных ловушек [11, 19]. Вытесненные внеклеточные ловушки не только захватывают внеклеточный патоген, но и разрушают его. Помимо разрушения внеклеточного патогена, NETs могут прямо повреждать эндотелиальные клетки своим содержимым, вызывая воспаление. Также, NETs служат потенциальным источником аутоантигенов, против которых могут вырабатываться аутоантитела. Таким образом, NETs могут способствовать инициации аутоиммунного процесса [20, 21]. Все это подтверждается присутствием ловушек в местах тканевого повреждения и наличием повышенного уровня NETs в кровотоке у пациентов при АНЦА-СВ [22-24].

Раньше считалось, что система комплемента играет ограниченную роль в патогенезе АНЦА-СВ, что обусловлено скудным его содержанием в депозитах биоптата почки, а также отсутствием гипокомplementемии. Исследования, проведенные на мышах, продемонстрировали роль альтернативного пути комплемента, в частности, анафилатоксина C5a и рецептора C5a (CD88), занимающих центральное место в этом процессе [25]. Недавние исследования, проведенные на человеке, подтверждают эти выводы. У пациентов с активным АНЦА-СВ выявлен повышенный уровень циркулирующего C5a, а низкий уровень циркулирующего C3 ассоциирован с худшими исходами [12, 19, 24].

Безусловно, В-клетки занимают одну из главных ролей в патогенезе АНЦА-СВ, поскольку они продуцируют АНЦА. Было показано, что уровень активированных В-клеток коррелирует с активностью заболевания [19, 26].

Более глубокое изучение и понимание патогенеза возможно откроет новые точки приложения для терапевтического воздействия, а также поспособствует корректировке уже существующих и разработке новых подходов в лечении.

Так, по мере получения новых более детальных знаний в области патогенеза менялись и расширялись цели терапии, инициировались и проводились крупные клинические исследования, направленные на оптимизацию терапевтических подходов, создава-

лись новые клинические рекомендации. В 2016 году опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-СВ, которые стали результатом масштабной работы группы экспертов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) и Европейского общества изучения васкулитов (European Vasculitis Society, EUVAS) [27, 28].

Учитывая известные механизмы патогенеза, лечение АНЦА-СВ направлено прежде всего на подавление аутоиммунного и воспалительного процесса, а также на удаление АНЦА с помощью методов экстракорпоральной гемокоррекции. С целью подавления аутоиммунного и воспалительного процесса используют фармакологические препараты, обладающие мощным иммуносупрессивным и противовоспалительным действием (глюкокортикостероиды, цитостатики, генно-инженерные биологические препараты – анти-В клеточные антитела).

В этом плане глюкокортикостероиды (ГК) обоснованно заняли место главного компонента терапии, поскольку способны быстро оказывать противовоспалительный эффект. В исследованиях было показано, что применение ГК сопряжено с повышенным риском инфекционных осложнений, которые остаются основной причиной смерти в первые 12 месяцев после установления диагноза АНЦА-СВ [29]. Набор веса, гипергликемия и развитие сахарного диабета, катаракта, остеопороз, гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта являются тяжелыми последствиями приема ГК [30]. Высокая токсичность и неполная эффективность ГК в качестве монотерапии [31] требует дополнительного включения в лечение второго иммуносупрессивного препарата. Комбинация ГК с препаратом из группы цитостатиков стала наиболее применяемой. Так, сочетание ГК с циклофосфамидом (ЦФА) применялось на протяжении десятилетий для лечения АНЦА-СВ. Несмотря на эффективность такой комбинации, применение ее ограничено ввиду существенной токсичности. Метаболиты ЦФА оказывают токсическое действие на эпителий мочевых путей и могут вызвать геморрагический цистит; злокачественные новообразования, в частности, мочевого пузыря в отдаленном периоде [32, 33]. Также прием ЦФА может привести к развитию инфекционных осложнений, цитопении, бесплодию, преждевременной менопаузы.

Высокая токсичность этих препаратов, развитие серьезных побочных эффектов и осложнений способствовала продолжению поиска более безопасных методов лечения, нацеленных на специфические клеточные и молекулярные механизмы аутоиммунного ответа. Экспериментально доказанная роль

В-клеток в патогенезе АНЦА-СВ стала мотивом для изучения эффективности ритуксимаба (РТМ), являющегося анти-CD20 В-клеточным антителом, в лечении АНЦА-СВ. Применение анти-В клеточного препарата ритуксимаба приводит к индукции и поддержанию ремиссии заболевания [34]. Проведенные рандомизированные контролируемые исследования RAVE и RITUXVAS показали, что ритуксимаб по эффективности не уступает ЦФА при индукции ремиссии и превосходит эффективность ЦФА при рецидивирующем течении [34, 35]. Успешные результаты исследований стали основанием для включения в рекомендации РТМ как препарата первого ряда для индукционной терапии.

Установление роли комплемента в патогенезе АНЦА-СВ нацелила исследования на изучение эффективности применения ингибитора рецептора C5a авакопана. Исследование показало, что авакопан эффективен в составе индукционной терапии АНЦА-СВ. Также включение авакопана в состав индукционной терапии позволяет снизить дозу ГК [36, 37].

Проводилось много исследований, в которых сравнивалась эффективность и токсичность различных комбинаций препаратов, разных режимов их дозирования как для индукции, так и для поддержания ремиссии АНЦА-СВ. В клинических рекомендациях 2016 года представлены оптимальные схемы лечения в зависимости от активности, распространенности и тяжести васкулита, в частности наличия поражения внутренних органов (прежде всего почек), которое может привести к смерти или утрате их функций [27, 38, 39].

Плазмообмен при лечении АНЦА-ассоциированных васкулитов

Несмотря на существенные достижения в лечении АНЦА-СВ, остается спорным эффективность применения экстракорпоральных методов гемокоррекции. В соответствии с последними рекомендациями применение ПО следует рассматривать при быстро прогрессирующем гломерулонефрите с уровнем сывороточной концентрации креатинина крови более 500 мкмоль/л или тяжелом геморрагическом альвеолите. Включение плазмообмена (ПО) в комплексную терапию АНЦА-СВ направлено на удаление патогенных циркулирующих факторов – АНЦА, воспалительных цитокинов, молекул адгезии, компонентов комплемента [40, 41]. До недавнего времени МЕРЕХ (methylprednisolone versus plasma exchange) было единственным крупным исследованием, оценивающим эффективность ПО у пациентов с АНЦА-СВ, с подтвержденным биопсией гломерулонефритом и концентрацией креатинина выше 500 мкмоль/л (5,8 мг/дл) или необходимостью проведения диализа при поступлении. В результате исследования было показано,

что у пациентов, в схему лечения которых к стандартной индукционной иммуносупрессивной терапии ЦФА и ГК в качестве адъювантной терапии был добавлен ПО, в течении первых трех месяцев частота развития терминальной стадии хронической болезни почек и смертность были ниже [42]. Однако более долгосрочное наблюдение (медиана 4 года) не выявило различий в смертности и развитии терминальной стадии хронической болезни почек [43]. По результатам мета-анализа был сделан вывод о недостаточности имеющихся данных для оценки эффективности плазмообмена для предотвращения развития терминальной стадии хронической болезни почек и/или смерти при АНЦА-СВ [44].

Неопределенность в отношении эффективности ПО послужила толчком для проведения еще одного крупного исследования PEXIVAS (Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis). В исследование включено 704 пациента с тяжелым АНЦА-СВ с гломерулонефритом (скоростью клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²) и диффузным альвеолярным кровотечением. Это исследование не показало различий в частоте развития терминальной стадии хронической болезни почек или смерти от любой причины в течении семи лет между пациентами, получавшими стандартную терапию ГК и ЦФА или РТМ в сочетании с ПО и пациентами, получавшими стандартную терапию без ПО [45-47].

Японскими исследователями проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов, которым впервые диагностировали АНЦА-СВ с быстро прогрессирующим гломерулонефритом в период с 2008 по 2018 год. В исследование включено 11 пациентов, получавших ПО в составе терапии. У семи из них было тяжелое почечное повреждение и у четырех легочное кровотечение. Пациентам с тяжелым почечным повреждением и получающих гемодиализ проводили семь сеансов ПО (50 мл/кг или 1,3 объема циркулирующей плазмы) в течение 2 недель. Через восемь недель все пациенты не нуждались в проведении гемодиализа. Через 3 месяца восстановление функции почек наблюдалось у 100% пациентов и через 12 месяцев – у 80%. У всех пациентов с легочным кровотечением функция почек была сохранена. Можно предположить, что у пациентов с нормальной функцией почек до начала заболевания ПО будет индуцировать восстановление нарушенной функции почек, требующей проведение гемодиализа, с последующим уходом от потребности в гемодиализе [48].

Опубликованные результаты обсервационного ретроспективного исследования, проведенного во Франции с 2006 года по 2014 год, показали эффективность ПО при острой респираторной недостаточности в результате диффузного легочного кровотечения, связанного с АНЦА-СВ. В исследование включено 12 пациентов, из них пяти про-

водилась инвазивная механическая вентиляция. Все пациенты получали ПО в дополнение к комбинации ГК с иммуносупрессивными препаратами. Оксигенация улучшилась в течение первых 7 дней после начала ПО, о чем свидетельствует резкое увеличение медианы отношения $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ с 183 [137-321] до 353 [239-432] ($P=0,003$), а также снижение уровня респираторной поддержки. Все, кроме одного пациента, выжили. Авторы заключили, что мульти-модальный режим индукции, сочетающий иммуносупрессивную терапию с ПО при АНЦА-СВ может быстро способствовать регрессу респираторной дисфункции, связанной с диффузным легочным кровотечением [49].

Крупные исследования отличались критериями включения и схемами лечения и включали пациентов только с тяжелым почечным повреждением (критерий включения: уровень креатинина крови >500 мкмоль/л; необходимость проведения гемодиализа; скорость клубочковой фильтрации <50 мл/мин/1,73 м²) и легочным кровотечением. Такой подход не позволяет дифференцировать более однородные по другим критериям подгруппы пациентов, в лечении которых ПО может показать свою эффективность. Присутствуют различия касательно частоты сеансов, необходимого объема замещения, режима ПО. Проведенный мета-анализ ставит под сомнение результаты одного крупного исследования, указывая на недостаточность данных для оценки эффективности плазмообмена для предотвращения развития терминальной стадии хронической болезни почек и/или смерти при АНЦА-СВ.

В то время как вопрос эффективности применения ПО в комплексном лечении АНЦА-СВ остается спорным, его эффективное применение в лечении заболевания, ассоциированного с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК) доказано. Анти-БМК заболевание – это редкий аутоиммунный васкулит, характеризующийся выработкой антител против неколлагенового (NC1) домена $\alpha 3$ цепи коллагена IV типа – $\alpha 3(\text{IV})$ NC1. Основным клиническим проявлением данного васкулита является быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) с легочным кровотечением или без него. Лечение направлено на быстрое удаление циркулирующих аутоантител с помощью плазмообмена, предотвращение дальнейшей выработки антител и подавление воспаления с помощью применения иммуносупрессоров и кортикостероидов. Ретроспективные исследования показали, что данная комбинация лечения приводит к достижению лучших результатов терапии по сравнению с историческим контролем [50-52].

Levy J.B. и соавт. (2001) провели ретроспективное исследование, посвященное изучению исходов лечения тяжелой формы анти-БМК заболевания у 71 пациента. Авторы пришли к выводу, что интенсивная терапия пациентов с анти-БМК заболеванием

и тяжелой почечной недостаточностью должна включать ПО. Такой подход позволяет увеличить шансы восстановления функции почек и снизить уровень летальности [53].

В соответствии с клиническими практическими рекомендациями KDIGO по лечению гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране (2012) всем пациентам с анти-БМК ГН иммуносупрессивную терапию следует начинать циклофосфамидом, кортикостероидами и плазмаферезом (за исключением диализ-зависимых пациентов на момент установки диагноза, имеющих 100% полулуний по данным адекватной нефробиопсии и не имеющих при этом легочных кровотечений) [54]. Таким образом, ПО является методом лечения анти-БМК заболеванием с доказанной эффективностью.

Опубликованные результаты ранее проведенных исследований показали, что у 40 % пациентов с анти-БМК заболеванием в крови обнаруживаются циркулирующие АНЦА, в преобладающем числе случаев к миелопероксидазе [55, 56, 57]. Пациенты с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК имеют клинико-патогенетические особенности. Так, в литературе описан клинический случай двойной серопозитивности на АНЦА и антитела к БМК, при котором обследование пациента не выявило характерных для АНЦА-СВ изменений в почках, таких как ангиит мелких сосудов или гранулемы, но выявило поражение легких [55]. В этом случае, лечение пациента преднизолоном в сочетании с ПО привело к нормализации уровня антител к БМК и устранению потребности в проведении гемодиализа в течение трех недель [55]. Другой клинический случай, также демонстрирует успешный результат лечения пациента с двойной серопозитивностью сочетанием иммуносупрессивной терапии ГК и циклофосфамидом с ПО. Гистологическая картина почек у данного пациента характеризовалась наличием гломерулонефрита с полулуниями и линейными отложениями IgG вдоль капилляров клубочков [65]. В опубликованной статье, посвященной изучению четырех случаев двойной серопозитивности, авторы отметили, что у всех пациентов развитию БПГН и легочному кровотечению предшествовал легочный фиброз. В трех случаях гистологическое исследование почечной ткани выявило полулуния и линейные отложения IgG вдоль капилляров клубочков. В двух аутопсийных образцах обнаружен васкулит мелких артерий и артериол почек, а в одном из них обнаружен аналогичный васкулит в стенках желудочно-кишечного тракта и жировой ткани надпочечников [64]. АНЦА-положительные пациенты, как правило, имеют более низкие титры антител против БМК, чем АНЦА-отрицательные пациенты [55, 56].

Имеются данные о том, что наличие АНЦА может определять прогноз в отношении восстановления функции почек у пациентов с двойной серо-

позитивностью [55, 56]. В литературе информация по этому поводу противоречива. Так, в более ранних публикациях сообщается, что вероятность восстановления функции почек у пациентов с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК выше, чем у пациентов, в крови которых определяются только антитела против БМК [58, 59]. Авторы пришли к выводу, что более высокие титры АНЦА и более низкие титры антител против БМК ассоциированы с более высокими шансами на восстановление функции почек у пациентов с двойной серопозитивностью.

В противоположность этому, Levy J.B. и соавт. (2004) сообщили, что прогноз в отношении восстановления функции почек у пациентов с двойной серопозитивностью хуже, чем у пациентов, при иммунологическом исследовании которых обнаруживаются только антитела к БМК [56]. В своем исследовании они изучили специфичность антител к БМК и пришли к выводу, что прогноз лучше у пациентов с двойной серопозитивностью с антителами к БМК специфичными к другим ее компонентам, а не к $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$. Hellmark T. и соавт. (1999) установили, что существует обратная зависимость между шансами на восстановление функции почек и титром аутоантител к БМК специфичных к $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ [60].

Rutgers A. и соавт. (2005), изучив лимбургский регистр биопсии почек (с 1978 по 2003 год; $n=1373$) с целью отбора случаев быстро прогрессирующего гломерулонефрита (БПГН), выявили 46 случаев пациентов с поражением почек АНЦА к миелопероксидазе, 13 – антителами к БМК и 10 случаев двойной серопозитивности. Авторы отметили, что у пациентов с поражением почек АНЦА к миелопероксидазе и у пациентов с двойной серопозитивностью выявлялось гранулематозное перигломерулярное воспаление, в отличие от пациентов с поражением почек только антителами к БМК. Также, в результате исследования они пришли к выводу, что у пациентов с двойной серопозитивностью исход в отношении восстановления функции почек не лучше, чем у пациентов с поражением почек только антителами к БМК, но хуже, чем у пациентов только с АНЦА к миелопероксидазе [61].

В литературе имеется мало сведений о лечении пациентов с двойной серопозитивностью и в основном информация представлена описанием клинических случаев [62–64]. Исходя из представленных литературных данных лечение пациентов заключалось в назначении иммуносупрессивной терапии ГК и циклофосфамидом в сочетании с ПО. Murakami T. и соавт. (2011), опубликовавшие клинический случай успешного лечения пациента с двойной серопозитивностью, отводят основную роль в снижении антител к БМК ПО [55]. Оценить объективно эффективность ПО у такой категории пациентов ввиду малочисленности случаев и особенностей данного заболевания затруднительно.

В данной публикации описано клиническое наблюдение применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациента с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК.

Клинический случай

Пациент К., 38 лет, 15.12.2018 года поступил в ВМедА им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург). Из анамнеза известно, что во втором полугодии 2018 г. отмечал заложенность носа, дважды эпизод носовых кровотечений. В конце декабря 2018 г. отмечено возникновение гипертермии до $38,5\text{--}39,0^\circ\text{C}$ с ознобом, боль в горле, сухой кашель, общая слабость. За медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно, принимал жаропонижающие средства. В связи с сохраняющейся лихорадкой, появлением прожилок крови в мокроте обратился в приемное отделение военного госпиталя. При обследовании выявлено: протеинурия $0,03\text{ г/л}$, гематурия – 100 эритроцитов в поле зрения, в общем анализе крови: $\text{Hb } 100\text{ г/л}$, лейкоциты $11,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $255 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 64 мм/ч . По данным рентгенографии легких обнаружены множественные диффузные очагово-инфильтративные образования обоих легких. Лечение антибактериальными препаратами не привело к улучшению состояния. Сохранялась лихорадка, было отмечено снижение массы тела. 01.01.2019 г. у пациента развилось тяжелое легочное кровотечение с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Пациент был переведен на ИВЛ, проводилась гемостатическая терапия, инфузия свежзамороженной плазмы, пульс-терапия метилпреднизолоном по $3000\text{--}2500\text{ мг/сут}$, 3 сеанса плазмафереза (01.01, 02.01, 03.01.2019 г.), объем каждого составил 1000 мл с замещением свежзамороженной плазмой. Ввиду развития постгеморрагической анемии выполнена трансфузия 5 доз эритроцитарной массы. Состояние больного оставалось стабильно тяжелым, дыхательная недостаточность не прогрессировала, однако сохранялась необходимость проведения инвазивной респираторной поддержки с целью поддержания приемлемых показателей газообмена.

С момента поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии отмечалось нарастание уровней мочевины (до $25,8\text{ ммоль/л}$) и креатинина (до 270 мкмоль/л) на фоне нормальных показателей электролитного состава крови и темпа диуреза адекватного водной нагрузке. Проводилась дифференциальная диагностика между двусторонней пневмонией, синдромом Гудпасчера. По решению консилиума для дальнейшего лечения пациент был переведен в клинику анестезиологии и реаниматологии ВМедА им. С.М. Кирова. При поступлении в клинику состояние расценивалось как тяжелое, обусловленное синдромом эндогенной ин-

токсикации, дыхательной недостаточностью. При иммуноферментном анализе (ИФА) обнаружена гиперпродукция АНЦА со специфичностью к протеиназе 3, уровень которых в тридцать раз превышал верхнее референтное значение (312 Ед/мл.), а также антитела к базальной мембране клубочков, в шестнадцать раз превышающие верхнюю границу нормы (320 Ед/мл). По данным компьютерной томографии органов грудной полости и придаточных пазух носа: картина инфильтрации во всех сегментах обоих легких и определялось содержимое в левой верхнечелюстной пазухе с гиперденсным компонентом, в основной пазухе, в клетках решетчатого лабиринта, в нижних носовых ходах с обеих сторон. Пациент консультирован врачом-ревматологом, установлен диагноз: Системный васкулит, ассоциированный с АНЦА и антителами к базальной мембране клубочков, с поражением легких, почек, околоносовых пазух, острое течение, активность 3 ст. Учитывая клиническую картину и эффект от плазмафереза в анамнезе, принято решение о выполнении сеансов плазмообмена: проведены четыре операции в объеме 100% ОЦП (3000 мл) с замещением донорской плазмой. Сосудистый доступ: двухпросветный перфузионный катетер, установленный в правую подключичную вену. Гепаринизация: региональная, 20 тыс. ЕД гепарина в контур. Последние 3 операции выполнялись в сочетании с пульс-терапией метил-преднизолоном 1000 мг и циклофосфамидом 1000 мг. После проведения первой операции плазмообмена отмечалась некоторая положительная динамика, проявляющаяся снижением выраженности дыхательной недостаточности – роста индекса оксигенации со 161 до 171 при уменьшении FiO₂ с 80 до 50%, снижения параметров респираторной поддержки. Была продолжена терапия глюкокортикоидами и антибиотиками. Вместе с тем на 13-е сутки от момента развития выраженной дыхательной недостаточности на фоне проводимой комплексной терапии пациент был переведен на спон-

танное дыхание через естественные дыхательные пути. По данным контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки отмечалась положительная динамика в виде уменьшения степени интенсивности участков консолидации легочной паренхимы. Пристеночное утолщение слизистой оболочки основной, приустьевых отделов, лобной, обеих верхнечелюстных пазух и в единичных клетках решетчатого лабиринта. Динамика лабораторных показателей представлена в таблице 1.

Отмечено снижение показателей креатинина до 115 мкмоль/л и мочевины крови до 12,3 ммоль/л. При контрольном иммунологическом исследовании крови от 20.01.2019 г. отмечалось снижение титра АНЦА (в 20 раз – 15 Ед/мл) и к базальной мембране клубочков (в 10 раз – 32). Пациент выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения амбулаторного лечения.

Обсуждение

Исходя из данных, представленных в современных литературных источниках, можно предположить, что у пациентов с двойной серопозитивностью, несмотря на наличие и АНЦА, и антител к БМК, в организме протекают не два параллельных процесса, характерных для АНЦА-СВ и анти-БМК заболевания, а один единый процесс со своими особенностями. Изучению значения АНЦА в развитии двойной серопозитивности уделялось достаточно внимания. Существует мнение, что после предварительного повреждения базальной мембраны клубочков в следствии АНЦА-СВ происходит последовательная сенсibilизация к антигенам БМК [66, 67]. При АНЦА-СВ эффективность ПО не подтверждена, напротив, при анти-БМК заболевании эффективность доказана. Влияет ли включение ПО в терапию двойной серопозитивности на прогноз и исход заболевания? Имеет ли значение в отношении эффективности ПО специфичность антител

Таблица 1 | Table 1

Динамика лабораторных показателей
Dynamics of laboratory parameters

	FiO ₂ ,%	Индекс оксигенации	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	АНЦА, Ед/мл	АТ к БМК, Ед/мл
При поступлении в ОРИТ	-	-	270	25,8	312	320
1-ый ПО До 14.01.2019 г.	80	161	255	23,4	-	-
1-ый ПО После	50	171	237	21,8	-	-
2-ой ПО До 17.01.2019 г.	50	183	218	23,1	-	-
2-ой ПО После	50	178	224	19,0	-	-
3-ий ПО До 18.01.2019 г.	40	212	188	17,3	-	-
3-ий ПО После	40	223	151	15,2	-	-
4-ый ПО До 19.01.19 г.	30	248	169	16,8	-	-
4-ый ПО После	30	308	134	14,0	-	-
20.01.2019 г.	30	340	115	12,3	15	32

FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; АТ – антитела; ПО – плазмообмен.

к БМК? Ответы на эти вопросы пока окончательно не найдены.

Таким образом, необходимо проведение дополнительных исследований для определения персонализированных подходов к лечению пациентов с АНЦА-СВ и пациентов с двойной серопозитивностью к АНЦА и антителам к БМК.

Заключение

Проведенные за последние два десятилетия исследования привели к существенному усовершенствованию терапии АНЦА-СВ и анти-БМК заболевания, превратив в настоящее время данные заболевания из смертельных в хронические с рецидивирующим течением и сопутствующей патологией. Высокая токсичность препаратов, развитие тяжелых побочных эффектов и ассоциированных с лечением заболеваний определяют низкое качество жизни пациентов и обуславливают по-прежнему высокую летальность. Открытым остается вопрос об эффективности применения ПО в комплексном лечении АНЦА-СВ. С одной стороны, локальные небольшие исследования показывают положительные результаты применения ПО, с другой стороны, проведенные крупные исследования не выявили в отдаленном периоде преимуществ в терапии с применением ПО. В описанном клиническом случае сочетание иммуносупрессивной терапии с ПО позволило стабилизировать показатели газообмена, перевести пациента на самостоятельное дыхание, купировать почечную недостаточность. Эффективность проведенного ПО подтверждается снижением титра антител по данным иммунологического исследования крови в динамике.

Авторы не имеют конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов. Терапевтический архив. 2014; 5: 94-98.
2. Fujimoto S., Watts R.A., Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. Rheumatology (Oxford). 2011; 50(10): 1916-1920. DOI:10.1093/rheumatology/ker205
3. Pamuk O.N., Donmez S., Calayir G.B. et al. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. Clinical rheumatology. 2016; 35(8): 2063-2071. DOI: 10.1007/s10067-016-3232-y
4. Berti A., Cornec D., Cronson C.S. et al. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. Arthritis Rheumatol. 2017; 69(12): 2338-2350. DOI: 10.1002/art.40313
5. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65(1): 1-11. DOI: 10.1002/art.37715
6. Phillip R., Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2008; 26 (51): 94-104.
7. Tan J.A., Dehghan N., Chen W. et al. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2017; 76(9): 1566-1574. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210942
8. Luqmani R.A. Treat-to-target in vasculitis: is this a sensible approach?. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30(4 Suppl 73): 149-153.
9. Kallenberg C.G., Stegeman C.A., Abdulahad W.H. et al. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: new possibilities for intervention. Am J Kidney Dis. 2013; 62(6): 1176-1787. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.05.009
10. Gapud E.J., Seo P., Antiochos B. ANCA-Associated Vasculitis Pathogenesis: A Commentary. Curr Rheumatol Rep. 2017; 19(4):15. DOI: 10.1007/s11926-017-0641-0
11. Geetha D., Jefferson J.A. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020; 75(1): 124-137. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031
12. Hutton H.L., Holdsworth S.R., Kitching A.R. ANCA-associated vasculitis: pathogenesis, models, and preclinical testing. Semin Nephrol. 2017; 37(5): 418-435. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.016
13. Savage C.O., Gaskin G., Pusey C.D. et al. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies can recognize vascular endothelial cell-bound anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated autoantigens. Exp Nephrol. 1993; 1(3): 190-195.
14. Schreiber A., Xiao H., Jennette J.C. et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(2): 289-298. DOI: 10.1681/ASN.2008050497
15. Radford D.J., Luu N.T., Hewins P. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells. Arthritis Rheum. 2001; 44(12): 2851-2861.
16. Kessenbrock K., Krumbholz M., Schönemarker U. et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. Nat Med. 2009; 15(6): 623-625. DOI: 10.1038/nm.1959
17. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(36): 15880-15885. DOI:10.1073/pnas.1005743107
18. Hakkim A., Fürnkrober B.G., Amann K. et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(21): 9813-9818. DOI: 10.1073/pnas.0909927107
19. Predecki M., Pusey C.D. Recent advances in understanding of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1113. Published 2018 Jul 19. DOI: 10.12688/f1000research.14626.1
20. Schreiber A., Rousselle A., Becker J.U. et al. Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis. Proc

Natl Acad Sci U S A. 2017; 114(45): E9618-E9625. DOI: 10.1073/pnas.1708247114

21. Panda R., Krieger T., Hopf L. *et al.* Neutrophil Extracellular Traps Contain Selected Antigens of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Front Immunol.* 2017; 8:439. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00439

22. Kessenbrock K., Krumbholz M., Schönermarck U. *et al.* Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009; 15(6): 623-5 DOI: 10.1038/nm.1959

23. Söderberg D., Segelmark M. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol.* 2016 Jun 30;7:256. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00256

24. Fousert E., Toes R., Desai J. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Take the Central Stage in Driving Autoimmune Responses. *Cells.* 2020 Apr 8;9(4). pii: E915. DOI: 10.3390/cells9040915

25. Xiao H., Schreiber A., Heeringa P. *et al.* Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol.* 2007; 170(1): 52-64. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060573

26. Popa E.R., Stegeman C.A., Bos N.A. *et al.* Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103(5 Pt 1): 885-94. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70434-3

27. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. *et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(9): 1583-1594. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209133 Epub 2016 Jun 23

28. Новиков Г.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О. *и соавт.* Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. Клиническая фармакология и терапия. 2017, 26 (1): 80-86.

Novikov P.I., Zyкова A.S., Smitienko I.O. *et al.* Treatment of ANCA-associated vasculitis: EULAR/ERA-EDTA 2016 recommendations. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2017, 26 (1): 80-86.

29. McGregor J.G., Hogan S.L., Hu Y. *et al.* Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(2): 240-247. DOI: 10.2215/CJN.05610611

30. Robson J., Doll H., Suppiat R. *et al.* Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(3): 471-481. DOI: 10.1093/rheumatology/keu366

31. Sada K.E., Yamamura M., Harigai M. *et al.* Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Different responses to treatment across classified diseases and severities in Japanese patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis: a nationwide prospective inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2015 Nov 2; 17:305. DOI: 10.1186/s13075-015-0815-y

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

33. Knight A., Asklung J., Granath F. *et al.* Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclo-

phosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(10): 1307-1311. DOI: 10.1136/ard.2003.019125

34. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 211-20.

35. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3): 221-232. DOI: 10.1056/NEJMoa090990517

36. Jayne D.R.W., Bruchfeld A.N., Harper L. *et al.* Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(9): 2756-2767. DOI: 10.1681/ASN.2016111179

37. Merkel P.A., Jayne D.R., Wang C. *et al.* Evaluation of the Safety and Efficacy of Avacopan, a C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Treated Concomitantly With Rituximab or Cyclophosphamide/Azathioprine: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Phase 3 Trial. *JMIR Res Protoc.* 2020; 9(4): e16664. DOI: 10.2196/16664

38. Бекетова Т.В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – 2016. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(1): 12-16. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-12-16

Beketova T.V. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(1): 12-16 (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2017-12-16

39. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Современная ревматология. 2019; 13(1): 19-25. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25

Beketova T.V. International guidelines for the management of ANCA-associated systemic vasculitides. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019; 13(1): 19-25. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25

40. Gaskin G., Pusey C.D. Plasmapheresis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Ther Apher.* 2001; 5(3): 176-181.

41. Walters G. Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(2): 217-225. DOI: 10.1007/s00467-014-3038-6

42. Jayne D.R., Gaskin G., Rasmussen N. *et al.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis (MEPEX). *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(7): 2180-2188. DOI: 10.1681/ASN.2007010090

43. Walsh M., Casian A., Flossmann O. *et al.* European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* 2013; 84: 397-402. DOI: 10.1038/ki.2013.131

44. Walsh M., Catapano F., Szpirer W. *et al.* Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Amer J Kidney Dis* 2011; 57(4): 566-74. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.10.049

45. Walsh M., Merkel P.A., Pei C.A. *et al.* Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil

cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 14:73. DOI: 10.1186/1745-6215-14-73

46. *Walsh M., Merkel P.A., Peh C.A. et al.* Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020; 382(7): 622-631. DOI: 10.1056/NEJMoA1803537

47. *Wallace Z.S., Miloslavsky E.M.* Management of ANCA associated vasculitis. *BMJ*. 2020 Mar 18; 368:m421. DOI: 10.1136/bmj.m421

48. *Nishida R., Kaneko S., Usui J. et al.* Plasma Exchange Is Highly Effective for Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Patients With Rapidly Progressive Glomerulonephritis Who Have Advanced to Dialysis Dependence: A Single-Center Case Series. *Ther Apher Dial*. 2019; 23(3): 253-260. DOI: 10.1111/1744-9987.12830

49. *Geri G., Terrier B., Heshmati F. et al.* Effect of plasma exchange in acute respiratory failure due to Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Crit Care*. 2018; 22(1): 328. Published 2018 Dec 4. DOI: 10.1186/s13054-018-2264-x

50. *Predecki M., Charles P.* Plasma exchange in anti-glomerular basement membrane disease. *Presse medicale*. 2019; 48(11): 328-337. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.03.017

51. *Nakabayashi K., Fujioka Y., Arimura Y. et al.* Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease accompanied by vasculitis that was not positive for antineutrophil cytoplasmic antibodies to myeloperoxidase and proteinase 3: a report of two cases and the incidence of anti-GBM disease at one institution. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(4): 504-513. DOI: 10.1007/s10157-011-0435-z

52. *Gulati K., McAdoo S.P.* Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018; 44(4): 651-673. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.06.011

53. *Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J. et al.* Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med*. 2001; 134(11): 1033-1042. DOI: 10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009

54. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.* KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl*. 2012; 2: 139-274.

55. *Murakami T., Nagai K., Matsuura M. et al.* MPO-ANCA-positive anti-glomerular basement membrane antibody disease successfully treated by plasma exchange and immunosuppressive therapy. *Ren Fail*. 2011; 33(6): 626-631. DOI: 10.3109/0886022X.2011.581401

56. *Levy J.B., Hammad T., Coulthart A. et al.* Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004; 66: 1535-1540.

57. *Jayne D.R., Marshall P.D., Jones S.J. et al.* Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1990; 37: 965-970

58. *Bosch X., Mirapeix E., Font J. et al.* Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol*. 1991; 36: 107-113.

59. *Segelmark M., Hellmark T., Wieslander J.* The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of anti-glomerular-basement-membrane antibodies. *Nephron Clin Pract*. 2003; 94: 59-68

60. *Hellmark T., Segelmark M., Unger C. et al.* Identification of a clinically relevant immunodominant region of collagen IV in Goodpasture disease. *Kidney Int*. 1999; 55: 936-944.

61. *Rutgers A., Slot M., van Paassen P. et al.* Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(2): 253-262. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.05.003

62. *Yamazaki C., Arai S., Tamura Y. et al.* [Case of rapidly progressive glomerulonephritis with anti-glomerular basement membrane antibody in the course of MPO-ANCA-associated pachymeningitis] *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2009; 51(4): 490-495.

63. *Yamazaki K., Kanehira K., Inaba Y. et al.* [A case of rapidly progressive glomerulonephritis with anti-glomerular basement membrane antibody in the course of MPO-ANCA positive interstitial pneumonia]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2012; 54(8): 1203-1208.

64. *Nakabayashi K., Fujioka Y., Nagasawa T. et al.* Dual myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody- and anti-glomerular basement membrane antibody-positive cases associated with prior pulmonary fibrosis: a report of four cases [published correction appears in *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(4):614. Arimura, Yasuhiro [corrected to Arimura, Yoshihiro]]. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15(2): 226-234. DOI: 10.1007/s10157-010-0390-0

65. *Fernandes P., Lopes J.A., Correia L. et al.* Coexistence of anti-GBM antibodies and MPO-ANCA in a patient with systemic vasculitis and crescentic glomerulonephritis. *Nefrologia*. 2010; 30(6): 709-710. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Aug.10563

66. *Hellmark T., Niles J.L., Collins A.B. et al.* Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 376-385. [PubMed] [Google Scholar]

67. *Manabe S., Banno M., Nakano M. et al.* A case of PR3-ANCA-positive anti-GBM disease associated with intrarenal arteritis and thrombotic microangiopathy. *CEN Case Rep*. 2017; 6(1): 39-45. DOI: 10.1007/s13730-016-0240-3

Дата получения статьи: 01.06.2020

Дата принятия к печати: 27.11.2020

Submitted: 01.06.2020

Accepted: 27.11.2020

DOI:

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению сочетанной микобактериальной и грибковой инфекции легких у больного с ANCA-ассоциированным системным васкулитом на заместительной почечной терапии

Случай из практики

О.М. Гордеева, Н.Л. Карпина, И.Ю. Шабалина, Ю.В. Туровцева, Е.Е. Ларионова

**Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ»),
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, Россия**

A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of concomitant mycobacterial and fungal pulmonary infection in end-stage chronic kidney disease patient with ANCA-associated systemic vasculitis on renal replacement therapy

Case report

O.M. Gordeeva, N.L. Karpina, I.Yu. Shabalina, Yu.V. Turovtseva, E.E. Larionova

**Federal State Budgetary Scientific Institution "Central TB Research Institute"
(FSBSI "Central TB Research Institute"), 2 Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russian Federation**

Ключевые слова: гемодиализ, ANCA-ассоциированные васкулиты, микобактериоз легких, аспергиллез, диагностика, лечение, бронхоскопия, БАА

Резюме

Нетуберкулезные микобактериозы легких вызывают сложности как в диагностике, так и в лечении в связи с отсутствием в большинстве клиник специализированных лабораторий, природной устойчивостью нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам и большим количеством побочных реакций при приеме лекарственных препаратов, используемых в лечении данной патологии. Инвазия аспергилл в бронхолегочную систему описана ранее как инфекция, сопряженная с риском развития фатальных осложнений, и требует решения вопроса о противогрибковой терапии и снижения интенсивности иммуносупрессии.

Пациенты хронической болезнью почек в терминальной стадии, являются одной из наиболее уязвимых групп населения для респираторных инфекций, а переносимость антибактериальных и противогрибковых препаратов среди них мало изучена. В статье представлен случай из практики, отражающий период интенсивного разворачивания полноценной антибактериальной терапии микобактериоза легких в сочетании с аспергиллезом на фоне начала биологической анти-В-клеточной терапии ANCA-ассоциированного васкулита у больного, получающего заместительную терапию программным гемодиализом.

Назначение пациенту 55 лет, находящемуся на программном гемодиализе, антибактериальных препаратов, таких как этамбутол 1,2/сут, рифампицин 0,45/сут, моксифлоксацин 0,4/сут, протио-

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Гордеева
Тел.: +7 (499) 785-90-26 e-mail: o.gordeeva@ctri.ru

Corresponding author: Olga M. Gordeeva
Tel.: +7 (499) 785-90-26 e-mail: o.gordeeva@ctri.ru

намид 0,5/сут на фоне средств гепатопротекторной, нейрометаболической «защиты», приема препаратов железа, кальция, эритропоэтина было связано с возникновением нежелательных явлений в виде высыпаний на коже и диспепсических явлений (тошноты, рвоты, диареи), что потребовало коррекции дозы, а в последствие, отмены протинамида. Выявление в материале бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) роста грибов *Aspergillus*, учитывая иммунокомпроментированный статус пациента, потребовало локального введения вориконазола в бронхи, дренирующие полость деструкции с целью профилактики развития инвазивного аспергиллеза легких. На фоне предпринятых мероприятий, отмечена стабилизация изменений в легких в виде уплотнения и кальцинации. В то же время, отмечено нарастание явлений азотемии и тромбоцитопении, что расценено, как прогрессирование ANCA-ассоциированного гломерулонефрита и потребовало назначения генно-инженерной анти-B-клеточной биотерапии ритуксимабом в условиях ревматологического стационара. Комплексная терапия привела к дальнейшей положительной клинико-рентгенологической динамике, нормализации показателей клинического и биохимического анализов крови и общему улучшению самочувствия пациента.

Таким образом лечение респираторных инфекций у таких больных сопряжено с большими сложностями и требует от специалистов мультидисциплинарного подхода, который демонстрирует данное клиническое наблюдение.

Abstract

Non-tuberculous pulmonary mycobacteriosis causes difficulties in both diagnosis and treatment due to the absence of reference laboratories in most thoracic clinics, the natural resistance of non-tuberculous mycobacteria to antibacterial drugs, and a large number of adverse events (AE) relative with medications prescribed for treatment this pathology. The pulmonary invasive aspergillosis was previously described as an infection associated with the risk of fatal complications and requires the administration of the antifungal therapy and a decrease in the immunosuppression intensity. End stage chronic kidney disease patients are one of the most vulnerable groups for concomitant respiratory infections, and the tolerability of antibacterial and antifungal drugs among this population need the further studies. That clinical case reflects the period of intensive phase of full- antimycobacterial therapy of pulmonary mycobacteriosis with co-infection – aspergillosis against the background of the biological anti-B cell therapy beginning of ANCA-associated vasculitis in a patient receiving replacement hemodialysis therapy. Administration of antibacterial drugs such as ethambutol 1.2 / b.i.d., rifampicin 0.45 / b.i.d moxifloxacin 0.4 / b.i.d, protionamide 0.5 / b.i.d. to a 55-year-old patient undergoing hemodialysis programmed with hepatoprotective agents, neurometabolic “protection”, taking iron-, calcium-, erythropoietin – containing drugs was associated with the occurrence of AE such as allergic skin rashes and dyspeptic symptoms (nausea, vomiting, diarrhea), which required dose adjustment, and subsequently, the discontinuation of protionamide. The identification of *Aspergillus* fungi growth by culture in fluid of bronchoalveolar lavage (BAL), required local endobronchial injection of voriconazole into the bronchus leading to cavity, taking into account the patient’s immunocompromised status, to prevent the occurrence of invasive pulmonary aspergillosis. This combined treatment caused a stabilization of chest CT changes (compaction and calcification of 2 cavities). At the same time, there was observed an increase of level BUN in serum and thrombocytopenia, which regarded as ANCA-associated glomerulonephritis progression and required the appointment of a genetically engineered anti-B-cell biotераpy with rituximab in rheumatological hospital. Combined therapy led to further positive clinical and radiological dynamics, normalization of indicators of clinical, biochemical blood tests, and a general improvement in the patient's well-being.

Thus, this case demonstrates that the treatment of concomitant respiratory infections in such patients is associated with great difficulties with interpretation X-ray-laboratory tests, prescribing of drugs, AEs, and requires a multidisciplinary approach from different specialists.

Key words: hemodialysis, ANCA-associated vasculitis, pulmonary mycobacteriosis, aspergillosis, diagnosis, treatment, bronchoscopy, BAL

Введение

На данный момент официальной статистики по эпидемиологии нетуберкулезных микобактериозов не существует, однако есть сообщения об увеличении заболеваемости этой респираторной патологией за счет увеличения числа лиц, входящих в группы риска [1]. Наряду с нарастанием числа им-

мунокомпроментированных лиц, за счет больных онкопатологией, людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунных заболеваний, ежегодно определяется рост числа больных хронической болезнью почек в терминальной стадии, получающих заместительную терапию [2,3]. Длительное нахождение на гемодиализе неизбежно влечет

за собой формирование вторичного пожизненного иммунодефицита [4-9]. Для данной когорты больных среди причин смертности инфекционные осложнения занимают второе место [10-11], и как следствие, их своевременная диагностика и адекватное лечение определяют жизненный прогноз пациента. На этом фоне очевидно, что для терапевтического сопровождения таких больных необходимо постоянное взаимодействие врачей различных специальностей. Представлен клинический пример диагностики и лечения микобактериоза легких у пациента с хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии с ANCA-ассоциированным системным васкулитом.

Клиническое наблюдение

Больной Е., 55 лет был направлен в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» из противотуберкулезного диспансера (ПТД) по месту жительства с целью коррекции противотуберкулезной терапии.

Анамнез жизни. Пациент житель Московской области. Наследственность неотягощена. Аллергических реакций в анамнезе не отмечено. Стаж курения пациента около 40 лет, с 2018 года не курит. Пациент работал сварщиком на вредном производстве в течение 16 лет. В 1990 году травма грудной клетки – ножевое ранение. На момент первичного обращения в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» не работал, являясь инвалидом 1 группы.

Анамнез основного заболевания. Манифестация заболевания отмечена в декабре 2012 года, когда появились жалобы на озноб, рвоту, по поводу чего пациент был госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в Егорьевскую Центральную районную больницу (ЦРБ). При обследовании выявлена протеинурия до 3 г/л, эритроцитурия, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижена до 45,1 мл/мин. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от апреля 2013 года впервые выявлены инфильтративные изменения в легких, увеличение внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ), наличие жидкости в правой плевральной полости, следы жидкости в левой плевральной полости, жидкость по краю печени. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) – диффузные изменения почек, асцит. Определение антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) или другая серодиагностика аутоиммунных нарушений не проводилось. В Егорьевской ЦРБ был установлен диагноз «Левосторонняя пневмония. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит с развитием ХПН. Системный васкулит?».

В апреле 2013 года выполнена биопсия почек, при гистологическом исследовании: экстракапил-

лярный малоиммунный гломерулонефрит с 92% полунулий. Данная гистологическая картина была расценена как наиболее характерная для поражения почек при ANCA-ассоциированном васкулите. Признаков поражения глаз, верхних дыхательных путей, кожи, нервной системы и органов слуха не было. В связи с прогрессированием признаков почечной недостаточности пациенту назначена терапия: метилпреднизолон 500 мг в сутки внутривенно, цефтриаксон 2 г в сутки. На фоне проводимого лечения у пациента развилось осложнение – желудочно-кишечное кровотечение, которое было купировано консервативными методами, терапия гормональными кортикостероидными препаратами (ГКС) была отменена. Решением врачебной комиссии ЦРБ терапия ГКС и цитостатиками расценена как «не рекомендованная» в связи с высоким риском кровотечения и сепсиса. Пациент был переведен в хирургическое отделение, где проводились сеансы гемодиализа, инфузии альбумина и свежзамороженной плазмы. В мае 2013 года при выписке из ЦРБ отмечено сохранение изменений в легких, рекомендована заместительная терапия программным гемодиализом. Однако на постоянной основе гемодиализ не выполнялся. Только в июне 2014 года сформирована артерио-венозная фистула (АВФ) на левом предплечье пациента и начат программный гемодиализ в диализном центре Егорьевска.

Фтизиатрический анамнез. Пациент туберкулезом ранее не болел, достоверный контакт с больным туберкулезом не установлен. Ежегодно проводилось флюорографическое обследование, патологии органов грудной клетки не было выявлено. Перед началом заместительной почечной терапии пациенту туберкулинодиагностика и КТ ОГК не проводились. В период с мая 2013 по октябрь 2017 года пациент фтизиатром и пульмонологом не консультирован.

При плановом обследовании пациента у ревматолога в октябре 2017 года по данным обзорной рентгенограммы были выявлены инфильтративные изменения в верхней доле левого легкого с распадом. При обследовании в противотуберкулезном диспансере (ПТД): реакция на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) от 17.10.2017 г. – отрицательная, при исследовании мокроты – кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ) не выявлены. В начале ноября 2017 г. в ПТД была выполнена фибробронхоскопия (ФБС) при этом патологии в бронхах не выявлено, при микроскопии по Цилю-Нельсену промывных вод бронхов выявлены КУМ 2+, молекулярно-генетическое исследование и посев на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT-960 промывных вод бронхов не были выполнены. Данных теста лекарственной чувствительности возбудителя (ГЛЧ) не было получено.

По результатам обследования в ПТД установлен диагноз: Инфильтративный туберкулез S1-2 левого легкого в фазе распада. M. tuberculosis, микобактерии

туберкулеза (МБТ) (+). С ноября 2017 года назначено лечение: изониазид (H) 0.6 в сутки, рифампицин (R) – 0.45 в сутки, пиразинамид (Z) – 2.0 в сутки, этамбутол (E) – 1.6 в сутки. На фоне проводимого противотуберкулезного лечения положительной рентгенологической динамики не было выявлено. Пациент был направлен в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При осмотре в консультативном отделении Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ» 10.01.2018 г. пациент предъявлял жалобы на кашель с мокротой желтоватого цвета, одышку при физической нагрузке, слабость, отмечал повышение артериального давления (АД) до 210/110 мм рт.ст., не получая постоянной гипотензивной терапии. Со слов больного АД стабилизируется на 140/90 мм рт.ст. после сеанса гемодиализа.

Состояние пациента было расценено как средней степени тяжести. Вес – 73 кг. Рост 178 см. Кожные покровы бледные, без высыпаний. Послеоперационный рубец на передней поверхности грудной клетки в области сердца. Периферических отеков не выявлено. Аускультативно в легких определялось жесткое дыхание, справа в нижних отделах легкого сухие хрипы. SaO_2 – 92%. ЧСС – 110 в мин. Тоны сердца приглушены ритмичные. Ритм правильный. Живот мягкий, при поверхностной и глубокой пальпации безболезненный во всех отделах.

В консультативном отделении проведено обследование и выявлены следующие изменения: анемия легкой степени (гемоглобин – 102 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты – 125×10^9 /л), остальные показатели крови были в пределах вариантов нормы.

В биохимическом анализе крови от 11.01.2018 г. было выявлено повышение уровня креатинина до 729 мкмоль/л, мочевины до 15,1 ммоль/л.

Результат исследования T.SPOT.TB от 23.01.2018 г. – положительный.

Исследование мокроты на МБТ от 11.01.2018 г. и 23.01.2018 г. методом люминесцентной микроскопии (ЛЮМ): выявлены кислотоустойчивые микроорганизмы (КУМ+).

Исследование мокроты на МБТ от 11.01.2018 г. и 23.01.2018 г. методом ПЦР: ДНК МБТ не обнаружена. Обнаружена ДНК нетуберкулезных микобактерий (НТМБ).

Результаты исследования функции внешнего дыхания от 11.01.2018 г.: вентиляционная способность легких не нарушена. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 107%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) – 103%. Исследование газового состава крови от 11.01.18 г.: значительная артериальная гипоксемия. Умеренное снижение насыщения крови O_2 . Увеличение градиента. Кислотно-щелочное состояние в норме.

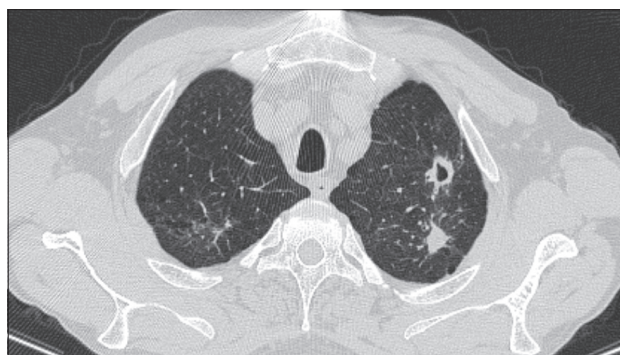


Рис. 1. КТ ОГК пациента Е., от 11.01.2018 г. в верхушке левого легкого на фоне интерстициальных изменений легочной ткани определяются 2 плотных образования размерами 18х16 и 14х12 мм, одно из них с участком деструкции

Fig. 1. Patient's E. Chest CT 11.01.2018 On axial chest CT scan there is 1 peripherally solid pulmonary nodule (SPN) size 14x12 mm (down) and 1 solitary cavity size 18x16 mm (below) in apical part of S1-2 of left lung

11.01.2018 г. выполнена КТ ОГК (рис. 1)

С учетом клинико-анамнестических данных, результатов микробиологических исследований и результата иммунологического теста (T.SPOT.TB от 23.01.2018 г. – положительный) у больного, получающего заместительную почечную терапию, предположена микст-инфекция – туберкулез и нетуберкулезный микобактериоз, установлен **Предварительный Диагноз:** Туберкулемы верхней доли правого легкого в фазе распада. МБТ (-). Микобактериоз легких. НТМБ + ДН 1 ст.

Системный васкулит с поражением почек, легких. ХБП 5 ст., программный гемодиализ с 10.04.2014 г. Вторичная анемия. Тромбоцитопения. Вторичная артериальная гипертензия 3 стадии, 3 степени, очень высокий риск ССО.

Пациенту было рекомендовано временно воздержаться от приема антибактериальных препаратов до получения результатов микробиологических исследований и назначена ингаляционная муколитическая терапия. Пациент консультирован офтальмологом: патологии сетчатки и зрительного нерва не выявлено. Проведена консультация кардиолога: острой кардиальной патологии не выявлено, обнаружены признаки вторичной артериальной гипертензии. При сохранении режима гемодиализа больному были отменены противотуберкулезные препараты. После этого отмечены нормализация АД и ЧСС, что вероятно было обусловлено уменьшением нагрузки на сердечно-сосудистую систему после отмены изониазида в дозе, превышающей рекомендованную для пациентов на гемодиализе (в соответствии с Renal Drug Handbook доза изониазида у больных на гемодиализе не может превышать 300 мг в сутки [12]).

24.01.2018 и 02.02.2018 г., т.е. через 2 недели, получены данные из лаборатории микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ»: выявлен рост НТМБ. При видовой идентификации выявлена *M. avium* (тест-система

(Hain Lifescience GenoType® Mycobacterium CM), 31.01.2018 г. получена антибиотикограмма. 05.02.2018 г. пациенту рекомендовано лечение согласно данным антибиотикограммы по схеме: этамбутол 1,2/сут, рифампицин 0,45/сут, моксифлоксацин 0,4/сут, протинамид 0,5/сут с повышением дозы до 0,75/сут при хорошей переносимости в комплексе с гепатопротекторной (фосфатидилхолина глицират), нейрометаболической (глицин, глутаминовая кислота) терапией на фоне постоянного приема препаратов железа, кальция и инъекций эритропоэтина. Антибактериальные препараты пациент принимал в соответствии с The Renal Drug Handbook 2019 [12] в дозах соответственно весу, после сеанса гемодиализа в диализные дни и в утренние часы в междиализные дни.

Через 2 недели на фоне терапии у пациента отмечено появление высыпаний на коже туловища и верхних конечностях, что было расценено как нежелательные явления (НЯ) легкой степени тяжести, связанные с приемом антибактериальных препаратов. Назначена антигистаминная терапия с положительным клиническим эффектом. Пациенту рекомендован дальнейший прием антибактериальных препаратов на фоне приема антигистаминных препаратов. Однако повысить дозу протинамида до рекомендованной (0,75 мг в сутки) не удалось в связи с диспепсическими явлениями в виде тошноты, снижения аппетита, рвоты.

В апреле 2018 года пациенту выполнено контрольное клинико-рентгенологическое обследование: в общем анализе крови отмечена нормализация количества тромбоцитов, сохранение анемии (108 г/л). 17.04.2018 г. выполнена контрольная КТ ОГК (рис. 2).

При контрольной ЭКГ от 17.04.2018 г.: было отмечено появление признаков гипертрофии левого желудочка, умеренных изменений миокарда верхнебоковой области левого желудочка.

По данным ЭхоКГ от 19.04.2018 г.: выявлена дилатация камер сердца, гипертрофия левого желудочка (1,3 см при норме 0,7-1,2), митральная регургитация 2-3 ст., трикуспидальная регургитация 3 ст. Фракция выброса – 61%. Среднее давление в легочной артерии – 21 мм рт.ст.

Пациент отмечал повышение цифр АД до 170-150/100-90 мм рт.ст., что в комплексе с полученными данными инструментальных исследований (дилатация камер сердца, гипертрофия левого желудочка) свидетельствовало о гипергидратации, что вероятно было связано с недостаточно эффективной фильтрацией во время сеансов гемодиализа, по поводу чего пациент дополнительно консультирован нефрологом и проведена коррекция режима гемодиализа.

Пациент продолжил лечение по схеме: этамбутол 1,2/сут, рифампицин 0,45/сут, моксифлоксацин 0,4/сут, протинамид 0,5/сут в комплексе с сопутствующей терапией.



Рис. 2. КТ ОГК пациента Е, от 17.04.2018 г. (через 2 мес. после коррекции терапии) отмечалось опорожнение одной (внизу) и заполнение другой каверны (вверху) в S1+2 левого легкого без изменения их размера

Fig. 2. Patient's E. Chest CT 17.04.2018 (in 2 month of therapy correction). Dynamic changes in chest CT of left S1-2 – compaction of the cavity (below) and emptying of the cavity (down) without changing the size



Рис. 3. КТ ОГК пациент Е. от 19.06.2018 г. незначительная положительная динамика в виде уменьшения перикавитарной инфильтрации S1-2 в левого легкого, уплотнение туберкулом с кальцинацией в центре (вверху)

Fig. 3. Patient's E. Chest CT 19.06.2018 a slight positive dynamics – a decrease in pericavitary infiltration in the S1-2 of the left lung, a further compaction of tuberculomas with central calcification (below)

19.06.2018 г. Выполнено контрольное обследование: анализы крови и ЭКГ – без динамики. 19.06.2018 г. выполнена контрольная КТ ОГК (рис. 3).

По данным неоднократного микробиологического исследования мокроты НТМБ и МБТ не были выявлены.

Несмотря на положительную динамику и отсутствие роста микобактериальной флоры в образцах мокроты, тактика дальнейшего ведения больного с приемом антибактериальных препаратов вызвала сомнения, отсутствовала возможность выполнения хирургического этапа лечения (резекция верхней доли левого легкого по поводу туберкулемы/кавитарной формы НТМ) в связи с высокой угрозой кровотечения на фоне уремии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

С учетом стойкого ацилирования и стабилизации процесса в легких обсуждался вопрос о тактике лечения основного заболевания. Пациент был впервые направлен в ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, где проведено дополнительное обследование, выполнены 3 инфузии иммуноглобулина человека неспецифического, и рекомендовано присоединение генно-инженерной биологической анти-В-клеточной терапии ритуксимабом после согласования со специалистами ФГБНУ «ЦНИИТ».

Известно, что у больных, получающих ритуксимаб, инфекции респираторного тракта диагностируются в 10-20% наблюдений, инфекции чаще развиваются через 2-3 месяца от начала терапии. На фоне длительного лечения ритуксимабом частота инфекций не возрастает. Применение ритуксимаба сопровождается снижением концентрации гамма-глобулина, особенно при повторных введениях, но не доказано, что это ведет к учащению случаев серьезных инфекций [13, 14].

Неоднократно медицинская документация пациента была рассмотрена на врачебных комиссиях ФГБНУ «ЦНИИТ» для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения, предположена возможность ко-инфекции (присоединении грибковой инвазии легких), и было рекомендовано выполнить диагностическую бронхоскопию для осмотра трахеобронхального дерева и забора диагностического материала.

12.07.18 г. (через 6 месяцев после первого обращения пациента в консультативное отделение Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ») выполнена под местной анестезией бронхоскопия (БС) с БАЛ через В1+2 слева. Эндоскопическое заключение: двусторонний диффузный атрофический бронхит (вторичная форма). Обращала внимание бледность слизистой всех доступных осмотру бронхов 1-6 порядка справа и слева в белом свете, на фоне – местами усиленного, местами обедненного сосудистого рисунка с контактной кровоточивостью слизистой. Данные явления были расценены как следствие нарушения системной трофики тканей, анемии на фоне ХБП 5 ст.

При исследовании материала жидкости БАЛ – КУМ и ДНК МБТ/НТМБ не обнаружены при люминесцентной микроскопии и молекулярно-генетическими методами. Выявлен рост плесневых грибов типа *Aspergillus* 100 КОЕ¹/мл в жидкости БАЛ.

Согласно рекомендациям Британского Торакального Сообщества по проведению БС у взрослых пациентов при диагностике инвазивного аспергиллеза – материал БАЛ, при наличии подозрения на инвазивный аспергиллез, следует направить на микроскопическое исследование гифов грибов в мазках БАЛ и культуральное исследование для получения роста и идентификации грибов; исследование жидкости БАЛ на галактоманнан следует рас-

сматривать в качестве следующего этапа повышения диагностической эффективности для верификации грибковой инфекции (Grade C) [15]. В случае возможности проведения теста на галактоманнан жидкость БАЛ можно исследовать в качестве биообразца в связи с высокой чувствительностью и специфичностью теста и низким риском осложнений (0,7-3%) данного вида бронхоскопической диагностики, что позволяет избежать проведения эндобронхиальной биопсии или трансbronхиальной биопсии легкого (ТББЛ), связанных с высоким риском осложнений до 7-10% (Grade C).

Согласно рекомендациям Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America (IDSA)) 2016 г., БС с БАЛ также рекомендована данным пациентам, если нет для этого противопоказаний (кровотечение, тяжелая гипоксемия) [16]. В связи с возможностью выполнить только культуральную идентификацию предполагаемой грибковой ко-инфекции биообразец БАЛ был отправлен на посев на грибы.

Таким образом, нельзя было исключить присоединение грибковой инвазивной инфекции легких на фоне иммунокомпрометированного состояния пациента, выраженной атрофии слизистой бронхов и наличия полостей распада в верхней доле левого легкого.

С учетом сохраняющейся диспепсии, потери в весе за период лечения – 6 кг (с 73 до 67 кг на момент обследования), и признаками белково-энергетической недостаточности, при оценке соотношения риска и пользы для здоровья было решено воздержаться от применения системных фунгицидов, несмотря на полученный рост грибов *Aspergillus* из материала БАЛ.

По согласованию с локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ» принято решение об индивидуализированном подходе в лечении иммунокомпрометированного больного ХБП 5 ст., с присоединением инвазивного аспергиллеза верхней доли левого легкого – локальная терапия инвазивного аспергиллеза с эндобронхиальным введением в локальный бронх, дренирующий полости распада синтетического триазола (вориконазола) в дозе 100 мг однократно. Пациент подписал Информированное Согласие на проведение БС с эндобронхиальным введением лекарственных средств и под наблюдением врача-реаниматолога при бронхоскопии под местной анестезией эндобронхиально был введен раствор вориконазола в В1+2 слева.

Процедуру эндобронхиального введения вориконазола через катетер в В1+2 слева 31.07.2018 г. пациент перенес удовлетворительно. После процедуры отмечал кратковременную лихорадку, что является ранее описанным НЯ согласно Инструкции о медицинском применении лекарственного препарата¹, однако в целом состояние пациента оставалось стабильным.

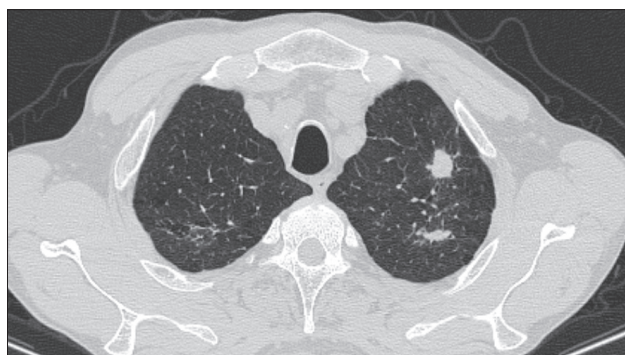


Рис. 4. КТ ОГК пациент Е. от 08.11.2018 г. отмечена стабилизация процесса в легких, сохранение фокусов и очагов верхней доли левого легкого с частичной кальцинацией

Fig. 4. Patient's E. Chest CT 08.01.2018 A stabilization of the changes in the lungs, the preservation of foci and 2 solid pulmonary nodules with partial calcification of the upper lobe of the left lung

В связи с выраженными диспепсическими расстройствами, сохраняющимися несмотря на прокинетику и пробиотическую терапию с 28.08.2018 г. в схеме лечения пациента отменен протинонамид и терапия продолжалась тремя препаратами: рифампицин, моксифлоксацин, этамбутол на фоне приема кетостерила (4 капсулы 3 раза в день), рибофлавина, нутритивной поддержки.

В ноябре 2018 года пациенту выполнено контрольное обследование, в т. ч. КТ ОГК (рис. 4), при которой отмечена положительная динамика. Однако в анализе крови была выявлена тромбоцитопения — $122 \times 10^9/\text{л}$.

С учетом стабилизации состояния пациента по респираторному заболеванию, отсутствию явных показаний к продолжению антибактериальной терапии и угрозы прогрессирования основного заболевания по решению совместного консилиума ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой и консилиума ведущих специалистов ФГБНУ «ЦНИИТ» пациенту с 13.11.2018 г. начата генно-инженерная биологическая анти-В-клеточная терапия ритуксимабом 500 мг в/в 1 раз в неделю с премедикацией метилпреднизолоном 500 мг в/в и хлоропирамином 1,0 в/в на фоне постоянного приема преднизолона внутрь 10 мг в сутки. На фоне комплексной терапии у пациента отмечалась положительная динамика в виде улучшения показателей клинического и биохимического анализов крови: число тромбоцитов возросло до $169 \times 10^9/\text{л}$, уровень мочевины снизился до 16,9 ммоль/л.

Пациент продолжил прием иммуносупрессивной терапии, в марте 2019 года (через 13 месяцев) была отменена антибактериальная терапия и больной отметил дальнейшее улучшение самочувствия в виде возрастания толерантности к физическим нагрузкам, улучшения аппетита, прибавки веса. В анализах крови также выявлена положительная динамика в виде повышения уровня гемоглобина до 121 г/л и числа тромбоцитов до $195 \times 10^9/\text{л}$. При контроль-



Рис. 5. КТ ОГК пациента Е. от 09.07.2019 г. сохранение плотных фокусов в левом легком, мелкие бронхоэктазы

Fig. 5. Patient's E. Chest CT 09.07.2019 (in 1,5 year from 1st CT) the preservation of solid foci and SPN in the S1+2 of left lung, small bronchiectasis

ной КТ ОГК от 09.07.2019 г. — стабилизация картины КТ ОГК (рис. 5).

Пациент продолжает находиться под наблюдением специалистов ФГБНУ «ЦНИИТ» с регулярным выполнением клинического, рентгенологического и микробиологического обследования.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует не только сложности дифференциальной диагностики изменений в легких, но и поэтапный подбор индивидуальной программы лечения пациента АНЦА-ассоциированным васкулитом с сочетанным поражением легких на гемодиализе. Поражения легких в виде инфильтратов, узлов, полостей распада, диффузного альвеолярного повреждения, интерстициального фиброза, плевритов встречаются у 50-90% больных системными васкулитами. Иммуносупрессивная терапия показана всем больным с АНЦА-ассоциированным васкулитом, радикально улучшая прогноз течения заболевания. На первом месте среди причин смерти у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом остаются инфекционные осложнения. Присоединение инфекций, в том числе и респираторных обусловлено множеством факторов: применение иммуносупрессивных препаратов, нарушение функции почек, влияющие на все метаболические процессы и как следствие, изменение как клеточного, так и гуморального иммунитета, образование очагов деструкции в легочной паренхиме. Активизация туберкулезной инфекции, присоединение бактериальной, вирусной и грибковой инфекции часто сопровождают больных, страдающих АНЦА-ассоциированным васкулитом. Сложность своевременной диагностики инфекционных поражений легких у таких пациентов заключается в сходстве клинико-рентгенологической картины проявлений некоторых инфекций, таких как туберкулез, аспергиллез, микобактериоз и др., и измене-

ний легочной ткани, вызванных непосредственно васкулитом.

В данном случае изначально с 2013 года у больного было заподозрено наличие респираторной инфекции. Однако нехарактерным был тот факт, что больному не проводили соответствующее обследование у ревматолога с целью определения патогномоничных симптомов поражения органов-мишеней при васкулите, серологические исследования. Таким образом, только в ФГБНУ «ЦНИИТ» было заподозрено присоединение нетипичной микробной флоры, наличие характерного для АНЦА-ассоциированного васкулита поражения легких. Основная проблема дифференциальной диагностики у данного больного состояла в определении этиологии сохраняющейся полости деструкции на фоне адекватной длительной антибактериальной терапии микобактериоза. Однако своевременное выполнение бронхоскопии с БАЛ и последующим его бактериологическим исследованием позволило разработать дальнейший индивидуальный план лечения присоединившейся грибковой инфекции.

Согласно Рекомендациям по лечению инвазивного аспергиллеза, разработанным IDSA 2016 г. [16] в качестве первоначальной терапии в лечении трахеобронхиального аспергиллеза рекомендованы синтетические триазолы – вориконазол (степени доказательности В-II). В пункте 46 рекомендаций IDSA 2016 отмечено, что при выявлении трахеобронхиального аспергиллеза в виде носительства не требуется противогрибкового лечения, за исключением пациентов с выраженной клинической симптоматикой или иммунодефицитным состоянием. Лечение включает бронхоскопическую аспирацию секрета из заинтересованных бронхов. Активные формы синтетических триазолов рекомендуются пациентам с ослабленным иммунитетом, у которых невозможно устранить вероятность ко-инфекции аспергиллами. Вориконазол активно всасывается после перорального и внутривенного введения и обладает широким распределением в тканях, в т. ч. и легочной, проявляя нелинейную фармакокинетику. Учитывая фармакокинетические свойства вориконазола (не требует коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции почек среднетяжелой и тяжелой степени при сохранении нормального веса пациента >40 кг, вориконазол выводится в ходе гемодиализа с клиренсом 121 мл/мин и при 4-часовом сеансе не происходит удаления значительной части вориконазола, что также не требует коррекции дозы, отсутствие совместного приема рифабутина), а также рекомендациям IDSA применение однократной дозы препарата 100 мг при эндобронхиальном введении (минимальная однократная терапевтическая доза) у данного пациента не было сопряжено с высоким риском развития НЯ¹ по показателю риск/польза.

После стабилизации инфекционного процесса стало возможным рассмотрение вопроса о назна-

чении адекватной иммуносупрессивной терапии АНЦА-ассоциированного васкулита, которая была развернута в соответствии с национальными рекомендациями и с учетом противопоказаний к назначению циклофосфана. Динамика лабораторных показателей и состояние больного отражали результат успешного взаимодействия врачей разных специальностей – ревматолога, нефролога, фтизиатра, эндоскописта, пульмонолога.

Заключение

Данный клинический случай наглядно иллюстрирует сложность дифференциальной диагностики изменений в легких у больного с тяжелой системной патологией, трудности в лечении инфекционных осложнений, в т.ч. микобактериоза и инвазивного аспергиллеза легких на фоне вторичного иммунодефицита, что требует мультидисциплинарного подхода специалистов разных направлений: фтизиатра, пульмонолога, нефролога, ревматолога, эндоскописта, кардиолога и т.д., глубоких знаний аспектов клинической фармакологии назначения различных лекарственных препаратов (в том числе и антибактериального спектра: противотуберкулезных, противогрибковых препаратов) с учетом особенностей фармакокинетики у пациентов данной когорты – ХБП 5 ст., получающих лечение программным гемодиализом.

¹ <https://bz.medvestnik.ru/classify/mnn/Vorikonazol.html>

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

Authors declare no conflicts of interests

Список литературы

1. Шмелев Е. И., Ковалевская М. Н., Эргешов А.Э. и др. Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: состояние проблемы. Практическая пульмонология. 2016; 3: 37-42.
Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Ergeshov A.E. et al. Mycobacteriosis in the practice of a pulmonologist: state of the problem. Practical pulmonology. 2016; 3: p. 37-42. (Transl. from Russian)
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Раннее выявление хронической болезни почек: маркер преемственности в лечении пациентов, влияние на выживаемость и кардиоваскулярную летальность больных на диализе. Российский медицинский журнал. 2014. 1:12-17.
Bikbov B.T., Tomilina N.A. Early detection of chronic kidney disease: a marker of continuity in the treatment of patients, the effect on the survival and cardiovascular mortality of patients on dialysis. Russian medical journal. 2014. 1: 12-17 (Transl. from Russian).
3. Томилина Н. А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г.

и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Нефрология и диализ. 2017;19 (4): 2-94.

Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregodova N.G. et al. Substitution therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010-2015. Report on the data of the All-Russian Register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. Nephrology and dialysis. 2017. 19 (4):2-94. (Transl. from Russian).

4. Гордеева О. М., Карпина Н. А. Диагностика туберкулеза у больных с терминальной стадией хронической болезни почек. Врач. 2020: 31 (2): 23-29.

Gordeeva O.M., Karpina N.L. Diagnosis of tuberculosis in patients with end-stage chronic kidney disease. Doctor. 2020; 31 (2): 23-29 (Transl. from Russian).

5. Neirynck N., Vanholder R., Schepers E. et al. An update on uremic toxins. Int Urol Nephrol. 2013; 45: 139-150.

6. Fournier A., Birmele B., Francois M. et al. Factors associated with albumin loss in post-dilution hemodiafiltration. Int J Artif Organs. 2015; 38: 76-82.

7. Gayraud N., Ficheux A., Duranton F. et al. Correction: Consequences of increasing convection onto patient care and protein removal in hemodialysis. PLoS One. 2018; 13 (1)

8. Anders H.J., Andersen K., Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut and abnormal immunity in kidney disease. Kidney Int. 2013; 83:1010-1016.

9. Stubbs J.R., Idiculla A., Slusser J. et al. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. J Am Soc Nephrol.2010; 21: 353-361.

10. Sakina B. Naqvi and Allan J. Collins. Infectious Complications in Chronic Kidney Disease. Advances in Chronic Kidney Disease. 2006; 13 (3): 199-204.

11. Bertrand L. Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. Kidney International. 2005; 67: 2508-2519.

12. Ashley C. and Dunleavy A. The Renal Drug Handbook. 5th Edition.2019; 1- 1109.

13. Stabler S., Giovannelli J., Launay D., et al. Serious infectious events and immunoglobulin replacement therapy in patients with autoimmune diseases receiving rituximab: a retrospective cohort study, Clinical Infectious Diseases. 2020: ciaa127.

14. Бекетова Т. В., Александрова Е. Н., Новоселова Т.М. и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). Научно-практическая ревматология.2014; 52 (2): 147-158.

Beketova T.V., Aleksandrova E. N., Novoselova T.M. et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian register NORMA). Rheumatology Science and practice.2014; 52(2):147-158. (Transl. from Russian).

15. Du Rand I.A. et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults Thorax.2013; 68: 1-44.

16. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2016; 63 (4): 1-60

Дата получения статьи: 20.07.2020

Дата принятия к печати: 08.10.2020

Submitted: 20.07.2020

Accepted: 08.10.2020

ТЕЗИСЫ XVI ОБЩЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ РДО

ABSTRACTS OF THE XVI CONFERENCE OF THE RUSSIAN DIALYSIS SOCIETY

Хроническая болезнь почек Chronic Kidney Disease

DOI:

Влияние уровня среднего артериального давления на прогрессирование патологии почек у детей с X-сцепленным синдромом альпорта

М.Е. Аксенова (maksenova@pedklin.ru), Н.Е. Конькова, К.М. Тутельман

НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Mean blood pressure level for progression of renal disease in X-linked alport syndrome children

M.E. Aksenova (maksenova@pedklin.ru), N.E. Konkova, K.M. Tutelman

Y. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics at N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Актуальность. Рекомендации по целевому уровню артериального давления у детей с патологией почек основаны на результатах исследования ESCAPE. Однако, дополнительное преимущество более низкого в пределах нормальных значений среднего артериального давления (САД) для замедления темпов прогрессирования патологии почек не было подтверждено у детей и молодых взрослых с аномалиями развития почек и аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек.

Цель. Определить значение уровня среднего артериального давления для прогрессирования нефропатии у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта.

Методы. В одноцентровое ретроспективное исследование вошли 69 детей с X-сцепленным синдромом Альпорта (возраст $9,49 \pm 4,18$ лет, М/Д=47/22, рСКФ $109 \pm 17,36$ мл/мин/1,73 м²), длительность каппемеза 4 [3; 5] года, кратность обследования не реже 1 раза в год). В динамике определялись рСКФ, суточная протеинурия (мг/м²/сут). В зависимости от уровня среднего артериального давления (САД) за сутки по данным СМАД на протяжении всего периода наблюдения, дети были разделены на группы:

I (n=27, 13М) – САД<50%, II (n=33, 25М) – САД в пределах 50-90%, III (n=9, 9М) – САД≥90%. За конечную точку исследования было принято снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Результаты. Темпы снижения рСКФ (мл/мин/1,73 м²/год) были выше у пациентов с САД ≥90% (0,65 [-2,65; 1] vs -2,3 [-6; 2,3] vs -3 [-7,5; -1,8] в 1, 2 и 3 группах, соответственно; $p_{1,3}=0,0091$). Конечной точки исследования достигли 11 детей II и III групп ($q_2=0,18$ vs $q_3=0,77$, $p>0,05$). Риск развития ХБП 3 ст. был выше у пациентов с артериальной гипертензией (OR=5.33, 95% CI 1.75; 16.22, $p=0.004$), особенно в сочетании с протеинурией (OR=7.08, 95% CI 2.46; 20.39, $p=0.001$). САД<50% ассоциировалось с более низким риском развития ХБП 3 ст. (OR=0.83, 95% CI 0.31; 2.2, $p=0.06$), статистически значимым в группе детей с протеинурией (OR=7.3, 95% CI 2.7; 14.2, $p=0.003$).

Заключение. Уровень САД<90% снижает риск прогрессирования нефропатии у детей с X-сцепленным синдромом Альпорта; уровень САД<50% имеет дополнительное нефропротективное значение у пациентов с протеинурией.

Риск развития хронической болезни почек у студенческой молодежи (на примере медицинского вуза)

Е.В. Архипов (jekaland@mail.ru), А.В. Синеглазова, А.В. Шулаев, А.Ш. Закирова
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

The risk of developing chronic kidney disease in students (on the example of a medical university)

E.V. Arkhipov (jekaland@mail.ru), A.V. Sineglazova, A.V. Shulaev, A.Sh. Zakirova
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan, Russia

Актуальность. Хроническая болезнь почек (ХБП) в настоящее время является одной из глобальных медико-социальных проблем, которая по распространенности не уступает таким значимым хроническим неинфекционным заболеваниям (ХНИЗ), как сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ). Предполагается, что как минимум каждый десятый житель Земли имеет признаки ХБП. Примечательно, что ХБП занимает особое место в семействе ХНИЗ, являясь в большинстве случаев вторичным поражением в рамках СД и АГ. Учитывая высокую экономическую стоимость сплошного скрининга ХБП и международную позицию по вопросу его целесообразности, представляется интересным исследовать риск развития ХБП у условно-здорового населения.

Цель исследования. Оценить риск развития хронической болезни почек у студентов медицинского вуза города Казани на основании анализа факторов риска ХНИЗ.

Материал и методы исследования. Проведено анкетирование 229 студентов (204 девушки и 25 юношей, средний возраст $20,6 \pm 0,18$ лет) Казанского государственного медицинского университета. Использованы стандартный опросник на выявление факторов риска ХНИЗ и анкета на выявление факторов риска ХБП, разработанная научным обществом нефрологов России (2014 г.), оценены антропометрические параметры, уровень артериального давления (АД). Индекс риска развития ХБП рассчитан с учетом таких факторов как АГ, протеинурия, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, прием анальгетиков, сердечно-сосудистые заболевания у прямых родственников, СД или гипергликемия, одышка, гиподинамия, боль в груди, "вялая" струя мочи и жажда.

Индекс риска менее 0,4 оценивался как умеренный, 0,4–0,7 – средний и $>0,7$ – высокий (Нагайцева С.С. и др., 2015). Статистическая обработка проведена с использованием методов не- и параметрической статистики в программе "SPSS Statistics 20" (IBM, USA).

Результаты исследования. Изучение поведенческих факторов риска ХНИЗ показало, что только

45,8% опрошенных ($n=105$) ежедневно употребляют 400 и более граммов свежих фруктов/овощей. Занятия физическими упражнениями в среднем темпе по 30 минут в день, не менее 5 раз в неделю проводят 63,3% студентов; при этом только 12,2% ($n=28$) ежедневно делают физические упражнения, вызывающие легкую одышку и потение, и 14,8% ($n=34$) – 4–6 раз в неделю. Регулярно употребляют табак 9,2% студентов, а у 135 респондентов (58,9%) в семье имеются курильщики.

При анализе биологических факторов риска ХНИЗ установлено, что средние уровни систолического и диастолического АД укладывались в референсные интервалы нормального АД ($116,2 \pm 3,0$ и $72,9 \pm 0,6$ мм рт.ст. соответственно). Однако у 13 студентов (5,7%) имелась АГ. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $21,4 \pm 0,3$ кг/м². Избыточная масса тела (ИМТ=25–30 кг/м²) и ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) определены, соответственно, у 19 (8,29%) и 4 (1,8%) человек.

Средний индекс риска развития ХБП в анализируемой когорте составил 0,31 [0,14; 0,53]. Все обследованные имели риск развития ХБП: у 19 человек (8,3%) определен средний риск 0,43 [0,41; 0,53] и у 210 студентов – 0,29 [0,22; 0,39], – умеренный риск развития ХБП.

У лиц со средним (0,4–0,7) риском развития ХБП по сравнению со студентами с умеренным риском ($<0,4$) значительно чаще установлены такие прогностические факторы риска ХБП, как повышенное АД и АГ ($\chi^2=105,5$, $p=0,001$), протеинурия ($\chi^2=23,5$, $p=0,001$), курение ($\chi^2=19,0$, $p=0,001$), гиперхолестеринемия ($\chi^2=33,6$, $p=0,001$), ожирение ($\chi^2=7,1$, $p=0,008$), прием анальгетиков ($\chi^2=25,9$, $p=0,001$) и сердечно-сосудистые заболевания у прямых родственников ($\chi^2=11,8$, $p=0,001$). Не выявлено различий между сравниваемыми группами ($p>0,05$) по таким факторам, как СД или гипергликемия, гиподинамия, боль в груди, "вялая" струя мочи и жажда.

Выводы. Несмотря на молодой возраст, все включенные в исследование респонденты имели риск развития ХБП. При этом у каждого 12-го студента вероятность развития ХБП составляла 51,5%

(средний риск). Более высокий риск развития ХБП был ассоциирован с такими модифицируемыми факторами, как курение, АГ, гиперхолестеринемия, ожирение. Кроме того, риск развития ХБП возрастал

у лиц, имеющих наследственность по сердечно-сосудистой патологии, протеинурию и принимающих анальгетики.

Кардиоренальные взаимоотношения у больных при метаболическом синдроме и сердечной недостаточности

Г.А. Атаходжаева (atakhodzhaeva@list.ru), Н.Р. Раимкулова

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Cardiorenal relationship in patients with metabolic syndrome and heart failure

G.A. Atakhodzhaeva (atakhodzhaeva@list.ru), N.R. Raimkulova

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Представления о кардиоренальном синдроме (КРС), которые подразумевают обобщенность механизмов развития ХБП при ССЗ, объясняемую единством факторов риска, во многом обуславливают ухудшение досрочного прогноза у пациентов с метаболическим синдромом (МС). Ярким примером такого состояния демонстрируется примером атеросклероза и абдоминального ожирения (АО) и сахарного диабета 2 типа (СД). Роль почек в патогенезе и развитии ХСН является предметом оживленной дискуссии, остроту которой придает наличие длительного периода латентно протекающей почечной дисфункции.

Цель исследования. Изучить кардиоренальные взаимоотношения у больных с сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 88 больных мужского пола с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза, согласно классификации ХСН (ESC 2016) с низкой фракцией выброса HFmrEF (ФВ > 40%) в возрасте 40–60 лет. В зависимости от наличия компонентов МС выделены 3 группы больных: I группа (n=28), больные без МС; II группа (n=28) больные с различной комбинацией дислипидемии (ХСЛПВП < 1,03 ммоль/л; ХСЛПНП > 3,0 ммоль/л) с абдоминальным ожирением (АО), АГ и гипертриглицеридемией (ГТГ); III группа (n=32) больные с различной комбинацией дислипидемии (ДЛП) и сахарного диабета 2-го типа (СД₂) с АО, АГ и гипертриглицеридемией (ГТГ). Изучение функционального состояния почек включало определение уровня сывороточного креатинина, экскреции альбумина с мочой (определение микроальбуминурии (МАУ ≥ 300 мг/л) в разовой утренней моче с использованием индикаторных полосок (Биосенсор АН, Россия), скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКФ EPI, в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки.

Результаты исследования. Изучение кардиоренальных взаимоотношений у больных с промежуточной ФВ (HFmrEF) также выявили существенные корреляционные взаимосвязи между изученными параметрами. В I группе больных с ХСН HFmrEF отмечалась средняя корреляционная связь между СКФ и параметрами МС: уровнем ТГ крови ($r = -0,46$; $P < 0,01$), ИМТ ($r = -0,49$; $P < 0,01$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,46$; $P < 0,01$). Также в данной группе выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем СКФ и ФВЛЖ ($r = 0,58$; $P < 0,01$), IVRT ($r = -0,51$; $P < 0,01$), ЭЗВД ($r = 0,69$; $P < 0,001$), что подтверждает о значимости метаболического синдрома в развитии и прогрессировании КРС у больных с ХСН.

Во II группе больных с ХСН HFmrEF и МС значимая корреляционная взаимосвязь наблюдалась между уровнем СКФ и показателем систолической функции ЛЖ (ФВ) – ($r = 0,72$; $P < 0,001$), показателем диастолической функции ЛЖ (IVRT) – ($r = -0,55$; $P < 0,01$), а также между параметрами МС и уровнем СКФ: ИМТ ($r = -0,39$; $P < 0,05$) и САД ($r = -0,42$; $P < 0,01$). В III группе исследования с ХСН промежуточной ФВ и МС (+СД₂) отмечалась достоверная корреляционная взаимосвязь между СКФ и показателем систолической функции ЛЖ (ФВ) – ($r = 0,55$; $P < 0,01$) и показателем диастолической функции ЛЖ (PE/PA соотношения) – ($r = 0,49$; $P < 0,01$). Также в данной группе отмечалась существенная корреляционная взаимосвязь между уровнем СКФ и параметрами МС: ТГ ($r = -0,63$; $P < 0,001$) и уровнем глюкозы крови натощак ($r = -0,74$; $P < 0,001$).

Нарушение функционального состояния почек, выраженность и характер этой дисфункции зависят от наличия и характера представленности компонентов МС. Нами установлено, что ХСН без МС протекает с менее выраженными проявлениями дисфункции почек, в отличие от больных с МС. Поражение почек может вызывать каждый из компонентов МС. Сочетание АО, артериальной гипертензии и гипер-

триглицеридемии является независимым предиктором снижения СКФ. АГ в сочетании с нарушениями углеводного и липидного обмена является независимым фактором поражения почек (увеличения мочевой экскреции альбумина, повышение концентрации сывороточного креатинина и снижения СКФ).

Выводы. Установлено, что по мере прогрессирования МС (присоединение СА₂ к другим ком-

понентам МС) нарастают явления функциональной недостаточности почек. МС у больных с ХСН HFmrEF усугубляет нарушение функции почек, которая развивалась в качестве одного из главных патогенетических звеньев ХСН. Также по мере прогрессирования МС (присоединение СА₂ к другим компонентам МС) нарастают явления функциональной недостаточности почек.

Острый канальцевый некроз как возможный фактор прогрессирования IgA – нефрита

К.О. Ахапкина¹, Н.Ю. Ромазина¹, Г.М. Орлова¹ (vicgal@yandex.ru), Н.К. Фонарев², М.А. Алсагарова²

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

² Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Россия

Acute tubular necrosis as a possible factor in the progression of IgA nephritis

K.O. Ahapkina¹, N.Uj. Romazina¹, G.M. Orlova¹ (vicgal@yandex.ru), N.K. Fonarev², M.A. Alsagarova²

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

Актуальность. Иммуноглобулин А – нефрит (IgАН) – наиболее распространенная форма хронического гломерулонефрита. В 2018 г. группа экспертов Международной Ассоциации Нефрологов предложила специальный онлайн – калькулятор для расчета риска прогрессирования IgАН.

Цель исследования. Валидировать онлайн – калькулятор в клиническую практику иркутской нефрологической клиники, а также изучить значение острого канальцевого некроза как возможного фактора, ассоциированного с риском прогрессирования IgАН.

Материал и методы исследования. В исследование включено 31 пациент с IgАН, подтвержденным морфологическим исследованием почечного биоптата. Средний возраст больных 39,9±15,4 л. Мужчин 21 (67,7%), женщин 10 (32,3%). Средний возраст мужчин 37±13,28, средний возраст женщин 46,4±18,35, $p>0,05$. Все пациенты подвергнуты стандартному обследованию. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по уравнению СКД-ЕРІ. Для оценки морфологических нарушений применялась Оксфордская классификация Ig А нефрита, 2009. С целью определения прогноза заболевания использовался специальный on-line калькулятор, результат расчета позволял определять риск (в %) развития терминальной почечной недостаточности в течение 5 лет. Статистические расчеты выполнялись с помощью программы Statistica, версия 6.

Результаты исследования. У 9 (29%) пациентов выявлен изолированный мочевой синдром,

у 11 (35,5%) – нефротический, у 3 (9,7%) – гипертонический, у 8 (25,8%) определяется смешанный (нефротически – гипертонический) вариант клинического течения. Длительность заболевания от 1 до 174 мес., в среднем 11 (5; 35) мес. Макрогематурия зарегистрирована у 7 (22,6%) пациентов.

Морфологическое исследование выявило мезангиальную пролиферацию (М1) у 22 (70,96%), эндокапиллярную гиперклеточность (Е1) у 16 (51,61%), сегментарный фиброз – у 23 (74,19%), а тубулярную атрофию – у 5 (16,12%). Сочетание двух морфологических критериев у 6 (19,35%), трех – у 15 (48,38%), комбинация четырех морфологических признаков не обнаружена. Острый канальцевый некроз обнаружен у 12. (38,7%) пациентов, при этом лишь у одного пациента его выявление сопровождалось увеличением креатининемии.

Риск прогрессирования заболевания и достижения терминальной стадии почечной недостаточности в течение 5 лет определен следующим образом: менее 5% – у 8 (25,8%), 5-10% – у 13 (41,9%), больше 10% – у 10 (32,3%) пациентов. Проведен сравнительный анализ двух групп пациентов: с 5-летним риском прогрессирования менее 10% (группа 1, 21 пациент) и более 10% (группа 2, 10 пациентов). Показатели суточной протеинурии и почечной функции вводятся в онлайн – калькулятор расчета 5-летнего риска прогрессирования IgАН, поэтому различия этих показателей у пациентов сравниваемых групп очевидны. С этими показателями сопряжены более низкие значения альбуминемии и гемоглобина у больных с риском прогрессирования более 10%.

У пациентов группы 2 частота обнаружения ОКН оказалась существенно более высокой (7 из 10 пациентов против 5 из 21, $p=0,03$). Обнаружение ОКН при морфологическом исследовании почечной ткани можно считать дополнительно выявленным фактором, ассоциированным с увеличением риска более быстрого прогрессирования болезни: ОШ 7,46 [95%ДИ 1,38-40,2]. Следует заметить, что в большинстве случаев выявление острого канальцевого некроза не отражается на лабораторных показателях почечной функции (креатинин крови, СКФ).

Расчет отношения шансов высокого риска прогрессирования (более 10% в течение 5 лет) с учетом обнаруженных корреляций подтвердил

значение лишь гиперазотемии: ОШ 6,0 [95%ДИ 1,05-34,2] и СКФ ниже 60 мл/мин ОШ 9,9 [95%ДИ 1,74-56,3].

Заключение. Исследование позволило валидировать on-line калькулятор для определения риска прогрессирования IgA-нефрита. Дополнительным фактором, ассоциированным с высоким риском прогрессирования заболевания можно считать обнаружение острого канальцевого некроза. Наиболее значимым клиническим фактором, ассоциированным с риском прогрессирования гломерулонефрита является почечная недостаточность (СКФ ниже 60 мл/мин, гиперазотемия) в момент проведения нефробиопсии.

Сердечно-сосудистая коморбидность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек в зависимости от уровня альбуминурии

Е.В. Волошинова (voloshinovaelena@mail.ru), К.Н. Сафарова, Е.К. Немоляева

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

Effect of albuminuria as a chronic kidney disease marker on cardiovascular comorbidity in type 2 diabetes

E.V. Voloshinova (voloshinovaelena@mail.ru), K.N. Safarova, E.K. Nemolyaeva

Healthcare Ministry "Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky", Saratov, Russia

Актуальность. Сахарный диабет (СД) 2 типа следует рассматривать как заболевание, при котором коморбидные состояния являются "запрограммированными", что обусловлено свойственными СД микро- и макроваскулопатиями. Большое число коморбидных состояний оказывают отягощающее влияние на течение СД, снижают качество жизни пациентов, являются причиной полипрагмазии. Из всех коморбидных состояний наиболее значимыми для пациентов с СД 2 типа являются заболевания сердечно-сосудистой системы и почек.

Цель. Анализ сердечно-сосудистой коморбидности у больных СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП).

Материалы и методы исследования. Проведен анализ историй болезни 192 пациентов с СД 2 типа и ХБП (Областная клиническая больница, г. Саратов, 2019 г.). Характеристика пациентов и проводимая терапия приведены в таблице 1. В зависимости от градации альбуминурии пациенты разделены на 3 группы (гр.): 1 гр. – А0-А1, 2 гр. – А2, 3 гр. – А3. Рассчитаны индекс коморбидности Charlson, сердечно-сосудистый риск (ССР) по шкале QRISK3. Статистический анализ выполнен в SPSS 26.0.

Таблица 1

Основная характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Значение Me [Q1-Q3]
Средний возраст, годы	63 [57-67]
Женщины, n (%)	126 (65,6)
Длительность СД, годы	13 [9-18]
HbA1c, %	7,7 [7,0-8,6]
Достижение целевого уровня HbA1c, n (%)	65 (33,9)
Проводимая терапия, n (%):	192 (100)
ПССП	36 (18,8)
ПССП + инсулинотерапия	147 (76,6)
Инсулинотерапия	9 (4,6)

* HbA1c – гликированный гемоглобин,

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

Результаты. В таблице 2 приведена структура кардиоваскулярной и почечной патологии. Отмечена высокая частота артериальной гипертензии, целевое артериальное давление (АД) достигнуто у 121 (98,4%) больных 1 гр., 45 (91,8%) пациентов 2 гр. и 10 (83,3%) пациентов 3 гр. ($p=0,019$). Регулярный прием ингибиторов АПФ отмечали 97 (77,0%) больных 1 гр., 41 (77,4%) больной 2 гр., 10 (76,9%) пациентов 3 гр. ($p=0,998$). Сартаны применяли 12 (9,5%) больных 1 гр., 7 (13,2%) больных 2 гр., 1 (7,7%) паци-

ент 3 гр. ($p=0,721$). При сравнении частоты ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от степени альбуминурии статистически значимые различия не получены, однако доля пациентов с ХСН была выше в 3 гр.

Практически у каждого 2-го пациента каждой группы имелся хронический пиелонефрит, у каждого 3-го больного выявлялись кисты почек. Закономерно доля пациентов с диабетической и смешанной нефропатией была выше в 3 гр. ($p<0,05$ для всех). Распределение пациентов в группах по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) статистически не различалось.

Заключение. Уровень мочевого экскреции альбумина оказывает влияние на сердечно-сосудистую коморбидность у пациентов с СД 2 типа независимо от уровня СКФ. Во всех группах отмечался высокий риск летальности в соответствии с полученным значениям индекса Charlson. Значения QRISK3 свидетельствовали о высоком 10-летнем риске развития инфаркта миокарда или инсульта во всех группах, при этом наибольший ССР отмечен у больных 3 гр. Целевые значения АД достоверно реже достигаются при более выраженной альбуминурии, в то время как

контроль уровня АД равно как и значения гликемии с достижением рекомендуемых в настоящее время целевых значений продолжает оставаться доказанной мерой по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа.

Таблица 2

Структура кардиоваскулярной и почечной патологии у пациентов с СД 2 типа				
Показатель, n (%)	Группа 1 n=126	Группа 2 n=53	Группа 3 n=13	p
Артериальная гипертензия	123 (97,6)	49 (92,5)	12 (92,3)	0,190
ИБС:				
- стенокардия напряжения	23 (18,3)	16 (30,2)	3 (23,1)	0,210
- инфаркт миокарда	13 (10,3)	5 (9,4)	2 (15,4)	0,819
- атеросклеротическая болезнь сердца	44 (34,9)	18 (34,0)	7 (53,8)	0,376
- ХСН I-IV ФК	62 (49,2)	29 (54,7)	10 (76,9)	0,152
Инфаркт головного мозга	21 (16,7)	8 (15,1)	2 (15,4)	0,964
ХБП:				
- хронический пиелонефрит	61 (48,4)	29 (54,7)	6 (46,2)	0,713
- мочекаменная болезнь	23 (18,3)	10 (18,9)	0 (0)	0,234
- диабетическая нефропатия	23 (18,3)	19 (35,8)	7 (53,8)	0,003* $p_{1-2}=0,018^*$ $p_{1-3}=0,01^*$
- нефропатия смешанного генеза	14 (11,1)	13 (24,5)	6 (46,2)	0,002* $p_{1-2}=0,033^*$ $p_{1-3}=0,002^*$
- кисты почек	39 (31,0)	15 (28,3)	5 (38,5)	0,773
- изолированное снижение СКФ	16 (12,7)	-	-	-
Индекс Charlson, баллы, Ме [Q1-Q3]	8 [7-9]	8 [7-10]	9 [8-10]	0,143
QRISK3, %, Ме [Q1-Q3]	22 [16-29]	25 [17-27]	33 [28-47]	0,018* $p_{1-3}=0,014^*$ $p_{2-3}=0,045^*$

* – $p<0,05$

Особенности распространенности саркопении у пациентов с хронической болезнью почек на разных стадиях болезни

М.З. Гасанов¹ (mitkhat@mail.ru), М.Н. Коломыйцева², В.М. Негода², М.Г. Панченко², М.М. Батюшин²

¹ ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

Features of the prevalence of sarcopenia in patients with chronic kidney disease at different stages of the disease

M.Z. Gasanov¹ (mitkhat@mail.ru), M.N. Kolomyitseva², V.M. Negoda², M.G. Panchenko², M.M. Batyushin²

¹ Rostov State Medical University, Internal Medicine Department No. 1, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Internal Medicine Department No. 2, Rostov-on-Don, Russia

Актуальность. Хроническая болезнь почек (ХБП) относится к группе хронических неинфекционных заболеваний, ассоциированных с сер-

дечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Ее распространенность в общей популяции составляет около 14%, причем большая часть

приходится на 3-ю стадию болезни. Прогрессирование почечной дисфункции сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации и развитием терминальной почечной недостаточности, что требует проведения заместительной почечной терапии программным гемодиализом (ГД). Саркопения является неблагоприятным предиктором смертности у пациентов с ХБП 5А стадии, осложняя течение заболевания и ухудшая его прогноз.

Цель исследования состояла в оценке распространенности саркопении у пациентов с ХБП на разных стадиях болезни.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 80 пациентов (42,5% мужчин ($n=34$) и 57,5% женщин ($n=46$)) с ХБП 3А-5А стадиями. Средний возраст в группе исследуемых составил $58,9 \pm 13,1$ лет. Распределение по возрасту не отличалось от нормального. Анамнез ХБП составил $8,69 \pm 9,33$ лет, колеблясь от полугода до 37 лет. Длительность заместительной почечной терапии методом ГД равнялась $53,60 \pm 47,41$ мес. и была от 4 до 148 мес. Пациенты были распределены на 2 группы. В 1-ю (додиализную) группу вошли пациенты с ХБП 3А-5 ($n=40$): 3А – 13,7%, 3Б – 20%, 4 – 12,5%, 5 – 3,8%. Во 2-ю группу вошли пациенты с ХБП 5А ($n=40$).

Всем пациентам были выполнены кистевая динамометрия (КДМ), биоимпедансометрия (БИМ), тест 6-ти минутной ходьбы (6МХТ) и проба с поднятием ноги. Оценка претестовой вероятности саркопении проводилась с помощью опросника SARC-F. Верификация саркопении производилась с использованием критериев Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP). Статистическая обработка осуществлялась при помощи пакета прикладных программ "Statistica 10.0".

В числе наиболее частых причин развития ХБП среди всех пациентов были гипертоническая нефропатия (33,8%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (30%), диабетическая нефропатия (18,8%), хронический гломерулонефрит (15%), а именно IgA-нефропатия – 5 (6,25%), МПГН – 3 (3,75%), МГН – 1 (1,25%), БПГН – 2 (2,5%), а также аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (10%), ишемическая нефропатия (3,8%). 18,8% больных страдали мочекаменной болезнью, 23,8% больных – СД, подавляющее большинство больных имели АГ (87,5%). ИБС страдал 38,8% пациентов, при этом перенесенный ОИМ имели в анамнезе (10%), в качестве осложнения ХСН наблюдалась у 48,8% больных, ОНМК в анамнезе у 7,5% больных, ТЭЛА – у 1,25%.

Полученные результаты. Количество баллов по шкале SARC-F было достоверно выше во второй группе по сравнению с первой ($1,85 \pm 1,9$; $2,85 \pm 2,3$, $p < 0,05$), мышечная сила, определенная с помощью КДМ на правой и левой руках была в среднем выше в 1-й группе, чем во второй ($29,7 \pm 11$; $26,4 \pm 12,1$, $p < 0,05$ и $27,7 \pm 10,2$; $24,9 \pm 11,4$, $p < 0,05$), проба с поднятием правой и левой ног также продемонстрировала большие значения в додизализной группе ($46,4 \pm 18,6$; $43,9 \pm 16,2$, $p < 0,05$ и $45,6 \pm 18,6$; $42,8 \pm 16,2$, $p < 0,05$). Расстояние, пройденное по результатам теста 6-ти минутной ходьбы, было больше в додизализной группе ($360,2 \pm 75,6$; $224 \pm 102,7$, $p < 0,05$). Распространенность саркопении в додизализной группе составила 12,5%, а в группе пациентов, получающих ЗПТ, составила 42,5%.

Заключение. Таким образом, распространенность саркопении в группе пациентов с ХБП 5А оказалась выше, чем в группе пациентов на додизализных стадиях ХБП. Это объясняется в том числе, более высокими уровнями уремии, а также вкладом процедуры ГД в прогрессирование этого клинического состояния.

Информированность о модификации образа жизни и социальное функционирование пожилых больных с хроническим кардиоренальным синдромом

Е.В. Ефремова¹ (lena_1953@mail.ru), А.М. Шутов¹, А.С. Подусов²

¹ ФГБОУ ВО "Ульяновский государственный университет", Ульяновск, Россия

² ГУЗ "Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска", Ульяновск, Россия

Awareness of lifestyle modification and social functioning of elderly patients with chronic cardiorenal syndrome

E.V. Efremova¹ (lena_1953@mail.ru), A.M. Shutov¹, A.S. Podusov²

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

² Central City Clinical Hospital of Ulyanovsk, Ulyanovsk, Russia

Пациенты пожилого и старческого возраста в современной клинике внутренних болезней требует особого подхода как в диагностике, так и в лечении, учитывая коморбидность и наличие геронтологических феноменов, в том числе синдрома старческой астении. Проблема хронической болезни почек (ХБП) пожилых приобретает особую актуальность, усугубляя прогноз и качество жизни пациентов, в том числе с сердечно-сосудистой патологией. С позиции "пациент-ориентированной медицины" в лечении пациентов пожилого и старческого возраста, модификация образа жизни и улучшение качества жизни являются неотъемлемыми задачами для пациентов старшей возрастной группы. Однако данных, позволяющих оценить информированность и приверженность к модификации образа жизни пациентов пожилого возраста с хроническим кардиоренальным синдромом, недостаточно.

Цель. Изучение информированности и приверженности к модификации образа жизни, особенностей социального функционирования пациентов пожилого возраста с хроническим кардиоренальным синдромом.

Материалы и методы. Обследовано 72 пациента старшей возрастной группы (45 женщин и 27 мужчин, средний возраст $71,9 \pm 8,2$ лет), находящихся на лечении в ГУЗ "Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучалова". Диагностика ХСН проводилась в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН, РКО (Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), 2016 г.). ХБП диагностировали согласно критериям KDIGO (2012) и Национальным рекомендациям (2014). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли, используя уравнение СКД-ЕРІ (модификация 2011 г.). При стадии ХБП 3Б и выше также использовалась формула СКД-ЕРІCr-Cys. Так как речь идет о кардиоренальном синдроме (КРС) второго типа в группу больных с КРС включали больных с ХБП, начиная с 3а стадии – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Был оценен уровень фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1) в сыворотке крови. Социальный статус и информированность о модификации образа жизни и соблюдении врачебных рекомендаций больных определяли путем анкетирования и интервьюирования. Качество жизни оценивали, используя

"Европейский опросник оценки качества жизни" (EQ-5D) вертикальную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) и Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН (MLHFQ). Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ "Statistica 8.0". Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ (МК1812.2019.7) 2019 г.

Результаты. ХБП диагностировано у 47 (65,3%) пожилых больных с ХСН. Уровень HIF-1 составил 0,07 (ИКР 0,05; 0,08) нг/мл. Различий в значениях HIF-1 у пожилых больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП выявлено не было. Интегральный EQ-5D составил 0,362 (ИКР 0,073; 0,635), ВАШ – 45,5 (ИКР 35; 53) баллов. Согласно Миннесотскому опроснику качества жизни больных ХСН, сердечная недостаточность ограничивала возможности пациентов почти в 2 раза – 64 (ИКР 25; 83) баллов. У пожилых больных с ХБП наблюдались более низкие показатели при уходе за собой ($p=0,03$) по сравнению с пациентами с ХСН без ХБП. При анализе рекомендаций по модификации образа жизни физической активностью занимались 42 (58,3%) пациента, основной вид – ходьба. Ежедневно использовали в рационе овощи и фрукты 58 (80,5%) пациентов, 49 (68%) – ограничивали соль в рационе, 10 (7,2%) – контролировали содержание белка. Дневник пациента с ХСН вели 10 (7,2) пациентов, регулярно измеряли артериальное давление – 61 (84,7%) больной. Удовлетворительная приверженность к модификации образа жизни (выполнение более 80% рекомендаций) наблюдалась у 23 (31,9%) больных вне зависимости от наличия ХБП. О состоянии функции почек информирована только треть пожилых пациентов с ХСН (24; 33,3%). Наблюдаются у нефролога только 18 (38,3%) пациентов с хроническим КРС, из них половина наблюдается у нефролога.

Выводы. Пожилые больные с хроническим кардиоренальным синдромом характеризуются низким качеством жизни и низкой информированностью о функциональном состоянии почек. Только треть больных с хроническим КРС наблюдается у нефролога. Низкая приверженность к немедикаментозной терапии наблюдалась у 68% пожилых больных с ХСН независимо от ХБП, что требует более пристального внимания к данной категории пациентов.

Антикоагулянтная терапия при хронической болезни почек в сочетании с фибрилляцией предсердий

Р.Ш. Игамбердиева (rapo1982@yandex.ru), Ш.С. Абдуллаев

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент, Узбекистан

Anticoagulant therapy for chronic kidney disease combined with atrial fibrillation

R.Sh. Igamberdieva (rano1982@yandex.ru), Sh.S. Abdullaev

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Актуальность. Хроническая болезнь почек (ХБП) существенно меняет фармакокинетику лекарственных средств, что на практике усложняет подбор адекватной антикоагулянтной терапии (АКТ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и ХБП. В то же время у абсолютного большинства пациентов с ФП и ХБП необходима АКТ для профилактики угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений. В таких условиях соблюдение баланса между эффективностью и безопасностью АКТ является крайне важной задачей.

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения оральных антикоагулянтов при ХБП 1-3 стадии в сочетании с ФП.

Материалы и методы. В исследование было включено 93 пациента (38 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 41 до 86 лет с ХБП 1-3 стадии и ФП получающих терапию прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК), в частности, ривароксабана и антагонистами витамина К (варфарин). Продолжительность наблюдения составила 12 мес.

Результаты. Был проведен анализ 75 пациентов с ХБП различной стадии и ФП, получающих ривароксабан, контрольную группу составили 18 пациентов, принимающих варфарин. Средняя оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc в группе ПОАК составила 4,1±1,8 балла, в группе варфарина – 4,2±1,3 балла. Также отсутствовали достоверные различия между группами по средней оценке по шкале HAS-BLED (рисуку развития геморрагических осложнений): в группе ПОАК 2,3±0,94 балла, в группе варфарина 2,5±0,6 балла. Среди сопутствующей патологии

в группе ПОАК у 93,2% пациентов выявлена артериальная гипертония (АГ), у 24,5% – сахарный диабет (СД) 2-го типа; в группе варфарина 94,3% пациентов имели АГ и 16,8% – СД 2-го типа. У 23,9% пациентов в группе ПОАК зарегистрированы небольшие кровотечения. Наибольшее число геморрагических осложнений пришлось на пациентов с ХБП 3 стадии: 18,9% кровотечений, что достоверно ($p<0,05$) превышает число кровотечений у пациентов с более выраженным снижением функции почек. У 33,3% пациентов с СД зарегистрированы геморрагические осложнения, что достоверно ($p<0,05$) больше, чем в группе пациентов без СД, – 21,4%. Больше число геморрагических осложнений, вероятнее всего, обусловлено более выраженным прогрессированием снижения функции почек по сравнению с пациентами без СД: у 71,4% пациентов с СД отмечено снижение СКФ в среднем на 16,6 мл/мин/1,73 м² в течение 12 мес., что достоверно больше ($p<0,05$), чем у пациентов без СД (среднем на 5,7 мл/мин/1,73 м²).

Заключение. У пациентов с ХБП 1-3 стадии, имеющих ФП неклапанной этиологии, применение ПОАК наиболее эффективно и безопасно предотвращает тромбоэмболические осложнения. В то же время прогрессирование ХБП на фоне СД при приеме антикоагулянтов происходит быстрее, чем в его отсутствие, вне зависимости от конкретного антикоагулянта. У пациентов с ФП, СД и ХБП чаще возникают геморрагические осложнения, что обуславливает необходимость более частого наблюдения и контроля за функциональным состоянием почек.

Терапия российским биоаналогом оригинального препарата экулизумаб пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом при различных патологиях

Ю.В. Лаврищева^{1,2} (lavrischeva@gmail.com), А.А. Яковенко³

¹ ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова", Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Therapy with russian biosimilar of eculizumab in the treatment of an adult patient with atypical hemolytic uremic syndrome

I.V. Lavrisheva^{1,2} (lavrischeva@gmail.com), A.A. Jakovenko³

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Атипичный гемолизико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА) с генерализованным тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла. Длительное время плазмотерапия рассматривалась в качестве терапии первой линии аГУС. В начале 2000-х годов был достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии аГУС и его лечении, что привело к появлению инновационных терапевтических направлений. Высокую эффективность продемонстрировал оригинальный препарат экулизумаб у пациентов с аГУС в виде достижения гематологической ремиссии, улучшения, а в ряде случаев и восстановления функции почек. В 2019 году в РФ зарегистрирован первый биоаналог экулизумаба.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности использования первого российского биоаналога экулизумаба в лечении аГУС у взрослых пациентов с различными патологиями. **МЕТОДЫ.** В ходе клинического наблюдения взрослых пациентов с аГУС проведена оценка результатов диагностики заболевания, а также эффективности патогенетического лечения российским биоаналогом оригинального препарата экулизумаба.

Результаты. *Пациент 1*, мужчина 46 лет, в анамнезе с 2012 года выявлена артериальная гипертензия с максимальными цифрами АД 230/130 мм рт.ст. С 2016 впервые выявлена азотемия (уровень креатинина крови 140 мкмоль/л). В 2018 году перенес острое нарушение мозгового кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне. При поступлении в стационар в анализе крови: креатинин 260 мкмоль/л, АДГ 130 Ед/л, система комплемента: С3 1,32 г/л, С4 0,37 г/л, гемоглобин 144 г/л, тромбоциты 302×10^9 /л; в общем анализе мочи: суточная потеря белка (СПБ) 2,6 г/сутки, эритроциты 0-1 в п.зр. С учетом поражения почек выполнена пункционная нефробиопсия по результатам которой представлена гистологическая картина характерная для хронической тромботической микроангиопатии крайней степени тяжести артериоло-артериосклероза с тотальной и субтотальной обтурацией просвета сосудов; обширный вторичный "перихилярный" сегментарный гломерулосклероз (27%); полный гломерулосклероз (55%). По данным проведенного исследования вторичный генез ТМА исключен, исключены STEC-ГУС и ТТП, системные заболевания (системная красная волчанка, АФС, склеродермия),

злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция, сепсис, злокачественная артериальная гипертензия, осложнения лекарственной терапии, ДВС-синдром. Также определялся ADAMTS-13 в плазме крови, активность составила 64% (норма 93-113%) от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, диагноз тромбоцитопенической пурпуры отвергнут. *Пациентка 2*, 1993 года рождения, из анамнеза известно, что накануне госпитализации появились абдоминальные боли, многократный жидкий стул, субфебрилитет, симметричные отеки нижних конечностей, анурия. В тяжелом состоянии госпитализирована в отделение реанимации, при поступлении в лабораторных анализах: АСТ – 87 Ед/л, АЛТ – 171 Ед/л, креатинин сыворотки крови – 576 мкмоль/л, АДГ – 1385 Ед/л, в общем анализе мочи: микрогематурия, протеинурия до 1 г/л, в клиническом анализе крови: гемоглобин – 74 г/л, тромбоциты – 23×10^9 /л, единичные шизоциты, прямая проба Кумбса отрицательная, прокальцитонин более 0,61 нг/мл, ПЦР диагностика острой кишечной инфекции – отрицательная. С учетом уровня азотемии начата заместительная почечная терапия острым гемодиализом. На основании клинико-лабораторной картины заподозрена ТМА. На основании полученных клинико-лабораторных данных верифицирован аГУС. *Пациентка 3*, 1987 года рождения, с диагнозом направления: Тяжелая преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Дородовое кровотечение. ТМА? HELLP-синдром? аГУС? ТТП? КАФС? Rh – изоиммунизация с титром антител 1:1024. При поступлении отмечала повышение цифр АД до 180/100 мм рт.ст., эпизоды тошноты, анурию, в лабораторных анализах: АСТ – 65 Ед/л, АЛТ – 14 Ед/л, креатинин сыворотки крови – 266 мкмоль/л, АДГ – 966 Ед/л, СРБ – 41 мг/л, в общем анализе мочи: микрогематурия, протеинурия до 1,6 г/л, в клиническом анализе крови: гемоглобин – 79 г/л, тромбоциты – 77×10^9 /л, единичные шизоциты, СПБ 3,2 г/24 часа. На основании клинико-лабораторной картины диагностирован аГУС. Все пациенты с учетом диагностированного аГУС получили патогенетическую терапию в варианте российского биоаналога оригинального препарата экулизумаб с выраженной положительной динамикой в виде улучшения или полного восстановления функции почек. На фоне данной терапии нежелательных явлений не наблюдалось.

Заключение. Полученные данные демонстрируют высокую эффективность и безопасность биоаналога экулизумаба в лечении взрослых пациентов с аГУС, имеющих различный генез заболевания.

Дефект нуклеопорина 93 как фактор быстрого прогрессирования хронической болезни почек

А.М. Милованова (Milovanova.am@nczd.ru), П.В. Ананьин, А.А. Пушков, А.Н. Цыгин

ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава РФ, Москва, Россия

Nucleoporin 93 defect as a factor of rapid progression of chronic kidney disease

A.M. Milovanova (Milovanova.am@nczd.ru), P.V. Ananin, A.A. Pushkov, A.N. Tsygin

Federal state autonomous institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Russian Federation Ministry of Health, Moscow, Russia

Актуальность. Генетические предикторы развития стероид-резистентного нефротического синдрома являются одним из наиболее актуальных направлений научного поиска нефрологов всего мира. Принято считать, что гены, патология в которых приводит к наиболее тяжелому течению нефротического синдрома, хорошо изучены (к примеру, гены, кодирующие нефрин и подоцин). Однако по последним данным патогенные замены в гене нуклеопорина 93 могут вызывать более быструю прогрессию до терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП).

Патология в гене *NUP93* является крайне редкой и, по неопубликованным данным международного регистра подоцитопатий PodoNet, верифицирована как причинная мутация лишь у 16 пациентов в мире.

Цель. Исследовать российскую когорту педиатрических пациентов с дефектом нуклеопорина 93.

Материалы и методы. На базе ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава РФ проводится про- и ретроспективное исследование, посвященное генетике нефротического синдрома. За время проведения молекулярно-генетического тестирования (2014–2020 годы) выявлено 4 пациента с компаунд-гетерозиготными заменами в гене *NUP93*, что является относительно большой выборкой для моноцентрового наблюдения.

Результаты. Среди детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование, лишь у 4 из 196 пациентов найдены причинные патогенные замены в гене нуклеопорина 93, что составляет 2,06%. Доля *NUP93* среди причинных патогенных вариантов составила 4,04%.

Отмечено, что трое детей в описанной группе – мальчики. Все пациенты от неродственных браков, наследственный анамнез по заболеваниям почек отягощен лишь у одного ребенка – у матери при прицельном обследовании выявлена протеинурия до 1 г/л. Период гестации всех пациентов протекал с угрозой прерывания.

Исторически родственники троих пациентов проживали на Юго-Западе России (Липецкая, Белгородская области, Краснодарский край).

Средний возраст манифеста составил 39,5 мес. (24–78 мес.), причем у мальчиков дебют отмечен значительно раньше (24–29 мес.) У половины детей в дебюте выявлена протеинурия субнефротического уровня с тенденцией к нарастанию, у второй половины – картина полного нефротического синдрома. У всех детей отмечена артериальная гипертензия, микрогематурия обнаружена лишь у одного обследованного.

Среди экстраренальных проявлений преобладают нарушения зрения (у двоих пациентов – миопия, астигматизм, частичная атрофия зрительного нерва), врожденные пороки сердца (у двоих детей – дефект межпредсердной перегородки, недостаточность митрального клапана). Все мальчики имели физическое развитие выше среднего, а девочка – низкое.

По результатам нефробиопсии в 50% случаев выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз, в 50% – болезнь минимальных изменений.

Интересно, что некоторые замены встретились дважды: *c.1772G>T*, *p.G591V* (описана Braun в 2016 году) и глубоко расположенная интронная замена *c.2137-18G>A* (описана Rossanti в 2019 году на примере одного из наших детей), что может свидетельствовать о специфичности данных замен для населения, проживающего на Юго-Западе России.

Терапия стероидами была неэффективна у всей группы, у одного ребенка достигнута стойкая длительная ремиссия на фоне приема ингибитора кальцинейрина циклоспорина А, однако большинство (трое пациентов) оказались мультирезистентны.

За время наблюдения трое детей достигли терминальной стадии ХБП, средний возраст достижения тХБП составил 91,67 мес. (45–130 мес.) – через 18–03 мес. от дебюта, что выше, чем в исследовании Bezdička1 (2018), где срок прогрессирования составил 5–14 мес.

Заключение. Таким образом, скорость прогрессирования до терминальной ХБП у пациентов с патогенным вариантом в гене *NUP93*

является одной из лидирующих среди подоцитопатий. Таргентное исследование патогенных вариантов в этом гене у пациентов со стероид-резистентным нефротическим синдромом, со-

провождающимся стремительным снижением функции почек по клубочковой фильтрации, позволит оценивать прогноз на более ранних стадиях заболевания.

Особенности оксалатного обмена у детей с аллергическими заболеваниями дыхательных путей

А.Н. Обухова (obukhovaanna@mail.ru), Е.В. Туш

ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Features of oxalate metabolism in children with allergic respiratory diseases

A.N. Obukhova (obukhovaanna@mail.ru), E.V. Tush

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

Актуальность проблемы. Одной из актуальных проблем современной нефрологии детского возраста являются обменные нефропатии, имеющие маломанифестный дебют и, зачастую, слабо выраженную неспецифичную клиническую картину. Наиболее часто встречается оксалатно-кальцевая нефропатия, распространенность которой, согласно клиническим рекомендациям по детской урологии Европейской ассоциации урологов, составляет 32 на 1000 детского населения. В связи с этим важным является вопрос о своевременном выявлении данного состояния. Кроме того, большой интерес вызывает изучение коморбидного течения оксалатно-кальцевой нефропатии с другой часто встречающейся в педиатрической практике проблемой – аллергическими заболеваниями дыхательных путей (АЗДП) для оптимизации тактики ведения пациентов.

Цель работы. Оценить суточную мочевую экскрецию оксалатов у детей с аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

Материалы и методы исследования. Обследовано 100 детей, из них 78 девочек и 22 мальчика в возрасте от 2 до 9 лет, находящихся на госпитализации в ГБУЗ НО "ДГКБ №1" г. Н. Новгорода с симптомами кристаллурии. Основными критериями включения пациентов в исследование были наличие мочевого синдрома с оксалатной кристаллурией и очаговое повышение эхогенности почечной паренхимы по данным ультразвукового исследования почек.

Включенные в исследование дети были разделены на две группы: основную ($n=42$) и группу сравнения ($n=58$). Основную группу составили пациенты с установленными диагнозами АЗДП (бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический риносинусит). Пациенты группы сравнения не имели АЗДП.

Дети основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту и не имели значимой раз-

ницы по антропометрическим показателям, включая рост ($p=0,26$), массу тела ($p=0,17$) и индекс массы тела ($p=0,18$).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statgraphics Centurion v.16.1.17. Для количественных признаков проводился тест Шапиро–Уилка. Критериям нормальности основные показатели не соответствовали, поэтому для анализа использовались непараметрические критерии. Данные представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$, $Q3$ – нижний и верхний квартили. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Полученные результаты. В структуре диагнозов АЗДП у пациентов основной группы доминировала бронхиальная астма или угроза ее формирования (повторные эпизоды бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с отягощенным аллергологическим анамнезом) – 32 (76,2%). Аллергический ринит был выявлен у 10 (23,8%) детей.

При анализе уровня оксалурии у пациентов сравниваемых групп было установлено, что суточная экскреция оксалатов у пациентов с АЗДП была существенно выше по сравнению с пациентами группы сравнения: 26,5 [22,1; 32,6] мг/сутки и 23,3 [20,1; 27,6] мг/сутки соответственно. Различия статистически достоверны ($p=0,017$). Кроме того, получена достоверная разница в суточной экскреции кальция среди пациентов сравниваемых групп ($p=0,09$): основная группа – 1,1 [0,51; 1,61] ммоль/сутки, группа сравнения – 0,7 [0,4; 1,4] ммоль/сутки. Известно, что в кристаллообразовании важную роль играет pH мочи. Для выпадения кристаллов оксалатов характерно значение pH в диапазоне 6,0–6,5. В основной группе пациентов уровень pH составил 7,0 [6,0; 7,0], в группе сравнения – 7,0 [6,0; 7,0], т.е. статистически значимых различий в pH мочи установлено не было ($p=0,701$). Достоверной разницы в уровне диуреза между паци-

ентами сравниваемых групп также не было получено ($p=0,89$). Диурез у детей основной группы составил 1331,6 [913,7; 1510,0] мл/м², в группе сравнения – 1280,1 [1000,5; 1486,6] мл/м².

Заключение. В результате проведенного исследования получено значимое повышение суточной экскреции с мочой оксалатов и кальция у детей

с АЗДП по сравнению с детьми, не имеющими АЗДП. В связи с этим видится необходимым внедрение в схему обследования детей с АЗДП биохимического анализа мочи, с целью своевременной диагностики обменных нарушений и предотвращения прогрессирования оксалатно-кальцевой нефропатии и развития оксалатного уролитиаза.

Гипогаммаглобулинемия у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом на терапии ритуксимабом

В.А. Обухова (obuhova.v@mail.ru), З.Р. Баширова, Л.С. Приходина, М.Е. Аксенова, В.В. Длин, Т.А. Никишина, Т.В. Лепаева, О.Р. Пирозиева, С.В. Папиз, Н.М. Зайкова, Н.Е. Конькова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия

Hypogammaglobulinemia in children with steroid-dependent nephrotic syndrome on rituximab therapy

V.A. Obukhova (obuhova.v@mail.ru), Z.R. Bashirova, L.S. Prikhodina, M.E. Aksenova, V.V. Dlin, T.A. Nikishina, T.V. Lepaeva, O.R. Piruzieva, S.V. Papij, N.M. Zaikova, N.E. Konkova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. При отсутствии эффекта от стандартной иммуносупрессивной терапии (блокаторы кальциневрина, микофеноловая кислота, циклофосфамид или хлорамбуцил) у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом (СЗНС) используется Ритуксимаб. Одним из побочных эффектов терапии является гипогаммаглобулинемия.

Цель работы. Изучить уровень гипогаммаглобулинемии у детей со СЗНС на терапии Ритуксимабом.

Материалы и методы. В настоящее время терапию Ритуксимабом в отделении нефрологии нашей клиники получили 11 детей ($\Delta=4$, $m=7$) со СЗНС. Медиана возраста на момент старта терапии Ритуксимабом составила 10,7 (7,00-12,5) и 13,7 (11,0-15,2) лет соответственно ($p=0,06$). Длительность заболевания была в 2 раза больше у мальчиков 9,33 (7,83-9,91) лет и 4,87 (3,83-6,66) соответственно ($p=0,06$). Препарат вводился однократно в дозе 375 мг/м² каждые 6 месяцев. Низкую дозу ритуксимаба (375 мг/м²) получили 11 детей, среднюю (750 мг/м²) – 10 и высокую (1125 мг/м²) – 9 детей. Для мониторинга гипогаммаглобулинемии исследовался уровень IgG крови у всех детей до старта терапии Ритуксимабом и перед каждым введением препарата.

Результаты. При мониторинге получено, что медиана уровня IgG крови у детей при использовании средних (750 мг/м²) и высоких доз (1125-1500 мг/м²) ритуксимаба ниже (4,51 и 5,63, соответственно) по сравнению с исходным уровнем ($p=0,028$ и $p=0,075$, соответственно). Выявлено, что при терапии Ритуксимабом у детей со СЗНС частота гипогаммаглобулинемии при использовании средних (750 мг/м²) и высоких доз (1125-1500 мг/м²) выше (0,67 и 0,71 соответственно, $p>0,05$), чем у детей при использовании низких доз (375 мг/м²) – 0,3. Также установлено, что у детей младше 10 лет (2/11) частота гипогаммаглобулинемии выше по сравнению с детьми, начавших терапию в возрасте старше 10 лет, при использовании высоких доз Ритуксимаба (1,0 и 0,67 соответственно, $p>0,05$). При дефиците IgG 50 и более % проводилась заместительная терапия человеческим иммуноглобулином.

Заключение. Гипогаммаглобулинемия чаще развивается при использовании средних и высоких доз ритуксимаба, и преобладает у детей младше 10 лет, что необходимо учитывать при старте терапии и лекарственном мониторинге.

Оценка риска развития ОПП в раннем послеоперационном периоде после паратиреоидэктомии по поводу ПГПТ

Е.В. Паршина¹ (pannn@yandex.ru), А.Б. Зулкарнаев²

¹ Клиника ВМТ им. Н.И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

² ГБУЗ МО "МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского", Москва, Россия

Risk assesement of acute kidney injury after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism

E.V. Parshina¹ (pannn@yandex.ru), A.B. Zulkarnaeve²

¹ Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia

² M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Актуальность. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является распространенным эндокринным заболеванием, наиболее эффективным методом которого является паратиреоидэктомия (ПТЭ). ПТЭ является малоинвазивным хирургическим вмешательством и сопровождается низкой частотой осложнений. Вместе с тем субъективный опыт нашего центра свидетельствует о довольно высокой частоте развития острого почечного повреждения (ОПП) в раннем послеоперационном периоде после выполнения ПТЭ.

Цель. оценить распространенность острого почечного повреждения (ОПП) среди пациентов, оперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), проанализировать возможные факторы риска развития послеоперационного ОПП.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включено 290 пациентов, которым была выполнена успешная селективная паратиреоидэктомия (ПТЭ) по поводу ПГПТ. Мы не включали в анализ пациентов, которым ПТЭ проводилась повторно. Диагноз ОПП устанавливался в соответствии с рекомендациями KDIGO-2012.

Результаты. Частота развития ОПП в нашем исследовании составила 36,6%, у большинства пациентов (93,4%) имела место 1 стадия заболевания.

В однофакторном анализе значимыми факторами риска были: предоперационный уровень ПТГ ($p=0,0004$) и общего кальция ($p=0,0158$) крови, размер аденомы околощитовидной железы ($p=0,0184$), протеинурия ($RR=1,9$ [95%ДИ 1,19; 3,54], $p=0,0061$), возраст старше 60 лет ($RR=1,32$ [95%ДИ 1,03; 1,72], $p=0,0265$), артериальная гипертензия ($p=0,019$) и анемия ($p=0,0313$).

В многофакторном анализе значимыми факторами оставались: возраст (ОШ 1,05 [95%ДИ 1,02; 1,08], $p=0,002$), ИМТ (ОШ 1,07 [95%ДИ 1,02; 1,13], $p=0,005$), анемия (ОШ 3,38 [95%ДИ 1,38; 8,2], $p=0,008$), предоперационный уровень ПТГ крови (ОШ 1,03 [95%ДИ 1,01; 1,05], $p=0,002$), протеинурия (ОШ 3,45 [95%ДИ 1,34; 8,93], $p=0,011$), факт приема препаратов ИАПФ/БРА (ОШ 2,84 [95%ДИ

1,58; 5,12], $p=0,001$), но не предоперационная рСКФ, (ОШ 1,01 [95%ДИ 0,995; 1,03], $p=0,195$), факт наличия в анамнезе ХБП (ОШ 1,41 [95%ДИ 0,62; 3,18], $p=0,414$), артериальной гипертензии (ОШ 1,29 [95%ДИ 0,62; 2,69], $p=0,492$), сахарного диабета (ОШ 0,96 [95%ДИ 0,42; 2,2], $p=0,959$).

С учетом наиболее значимых факторов риска было получено две регрессионные модели для пациентов с сохранной (рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) и сниженной (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) функцией почек (табл. 1 и 2), которые являлись статистически значимыми: $\chi^2=25,39$, $df=5$, $p<0,001$, $R_N^2=0,341$ и $\chi^2=19,355$, $df=3$, $p<0,001$, $R_N^2=0,428$ соответственно.

Обе модели обладали приемлемой информативностью: площадь под ROC-кривой предсказанных значений для первой модели (с сохранной почеч-

Таблица 1

Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи предоперационных факторов с риском развития ОПП у пациентов с сохранной функцией почек (рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²)

Фактор	ОШ ($exp\beta$)	95%ДИ ОШ	p-value
Протеинурия, есть/нет	4,074	0,43-38,5	0,22
Артериальная гипертензия, есть/нет	4,47	1,39-14,35	0,012
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	1,068	1,023-1,116	0,003
ПТГ, пмоль/л	1,074	0,998-1,157	0,58
Са общий, ммоль/л	15,78	0,869-286,6	0,062
Константа	$1,75 \times 10^{-7}$		0,001

Таблица 2

Многофакторный анализ (логистическая регрессия) связи предоперационных факторов с риском развития ОПП у пациентов со сниженной функцией почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)

Фактор	ОШ ($exp\beta$)	95%ДИ ОШ	p-value
ИМТ, кг/м ²	1,156	0,989; 1,352	0,068
Приём ИАПФ/БРА, есть/нет	3,976	0,822; 19,23	0,086
ПТГ, пмоль/л	1,047	1,014; 1,082	0,005
Константа	0,001		0,008

ной функцией) составила 0,792 [95%ДИ 0,691; 0,894], $p < 0,001$, для второй модели (со сниженной почечной функцией) – 0,84 [95%ДИ 0,73; 0,951], $p < 0,001$. Оптимальным пороговым значением предсказанной вероятности ОПП для первой модели является $>0,57$, что соответствовало индексу Юдена 0,525, для второй модели: $>0,439$ и 0,589 соответственно.

Выводы. Была выявлена высокая частота развития послеоперационного ОПП после ПТЭ по поводу ПГПТ. Наиболее значимыми независи-

мыми факторами риска ухудшения почечной функции являются предоперационный уровень ПТГ, протеинурия, прием иАПФ/БРА, возраст пациентов, ИМТ. Риск развития ОПП в послеоперационном периоде после ПТЭ может быть оценен при помощи предложенного метода с приемлемой точностью. При планировании ПТЭ следует учитывать выявленные предикторы развития ОПП, особое внимание должно быть уделено модифицируемым факторам риска.

Анализ стоимости стационарного лечения пациентов нефрологического профиля

М.О. Пятченков¹ (pyatchenkovMD@yandex.ru), М.В. Захаров¹, А.В. Язенок², А.В. Соколов², Е.В. Щербаков¹

¹ Кафедра нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова", Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

Cost analysis of hospital treatment in patients with kidney diseases

М.О. Pyatchenkov¹ (pyatchenkovMD@yandex.ru), М.В. Zakharov¹, А.В. Yazenok², А.В. Sokolov², Е.В. Sherbakov¹

¹ Department of nephrology and blood purification Military Medical Academy S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Regional medical and analytical center, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Данные официальной статистики ежегодно регистрируют глобальное увеличение заболеваемости патологией почек. Социальная значимость этого явления обусловлена широкой распространенностью у лиц трудоспособного возраста, хроническим, нередко инвалидизирующим характером течения, трудностями ранней диагностики и профилактики нефропатий. Основное место в структуре расходов на лечение заболеваний почек занимают траты, связанные с госпитализацией. Таким образом, анализ экономического ущерба, принесенного отдельными заболеваниями и их последствиями, на этапе оказания стационарной специализированной медицинской помощи является приоритетной задачей в условиях реформирования системы здравоохранения.

Цель работы. Провести анализ материальных затрат на стационарное лечение пациентов с патологией почек в системе обязательного медицинского страхования (ОМС).

Материалы и методы. Анализ затрат на лечение производили на основании данных об оплаченных счетах за стационарное лечение пациентов в системе ОМС, предоставленных лечебными учреждениями города в 2019 году в региональный медицинский информационно-аналитический центр. Расчеты не учитывали стоимости сопутствующих услуг (лечение в реанимации, оперативные пособия, проведение диализа и др.).

Результаты. В 2019 году было зарегистрировано 7929 оплаченных в системе ОМС случаев госпитализации, отнесенных по коду медико-экономического стандарта к группе заболеваний почек. Общее количество койко-дней всех услуг к оплате составило 87876.

На лечение этих больных было потрачено 141 984 744 рублей. Из них на 5955 случаев круглосуточной госпитализации пришлось 129 300 311,2 руб. (91,1%), на 833 случая лечения в дневном стационаре – 11 610 588,5 руб. (8,2%), на 189 случаев досуточной госпитализации – 202 494,7 руб. (0,1%), на 952 случая оказания помощи в приемном отделении стационара – 871 349,6 руб. (0,6%). Таким образом, на лечение одного нефрологического больного в стационаре в среднем требуется 27 712,9 руб., в дневном стационаре – 13 938,3 руб.

Дополнительно была проанализирована стоимость лечения больных по отдельным наиболее важным группам нефропатий. Хронический пиелонефрит являлся самой частой и менее затратной причиной обращения за стационарной помощью. На лечение 3489 таких больных в 2019 году было потрачено 31 438 554, 1 руб. При этом только 65% из них требовали терапии на стационарной койке, со средним койко-днем 8,8. Лечение одного такого больного учреждению обходилось в 12 423 руб. На лечение 2496 больных с хронической почечной недостаточностью потребовалось 60 084 654,8 руб.

Из них на терапию одного больного в стационаре в среднем затрачивалось 25 914 руб. при средней продолжительности пребывания на койке 15,7 дней.

Наиболее затратными патологиями при перерасчете на одного больного закономерно оказались острая почечная недостаточность и нефротический синдром. Суммарные годовые расходы на лечение 431 пациента с нефротическим синдромом составили 14 336 094,7 руб., а на 485 больных с острым почечным повреждением – 17 330 272,8 руб. Большая часть из них (78% и 97%) требовала круглосуточного наблюдения в стационаре, со средней стоимостью одной госпитализации 36 756,5 и 36 746,8 руб. соответственно.

Еще раз отметим, что данные показатели не учитывают стоимость дорогостоящего лечения в реанимации, экстракорпоральной терапии, оперативного

пособия и других услуг, в которых нередко нуждается эта категория больных. Кроме того, расчеты были произведены на основании данных об оплате, перечисленных лечебному учреждению страховыми медицинскими организациями или территориальным фондом ОМС, что далеко не всегда покрывает реальные расходы на лечение больного. Таким образом, фактические затраты могут быть значительно выше.

Заключение. Произведенные расчеты показали, что стационарное лечение пациентов с патологией почек является одной из наиболее затратных частей расходов системы здравоохранения. Данный факт диктует необходимость разработки специальных программ по ранней диагностике, лечению и диспансерному наблюдению этой категории пациентов, а также их адекватное финансирование.

Структура госпитальной нефрологической заболеваемости в Санкт-Петербурге в 2019 году

М.О. Пятченков¹ (pyatchenkovMD@yandex.ru), М.В. Захаров¹, А.В. Язенок², А.В. Соколов², Е.В. Щербаков¹

¹ *Кафедра нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова", Санкт-Петербург, Россия*

² *СПб ГБУЗ Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия*

The structure of hospitalized kidney disease morbidity in Saint-Petersburg in 2019

М.О. Pyatchenkov¹ (pyatchenkovMD@yandex.ru), M.V. Zakharov¹, A.V. Yazenok², A.V. Sokolov², E.V. Sherbakov¹

¹ *Department of nephrology and blood purification Military Medical Academy S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia*

² *Regional medical and analytical Center, Saint Petersburg, Russia*

Актуальность проблемы. В настоящее время около 850 миллионов человек во всем мире страдают различными заболеваниями почек. Из всех хронических неинфекционных заболеваний хроническая болезнь почек (ХБП) на протяжении последних лет демонстрирует один из самых высоких темпов роста. В 2016 году ХБП была 16-й ведущей причиной сокращения продолжительности жизни вследствие преждевременной смертности, и, если текущие тенденции сохранятся, то к 2040 году она переместится уже на 5-е место.

Изучение состояния здоровья населения является одним из важнейших научно-практических направлений современной медицины и организации здравоохранения. Заболеваемость – один из наиболее информативных медико-статистических показателей, позволяющих оценить частоту распространенности отдельных патологий среди различных социальных групп населения. Кроме того, данные о заболеваемости могут быть использованы для расчета потребности в различных видах медицинской помощи, определении необходимого количества

профильных учреждений здравоохранения, квалифицированного медицинского персонала и финансовых средств.

Цель работы. Изучить госпитализированную нозологическую структуру нефропатий взрослого населения Санкт-Петербурга на основании данных официальной государственной статистической отчетности, предоставленной в 2019 году медицинскими организациями, работающими в системе обязательного медицинского страхования.

Материалы и методы. Исходные данные для анализа были получены в городском Медицинском информационно-аналитическом центре. Из сводного годового реестра количества обращений к оплате за 2019 год были отобраны все случаи госпитализации, отнесенные к патологии почек.

Результаты. Согласно данным проведенного анализа больные нефрологического профиля в 2019 году проходили лечение в 36 стационарах города. Всего за отчетный период зарегистрировано 7929 случаев обращения за профильной медицинской помощью, 5955 (75,1%) из которых являлись

Таблица 1

Группы заболеваний	Код медико-экономического стандарта	Количество случаев госпитализаций, %
Острый гломерулонефрит	341010, 341020, 341030, 341220	93 (1,2%)
Хронический гломерулонефрит	341040, 341050	694 (8,6%)
Острая почечная недостаточность	341060, 341070, 351340, 351350	485 (6,1%)
Нефротический синдром	341080, 341090, 341100	431 (5,5%)
Хронический пиелонефрит	341110, 341120, 341130	3489 (44%)
Образования почек	341230, 341236	130 (1,6%)
Хроническая почечная недостаточность	341190, 341200, 341210, 351310, 351320, 351330	2496 (31,5%)
Другие болезни почек (амилоидоз, подагра, поликистоз и др.)	341140, 341150, 341160, 341170, 341180	111 (1,5%)
		7929 (100%)

случаями круглосуточной госпитализации, 189 (2,4%) – досуточной госпитализации, 833 (10,5%) – случаями лечения в дневном стационаре стационара, 952 (12%) – случаями оказания помощи в приемном отделении стационара. Для стационара средний койко-день составил 12,7, для дневного стационара – 13,4. Наиболее частой среди нефрологической патологии причиной обращения в стационар, 3489 случаев (44%), являлись осложненные и неосложненные формы хронического пиелонефрита. ХБП, в том числе требующая использования методов заместительной терапии функции почек, послужила поводом для 2496 госпитализаций, что составило 31,5% от общего числа обращений. Распределение остальных случаев обращения в стационары по основным группам заболеваний представлено в таблице 1.

Заключение. Отчет, на основании которого получены представленные данные, учитывает только случаи госпитализации в рамках системы обязатель-

ного медицинского страхования, когда заболевания почек рассматривались лечащими врачами как основная патология. Хронический пиелонефрит (44%) и хроническая болезнь почек (31,5%) являются ведущими причинами обращения за стационарной специализированной медицинской помощью. Вероятнее всего, многие случаи других нефропатий, особенно острых, не были учтены в исходном реестре, так как являлись осложнением основного заболевания или сопутствующей патологией. Даже несмотря на это можно сделать вывод о широкой распространенности патологии почек среди взрослого населения, требующей стационарного лечения. Значительному количеству таких пациентов помощь оказывается в непрофильных отделениях. В условиях реформирования системы здравоохранения данный факт должен отразиться на создании необходимого количества специализированных нефрологических коек и квалифицированного медицинского персонала.

Анализ структуры врожденных пороков мочевого выделительной системы у детей по данным УЗИ-скрининга

Е.В. Сафина (evsafina84@mail.ru), В.Л. Зеленцова, О.И. Мышинская

ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург, Россия

Analysis of the structure of congenital malformations of the urinary system in children according to ultrasound screening data

Elena Safina (evsafina84@mail.ru), Vera Zelentsova, Olga Myshinskaya

"Ural state medical University" Ministry of health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

Актуальность. Проблема врожденных пороков развития (ВПР) у детей сохраняют свою актуальность в связи с регистрируемым ростом данной патологии в последние годы, а также существенным ее вкладом в структуру детской заболеваемости и инвалидности. При этом пороки органов мочевого выделительной системы (ОМВС) составляют более трети

от всех ВПР, и часто служат причиной формирования хронической нефроурологической патологии уже с раннего возраста. По данным мировой статистики ВПР ОМВС являются причиной хронической болезни почек в 40-50% случаев.

Цель исследования. Изучить частоту и структуру врожденных пороков и аномалий развития ор-

Таблица 1

Характер выявленной патологии ОМВС при неонатальном скрининге

Признак	n= 662, абс. (%)			
	Всего	С двух сторон	Слева	Справа
Аномалии ЧЛС* и пиелoureтрального сегмента				
Гидронефроз	21 (3,2%)	2(0,3%)	11(1,7%)	8(1,2%)
Каликоэктазия	198 (29,9%)	59 (8,9%)	94 (14,2%)	45 (6,8%)
Каликопиелoэктазии	171 (25,8%)	47(7,1%)	84 (12,7%)	40 (6,1%)
Пиелoэктазия	308 (46,5%)	84 (12,7%)	153(23,1%)	71 (10,7%)
Аномалии количества почек				
Агенезия	1 (0,2%)	–	–	1 (0,2%)
Удвоение почек	13 (2%)	–	7 (1,1%)	6 (0,9%)
Аномалии размеров почек				
Гипоплазия	4 (0,6%)	–	1 (0,2%)	3(0,6%)
Аномалии взаимоотношения почек				
Подковообразная почка	2 (0,3%)	–	–	–
Аномалии расположения почек				
Дистопия тазовая	2 (0,3%)	–	–	2 (0,3%)
Дистопия подвздошная	1(0,15%)	–	1 (0,15%)	–
Ротация	15 (2,3%)	–	4 (0,6%)	11 (1,7%)
Кистозные аномалии почек				
Мультикистоз	3 (0,5%)	–	2 (0,3%)	1 (0,2%)
Киста простая	4 (0,6%)	–	2 (0,3%)	2 (0,3%)
Прочее				
Микролиты	28 (4,2%)	20 (3%)	–	8 (1,2%)

* ЧЛС – чашечно-лоханочная система почек

ганов мочевого выделительной системы у детей по данным ультразвукового неонатального скрининга.

Материалы и методы. Для реализации цели исследования методом сплошной выборки были отобраны 2502 амбулаторные карты (форма 112/у) для анализа протоколов неонатального УЗ-скрининга, который проводился на базе поликлиник МАУ ДГБ № 8 г. Екатеринбурга в период 2017-2019 гг. согласно приказа Минздрава РФ № 514н "О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних" (от 10.08.2017). Средний возраст детей составил $1,21 \pm 0,64$ месяца, из них мальчиков – 1346 (53,8%) и девочек – 1156 (46,2%).

Результаты и обсуждение. По итогам ультразвукового исследования отклонения в строении мочевого выделительной системы были выявлены в $\frac{1}{4}$ всех рассмотренных случаев – у 662 детей (26,5%), из которых мальчики составили 386 человек (58,3%) и девочки – 276 (41,7%). Было получено следующее соотношение полов М:Д=1,4:1, которое показало достоверное преобладание лиц мужского пола в группе детей с выявленными мальформациями органов мочевого системы ($\chi^2=7,37$; $p=0,0066$). Структура выявленной патологии представлена в таблице 1.

Как видно из приведенных данных в структуре выявленных аномалий лидируют нарушения чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и пиелoureтрального сегмента. Самой частой находкой были изолированные пиелoэктазии (46,5%) и каликоэктазии (29,9%), которые требуют проведения дифференциальной диагностики. В этом возрасте дилатация ЧЛС может являться как функциональным расширением, так и быть следствием нарушения уродинамики в результате различных причин. Настораживает высокий процент сочетанного расширения структурных компонентов ЧЛС в виде каликопиелoэктазий (25,8%), которые рассматривают как высокую степень риска развития гидронефроза. Явные признаки гидронефроза к концу неонатального периода выявлялись у 3,2% детей.

Всего в исследуемой выборке было выявлено 47 (7,1%) новорожденных с грубыми пороками развития ОМВС, что составило 18,8 на 1000 детского населения. Также следует отметить, что в 5,4% случаев

(у 36 детей) отмечено сочетание различных мальформаций органов мочевого системы. У 4 мальчиков (0,6%) ВПР ОМВС комбинировались с аномалиями половых органов в виде крипторхизма и гидроцеле. Еще у 10 (1,6%) детей выявлено сочетание поражения ОМВС с пороками и аномалиями строения других органов (сердца, тазобедренных составов, желчного пузыря, кишечника, ЦНС).

Обращает внимание выявление в неонатальном периоде микролитов у 4,2% детей, что может быть следствием перенесенной внутриутробной гипоксии, а также являться результатом наследственных метаболических и эндокринных нарушений, нерационального вскармливания ребенка или приема ряда медикаментов.

Заключение. Ранняя диагностика ВПР ОМВС имеет важное значение, т.к. позволяет выделять группу риска по развитию ранних нефропатий с хроническим течением. УЗ-скрининг показал, что к концу неонатального периода у 26,5% детей фиксируются различные отклонения в строении ОМВС. При этом мальформации органов мочевого системы в возрасте одного месяца жизни достоверно чаще встречаются у мальчиков. В структуре преобладают аномалии, характеризующиеся увеличением чашечно-лоханочной системы, грубые пороки развития выявляются у 7,1% обследованных детей.

Динамика уровней мочевой кислоты и липидов крови на фоне приема аллопуринола и аторвастатина у больных хронической болезнью почек

Т.С. Суворова (*tatyana.suvorova13@yandex.ru*), С.И. Абрамов, К.А. Монастырева
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

Dynamics of the levels of uric acid and blood lipids while taking allopurinol and atorvastatin in patients with chronic kidney disease

T.S. Suvorova (*tatyana.suvorova13@yandex.ru*), S.I. Abramov, K.A. Monastireva
Healthcare Ministry "Novosibirsk State Medical University", Novosibirsk, Russia

Актуальность. Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем современности. Оказание помощи пациентам с ХБП требует высоких материальных затрат. В первую очередь, это касается проведения заместительной почечной терапии – диализа трансплантации почки, которая жизненно необходима пациентам с терминальной почечной недостаточностью. Согласно статистическим данным, в нашей стране средний возраст больных, получающих заместительную почечную терапию, составляет 47 лет, т. е. в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения. В то же время возможности нефропротективной терапии, которая позволяет замедлить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, используются недостаточно эффективно. Таким образом, двойное значение почечной патологии – медицинское и экономическое – делает необходимым разработку и широкое применение в практике здравоохранения профилактических подходов в рамках нефропротективной стратегии. В настоящее время в литературе публикуются противоречивые данные о роли гиперурикемии и дислипидемии в развитии и прогрессировании ХБП.

Цель исследования. Исследовать изменения уровней мочевой кислоты (МК) и липидных показателей крови у больных ХБП, изучить корреляционную связь МК и липидов крови с альбуминурией как доказанным фактором прогрессирования ХБП, а также оценить динамику МК и липидов крови у пациентов с ХБП на фоне терапии аллопуринолом и статинами.

Материалы и методы исследования. Проводился ретроспективный анализ 112 историй болезни пациентов нефрологического отделения ГНОКБ за период с 2015 по 2016 гг.: мужчин – 61, женщин – 51, средний возраст больных 43 ± 33 лет. Пациенты были разделены на три группы по функции почек: 1) ХБП c1-2 ($n=40$); 2) ХБП c3a-3б ($n=37$); 3) ХБП c4-5 ($n=35$). 22 пациента получали терапию аллопуринолом в дозе 100 мг/сут, 30 пациентов постоянно

длительно принимали аторвастатин в дозе 20 мг/сут. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics.

Полученные результаты. Выявлено достоверное увеличение уровня мочевой кислоты (МК) во 2-й и 3-й группах больных по сравнению с 1-й группой ($347,5 \pm 45,2$ мкмоль/л; $455,6 \pm 73,6$ мкмоль/л ($p < 0,01$); $545,4 \pm 72,8$ мкмоль/л ($p < 0,01$), соответственно). Уровень общего холестерина (ОХ) в группах составил $5,18 \pm 1,06$ ммоль/л; $5,97 \pm 1,56$ ммоль/л; $5,97 \pm 2,61$ ммоль/л и показал достоверное ($p < 0,05$) увеличение в группах 2 и 3 в сравнении с группой 1. Уровень триглицеридов (ТГ) в исследуемых группах составил $1,74 \pm 0,76$ ммоль/л; $1,95 \pm 0,49$ ммоль/л; $2,43 \pm 1,45$ ммоль/л, соответственно.

Отмечена высокая корреляционная связь между альбуминурией и уровнями МК ($k=0,873$) и ОХ ($k=0,807$).

У пациентов с гиперхолестеринемией темпы прогрессирования ХБП были выше, чем при нормальном уровне ОХ ($5,14 \pm 1,06$ и $3,54 \pm 0,81$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$) за 6 месяцев). Темпы снижения СКФ в динамике у пациентов с гиперурикемией достоверно превышали таковые у больных с нормальным уровнем МК ($4,84 \pm 1,12$ и $2,17 \pm 1,33$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$) за 6 месяцев).

На фоне приема аллопуринола в дозе 100 мг/сут отмечалось снижение уровня МК с $543,0 \pm 86,5$ мкмоль/л до $511,7 \pm 97,6$ мкмоль/л за 6 месяцев ($p < 0,01$). Темпы прогрессирования ХБП также снизились с $5,93 \pm 1,54$ до $3,12 \pm 1,87$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$).

На фоне приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут в течение 6 месяцев показатели ОХ и ТГ достоверно снизились (с $6,54 \pm 1,11$ ммоль/л до $4,69 \pm 1,36$ ммоль/л ($p < 0,05$) и с $2,82 \pm 0,55$ до $1,67 \pm 0,50$ ммоль/л ($p < 0,05$)), однако, на темпы прогрессирования ХБП данная терапия существенно не повлияла.

Заключение. С прогрессированием ХБП уровень МК увеличивается на всех стадиях, уровень ОХ на ранних, ТГ – на поздних. Высокая корреля-

ционная связь МК и ОХ с альбинурией, а также ускоренные темпы снижения СКФ у пациентов с высокими уровнями данных лабораторных показателей позволяют обсуждать их в качестве дополнительных факторов риска и прогрессирования ХБП. Применение аллопуринола способствует за-

медлению темпов прогрессирования ХБП, продлевая период до начала заместительной почечной терапии. Прием аторвастатина в течение 6 месяцев достоверно снижает уровень ОХ и ТГ, но существенно не влияет на темпы прогрессирования ХБП.

Хроническая болезнь почек у пациентов с ревматическими заболеваниями и бессимптомной гиперурикемией

А.Ю. Фонтуренко² (aleksa.fonturenko@mail.ru), Р.А. Башкинов^{1,2}, И.З. Гайдукова^{1,2}, В.И. Мазуров^{1,2}, М.С. Петрова^{1,2}, О.В. Инамова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ "Клиническая ревматологическая больница №25", Санкт-Петербург, Россия

Chronic kidney disease in patients with rheumatic diseases and asymptomatic hyperuricemia

A.Yu. Fonturenko² (aleksa.fonturenko@mail.ru), R.A. Bashkinov^{1,2}, I.Z. Gaidukova^{1,2}, V.I. Mazurov^{1,2}, M.S. Petrova^{1,2}, O.V. Inamova^{1,2}

¹ North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Clinical rheumatology hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia

Актуальность. В настоящее время доказана роль бессимптомной гиперурикемии (БГУ) в развитии и поддержании хронической болезни почек (ХБП). Одновременно известно, что при ревматических заболеваниях (РЗ) чаще, чем в общей популяции встречаются как ХБП, так и БГУ. При этом взаимосвязи между БГУ и ХБП изучены мало и нуждаются в уточнении.

Цель. Изучить факторы риска развития и прогрессирования (ФриП), частоту, структуру и взаимосвязи ХБП у пациентов с РЗ и БГУ.

Пациенты и методы. Проанализировали данные городского регистра Санкт-Петербурга пациентов с БГУ, сформированного из данных медицинских карт 1076 пациентов с РЗ и БГУ, за период 1997-2020 гг. Критерий включения – наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании. В регистр включали сведения о половой принадлежности и возрасте пациента, ревматологическом диагнозе, наличии ФриП ХБП: артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2 типа (СД), ожирения (ОЖ) и гиперхолестеринемии (ГХЭ), сопутствующих заболеваний почек, изменений почек по данным ультразвукового исследования (УЗИ), уровне мочевой кислоты (МК) и креатинина (Креа) сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по клиренсу креатинина, суточной потери белка (СПБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), на-

личии и стадии хронической болезни почек (ХБП). Критериями наличия ХБП у пациента были: наличие суточной потери белка $\geq 0,3$ г/сут и/или стойкое изменение мочевого осадка (ИМО) (≥ 2 последовательно взятых анализа мочи), и/или УЗИ, и/или изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин (по клиренсу креатинина), существующие 3 месяца и более. Пациенты были разделены на две группы: с наличием ХБП и без неё. БГУ считалось повышение сывороточного уровня МК более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин без признаков подагрического артрита.

Результаты. В исследование было включено 1076 пациентов: 447 мужчин и 629 женщин. Средний возраст – $57,1 \pm 14,8$ [17-88] г. Длительность БГУ – $3,5 \pm 3,4$ [0,08-18] г. Средний уровень МК – $509,1 \pm 99,6$ [361-1064] мкмоль/л, креатинин – $91,1 \pm 25,1$ [48-280] мкмоль/л, СКФ – $82 \pm 36,2$ [5,8-310] мл/мл, СПБ – $0,3 \pm 0,6$ [0-7,37] г/сут, СОЭ – $26,5 \pm 14,7$ [2-75] мм/ч, СРБ – $20,5 \pm 23,7$ [0-205] мг/л. АГ выявлена у 812 (75,46%) пациентов, (частота в общей популяции (ОП) – 60%, $p < 0,05$), ОЖ – 295 (27,42%), (25% в ОП, $p < 0,05$), СД 2 типа – 265 (24,63%), (в ОП – до 20%, $p < 0,05$), ГХЭ – 611 (56,78%), (в ОП – 58,4%). Хронический гломерулонефрит (ХГН) выявлен у – 11 (1,02%) пациентов, хронический пиелонефрит (ХПН) – 205 (19,05%), (до 20% в ОП), мочекаменная болезнь (МКБ) –

177 (16,45%), (737,5 на 100 тыс. населения в ОП, $p<0,05$), кисты почек (КП) – 179 (16,64%): 1 киста – 118, ≥ 2 кист – 61, нефрэктомия (НЭ) – 11 (1,02%), ИМО – 61 (5,67%), УзИ – 159 (14,78%), ХБП – 506 (47,03%): 1 стадия (C1) – 124, 2 стадия (C2) – 191, 3а стадия (C3a) – 116, 3б стадия (C3b) – 56, 4 стадия (C4) – 18, 5 стадия (C5) – 2 (36% в ОП). Выявлена взаимосвязь между МК и Креа ($p<0,001$; $r=0,215$). Пациенты с наличием и отсутствием ХБП были сопоставимы по возрасту, уровню МК, СКФ, СПБ, СРБ, частоте ОЖ. У пациентов с ХБП C3б достоверно ($p<0,001$) более высоким был уровень СОЭ (26,11 против 38,56 мм/ч). Среди пациентов с УзИ, КП (1 киста), ХПН, ХБП C3а, C3б и C4 преобладали лица женского пола (ЖП), среди МКБ, ХБП C1 – мужского пола. Пациенты с наличием ХБП отличались от пациентов с отсутствием ХБП ($p<0,001$) большей частотой АГ у пациентов с УзИ (82,37%

Relevance. Currently, the role of asymptomatic hyperuricemia (HU) in the development and maintenance of chronic kidney disease (CKD) has been proven. At the same time, it is known that in rheumatic diseases (RD), both CKD and HU are more common than in the general population. At the same time, the relationship between HU and CKD has been little studied and needs to be clarified.

Objective: to study risk and progression factors (R&PF), frequency, structure, and relationships of CKD in patients with RD and HU.

Patients and methods. We analyzed data from the St. Petersburg city register of patients with HU, formed from data from medical records of 1076 patients with RD and HU, for the period 1997 – 2020. The inclusion criterion is the patient's informed consent to participate in the study. The register included information about the patient's gender and age, rheumatological diagnosis, the presence of R&PF CKD: arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus (DM), obesity (OS) and hypercholesterolemia (HCE), concomitant kidney diseases, changes in the kidneys according to ultrasound (US), the level of uric acid (UA) and creatinine (Crea) in the blood serum, glomerular filtration rate (GFR) determined by creatinine clearance, daily protein loss (DPL), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), the presence and stage of chronic kidney disease (CKD). The criteria for the presence of CKD in the patient were: the presence of a daily protein loss of ≥ 0.3 g/day and/or a persistent change in urinary sediment (CUS) (≥ 2 consecutive urine tests), and/or US, and/or an isolated decrease in the GFR of 60 ml/min (creatinine clearance), existing for 3 months or more. Patients were divided into two groups: with and without CKD. HU was considered to increase the serum level of UA more than 360 mmol/l in women and more than 420 mmol/l in men without signs of gouty arthritis.

против 74,37%), КП (85,59% и 90,16% против 73,24%), МКБ (85,38% против 74,19%), ХПН (87,32% против 72,79%) и ХБП C2, C3а и C3б (82,8%, 86,25% и 93,33% против 69,77%); гиперхолестеринемии у пациентов с УзИ (64,15% против 55,4%) и ХПН (63,41% против 55,11%) и сахарного диабета 2 типа у пациентов с КП ≥ 2 кист (34,43% против 23,19%) и ХПН (30,73% против 23,19%).

Выводы

1. Частота факторов риска и прогрессирования ХБП – АГ, СД 2 типа, ОЖ и ХБП у пациентов с РЗ и БГУ достоверно превышает популяционную.
2. Частота ХБП у пациентов с РЗ и БГУ не зависит от степени повышения МК.
3. Уровень СОЭ, женский пол, АГ и ГХЭ ассоциированы с большей частотой ХБП у пациентов с РЗ и БГУ.

Results. The study included 1,076 patients: 447 men and 629 women. The average age was 57.1 ± 14.8 [17-88] years. The duration of HU is 3.5 ± 3.4 [0.08-18] g. The average level of UA – 509.1 ± 99.6 [361-1064] mmol/l, Crea – 91.1 ± 25.1 [48-280] mmol/l, GFR – 82 ± 36.2 [5.8-310] ml/ml, DPL – 0.3 ± 0.6 [0-7,37] g/day, ESR – 26.5 ± 14.7 [2-75] mm/h, CRP – 20.5 ± 23.7 [0-205] mg/l. AH was detected in 812 (75.46%) patients (frequency in the General population (GP) – 60%, $p<0.05$), OS – 295 (27.42%), (in GP – 25%, $p<0.05$), DM – 265 (24.63%), (in GP – up to 20%, $p<0.05$), HCE – 611 (56.78%), (in GP – 58.4%). Chronic glomerulonephritis (CGN) was detected in 11 (1.02%) patients, chronic pyelonephritis (CPN) – 205 (19.05%), (up to 20% in GP), urolithiasis (UL) – 177 (16,45%), (737,5 per 100 thousand. population in GP), kidney cysts (KC) – 179 (16.64%): 1 cyst – 118, ≥ 2 cysts – 61, nephrectomy (NE) – 11 (1.02%), CUS – 61 (5.67%), US – 159 (14.78%), CKD – 506 (47.03%): stage 1 (C1) – 124, stage 2 (C2) – 191, stage 3a (C3a) – 116, stage 3b (C3b) – 56, stage 4 (C4) – 18, stage 5 (C5) – 2 (36% in GP). The relationship between UA and Crea ($p<0.001$; $r=0.215$) was found. Patients with and without CKD were comparable in age, the level of UA, GFR, DPL, CRP, and the frequency of OS. Patients with CKD C3b had significantly higher ESR ($p<0.001$) (26.11 vs. 38.56 mm/h). Among patients with US, KC (1 cyst), CPN, CKD C3a, C3b, and C4, female individuals prevailed, and among UL, CKD C1 – male. Patients with CKD differed from patients without CKD ($p<0.001$) with a higher frequency of hypertension in patients with US (82.37% vs. 74.37%), KC (85.59% and 90.16% vs. 73.24%), UL (85.38% vs. 74.19%), CPN (87.32% vs. 72.79%), and CKD C2, C3a, and C3b (82.8%, 86.25%, and 93.33% vs. 69.77%); hypercholesterolemia in patients with US (64.15% vs. 55.4%) and CPN (63.41% vs. 55.11%) and type 2 diabetes in patients with KC ≥ 2 cysts (34.43% vs. 23.19%) and CPN (30.73% vs. 23.19%).

Conclusions

1. The frequency of risk factors and progression of CKD – AH, DM, OS and CKD in patients with RD and HU significantly exceeds the population.
2. The frequency of CKD in patients with RD and HU does not depend on the degree of increase in UA.
3. ESR level, female sex, AH and HCE are associated with a higher incidence of CKD in patients with RD and HU.

Особенности лечения АНЦА-ассоциированного васкулита, осложненного COVID-19

Н.Ф. Фролова¹ (nadiya.frolova@yandex.ru), Н.А. Томилина^{1,2}, Г.В. Волгина², С.С. Усатюк¹, Л.Ю. Артюхина¹, В.В. Майоров¹, Е.Н. Дьякова¹, И.Л. Сысоева¹, О.Н. Котенко¹

¹ ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения Москвы", Москва, Россия

² ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ", Москва, Россия

Peculiarities of treatment of ANCA-associated vasculitis complicated with Covid-19

N.F. Frolova¹ (nadiya.frolova@yandex.ru), N.A. Tomilina^{1,2}, G.V. Volgina², S.S. Usatyuk¹, L.Yu. Artyukhina¹, V.V. Mayorov¹, E.N. Dyakova¹, I.L. Sysoeva¹, O.N. Kotenko¹

¹ Moscow City Hospital No. 52, Moscow, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Цель исследования. Представить данные о применении препаратов, направленных на коррекцию чрезмерного неадекватного иммунного ответа при COVID-19 у пациентов с ANCA-ассоциированным системным васкулитом (ААВ).

Актуальность исследования. Лечение ААВ как в дебюте заболевания, так и на фоне поддерживающей иммуносупрессии в условиях тяжелого течения COVID-19 в настоящее время практически не изучено и является серьезной проблемой в связи с неоднозначными данными о применении традиционной патогенетической терапии ААВ при коронавирусной инфекции. К настоящему времени концептуальное осмысление проблемы COVID-19 находится только в стадии формирования. Бесспорно, что кульминацией этого заболевания является прогрессирующее и быстро ухудшающееся воспаление легких с диффузным альвеолярным поражением, обусловленным не увеличением вирусной нагрузки, а чрезмерным неадекватным иммунным ответом с развитием т.н. "цитокинового шторма" и активацией системы комплемента. ААВ также является жизнеугрожающим заболеванием, в патогенезе которого важное значение принадлежит, как показывают результаты недавних исследований, активации альтернативного пути комплемента. Полагают, что высвобождение нейтрофилами, праймированными инфекцией или

провоспалительными цитокинами, пропердина, активирующего альтернативный каскад комплемента, сопровождается гиперпродукцией анафилотоксина C5a, взаимодействие которого с его рецептором на нейтрофилах усиливает и усугубляет воспалительный процесс в почечных клубочках. Принимая во внимание значение этого фактора в развитии ААВ, с одной стороны, и роль активации комплемента в повреждении легких при COVID-19, с другой стороны, мы применили терапевтический подход, предполагающий применение при ААВ на фоне COVID-19 моноклональных антител к C5 (экулизумаб), с целью одновременного воздействия на воспалительный процесс в почках и легких. Наряду с этим мы стремились оценить эффективность ингибирования синдрома выброса цитокинов с гиперпродукцией интерлейкина-6 (ИЛ-6), играющего ключевую роль в "цитокиновом шторме", путем применения тоцилизумаба (рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1).

Материалы и методы. Пролечено 22 пациента с ААВ (10 муж/12 жен) в возрасте 58,9 лет (диапазон 29-80 лет) на фоне COVID-19, верифицированного методом ПЦР и/или результатами компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, которая выполнялась сканером Toshiba Aquilion 64 в "крас-

ной" зоне COVID-19. У всех пациентов при поступлении имело место поражение легких, которое характеризовалось в 3 случаях как КТ 1-2 ст., в 13 – как КТ 2 ст., в 6 – как КТ-3-4 ст. В динамике наблюдалась трансформация указанных изменений в более тяжелую степень, у выживших динамика трактовалась как закономерное течение.

Дебют ААВ, диагностированный на основании клиники системного поражения на фоне нефритического синдрома и ОПП, а также выявления антител к миелопероксидазе (АТ МПО) или протеиназе-3 (АТ ПР3), имел место у 12 пациентов. Из них один случай был серонегативным и диагностирован по данным пункционной биопсии как микроскопический полиангиит с малоиммунным гломерулонефритом с 85% полулуний в стадии склерозирования.

У 10 пациентов ААВ продолжался более 3 лет, причем у 3 длительность болезни превышала 10 лет. Они получали поддерживающую терапию минимальными дозами кортикостероидов (2,5-5 мг/сут) либо антирецидивную терапию ритуксимабом (по 500 мг 1 раз в 6-12 месяцев).

У 16 пациентов диагноз трактовался как микроскопический полиангиит, у 6 установлен гранулематоз с полиангиитом. Все пациенты имели выраженную почечную дисфункцию: СКФ во всех случаях была менее 30 мл/мин. 19 из них к началу лечения нуждались в заместительной почечной терапии.

20 из 22 пациентов нуждались в инфузии кислорода, в том числе в 2 случаях имела потребность в высокопоточной оксигенотерапии, и 4 пациента нуждались в ИВЛ.

Продолжительность COVID-19 до госпитализации варьировала от 5 до 12 дней, средний койко-день составил 24 дня.

В качестве терапии 5 пациентам 2-4-кратно введен экулизумаб в дозе 900 мг 1 раз в неделю, что сочеталось с сеансами плазмообмена и пульсами метилпреднизолона в суммарной дозе 1500 мг с последующим приемом преднизолона внутрь по 30 мг/сут. Для профилактики менингококковой инфекции в течение 14 дней вводились защищенные аминопенициллины.

У 17 пациентов применялся тоцилизумаб в средней дозе 0,8 мг/кг массы тела, при этом у 2 больных он вводился в сочетании с экулизумабом, а у 15 – в качестве монотерапии. Поддерживающая терапия включала подкожное введение Эноксапарина по 12.000-16.000 МЕ/сут и гидроксихлорохин.

Из 22 пациентов 5 умерли. Из них у 3 ААВ был в дебюте и характеризовался высокой активно-

стью (BVAS>26 баллов) на фоне тяжелого течения COVID-19 с распространенным поражением легких (КТ 3 ст при поступлении). 2 других умерших пациента имели длительный анамнез ААВ, причем один из них страдал сопутствующим онкологическим заболеванием (метахромный рак), которое развилось спустя 7 лет после начала васкулита.

У 6 пациентов на фоне лечения тоцилизумабом, лишь у одного из которых он применялся в сочетании с экулизумабом, диагностирована частичная ремиссия почечного процесса, что позволило прекратить лечение гемодиализом. После стабилизации состояния, через месяц после выписки у них продолжена традиционная терапия ААВ комбинацией кортикостероидов с циклофосфамидом или ритуксимабом.

На основании проведенных наблюдений складывается впечатление, что на фоне поддерживающей патогенетической терапии ААВ преобладает более благоприятное течение COVID-19. Напротив, у пациентов, у которых на фоне COVID-19 наблюдается дебют ААВ, заболевание отличается более тяжелым течением, однако малая численность наших наблюдений не позволяет с определенностью высказаться по этому поводу.

Заключение. Лечение больных с активным ААВ на фоне COVID-19 представляет значительные трудности в связи с ограниченной возможностью применить общепринятую патогенетическую иммуносупрессивную терапию из-за угрозы увеличения риска фатальных инфекционных осложнений. Теоретически одним из подходов к лечению в такой ситуации может быть блокада терминального каскада комплемента, что позволяет воздействовать на ключевое звено патогенеза ААВ, с одной стороны, и механизмы формирования COVID-19 ассоциированного тяжелого респираторного синдрома, с другой стороны. Другим подходом к лечению респираторного синдрома признается применение моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6 препарата тоцилизумаб. В наших наблюдениях использовалось как лечение off-label экулизумабом, так и введение тоцилизумаба, который в отдельных случаях сочетался с экулизумабом. При этом заслуживает внимания тот факт, что применение в составе индукционной терапии ААВ ингибитора рецептора интерлейкина-6 тоцилизумаба не только не ухудшило функцию почек, а способствовало развитию частичной ремиссии заболевания у 6 из 12 больных, в виде прекращения заместительной почечной терапии, что обнадеживает в отношении возможного успеха такого подхода.

Гемодиализ

Hemodialysis

DOI:

Ремоделирование сердца у больных на гемодиализе

Е.О. Бородулина¹ (ekaterina.borodulina888@mail.ru), А.М. Шутов²

¹ Кировский филиал Медицинского частного учреждения дополнительного профессионального образования "Нефросовет", Киров, Россия

² Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

Cardiac remodeling in hemodialysis patients

Е.О. Borodulina¹ (ekaterina.borodulina888@mail.ru), A.M. Shutov²

¹ Kirov Branch of Medical Private Institution of additional professional education "Nefrosovnet", Kirov, Russia

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Актуальность проблемы. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) возникает уже на ранних стадиях хронической почечной недостаточности и прогрессирует по мере нарастания последней. ГЛЖ – наиболее частая патология сердца у больных, получающих лечение гемодиализом (ГД). Степень выраженности гипертрофии левого желудочка ассоциирована с риском смерти и развитием клинически важных сердечно-сосудистых событий у пациентов на ГД.

Цель работы. Целью исследования явилось исследование ремоделирования сердца в течение года лечения гемодиализом.

Материалы и методы исследования. Обследовано 88 больных (женщин – 46, мужчин – 42, средний возраст – $51,7 \pm 13,0$ лет), получающих лечение гемодиализом. Всем больным проведена эхокардиография и доплер-эхокардиография до начала ГД и через год лечения гемодиализом. Исследование выполнено на аппарате GE Vivid E9 в В- и М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно Рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер левого желудочка, диаметр левого предсердия. Определяли фракцию выброса (ФВ) левого желудочка по методу Simpson. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Относительную толщину стенки (ОТС) левого желудочка рассчитывали по формуле: $O\bar{T}C = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$. Оценку параметров диастолической функции левого желудочка проводили с помощью тканевого доплера.

Полученные результаты. До начала лечения гемодиализом ГЛЖ диагностирована у 71 (80,7%) больного. Из 88 больных только 2 (2,3%) имели ФВ левого желудочка меньше 50%. У 32 (36,4%) больных индекс объема левого предсердия был >34 мл/м² поверхности тела. У 56 (63,6%) пациентов выявлено отношение $E/e' \geq 13$. До начала гемодиализа у большинства больных – 49 (55,7%), была концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ), эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ЭГЛЖ) диагностирована у 22 (25,0%) пациентов, концентрическое ремоделирование (КРЕМ) наблюдалось у 6 (6,8%) больных. В течение года из 88 больных, включенных в исследование, умерли 5 (5,7%). Через год лечения гемодиализом КГЛЖ диагностирована у 40 (48,2%) больных, ЭГЛЖ наблюдалась у 14 (16,6%) больных, КРЕМ – у 20 (24,1%) пациентов. В динамике через год лечения гемодиализом ММЛЖ уменьшилась (до ГД ИММЛЖ составил $140,49 \pm 42,95$ г/м², через год лечения ГД: $123,25 \pm 39,27$ г/м², $p=0,006$), конечный диастолический размер левого желудочка также уменьшился (до ГД КДР составил $50,23 \pm 6,48$ мм, через год лечения ГД: $45,13 \pm 5,24$ мм, $p=0,04$), при этом, относительная толщина стенки левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка достоверно не изменились (до ГД ОТС была $0,45 \pm 0,07$, через год лечения ГД: $0,48 \pm 0,10$, $p=0,09$; до ГД ЗСЛЖ была $11,92 \pm 2,24$ мм, через год лечения ГД: $11,31 \pm 2,36$ мм, $p=0,6$; до ГД МЖП была $12,40 \pm 1,95$ мм, через год лечения ГД: $11,32 \pm 1,76$ мм, $p=0,08$).

Заключение. ГЛЖ наблюдается у 80,7% больных, начинающих лечение гемодиализом. При сохранной фракции выброса у большинства больных имеется диастолическая дисфункция левого желудочка. Через год лечения гемодиализом отмечается частичный регресс гипертрофии левого желудочка.

Через год лечения гемодиализом наблюдается уменьшение ИММЛЖ, это связано, прежде всего, с уменьшением КДР вследствие коррекции водно-электролитного баланса и коррекции анемии.

Способ интраоперационной идентификации паращитовидных желез у пациентов на гемодиализе со вторичным и третичным гиперпаратиреозом с целью адекватной паратиреоидэктомии

Р.Ш. Вахитова^{1,2} (renatavakhitova@gmail.com), С.В. Зинченко^{1,2}, А.И. Билялов¹, И.З. Галиев^{1,2}, И.Г. Алиев^{1,2}, Р.М. Минабутдинов²

¹ ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Казань, Россия

² ФГАОУ ВО Медико-санитарная часть "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Казань, Россия

Method for intraoperative identification of parathyroid glands in patients on hemodialysis with secondary and tertiary hyperparathyroidism for adequate parathyroidectomy

R. Vakhitova^{1,2} (renatavakhitova@gmail.com), S.V. Zinchenko^{1,2}, A.I. Bilyalov¹, I.Z. Galiev^{1,2}, I.G. Aliev^{1,2}, R.M. Minabutdinov²

¹ FSAEI HE Kazan Federal University, Kazan, Russia

² FSAEI HE The Hospital of Kazan Federal University, Kazan, Russia

Актуальность проблемы. Проблема вторичного и третичного гиперпаратиреоза у пациентов на программном гемодиализе до настоящего времени не утратила своей актуальности. Полное и радикальное удаление трансформированных паращитовидных желез (ПЩЖ) с одномоментной аутотрансплантацией наименее измененной части обеспечивает восстановление фосфорно-кальциевого обмена. Однако вопросы удаления с последующей аутологичной трансплантацией паращитовидных желез связаны для специалистов с рядом затруднений: малый размер и схожесть с окружающими тканями.

Цель работы. Исследовать новый метод выделения и дифференцированной интраоперационной визуализации паращитовидных желез для определения адекватного объема хирургического вмешательства, минимизации послеоперационных осложнений и снижения вероятности повторных вмешательств на паращитовидные железы.

Материалы и методы исследования. Десять диализных пациентов с тяжелым гиперпаратиреозом были прооперированы с использованием предоперационного перорального введения 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорида для интраоперационной визуализации паращитовидных желез. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз диагностировался у пациентов с ХБП на стадии C5D по значительному увеличению уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) и увеличению

количества паращитовидных желез по результатам предоперационной ультразвуковой диагностики. У всех пациентов уровень иПТГ до операции был более 1500 пг/мл. На догоспитальном этапе у всех пациентов по результатам УЗИ были выявлены увеличенные паращитовидные железы (количество паращитовидных желез у одного пациента составило 4+/-2). Для интраоперационной идентификации измененных паращитовидных желез у этих пациентов применяли пероральный прием раствора 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорида (вводили за 180 минут до начала операции в дозе 10-15 мг/кг массы тела). Затем операционное поле облучали поляризованным синим светом с длиной волны 395-405 нм для регистрации флуоресценции. Если в области облученных тканей выявлялись флуоресцентные образования, их удаляли с последующей имплантацией менее измененной части гиперплазированной паращитовидной железы в область предплечья.

Полученные результаты. У всех 10 пациентов наблюдалась специфическая ярко-красная флуоресценция и свечение паращитовидных желез, вызванная специальными внешними источниками поляризующего синего света во время операции. У каждого пациента выявлено от 3 до 6 легких участков паращитовидных желез.

Эти участки были изолированы, удалены, и у 9 пациентов наиболее неизмененные участки

паращитовидных желез были аутоотрансплантированы в область предплечья. В послеоперационном периоде у всех пациентов отмечалось снижение уровня иПТГ менее 300 пг/мл, синдром "голодной" кости, который купировался приемом препаратов кальция и витамина D. Гистологически все найденные ткани были охарактеризованы как ткань паращитовидных желез. Продолжительность операций составила 48+/-12 минут. У пациентов не отмечалось побочных эффектов, указанных в аннотации к препарату.

На изобретение этого метода получен патент 2724380 РФ, МПК А61В 17/3205 (2006.01) А61К 31/195 (2006.01) А61Р 43/00 (2006.01)

Заключение. Интраоперационная флуоресцентная диагностика паращитовидных желез с предоперационным пероральным применением 5-аминолевулиновой кислоты гидрохлорида – простой и эффективный метод их визуализации.

Этот метод способствует адекватной паратиреоидэктомии и позволяет сократить время хирургического вмешательства у гемодиализных больных.

Клинический случай ведения беременности с благоприятным исходом у пациентки с терминальной стадией ХБП

Р.Р. Гареев¹ (rrgareev@ya.ru), А.А. Перфильева¹, А.Е. Дегтярева¹, Т.И. Триска¹, Н.Б. Страхова², М.Л. Гареева³

¹ ФГБУЗ "ЮОМЦ ФМБА России" Ростовская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

² ГБУ РО "Областная клиническая больница №2", Ростов-на-Дону, Россия

³ ЛДЦ СОКОЛ, Ростов-на-Дону, Россия

Successful case management of a pregnant patient receiving programmed hemodialysis

R.R. Gareev¹ (rrgareev@ya.ru), A.A. Perfilieva¹, A.E. Degtyareva¹, T.I. Triska¹, N.B. Strakhova², M.L. Gareeva³

¹ Federal State Budget Institution of Health "Southern District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency" Rostov Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

² State Budget Institution of the Rostov Region "Regional Clinical Hospital №2", Rostov-on-Don, Russia

³ Medical and Diagnostic Center "Sokol", Rostov-on-Don, Russia

Беременность и рождение ребенка для многих женщин одна из приоритетных целей в жизни. Это желание трудноосуществимо, когда женщина находится на программном гемодиализе (ПГД). В описанном нами случае беременность наступила у семейной пары, где оба родителя находятся на заместительной почечной терапии: мать на ПГД, отец – пациент с гемодиализным стажем более 10 лет, в настоящее время – функционирующий почечный аллотрансплантат.

В детском возрасте выявлена патология мочевыводящей системы (нейрогенный мочевой пузырь с гипорефлекторной функцией) с прогрессивным снижением почечной функции и последующим развитием нефросклероза. Пациентка Ш., 29 лет, поступила в отделение диализа РКБ в марте 2011 года в тяжелом состоянии, обусловленном длительной уремической интоксикацией, гипергидратацией (анасарка), анемическим и ДВС-синдромами.

Пациентка получала ПГД 220 минут 3 раза в неделю, высокопоточный полисульфоновый диализатор (эффективная поверхность 1,4 м²), НСО₃ 28-30 ммоль/л, натрий 136 ммоль/л, кальций 1,5 ммоль/л, величина Kt/V 1,4-1,5, на постоянном сосудистом доступе – артерио-венозная фистула,

с антикоагуляцией 5000 ЕД гепарина. Отмечалась неудовлетворительная переносимость ПГД, постоянно корректировалась диализная программа. Отмечались подъемы АД связанные с паническими атаками, нарушения костно-минерального обмена: гипокальциемия, гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз. Из сопутствующих заболеваний отмечался гиперпролактинемический синдром, корректируемый приемом Достинекс® 0,25 мг/нед.

В октябре 2019 года пациентка предоставила данные результата лабораторного исследования, выявившего повышение общего ХГЧ до 31618 мМЕ/л, УЗИ на основании которого была диагностирована беременность сроком 5 недель. Ранее в акушерском анамнезе беременностей не было, менструальный цикл пациентки имел нерегулярный характер. Отец ребенка также находился на ЗПТ: ПГД с 2008 года, в 2018 году аллотрансплантация почки, принимал постоянно иммуносупрессивную терапию.

Пациентка продолжила получать ПГД амбулаторно. Диализная сессия пациентки была увеличена до 6 раз в неделю, общей продолжительностью 20-21 час в неделю, с адекватностью диализа по преддиализному уровню мочевины – не более 16,0 ммоль/л. Проводилась постоянная коррек-

ция, контроль "сухой" массы тела. Для антикоагуляции во время диализной процедуры продолжали применение гепарина из расчета 60 ЕД/кг на сеанс. Доза эритропоэтина альфа была увеличена до 10000 ЕД/нед., препараты железа вводились 300-400 мг/мес., дополнительно была назначена фолиевая кислота (1 мг/сут), цианкобаламин 500 мкг/сут. С момента констатации беременности у пациентки уровень паратиреоидного гормона начал значительно снижаться (135 пг/мл и ниже), что позволило отменить прием цинакалета, уровень кальция и фосфора крови оставался высоким (кальций 2,5-2,8 ммоль/л, фосфор 2,0-2,2 ммоль).

На 36 неделе в плановом порядке путем операции кесарева сечения был извлечен живой недоношенный новорожденный мужского пола с массой 1790 г, с оценкой по Апгар – 7/7 баллов. С 1-х суток состояние ребенка расценивалось, как средней степени тяжести за счет угнетения ЦНС, мышечной дис-

тонии на фоне признаков недоношенности. С 3-х суток отмечалась неонатальная желтуха. Ребенок находился в отделении новорожденных 15 суток, выписан с положительной динамикой в виде восстановления рефлексов, прибавке в весе (масса при выписке 2250 г), уменьшении проявления желтухи новорожденных.

Таким образом, можно отметить, что беременность у пациенток с ТПН имеет ряд сложностей и особенностей, как в течении самой беременности, так и в проведении гемодиализной терапии. Индивидуальный подход, мониторинг состояния матери и плода, изменение режима диализных сессий в пользу увеличения кратности процедур, еженедельный контроль показателей азотистого обмена, профилактика анемического синдрома, динамическая коррекция "сухой" массы тела, а также дисциплинированность и комплаентность пациентки позволяет сохранить и пролонгировать беременность.

Гендерные особенности распространенности саркопении и белково-энергетической недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии

М.З. Гасанов¹ (mitkhat@mail.ru), В.М. Негода², М.Н. Коломыйцева², М.М. Батюшин²

¹ ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

Sex differences in the prevalence of sarcopenia and protein-energy wasting in patients with stage 5D chronic kidney disease

M.Z. Gasanov¹ (mitkhat@mail.ru), V.M. Negoda², M.N. Kolomiitseva², M.M. Batyushin²

¹ Rostov State Medical University, Internal Medicine Department No. 1, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Internal Medicine Department No. 2, Rostov-on-Don, Russia

Актуальность. Хроническая болезнь почек 5Д стадии (ХБП5Д), требующая проведения заместительной почечной терапии сопряжена с высоким сердечно-сосудистым риском. Одним из факторов, влияющих на прогноз пациента, является саркопения – прогрессирующее генерализованная патология скелетных мышц, осложняющая течение основного заболевания. Она является одной из причин повышения сердечно-сосудистой смертности и встречается у 37% пациентов с ХБП 5Д. В связи с чем, выявление причин потери мышечной массы и силы в этой категории пациентов представляется прогностически важным.

Цель исследования состояла в оценке распространенности белково-энергетической недостаточности (БЭН) и саркопении у пациентов с ХБП5Д, а также определении роли mTOR в процессах дегра-

дации белка и развитии саркопении в исследуемой группе.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 40 пациентов с ХБП 5Д (средний возраст 51,7±11,6 лет). Среди них 22 мужчины (ср. возраст 54,6±0,95 лет) и 18 женщин (ср. возраст 62,3±1,04 лет). Средняя продолжительность анамнеза гемодиализа составила – 53,6±0,73 месяцев. Анамнез основного заболевания (патология почек) составил 10,9±0,73 лет. Всем пациентам было выполнено лабораторно-инструментальное обследование, кистевая динамометрия (КДМ), биоимпедансометрия (БИМ), тест 6-ти минутной ходьбы (6МХТ) и проба с поднятием ноги. Оценка претестовой вероятности саркопении проводилась с помощью опросника SARC-F. Верификация саркопении производилось с использованием критериев Европейской

рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP). Определение стадии белково-энергетической недостаточности (БЭН) проводилась по методике Bilbrey и Cohen. Статистическая обработка осуществлялась при помощи пакета прикладных программ "Statistica 10.0".

Полученные результаты. Средний балл по SARC-F составил $2,9 \pm 0,4$ (мужчины $3 \pm 0,6$, женщины $2,6 \pm 0,4$), при этом 4 и более баллов, соответствующие высокой вероятности саркопении набрали 36,4% мужчин и 33,4% женщин.

Средние значения КДМ в группе мужчин были выше, чем в группе женщин и составили: у мужчин – на левой руке $32,2 \pm 2,3$ кг, на правой – $33,5 \pm 2,7$ кг и у женщин: на левой руке $22,1 \pm 1,5$ кг, на правой – $25 \pm 1,5$ кг. Проба с поднятием ноги у в группе мужчин составила $47,5 \pm 4$ с и $47,2 \pm 4,2$ с на левой и правой ногах, а у женщин эти показатели были $43,4 \pm 3,8$ с и $45,4 \pm 4,1$ с соответственно. 6МХТ женщины выполнили лучше, их результат составил в среднем $228,9 \pm 19,4$ м, в то время как у мужчин этот показатель был $219,9 \pm 25,3$ м.

Снижение показателей КДМ от нормальных значений, валидизированных по полу, составили у мужчин – 25%, а у женщин 11,1%. Объем мышечной

печной массы, определенный при помощи БИМ был снижен у 50% мужчин и 36,4% женщин. Проба с поднятием ноги не соответствовала норме у 45% мужчин и 40% женщин, 63,6% мужчин и 77,8% женщин не выполнили норматив 6МХТ. Отклонение обсуждаемых показателей в сторону их снижения соответствуют критериям саркопении, распространенность которой среди мужчин составила 50%, а среди женщин – 36,4% и имела среднее значение 42,5%.

Средняя распространенность БЭН в группе была 82,5%. У мужчин БЭН встречалась реже, в 80,9% случаев: 1-я стадия – 50%, 2-я стадия – 27,3%, 3-я стадия – 13,6%. Этот показатель у женщин составил 84,4%: 1-я стадия – 44,4%, 2-я стадия – 38,9%, 3-я стадия – 11,1%.

Заключение. Нами обнаружены гендерные особенности распространенности саркопении и белково-энергетической недостаточности в группе пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом. Поиск причин снижения мышечной массы и силы у пациентов обсуждаемой группы представляет исследовательский интерес и позволит решить важную задачу клинической медицины по снижению смертности и улучшению прогноза заболевания.

Тест с 6-минутной ходьбой: сердечная недостаточность или белково-энергетическая недостаточность?

Н.Ю. Коростелева¹, И.С. Лыков², Б.Г. Лукичев², И.Ю. Панина², А.Ш. Румянцев^{2,3} (rash.56@mail.ru)

¹ НИИ Нефрологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

6-minute walk test: heart failure or protein-energy deficiency?

N.Yu. Korosteleva¹, I.S. Lykov², B.G. Lukichev², I.Yu. Panina², A.Sh. Rumyantsev^{2,3} (rash.56@mail.ru)

¹ Nephrology Research Institute, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Department of Propaedeutics of Internal Disease, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

³ Department of Faculty Therapy, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Введение. Тест с 6-минутной ходьбой исходно был предложен для оценки тяжести сердечной недостаточности. В настоящее время он активно используется для скрининга саркопении у гемодиализных пациентов. Цель нашего исследования: определить вклад сердечной недостаточности и белково-энергетической недостаточности в интерпретацию результатов теста.

Материалы и методы. Обследованы 67 больных с ХБП С5Д, получающих лечение программным гемодиализом (ГД), из них 42 – мужчины и 25 – женщины.

Средний возраст мужчин 47,5 (38,0-63,0) лет, женщин 58,0 (50,0-71,0), $p=0,0001$. Ведущей причиной развития ХБП был хронический гломерулонефрит. Длительность ЗПТ у мужчин 64,5 (42,0-123,0) мес., у женщин 102,0 (51,0-124,0) мес., $p=0,810$. У всех пациентов оценивали функциональную активность мышц по результатам кистевой динамометрии, результатам теста с 6-минутной ходьбой и NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test.

Результаты. Основные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от результатов теста с 6-минутной ходьбой, Ме (Q1-Q3)

Показатель	Тест с 6-минутной ходьбой			
	>550 м N=10	425-550 м N=20	300-425 м N=15	150-300 м N=10
Возраст, лет	37,0 (31,0-52,0)	47,5 (39,5-57,5)	59,0 (36,0-66,0)	69,0 (53,0-74,0) ^{xx}
ГД, мес	103,0 (44,0-120,0)	70,0 (40,0-120,0)	52,0 (33,0-125,0)	85,0 (36,0-120,0)
KTV	1,30 (1,30-1,40)	1,30 (1,30-1,39)	1,30 (1,30-1,30)	1,30 (1,30-1,34)
ИМТ, кг/м ²	23,7 (19,0-26,7)	24,0 (19,2-26,8)	24,0 (21,5-24,6)	24,7 (24,0-25,8)
Калорийность питания, ккал/кг	39,0 (37,6-41,8)	39,3 (32,6-44,0)	39,2 (35,8-40,4)	30,3 (28,0-34,7)
Окружность мышц плеча, см	21,8 (21,4-25,0)	22,5 (21,2-25,7)	24,4 (20,8-25,2)	25,0 (22,9-26,2)
Мышечная сила (динамометрия бесфистульной кисти), кг	43,0 (32,0-49,0)	30,0 (20,0-34,0)	27,2 (18,2-32,5)	13,5 (5,0-21,0) ^{xxx}
Работоспособность скелетной мускулатуры (NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test), м/с	1,66 (1,62-1,91)	1,36 (1,25-1,45)	1,11 (0,91-1,15)	0,67 (0,50-0,75) ^{xx}

Примечания: достоверность различий по F тесту ^{xx} – <0,001, ^{xxx} – <0,0001

Результаты теста с 6-минутной ходьбой коррелировали с возрастом $R_s=-0,527$, $p=0,0001$, калорийностью питания ($R_s=0,424$, $p=0,002$), мышечной силой бесфистульной кисти ($R_s=0,537$, $p=0,0001$), индексом массы миокарда левого желудочка ($R_s=0,387$, $p=0,006$). Выявлена обратная корреляция возраста и калорийности питания ($R_s=-0,473$, $p=0,0001$) и прямая между мышечной силой бесфистульной кисти и калорийностью питания ($R_s=0,317$, $p=0,013$). Вместе с тем не обнаружено взаимосвязи показателей теста с величиной конечного систолического и диастолического объемов, фракцией выброса и эндокардиальной фракцией укорочения.

Introduction. The 6-minute walk test was originally proposed to assess the severity of heart failure. It is now actively used to screen for sarcopenia in hemodialysis patients. The purpose of our study: to determine the contribution of heart failure and protein-energy deficiency in the interpretation of test results.

Materials and methods. We examined 67 patients with CKD C5d receiving treatment with programmed hemodialysis (HD), of which 42 were men and 25 were women. The average age of men is 47.5 (38.0-63.0)

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что результаты теста с 6-минутной ходьбой не зависят непосредственно от внутрисердечных объемов и показателей систолической функции левого желудочка. Прямая взаимосвязь с величиной индекса массы миокарда левого желудочка позволяет думать и об отсутствии взаимосвязи с диастолической дисфункцией левого желудочка. Статистически значимые ассоциации результатов теста, возраста, калорийности питания, мышечной силой бесфистульной кисти позволяют считать, что тест с 6-минутной ходьбой может отражать наличие пресаркопении, обусловленной белково-энергетической недостаточностью у ГД пациентов.

years, of women 58.0 (50.0-71.0), $p=0.0001$. Chronic glomerulonephritis was the leading cause of CKD. The duration of HD in men was 64.5 (42.0-123.0) months, in women 102.0 (51.0-124.0) months, $p=0.810$. All patients were assessed for functional muscle activity based on the results of wrist dynamometry, the results of the 6-minute walk test, and the NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test.

The results (Table 1) of the 6-minute walk test correlated with age ($R_s=-0.527$, $p=0.0001$), caloric

Table 1

Clinical and laboratory characteristics of patients depending on the results of the test with 6-minute walking, Me (Q1-Q3)

Index	Test with 6-minute walking			
	>550 m N=10	425-550 m N=20	300-425 m N=15	150-300 m N=10
Age, years	37,0 (31,0-52,0)	47,5 (39,5-57,5)	59,0 (36,0-66,0)	69,0 (53,0-74,0) ^{xx}
HD, month	103,0 (44,0-120,0)	70,0 (40,0-120,0)	52,0 (33,0-125,0)	85,0 (36,0-120,0)
KTV	1,30 (1,30-1,40)	1,30 (1,30-1,39)	1,30 (1,30-1,30)	1,30 (1,30-1,34)
BMI, kg/m ²	23,7 (19,0-26,7)	24,0 (19,2-26,8)	24,0 (21,5-24,6)	24,7 (24,0-25,8)
Caloric intake kcal/kg	39,0 (37,6-41,8)	39,3 (32,6-44,0)	39,2 (35,8-40,4)	30,3 (28,0-34,7)
Shoulder muscle circumference, cm	21,8 (21,4-25,0)	22,5 (21,2-25,7)	24,4 (20,8-25,2)	25,0 (22,9-26,2)
Muscle strength (dynamometry of a fistula-free hand), kg	43,0 (32,0-49,0)	30,0 (20,0-34,0)	27,2 (18,2-32,5)	13,5 (5,0-21,0) ^{xxx}
Skeletal muscle performance (NIH Toolbox 4 Meter Walk Gait Speed Test), м/с	1,66 (1,62-1,91)	1,36 (1,25-1,45)	1,11 (0,91-1,15)	0,67 (0,50-0,75) ^{xx}

Notes: significance of differences according to the F test ^{xx} – <0,001, ^{xxx} – <0,0001

intake ($R_s=0.424$, $p=0.002$), muscle strength of the fistula-free hand ($R_s=0.537$, $p=0.0001$), index of left ventricular myocardial mass ($R_s=0.387$, $p=0.006$). An inverse correlation of age and caloric intake was revealed ($R_s=-0.473$, $p=0.0001$) and a straight line between the muscle strength of the fistula-free hand and the caloric intake ($R_s=0.317$, $p=0.013$). At the same time, no correlation was found between the test parameters and the value of the end systolic and diastolic volumes, the ejection fraction and the endocardial shortening fraction.

Conclusion. Our results indicate that the results of the 6-minute walk test do not directly depend on intracardiac volumes and indicators of left ventricular systolic function. The direct relationship with the value of the left ventricular myocardial mass index suggests that there is no relationship with left ventricular diastolic dysfunction too. Statistically significant associations of test results, age, caloric intake, muscle strength of a fistula-free hand suggest that 6-minute walk test may reflect the presence of presarcopenia due to protein-energy deficiency in HD patients.

Управление рисками несоблюдения режима гемодиализа

А.Б. Кудасов, А.В. Королев (nephrologyhd@yandex.ru)

Диализный центр ООО "Эверест", Елец, Россия

Risk management of non-adherence to hemodialysis regimen

A.B. Kudasov, A.V. Korolev (nephrologyhd@yandex.ru)

Yelets Dialysis Center LLC "Everest", Yelets, Russia

Актуальность проблемы. Несоблюдение режима гемодиализа (ГД) продолжает влиять на исходы лечения пациентов с ХБП С5д, коррелируя с ростом заболеваемости и смертности. По данным популяционного исследования DOPPS, проведенного с участием 20 стран, Россия заняла третье место по количеству нарушений режима ГД. Это вызывает большую озабоченность у отечественных врачей нефрологов и провайдеров диализной помощи. Соответственно, растет потребность в использовании надежных методик выявления факторов риска несоблюдения режима ГД для планирования мероприятий по повышению приверженности лечению.

Цель работы. Целью работы было изучение факторов, влияющих на соблюдение режима ГД среди пациентов с ХБП С5д.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 44 пациентов, получавших лечение программным гемодиализом в диализном центре ООО "Эверест" города Ельца Липецкой области с 01.07.2020 года по 01.08.2020 года, 22 (50%) мужчины и 22 (50%) женщины, в возрасте от 22 до 83 лет (средний возраст 60.5 ± 15.4 лет). Все пациенты получали бикарбонатный ГД с назначенным временем диализа 720 минут в неделю. Средний срок лечения методом ГД в группе составил 22.3 ± 19.8 месяца. На основании изучения протоколов ГД больные были разделены на две группы: первую составили пациенты, строго придерживающиеся режима ГД, во вторую вошли пациенты, нарушающие режим ГД. Несоблюдение режима ГД определялось как пропуск одного и более сеансов или как сокращение продолжительности сеанса более чем

на 10 минут в течение исследуемого периода. Подробные данные о приверженности были собраны нами с помощью структурированного интервью.

Полученные результаты. За исследуемый месяц в отделении проведено 567 сеансов программного ГД. При анализе протоколов ГД за исследуемый период выявлено, что строго придерживались назначенного режима ГД 28 пациентов (63.6%). За анализируемый период 4 пациента (9.1%) пропустили 17 сеансов ГД, а доля пропущенных сеансов составила (3.0%). Для сравнения, следует отметить, что по данным исследования DOPPS доля пропущенных сеансов ГД в России в 2012-2015 годах составляла 7%. За исследуемый месяц целевого обеспеченного времени ГД не удалось достичь у 20 пациентов (45.5%) в 160 сеансах за счет его сокращения более чем на 10 минут, при этом доля сокращенных сеансов составила 28.2%. Общее число пациентов с низкой приверженностью к лечению ГД составило 21 человек (47.7%), из которых систематически нарушали режим ГД 16 человек. Это было обусловлено следующими особенностями в группе исследуемых больных: 19 человек (43.2%) имели возраст старше 65 лет, средний индекс коморбидности Charlson составил 8.7 ± 4.2 балла, обеспечение сосудистого доступа для ГД перманентным диализным катетером имелось у 12 пациентов (27.3%), страдало сахарным диабетом 14 человек (31.8%), злокачественными новообразованиями 5 человек (11.3%). Исходя из анализа полученных данных, были выделены три основные группы риска нарушения режима ГД. Первая группа связана с организацией медицинской помощи. Она

включает в себя государственную политику в сфере здравоохранения, локальную политику диализного центра, уровень социальной защищенности инвалидов, транспортную доступность и ряд других. Вторая группа нарушений обусловлена небрежностью пациентов в соблюдении режима диализа за счет различий в уровнях образования, культуры, национальных и религиозных традиций. К данной группе отнесены пациенты с низким уровнем мотивации к лечению на фоне ошибочных представлений о последствиях болезни. Курение и избыточное употребление алкоголя диализными пациентами так же являются факторами риска несоблюдения режима ГД. Третью и наиболее часто встречающуюся группу составляют больных с высокой коморбидностью и плохой переносимостью процедур ГД. Несоблюдение режима

в данной группе возникает вследствие возникновения на гемодиализе таких осложнений как гипотония, судороги, аритмия, эпизодов гипогликемии, синдрома беспокойных ног и кожного зуда. Самая низкая приверженность к лечению ГД наблюдается у пациентов с выраженной депрессией, болевым синдромом при распадающихся злокачественных опухолях, низкоэнергетических переломах позвоночника и пролежнях.

Заключение. Профилактика и раннее выявление нарушений режима ГД представляется эффективным методом повышения выживаемости больных с ХБП С5д. Диализные провайдеры, врачи-нефрологи, медицинские сестры диализных центров и пациенты должны совместно выступать за соблюдение режима ГД для улучшения результатов проводимого лечения.

Роль гомоцистеина в прогрессировании артериальной гипертензии у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии

А.А. Кухтина¹, М.З. Гасанов², А.С. Литвинов³ (dirge@yandex.ru), Е.А. Сизякова⁴, Ю.С. Жарова²

¹ ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

³ ООО "Балтийская Медицинская Компания", Владикавказ, Россия; Партнерство с ограниченной ответственностью "Metaco LLP", Лондон, Великобритания

⁴ ФГБОУ ВО "Северо-Осетинская Государственная Медицинская Академия" Минздрава России, Владикавказ, Россия

The role of homocysteine in the progression of arterial hypertension in patients with stage 5D chronic kidney disease

A.A. Kukhtina¹, M.Z. Gasanov², A.S. Litvinov³ (dirge@yandex.ru), E.A. Sizyakova⁴, Yu.S. Zharova²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Rostov State Medical University, Internal Medicine Department No.1, Rostov-on-Don, Russia

³ LLC "Baltic Medical Company", Vladikavkaz, Russia; Limited Liability Partnership "Metaco LLP", London, UK

⁴ North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Актуальность. Повышенный уровень гомоцистеина оказывает неблагоприятное влияние на механизмы регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) ассоциирована с высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний. ГГЦ у пациентов с ХБП уже на ранних стадиях встречается чаще, чем в общей популяции. Уровень гомоцистеина повышен у диализных пациентов и считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений.

Цель исследования состояла в определении уровня гомоцистеина у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии (ХБП5Д) и оценке его вклада в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии у пациентов обсуждаемой группы.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняло участие 80 пациентов с ХБП5Д, и получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) программным гемодиализом (ПГД). Всем пациентам проводился высокопоточный ПГД с использованием синтетических полимерных мембран гемодиализатора. Эффективной считалась процедура ПГД со снижением уровня мочевины не менее 75% и показателем эффективности spkT/V online не менее 1,4. Пациенты, не удовлетворяющие данным критериям и/или находящиеся в вводном периоде ПГД, а также получающие высокообъемные конвективные методы ЗПТ (гемодиафильтрация) в исследование не включались. Средний возраст пациентов составил $53,6 \pm 13,7$ лет, из них мужчин:

51%, женщин 49%. Средняя продолжительность ПГА $5,7 \pm 4,3$ лет. Показатели системной гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД) $135,4 \pm 18,2$ мм рт.ст.; диастолическое АД (ДАД) $82,6 \pm 6,2$ мм рт.ст.; пульсового АД (ПАД) $57 \pm 14,2$ мм рт.ст.; частота сердечных сокращений $77,6 \pm 4$ уд/мин; уровень гомоцистеина (ГЦ) составил $14,5 \pm 0,6$ мкмоль/л. Был проведен сравнительный анализ показателей системной гемодинамики в зависимости от уровня ГЦ.

Полученные результаты. Все пациенты были распределены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 18 пациентов с нормальным уровнем ГЦ $8,4 \pm 1,2$ мкмоль/л; во 2-ю группу вошли 62 пациента с повышенным уровнем ГЦ $16,5 \pm 4,6$ мкмоль/л. Среднее значение САД в 1-й группе было достоверно ниже, чем во 2-й ($122,2 \pm 17,3$ против $139,2 \pm 15,2$ мм рт.ст., $t=2,1$; $p<0,05$); ДАД было достоверно ниже в 1-й группе, чем во второй

($76,6 \pm 8,4$ против $84,3 \pm 9,6$ мм рт.ст.; $t=2,3$; $p<0,05$); ПАД в 1-й группе было достоверно ниже, чем во 2-й ($45,5 \pm 12,4$ против $54,8 \pm 11,3$ мм рт.ст.; $t=2,2$; $p<0,05$); систолический объем в 1-й группе был достоверно выше, чем во 2-й ($45,3 \pm 11,7$ против $38,8 \pm 9,9$ мл; $t=2,3$; $p<0,05$). Минутный объем кровотока в 1-й группе был достоверно выше, чем во 2-й ($3,5 \pm 0,9$ против $3,0 \pm 0,7$ л; $t=2,2$; $p<0,05$).

Заключение. Увеличение уровня ГЦ выше 10 мкмоль/л было ассоциировано с повышением артериального давления во 2-й группе, снижением сердечного выброса и минутного объема кровотока. Таким образом, гомоцистеин у пациентов с ХБП 5Д выступает в роли фактора риска, оказывающего влияние на развитие и прогрессирование артериальной гипертензии по средствам повышения общего сосудистого периферического сопротивления, повышения жесткости сосудистой стенки, а также сосудистого ремоделирования.

Опыт ведения пациентов с ХБП c5Д в условиях COVID-госпиталя

П.В. Моринец (polina0106@list.ru), А.С. Навасардян, Е.А. Стребкова, П.Е. Комаров, Е.А. Шарикова, О.В. Ушакова, А.Н. Сафин, Р.А. Срапян

ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, Самара, Россия

Experience in managing patients with Ckd 5d in a COVID hospital

P.V. Morinets (polina0106@list.ru), A.S. Navasardyan, E.A. Strebkova, P.E. Komarov, E.A. Sharikova, O.V. Ushakova, A.N. Safin, R.A. Srapyan

Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia

Введение. Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, требует отработки особых клинических и организационных подходов у пациентов с ХБП, находящихся на заместительной почечной терапии и входящих в группу особого риска в силу течения основного заболевания и сопутствующей патологии.

Цель исследования. Анализ клинических и организационных аспектов проведения заместительной почечной терапии пациентам с коронавирусной инфекцией на фоне ХБП 5Д.

Материал и методы. В инфекционном отделении по оказанию МП пациентам с COVID-19, развернутом на 1000 коек в ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина с 17 апреля по 1 октября 2020 года пролечено 82 пациента в возрасте от 25 до 87 лет с ХБП 5Д, находящихся на программном гемодиализе. Преобладали пациенты старше 60 лет – 56 человек (69,5%). Зарегистрировано 60 случаев (73%) коронавирусной инфекции, подтвержденной (U07.1), 15 (18,2%) коронавирусной инфекции неподтвержденной лабораторными методами с выставлением диагноза по клинко-эпидемиологическим данным (U07.2) и 7 (8,5%) внебольничной пневмонии (J15.8). Всем пациентам проводилось обследование с учетом вре-

менных методических рекомендаций, соответствующих данному периоду времени (версии 2-8). ПЦР обследование мазка из носа и ротоглотки на выявление РНК коронавируса нового типа, а также КТ лёгких в регламентированные сроки в соответствии с клиническими показаниями.

Результаты. При КТ исследовании лёгких картину КТ1 имели 50 человек, КТ2 – 12, КТ3 – 20. В ходе анализа выявлено, что все поступившие пациенты имели повышенный уровень СРБ, в среднем он составил 30,5 мг/л. 15 человек имели уровень СРБ около 100 мг/л. Заболевание сопровождалось развитием лейкопении (менее $3,0 \times 10^9$ /л) у 45% пациентов, 30% имели нормальный уровень лейкоцитов в периферической крови, у 25% заболевание протекало с развитием лейкоцитоза. В наших наблюдениях противовирусную терапию с учетом временных методических рекомендаций получали 67 (82%) пациентов. Из них лопинавир/ритонавир получили 57 человек, остальные 10 получали в качестве противовирусного препарата гидроксихлорохин. Контроль за применением данных препаратов проводился стандартный и ничем не отличался от лечения пациентов без ХБП. Препараты

упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 были применены у 5 человек с положительным клиническим и лабораторно-инструментальным эффектом. Из них тоцилизумаб в лечении был у 4 пациентов, олокизумаб у 1. Сопутствующая терапия проводилась всем пациентам без ограничений. Антибактериальная терапия — по показаниям. Всем пациентам в междиализные дни проводилась антитромботическая терапия низкомолекулярными гепаринами в профилактической дозировке под контролем показателей свертывающей системы крови. Непосредственно в условиях госпиталя всем пациентам проводилась заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа силами врачебно-сестринских бригад, привлеченных из Самарского областного центра нефрологии и диализа. В условиях COVID — госпиталя была развернута работа диализного зала сначала на 4, а потом на 6 АИП, которые в 3-4 смены позволили обеспечить каждого пациента диализным временем 12 часов/неделю с применением высокопоточных диализаторов. Одна из пациенток до момента поступления в стационар получала ЗПТ методом пери-

itoneального диализа. Была обеспечена растворами для продолжения терапии в условиях COVID — госпиталя и находилась на перитонеальном диализе первые 4 дня пребывания. Учитывая прогрессию заболевания с развитием крайне тяжелого состояния, пациентка была временно переведена на гемодиализ. В дальнейшем выписана с выздоровлением и возобновлением перитонеального диализа амбулаторно. За 5,5 месяцев в условиях COVID-госпиталя умерло 9 человек с ХПБ с5Д, что составило 10,9%. Причиной смерти являлось прогрессирование ОРДС.

Заключение. Коронавирусная инфекция — высококонтактная опасная инфекция, сопровождающаяся высокой летальностью особенно среди коморбидных пациентов. Пациенты, получающие заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа, не могут соблюдать режим самоизоляции в связи с чем являются особой группой, нуждающейся в своевременном выявлении, обеспечении терапии с учетом основного заболевания и подлежат 100% госпитализации в инфекционный стационар с возможностью проведения гемодиализа.

УЗИ легких и биоимпедансометрия: оценка водного статуса у пациентов на гемодиализе

А.Д. Путинцева¹ (putyablag@mail.ru), Е.И. Цуканова¹, Ю.В. Фадеева¹, И.Г. Каюков², А.М. Есаян²

¹ Отделение диализа, ФГБУ "ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова" Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

² Кафедра нефрологии и диализа ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Lung ultrasound and bioimpedance: assessment of water status in hemodialysis patients

A.D. Putintseva¹ (putyablag@mail.ru), E.I. Tsukanova¹, Y.V. Fadeeva¹, I.G. Kayukov², A.M. Essaian²

¹ Dialysis Department, A.M. Nikiforov FGBU VTsERM of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Department of Nephrology and Dialysis, Faculty of Postgraduate Education, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Коррекция водно-электролитного баланса у пациентов на программном гемодиализе (ПГД) определяет качество проводимого лечения и непосредственно влияет на его результаты.

Цель исследования. Сопоставление методов ультразвукового исследования (УЗИ) легких и биоимпедансного анализа (BIA) в оценке водного статуса у пациентов на ПГД.

Материалы и методы. Сравнительный анализ проведен у 56 пациентов в возрасте от 24 до 82 лет; женщин — 28, мужчин — 28, получающих ПГД 3 раза

в неделю; стаж лечения >3 месяцев. Для оценки внесосудистой жидкости использовалось УЗИ легких на аппарате Siemens Acuson X150 с конвексным датчиком СН5-2 и мультислотный монитор спектроскопии биосопротивления (BIS) BodistatMultiscan 5000 с измерениями в диапазонах частот 5-1000 кГц. Оба исследования проводились пациентам до и после сеанса гемодиализа (ГД) на второй и третьей сессии на неделе, совместно с мониторингом гемодинамики, рутинных лабораторных показателей, эхокардиографии. УЗ-измерения осуществлялись путем суммирования УЗ-комет легких или В-линий

по четырем анатомическим линиям (парастернальная, срединноключичная, передняя, средняя и задняя подмышечные линии) со второго по пятое межреберье справа и со второго по четвертое межреберье слева. Количественная оценка В-линий (BLS – B-lines score) выполнена по методике Picano E. с соавт. [2006], где нормогидратации соответствовала нулевая степень (<4 В-линий) с отсутствием внесосудистой жидкости легких, гипергидратации I степени – 5-14 BLS, II – 15-30 BLS и III – >30 BLS с незначительным, умеренным и выраженным количеством внесосудистой жидкости, соответственно. Оценка водного статуса по BIS основана на показателе гипергидратации (ОНУ – overhydrated), общего количества жидкости в организме, вне- и внутриклеточной жидкости, и состава тела. Исходя из работы Henry C. Lukaski et al. [2019] водный статус пациента классифицирован на нормо- (-1,0-1,0 л), гипер- (умеренная >1,0 <2,5 л, выраженная (>2,5 л) и дегидратацию (<1,0 л). УЗИ легких не позволяло оценить состояние дегидратации, в связи с чем нормогидратация по УЗИ сопоставлена с суммой нормо- и дегидратации по BIS. Статистическая обработка данных выполнена в программе STATISTICA 12. Для оценки взаимосвязи показателей BLS и ОНУ использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости принят 0,05.

Результаты. Данные водного статуса у 56 пациентов на ПГД методами УЗИ легких и BIS до и после

ГД совпали у 20 пациентов (до ГД в нормо- и гипергидратации находилось 8 и 12 пациентов, после ГД нормо- и гипергидратированными являлись 12 и 8 пациентов соответственно). Результаты отчасти совпали у 15 пациентов до ГД, где все пациенты являлись гипергидратированными (остальные 15 с нормогидратацией по УЗИ являлись гипергидратированными по BIS). Так же, частичное совпадение выявлено у 15 пациентов после ГД, где все пациенты находились в нормогидратации (из оставшихся 15 пациентов по УЗИ в нормо- и гипергидратации находилось 3 и 12 пациентов, в то время как по BIS нормо- и гипергидратации соответствовали 12 и 3 пациентов). Данные не совпали у 6 пациентов ни до, ни после ГД. У 56 пациентов обнаружена статистически значимая корреляционная связь между количеством BLS и показателем ОНУ до ($R_s=0,30$, $p<0,05$) и после ГД ($R_s=0,44$, $p<0,001$). У 35 пациентов, чьи результаты практически совпали до и после ГД, была выявлена прямая, статистически значимая корреляция между BLS и ОНУ ($R_s=0,65$, $p<0,05$).

Выводы. Биоимпедансометрия остается "золотым стандартом" для оценки гипер-, нормо- и дегидратации у пациентов на ПГД. УЗИ легких – простой и адекватный метод оценки водного баланса у пациентов на ПГД и сопоставим по информативности с биоимпедансометрией в оценке гипер- и нормогидратации. Однако УЗИ легких не позволяет диагностировать состояние дегидратации.

МикроРНК и показатели ремоделирования сердца и липидного обмена у лиц, получающих лечение программным диализом

А.Р. Ринд (anastasiia.rind@gmail.com), **А.М. Есаян**, **И.Г. Каюков**, **М.И. Зарайский**, **А.Ю. Земченков**
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

MicroRNAs and indicators of cardiac remodeling and lipid metabolism in dialysis patients

A.R. Rind (anastasiia.rind@gmail.com), **A.M. Essayan**, **I.G. Kajukov**, **M.I. Zarayskiy**, **A.J. Zemchenkov**
I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. МикроРНК – это некодирующие РНК длиной около 22 нуклеотидов, являющиеся мощными регуляторами экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Кардиоваскулярные заболевания являются основной причиной смертности пациентов на диализе. Недавние исследования показали дисрегуляцию ряда микроРНК у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Это делает микроРНК возможными ранними биомаркерами кардиоваскулярного

риска. Они также играют роль в кальцификации сосудов, развитии атеросклероза, являются предикторами развития сердечной недостаточности и легочной гипертензии. Однако, конкретная роль микроРНК в данных процессах остается недостаточно изученной, особенно в популяции пациентов, получающих лечение программным диализом.

Цель работы. Проанализировать взаимоотношение между уровнем микроРНК-21, ми-

кроРНК-126 и показателями эхокардиографии и липидного обмена в популяции диализных пациентов.

Материалы и методы исследования. Обследовано 40 пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным диализом (ХБП С5Д), из которых 18 получали терапию гемодиализом, 22 – перитонеальным диализом. Группу контроля составили 28 здоровых добровольцев. Всем обследуемым измеряли уровень экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-126 в плазме крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, проводилась эхокардиография с вычислением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (отношение ММЛЖ к площади поверхности тела пациента) – ИММЛЖ. Для статистической обработки результатов использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Полученные результаты. ММЛЖ положительно коррелировала с микроРНК-21 у всех пациентов – $r_s=0,61$; $p=0,0002$. ИММЛЖ прямо коррелировал с микроРНК-21 у всех пациентов ($r_s=0,412$; $p=0,008$). Между уровнем микроРНК-126 и показателями ремоделирования сердца корреляционной связи не установлено.

Уровень микроРНК-21 отрицательно коррелировал с величиной общего холестерина – $r_s=-0,409$; $p=0,009$ и уровнем липопротеидов низкой плотности – $r_s=-0,4$; $p=0,01$.

Как микроРНК-21, так и микроРНК-126 обратно коррелировали с уровнем общего холестерина сыворотки. Однако низкие значения микроРНК-21 ассоциировались с более высокими уровнями липопротеидов низкой плотности ($r_s=-0,4$; $p=0,01$), тогда как микроРНК-126 отрицательно коррелировала с уровнем липопротеидов высокой плотности ($r_s=-0,36$; $p=0,024$).

Заключение. Таким образом, высокий уровень экспрессии микроРНК-21 в плазме крови положительно ассоциируется с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов, получающих заместительную почечную терапию диализом.

Показатели экспрессии микроРНК также отражают состояние липидного обмена у диализных пациентов. В частности, низкие уровни микроРНК-21 ассоциируются с повышенными показателями проатерогенных липопротеидов низкой плотности.

Внутриклассовая гетерогенность бета-адреноблокаторов в развитии интрадиализной гипертензии у пациентов на программном гемодиализе

А.С. Токарева¹ (toktokareva@gmail.com), Н.Ю. Боровкова¹, Н.Ю. Линева², И.В. Полякова¹

¹ ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО "Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко", Нижний Новгород, Россия

Pharmacokinetic heterogeneity of beta-blockers predicts intradialytic hypertension in hemodialysis patients

A.S. Tokareva¹ (toktokareva@gmail.com), N.Yu. Borovkova¹, N.Yu. Lineva², I.V. Polyakova¹

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Актуальность. Данные медицинских регистров свидетельствуют о том, что бета-адреноблокаторы (БАБ) широко используются пациентами на программном гемодиализе (ГД). Однако, их назначение у диализных пациентов требует корректировки доз и режима приёма отдельных препаратов в зависимости от их фармакокинетических особенностей и способности проходить через диализные мембраны. Так, высокий диализный клиренс некоторых БАБ способствует не только снижению их эффективности, но и увеличению риска серьёзных аритмий и внезапной смерти. Вместе с тем, снижение почечной функции у пациентов на ГД уменьшает

скорость экскреции гидрофильных представителей данного класса, что требует уменьшения их дозы и кратности приёма.

Несмотря на это, вклад внутриклассовой гетерогенности БАБ в развитие специфических интрадиализных сердечно-сосудистых осложнений, в частности интрадиализной гипертензии (ИДГ), остаётся малоизученным.

Цель исследования. Уточнить связь развития ИДГ со способностью отдельных БАБ проходить через диализные мембраны.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование 216 амбулаторных карт паци-

ентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного ГД, с января 2014 г. по декабрь 2016 г. Из исследования исключались пациенты со стажем ГД менее 3 месяцев, не получавшие гипотензивные препараты, с эпизодами ИДГ менее чем в 30% сеансов ГД, а также с величиной $Kt/V < 1,2$. Для оценки способности препаратов проходить через диализные мембраны использовались официальные инструкции к лекарственным веществам, а также специализированные рекомендации по диализируемости лекарственных препаратов – 2020 Dialysis of drugs. Анализ полученных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 58 [47,5; 64,0] лет, диализный стаж – 4,5 [2,1; 7,7] года. Соотношение полов было почти равным: 51% мужчин и 49% женщин.

Все пациенты имели артериальную гипертензию (АГ) и получали регулярную антигипертензивную терапию (АГТ). У 15% пациентов проводилась монотерапия, во всех остальных случаях терапия АГ требовала назначения двух и более препаратов. С этой целью одинаково часто использовались БАБ и блокаторы кальциевых каналов – в 75% случаев, 45% пациентов получали антагонисты рецепторов ангиотензина II, 18,5% – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Широкое применение в лечении АГ в диализной популяции нашел агонист I_1 -имидазолиновых рецепторов моксонидин, реко-

мендованный 48% лиц. Диуретики были назначены 7% пациентов, имеющим остаточную функцию почек.

Пациенты были разделены на две группы: первую составили 110 пациентов, получающие высокодиализируемые метопролол, атенолол и соталол ("случай"), вторую – 52 пациента, АГТ которых включала бисопролол, бетаксолол, небиволол и карведилол ("контроль"). Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту, длительности АГ и диализа, сопутствующим сердечно-сосудистым заболеваниям, проводимой лекарственной терапии.

Частота ИДГ составила 82% в первой группе диализных пациентов и 29% в группе контроля. Использование БАБ с высоким диализным клиренсом достоверно повышало риск развития ИДГ (отношение шансов 6,89; 95% доверительный интервал 3,15-15,09; $p < 0,001$).

Заключение. В настоящем исследовании анализ особенностей лекарственной терапии продемонстрировал преобладание высокодиализируемых БАБ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на программном ГД. Однако, их использование было связано с увеличением частоты развития ИДГ (ОШ 6,89; 95% ДИ 3,15-15,09; $p < 0,001$). Проведение дальнейших научных исследований с учетом внутриклассовой гетерогенности БАБ позволит достоверно оценить эффективность и безопасность отдельных представителей этого класса, а также обеспечит убедительную доказательную базу применения БАБ у пациентов на ГД.

Организация работы самарского областного центра нефрологии и диализа в период пандемии COVID-19

О.В. Ушакова (ushakova80@yandex.ru), А.С. Навасардян, П.Е. Комаров, П.В. Моринец, Д.А. Аюпова, Н.А. Черепанова, Е.А. Морозова

ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, Самара, Россия

Organization of work of the samara regional center of nephrology and dialysis during the COVID-19 pandemic

O.V. Ushakova (ushakova80@yandex.ru), A.S. Navasardyan, P.E. Komarov, P.V. Morinets, D.A. Ayupova, N.A. Cherepanova, E.A. Morozova

V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia

Введение. Пандемия COVID-19 внесла существенные коррективы в жизнь людей и организацию медицинской помощи (МП). Пациенты, находящиеся на заместительной почечной терапии – одна из наиболее уязвимых групп, нуждающиеся в своевременной диагностике, лечении и недопущению распространения коронавирусной инфекции.

Цель исследования. Проанализировать организацию МП пациентам, получающим заместитель-

ную почечную терапию (ЗПТ) в Самарском областном центре нефрологии и диализа.

Материал и методы. Структура Самарского областного центра нефрологии и диализа: отделения нефрологии и диализа (оказание плановой и экстренной МП пациентам с нефрологической патологией в условиях круглосуточного стационара, 40 коек и 5 АИП (аппаратов "Искусственная почка"), отделения диализа №1 (оказание ЗПТ методами про-

граммного гемодиализа в условиях дневного стационара, мощность 56 АИП, 300 пациентов, амбулаторная поликлиническая помощь (АПП) пациентам на перитонеальном диализе, патронаж пациентов перитонеального диализа, 60 человек), АПП населению Самарской области. С началом пандемии коронавирусной инфекции, в соответствии с приказом МЗ РФ 198н "О временном порядке работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19" была приостановлена работа круглосуточного стационара и амбулаторного приёма. Экстренная МП пациентам нефрологического профиля оказывалась в иных лечебных учреждениях, согласно приказа МЗ Самарской области № 523 "О временной маршрутизации взрослых пациентов с заболеваниями неинфекционного профиля при оказании медицинской помощи в экстренной форме в условиях угрозы распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19".

Проведение программного гемодиализа в условиях дневного стационара в рамках Центра продолжено в связи с необходимостью получения процедуры по жизненным показаниям не менее трех раз в неделю 300 пациентам. Все врачи Центра прошли цикл тематического усовершенствования "Коронавирусная инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика" на базе СамГМУ. Часть сотрудников привлечена на работу в инфекционное отделение для оказания МП пациентам с COVID-19 СОКБ им. В.Д. Середавина. Разработаны и внедрены "Первичные мероприятия по профилактике и предотвращению распространения коронавирусной инфекции в Центре нефрологии и диализа, отделение диализа №1. Маршрутизация пациентов". Возрастной состав пациентов на программном гемодиализе от 21 до 85 лет

(56,7 лет), среди них 57 (19%) имеет сахарный диабет.

Результаты. Проведено зонирование в Центре, термометрия на входе и в залах несколько раз за проведение процедуры, в том числе для сотрудников Центра. Персонал распределен для работы с определенными группами пациентов и не оказывает помощь пациентам, относящимся к другой категории. Для пациентов с подозрением на вирусную инфекцию, а также имеющие повышенную температуру тела предусмотрен отдельный вход и проведение процедуры в "инфекционном зале" с последующей клинической и лабораторно-инструментальной диагностикой. Все пациенты, подозрительные на новую коронавирусную инфекцию (при наличии РНК SARS-CoV-2, результата МСКТ) госпитализированы в инфекционное отделение по оказанию МП пациентам с COVID-19 СОКБ им. В.Д. Середавина, 30 пациентов (10%) на программном гемодиализе, 2 (3,3%) на перитонеальном диализе. Учитывая приостановку деятельности круглосуточного стационара, проблемы сосудистого доступа решались в экстренном порядке согласно маршрутизации, что привело к увеличению количества временных и условно постоянных сосудистых доступов. Так, количество временных ЦВК увеличилось с 5 до 8 и составило 2,6%, долговременных ЦВК с 26 до 39 и составило 13%. Летальность за период работы в условиях пандемии COVID-19 составила 26 (8,7%). Из них в инфекционном отделении умерло 8 человек, от иных причин 18 человек.

Заключение. Коронавирусная инфекция – напасть настоящее и в соответствии с этим должна организовываться МП одной из самых уязвимых категорий пациентов – пациентов, получающих ЗПТ. Продолжаются поиски оптимизации работы Центра в период пандемии с целью, улучшения качества оказания МП, уменьшения нежелательных последствий.

Сердечно-сосудистый прогноз и фенотипы ожирения у пациентов на гемодиализе

П.Ю. Филинчук¹ (pasha.filinyuk@mail.ru), А.Ш. Румянцев^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО "ПСПбГМУ им. И.П. Павлова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Cardiovascular prognosis and obesity phenotypes in hemodialysis patients

P.Y. Filinyuk¹ (pasha.filinyuk@mail.ru), A.Sh. Rumyantsev^{1,2}

¹ Saint-Petersburg, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint-Petersburg State University", Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov University", Saint Petersburg, Russia

Таблица 1

Актуальность проблемы.

Ожирение является традиционным фактором риска как сердечно-сосудистых заболеваний, так и хронической болезни почек (ХБП). Однако, отношение к ожирению у больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ) неоднозначно. Ряд авторов считают, что его наличие оказывает позитивное влияние на прогноз в отношении жизни. Данная парадигма получила наименование "обратной эпидемиологии".

Цель работы. Проанализировать взаимосвязь неблагоприятных сердечно – сосудистых событий и различных фенотипов ожирения среди пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД).

Материалы и методы исследования. Обследованы 140 пациентов с ХБП 5-й стадии, получающих лечение ГД. Среди них 72 мужчины и 68 женщин, средний возраст – $57,6 \pm 13,6$ года. Критерии исключения: сахарный диабет, трансплантация почки в анамнезе, госпитализации в течение последних 3 месяцев, острый инфекционный процесс за последние 3 месяца, злоупотребление алкоголем. Пациентам было выполнено традиционное клиничко-лабораторное исследование, включая биоимпедансометрию с расчетом секторов тела. Дополнительно рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) и индекс Чарльсон. Пациентов разделили на 4 группы: 1) 27 пациентов без ожирения; 2) 14 пациентов с невисцеральным ожирением (НВО); 3) 33 пациента с висцеральным ожирением (ВО) с нормальным ИМТ; 4) 66 пациентов с ВО с повышенным ИМТ. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы "Statistica Ver. 10.0" ("StatSoft, Inc.", США).

Полученные результаты. Основные клинические показатели отображены в таблице 1. Основные лабораторные показатели приведены в таблице 2. Ожирение отсутствовало лишь у 19,2% пациентов. Остальные больные имели различные фенотипы ожирения. При этом у 47,1% пациентов был выявлен наиболее неблагоприятный на наш взгляд фенотип – висцеральное ожирение с повышенным ИМТ. Пациенты с данным фенотипом имели наибольший возраст, жировую массу тела, уровень триглицеридов, и самые низкие концентрации ЛПВП в плазме крови.

Клинические показатели в зависимости от фенотипа ожирения

Показатель	Ожирения нет N=27	НВО N=14	ВО + ИМТ норма N=33	ВО + ИМТ выше нормы N=66	P
Возраст, лет	51,0 $\pm$ 16,3	46,1 $\pm$ 11,3	59,3 $\pm$ 13,3	62,1 $\pm$ 10,4	1/2=0,262 1/3=0,013 1/4=0,0002 2/3=0,002 2/4=0,0001 3/4=0,302
Срок ГД, мес.	104 $\pm$ 91	72 $\pm$ 52	80 $\pm$ 87	59 $\pm$ 58	1/2=0,209 1/3=0,206 1/4=0,008 2/3=0,756 2/4=0,558 3/4=0,182
Индекс Чарльсон, баллы	4,0 $\pm$ 2,2	3,8 $\pm$ 2,4	4,9 $\pm$ 2,1	5,2 $\pm$ 1,7	1/2=0,771 1/3=0,083 1/4=0,012 2/3=0,099 2/4=0,029 3/4=0,549
Жировая масса тела, %	22,2 $\pm$ 6,8	33,4 $\pm$ 5,5	36,7 $\pm$ 6,5	40,3 $\pm$ 5,3	1/2=0,0001 1/3=0,0001 1/4=0,0001 2/3=0,102 2/4=0,051 3/4=0,0001

Таблица 2

Лабораторные показатели в зависимости от фенотипа ожирения.

Показатель	Ожирения нет N=27	НВО N=14	ВО + ИМТ норма N=33	ВО + ИМТ выше нормы N=66	P
ТГ, ммоль/л	1,75 $\pm$ 1,05	1,58 $\pm$ 0,65	1,90 $\pm$ 0,65	2,48 $\pm$ 1,12	1/2=0,689 1/3=0,609 1/4=0,005 2/3=0,435 2/4=0,019 3/4=0,019
ЛПВП, ммоль/л	1,12 $\pm$ 0,24	1,12 $\pm$ 0,23	1,05 $\pm$ 0,33	0,96 $\pm$ 0,20	1/2=0,971 1/3=0,391 1/4=0,015 2/3=0,501 2/4=0,083 3/4=0,118

Выполнили логистический регрессионный анализ, в котором независимой переменной было висцеральное ожирение с повышенным ИМТ, а зависимой – любое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (стенокардия, инфаркт миокарда, ОНМК, СН, фибрилляция предсердий). Выявили, что наличие данного фенотипа ожирения увеличивало вероятность любого неблагоприятного сердечно-сосудистого события в 3,7 раза (95%ДИ 1,3-10,3). Прочие фенотипы ожирения не были ассоциированы с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом.

Заключение. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что проблема "обратной эпидемиологии" обусловлена математическими причинами. Существует несколько фенотипов ожирения. Если их анализировать отдельно, то можно выявить статистически значимую взаимосвязь между висцеральным ожирением с избыточной массой тела и неблагоприятными сердечно – сосудистыми событиями.

COVID-19 у больных на программном гемодиализе

Н.Ф. Фролова¹, А.И. Ушакова¹, С.С. Усатюк¹, Е.Н. Дьякова¹, И.Г. Ким^{1,2} (kig21@rambler.ru),
Е.В. Володина², М.Л. Зубкин²

¹ ГБУЗ "ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Москва, Россия

² ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

COVID-19 in patient with end-stage CKD: analysis of a single dialysis center

N.F. Frolova¹, A.I. Ushakova¹, S.S. Usatiuk¹, E.N. Diakova¹, I.G. Kim^{1,2} (kig21@rambler.ru), E.V. Volodina², M.L. Zubkin²

¹ Moscow City Hospital No. 52, Moscow, Russia

² G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Цель исследования. Анализ клинической картины, течения, а также факторов риска неблагоприятного исхода и возможностей терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в условиях одного из диализных центров города Москвы.

Материалы и методы. Изучены материалы наблюдений за 231 пациентом с тХПН (132М/99Ж) в возрасте $61,7 \pm 14,7$ года и диагностированной коронавирусной инфекцией (COVID-19) в период с 1.04.20 по 31.05.20 года. Все больные получали лечение в отделении гемодиализа ГКБ №52. Диагноз COVID-19 был подтвержден методом ПЦР и/или результатами компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

В соответствии с имеющимися на момент госпитализации представлениями о подходах к лечению COVID-19 все пациенты получали противовирусную терапию комбинацией лопинавира (200 мг/сут) и ритонавира (50 мг/сут) в сочетании с гидроксихлорохином 200 мг/сут, антибиотиками и низкомолекулярным гепарином. При более легкой форме заболевания также назначались иммуносупрессанты из группы ингибиторов янус-киназ (барицитиниб или тофацитиниб), а в средне-тяжелых или тяжелых случаях (у 173/74,9% больных) – моноклональные антитела к IL-6 (тоцилизумаб или сарилумаб) и/или к IL-1 β (канакинумаб).

Результаты. Почти у половины больных (47,6%) при КТ-исследовании были выявлены признаки распространенного вирусного поражения легких (3 или 4 степени тяжести). Уровень сатурации кислорода был снижен у подавляющего большинства пациентов (202/87,4%), составив в среднем $81,5 \pm 14,8\%$. В кислородной поддержке нуждались 77 (33,3%) человек, из них 9 (3,9%) – в НИВА. 61 (26,4%) больному проводилась ИВА. За время наблюдения умерли 72 (31,2%) пациента, из них у 68 (94,4%) основной причиной летального исхода стал ОРДС. У 4 больных ОРДС был отягощен сепсисом и СПОН, у 5 – ТЭЛА, а у 4 – кровотечением. Причиной смерти остальных пациентов стали прогрессирующая сердечная недостаточность (3 больных) и уросепсис (1 больной).

Сравнительный анализ в группах больных с благоприятным и неблагоприятным исходом болезни позволил установить, что среди умерших пациентов достоверно выше оказались возраст ($68,1 \pm 13,2$ лет против $58,7 \pm 14,5$ лет, $p < 0,0001$) и индекс коморбидности ($5,5 \pm 1,6$ против $3,6 \pm 1,4$, $p < 0,0001$). По данным КТ у них чаще выявлялись тяжелые (3-я или 4-я) степени пневмонии (72,2% против 36,5%, $p < 0,0001$), а минимальный показатель сатурации кислорода составил, соответственно $67,6 \pm 12,8\%$ и $87,8 \pm 10,9\%$ ($p < 0,0001$). Важным фактором, отягощавшим течение заболевания, было присоединение изолированных (несептических) очагов воспаления, которые наблюдались у 28 (38,9%) пациентов с фатальным исходом и только у 9 (5,7%) больных с благоприятным течением. Среди умерших чаще выявляли коагуляционные осложнения (37,5% против 6,9%, $p < 0,0001$). Сравнимые группы также значительно различались по лабораторным параметрам. При неблагоприятном исходе более выраженными были лейкопения, лимфоцитопения, тромбоцитопения и гипоальбуминемия, и наоборот, выше оказались значения СРБ, D-димера, АСТ, АЛТ, ГГТ, АДГ и глюкозы. Эти больные в процессе комплексного лечения чаще получали более массивную антибиотикотерапию по сравнению с пациентами без тяжелых последствий (соответственно 38,5% и 10,3%). Нам не удалось выявить связь применения иммунобиологических препаратов с исходом заболевания, независимо от применявшейся дозы и сроков начала лечения. Однако следует подчеркнуть, что выбор дозы тоцилизумаба на первом этапе пандемии проводился эмпирически, был связан с неопределенностью показаний к их назначению при тХБП и, соответственно, с недостаточным опытом такого лечения у данной категории больных. Это определило применение существенно более низких дозировок (3–6 мг/кг) по сравнению с рекомендуемыми фирмой-изготовителем для лечения ревматологических заболеваний – целевой нозологии данного препарата.

При использовании многофакторной регрессионной модели Сох независимыми предикторами

неблагоприятного исхода COVID-19 у больных, получавших лечение ГД, оказались возраст, тяжесть поражения легких по данным КТ и, непосредственно связанный с этим обстоятельством, факт необходимости применения ИВЛ.

Выводы. Инфекция SARS-CoV-2 у больных на ГД характеризуется высокой частотой летального исхода в связи с риском развития фатальных осложне-

ний. Предикторами неблагоприятного исхода в этой популяции являются возраст более 65 лет и распространенный характер вирусного поражения легких, требующий применения ИВЛ. Серьезность прогноза определяет необходимость разработки более эффективных методов лечения COVID-19 в группах больных с хроническими заболеваниями, в частности, у пациентов с тХБП, получающих лечение ГД.

Особенности электролитного баланса и связь с потребностью в заместительной почечной терапии у детей с типичным гемолитико-уремическим синдромом

О.Ю. Халидуллина¹ (oksana081174@mail.ru), А.Д. Петрушина¹, С.А. Ушакова¹, В.Н. Лукьянова², О.К. Селиванов², А.А. Таскаев², Е.А. Баштакова², И.А. Заморев², О.И. Гаврилюк², И.С. Кузнецов¹, В.Д. Кузнецова¹

¹ ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Минздрава России, Тюмень, Россия

² ГБУЗ ТО "Областная клиническая больница № 1", Тюмень, Россия

Features of electrolyte balance and the connection with the need for renal replacement therapy in children with typical hemolytic-uremic syndrome

O.Y. Khalidullina¹ (oksana081174@mail.ru), A.D. Petrushina¹, S.A. Ushakova¹, V.N. Luk'yanova², O.K. Selivanov², A.A. Taskaev², E.A. Bashtakova², I.A. Zamorev², O.I. Gavriliuc², I.S. Kuznetsov¹, V.D. Kuznetsova¹

¹ Tyumen University of Medicine, Tyumen, Russia

² Regional clinical hospital № 1, Tyumen, Russia

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) представляет собой триаду: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острое повреждение почек (ОПП). Острое повреждение почек может протекать в виде не олигоанурического варианта и варианта с олигоанурией, требующего использования методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). По данным зарубежных исследований, ранняя инфузионная терапия и достаточная гидратация ребенка связана с более низким риском прогрессирования олигоанурического ГУС у пациентов с диареей, потребностью и длительностью ЗПТ, а электролитные нарушения, в частности гипонатриемия дает возможность прогнозирования тяжести течения и потребности в заместительной терапии.

Цель. Оценить особенности гидратационного статуса и электролитного обмена у детей с типичным ГУС и выявить связь с вариантом острого повреждения почек, потребностью в заместительной почечной терапии у детей, проживающих в Тюменской области.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ вошли 30 случаев оказания стационарной медицинской помощи в ГБУЗ ТО "ОКБ № 1" детям с установленным типичным вариантом ГУС в период с 2014 г. по 2020 г. Статистическая обработка выпол-

нена в программном пакете IBM "SPSS 17.0". Характер распределения признаков оценивался критерием Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и значений 25-75% (перцентили) – Me [Q1-Q3]. Уровень статистической значимости различий определен U-критерием Манна-Уитни для непараметрических параметров.

Результаты. За период 2014-2020 гг. типичный гемолитико-уремический синдром диагностирован у 30 детей (19 девочек и 11 мальчиков). Средний возраст на момент манифестации ГУС составил 34 [17; 53,5] месяца. ГУС развивался на 4 [3; 6,5] день (минимум – через 10 дней) от начала острой кишечной инфекции. Нуждались и получили заместительную почечную терапию 18 детей (60%), 12 детей (40%) разрешили почечное повреждение без инвазивных методов лечения, имея неол oligoanuricкое ОПП. При диагностике ГУС уровень креатинина в сыворотке крови у детей, получивших в последующем ЗПТ, составлял 282 [145; 372] мкмоль/л против 122,5 [114,3; 268,8] мкмоль/л у детей без применения ЗПТ ($p=0,053$). Уровень мочевины 24,3 [21; 29,3] ммоль/л и 21,5 [14,4; 29,8] ммоль/л, соответственно ($p=0,573$). Сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных в группах детей с типичным ГУС получивших ЗПТ и без применения ЗПТ показал

следующее. Возраст детей, получивших ЗПТ, составил 33 [17; 46] месяца, без ЗПТ – 38 [18,5; 76,3] месяцев ($p=0,545$). Инфузионную терапию с целью регидратации во время диареи до наступления ГУС, получили 10 детей с одинаковой частотой в сравниваемых группах 35,3% и 33,3% соответственно. Исходно уровень эритроцитов у детей, получивших ЗПТ, составлял $3,39 [2,62; 3,73] \times 10^{12}/л$ против $2,56 [2,2; 3,41] \times 10^{12}/л$ у детей без ЗПТ ($p=0,061$), соответственно уровень гемоглобина составил 84 [72,8; 92,3] г/л и 74 [55,5; 82,3] г/л ($p=0,022$), уровень гематокрита – 25,2 [18; 26,4] и 19 [17,03; 23,3] ($p=0,109$). Уровень лейкоцитов у детей, получавших ЗПТ, был $16,7 [12,6; 22,2] \times 10^9/л$ против $14,4 [11,1; 9,4] \times 10^9/л$ у детей без применения ЗПТ ($p=0,211$). Уровень тромбоцитов в сравниваемых группах детей 56 [35,8; 79,3] $\times 10^9/л$ против 42 [20,3; 55,8] $\times 10^9/л$, соответственно ($p=0,095$). При поступлении у детей, нуждающихся в последующей в ЗПТ, уровень натрия составлял 128,8 [121,3; 131] ммоль/л против 133 [130; 135] ммоль/л у детей применения ЗПТ ($p=0,013$). Уровень калия в группе детей с использованием ЗПТ составил 4,1 [3,7; 4,9] ммоль/л против

4,5 [3,5; 4,7] ммоль/л, у детей без применения ЗПТ ($p=0,869$). По данным исследования кислотно-щелочного состояния в венозной крови уровень pH исходно составил 7,33 [7,22; 7,4] у детей с применением ЗПТ и 7,39 [7,35; 7,43] у детей без этого вмешательства ($p=0,175$), показатель BE (bases excess) -9,7 [-10,6; -5,6] против -2 [-7,38; 2,0] соответственно сравниваемым группам ($p=0,012$).

Выводы. Таким образом, при поступлении в специализированную клинику все дети, развившие гемолитико-уремический синдром, независимо от того получали ли они инфузии для коррекции волемического статуса при диарее, имели лабораторные признаки дегидратации, вероятно гипоосмолярной (уровень показателя MCV был ниже 80 фл). Это может свидетельствовать о неадекватном восполнении потерь при диарее как на догоспитальном этапе, так и на этапе оказания медицинской помощи в инфекционном стационаре. Гипонатриемия по нашим данным является одним из основных маркеров, позволяющих прогнозировать более тяжелое течение ГУС у детей и потребность в заместительной почечной терапии.

Ассоциация диастолической дисфункции левого желудочка и гипергомоцистеинемии у больных хронической болезнью почек на программном гемодиализе

У.В. Харламова (top120@yandex.ru)

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

Association of left ventricular diastolic dysfunction and hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney disease on program hemodialysis

U.V. Kharlamova (top120@yandex.ru)

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Актуальность. В патогенезе сердечно-сосудистых осложнений хронической болезни почек (ХБП) важное место принадлежит диастолической дисфункции (ДД) миокарда левого желудочка (ЛЖ). Среди факторов миокардиального повреждения значимую роль играет гипергомоцистеинемия.

Цель исследования. Изучить ассоциацию уровня гомоцистеина плазмы крови и типа диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов на программном гемодиализе.

Материалы и методы исследования. Обследовано 106 пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на лечении программным гемодиализом на базе МАУЗ ОЗП ГКБ № 8 г. Челябинска. Определение концентрации гомоцистеина, мкмоль/л методом иммуноферментного анализа (ELISA, "AXIS-SHEILD" (Diagnostics

Limited UK), анализатор "Bio-Rad" 680, США). Концентрация гомоцистеина 15-30 мкмоль/л рассматривалась как умеренная гипергомоцистеинемия, 30-100 мкмоль/л – средняя, более 100 мкмоль/л – тяжелая. Эхо – и доплер – эхокардиография выполнена на аппарате "HP Sonos 100 CF" с использованием датчика 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях по методике Н.М. Мухарлямова, Ю.Н. Беленкова (1981) с учетом рекомендаций Американского эхокардиографического общества

Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0 (США).

Результаты. В результате определения концентрации гомоцистеина у больных ХБП на гемодиализе оказалось, что значения показателя варьировали

от 2,7 до 91,4 мкмоль/л (Ме; (25%-75%) – 28,2 [33,7; 58,6] мкмоль/л). В группе контроля концентрация гомоцистеина была достоверно ниже – 6,25 [3,23; 7,38] мкмоль/л ($p=0,000001$).

Анализ частоты и выраженности гипергомоцистеинемии у диализных больных выявил преобладание умеренной (15-30 мкмоль/л) (группа 3, $n=57$, 53,8%) и средней степени тяжести (>30 мкмоль/л) (группа 2, $n=39$, 36,8%) гипергомоцистеинемии. У 10 пациентов (9,6%, группа 1) выявлен уровень гомоцистеина <15 мкмоль/л.

В группах больных ХБП на гемодиализе в зависимости от уровня гомоцистеина нормальная геометрия ЛЖ не выявлена. Во всех группах обследованных больных преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ (4, 35 (61,4%) и 26 (66,7%) пациентов соответственно). При увеличении выраженности гипергомоцистеинемии достоверно снижалась частота концентрического ремоделирования (5, 7 и 1 пациент, $p_{1-2}=0,21$, $p_{1-3}=0,0006$, $p_{2-3}=0,007$) и нарастала частота концентрической гипертрофии ЛЖ (1, 15 и 12 пациентов, $p_{1-2}=0,08$, $p_{1-3}=0,05$, $p_{2-3}=0,75$). Частота эксцентрической гипертрофии ЛЖ в зависимости от концентрации гомоцистеина достоверно не различалась (1, 15 и 12 пациентов, $p_{1-2}=0,47$, $p_{1-3}=0,35$, $p_{2-3}=0,81$).

В группе больных с уровнем гомоцистеина <15 мкмоль/л у 7 больных обнаружена ДД по типу нарушенной релаксации, псевдонормализация кровотока выявлена у 3 пациентов. Среди пациентов с умеренной гипергомоцистеинемией у 36 (63,2%) был выявлен тип нарушенной релаксации, у 20 (35,1%) – псевдонормальный тип, у 1 – рестриктивный тип.

В группе больных с уровнем гомоцистеина >30 мкмоль/л у 11 (28,2%) больных выявлено нарушение релаксации, у 23 (59%) – псевдонормальный и у 5 – рестриктивный тип ДД. Таким образом, при нарастании выраженности гипергомоцистеинемии достоверно нарастала тяжесть ДД с уменьшением частоты типа нарушенной релаксации ($p_{1-2}=0,48$, $p_{1-3}=0,03$, $p_{2-3}=0,0008$) и увеличением наиболее неблагоприятного рестриктивного типа трансмитрального диастолического потока ($p_{2-3}=0,07$).

Заключение. У пациентов, находящихся на гемодиализе, выявлено достоверное повышение уровня гомоцистеина по сравнению с практически здоровыми лицами. При нарастании выраженности гипергомоцистеинемии достоверно нарастала тяжесть диастолической дисфункции левого желудочка.

Оптимизация оценки компонентного состава тела у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

А.А. Яковенко¹ (leptin-rulit@mail.ru), Ю.В. Лаврищева^{2,3}, А.Ш. Румянцев^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова", Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

Optimization of the assessment of body composition in haemodialysis patients

A.A. Jakovenko¹ (leptin-rulit@mail.ru), I.V. Lavrishcheva^{2,3}, A.Sh. Rumyantsev^{1,4}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) является одним из грозных осложнений терапии программным гемодиализом (ГД) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Наличие БЭН оказывает значимое негативное воздействие на качество жизни и выживаемость данной когорты пациентов. Высокая клиническая значимость БЭН объясняет необходимость ее своевременной, и, что не менее важно, максимально точной диагностики у гемодиализных пациентов.

Одним из основных проявлений БЭН у гемодиализных пациентов является изменение компонентного состава тела: уменьшение мышечной массы, снижение жировой массы, изменение соотношения мышечной/жировой массы тела. В настоящий момент к основным методам оценки компонентного состава тела относят: нейтронный активационный анализ, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию, двух-энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию

(ДРА), биоимпедансометрию (БИМ). Выполнение первых трех методов сопряжено с использованием дорогостоящей специализированной аппаратуры, наличием подготовленного медицинского персонала, значительной длительностью исследования. В связи с чем, The European Working Group on Sarcopenia in Older People и The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism отнесла три этих метода к чисто научным, исследовательским методам, указав на их крайне низкую клиническую применимость.

Цель исследования. Сравнить эффективность использования двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и биоимпедансометрии в оценке компонентного состава тела у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Пациенты и методы. Обследовано 110 пациентов, получающих лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом, среди них 61 женщина и 49 мужчин, средний возраст на момент включения пациентов в исследование составил $56,0 \pm 11,8$ лет, средняя длительность гемодиализной терапии на момент включения пациентов в исследование составила $99,2 \pm 56,8$ месяцев. Для оценки компонентного состава тела пациента использовали: биоимпедансометрию с использованием 8 – точечного тактильного тетраполярного мультимастотного биоимпедансометра (InBody, Южная Корея) с диапазоном частот 1-1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука,

правая и левая нога, туловище); двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию с использованием двухэнергетического остеоденситометра с узким верным лучом STRATOS dR (DMS, Франция). Исследования компонентного состава тела производилось последовательно двумя методами через 1-2 часа после очередного сеанса гемодиализа.

Результаты. Результаты определения общей мышечной массы (ММ) тела, полученной по результатам ДРА и БИМ, сравнили с использованием метода Блэнда-Альтмана. Коэффициент корреляции между показателями составил 0.994, $p < 0.0001$, дельта ($M \pm \sigma$) составила $-0,48 \pm 0,91$ кг, ДИ 95% $(-0,71) - (-0,26)$ кг. Очевидно, что взаимосвязь очень высокая, разница по абсолютным величинам минимальная. Методы высоко сопоставимы. Результаты определения общей жировой массы (ЖМ) тела, полученной по результатам ДРА и БИМ сравнили с использованием метода Блэнда-Альтмана. Коэффициент корреляции между показателями составил 0.998, $p < 0.0001$, дельта ($M \pm \sigma$) $0,08 \pm 0,76$ кг, ДИ 95% $(-0,10) - 0,27$ кг. Очевидно, что взаимосвязь очень высокая, разница по абсолютным величинам минимальная. Методы высоко сопоставимы.

Заключение. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия не имеет значимых преимуществ по сравнению с тетраполярной мультимастотной биоимпедансометрией при оценке компонентного состава тела у пациентов, получающих лечение программным ГД.

Значение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* в лечении белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

А.А. Яковенко¹ (leptin-rulit@mail.ru), Ю.В. Лаврищева^{2,3}, А.Ш. Румянцев^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова", Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

The values of eradication therapy of *Helicobacter pylori* to the correction of protein-energy wasting in haemodialysis patients

A.A. Jakovenko¹ (leptin-rulit@mail.ru), I.V. Lavrishcheva^{2,3}, A.Sh. Rumyantsev^{1,4}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Одной из важнейших проблем современной заместительной почечной терапии является развитие белково-энергетической

недостаточности (БЭН) у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом. Состояние питания является одним из независимых прогно-

стических факторов заболеваемости и смертности у данной когорты пациентов. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на механизмы развития и методы коррекции БЭН у гемодиализных пациентов. Основными механизмами развития БЭН являются: снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, метаболические нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности, интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют заболевания желудочно-кишечного тракта, а также влияние факторов, связанных с самой процедурой гемодиализа. Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречается практически у 90% пациентов, получающих терапию программным гемодиализом, наибольший интерес при оценке влияния патологии ЖКТ на развитие БЭН представляет изучение роли обсемененности слизистой оболочки желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (Hр), которая встречается более чем у 50% гемодиализных пациентов. *Helicobacter pylori*, благодаря наличию ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной и т.д.), а также способности вырабатывать цитотоксины, приводит к повреждению эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка и запускает каскад иммуновоспалительных реакций, ведущих к развитию атрофических изменений СОЖ. При атрофических изменениях СОЖ отмечается снижение функциональной активности "Х/А-подобных клеток", секретирующих орексигенный гормон – грелин (ацил-грелин), основной функцией которого является воздействие на дугообразное ядро гипоталамуса, благодаря чему осуществляется регуляция аппетита. Принимая во внимание широкое распространение Hр-инфекции у гемодиализных пациентов и ее роль в развитии атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, ведущих к снижению продукции ацил-грелина, представляется целесообразным более детальное изучение влияния Hр на патогенез БЭН и оценка роли эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, как метода коррекции БЭН у гемодиализных пациентов.

Цель исследования. Выявить взаимосвязь между инфицированностью слизистой оболочки желудка

Helicobacter pylori и белково-энергетической недостаточностью у пациентов на программном гемодиализе.

Пациенты и методы. Обследовано 102 пациента, получающих лечение хроническим гемодиализом, среди них 52 мужчины и 50 женщин в возрасте $51 \pm 7,7$ лет. Всем больным была выполнена фиброгастроудоденоскопия с биопсией из антрального отдела и тела желудка и определением инфицированности *Helicobacter pylori* (Hр). Состояние питания и компонентный состав тела больного оценивались с помощью метода комплексной нутриционной оценки, биоимпедансометрии. Определение уровня ацил-грелина сыворотки крови проводилось посредством метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, Франция). Результаты. Доля пациентов, у которых было выявлено наличие Hр – 76 (77%), более чем в 3 раза превышала долю пациентов 26 (23%) с отрицательным результатом теста ($\chi^2=16,6$ $p<0,0001$). В ходе проведенного исследования продемонстрировано ухудшение ряда основных показателей БЭН в зависимости от наличия Hр (уровень альбумина сыворотки крови $36,1 \pm 2,0$ и $29,8 \pm 2,2$, $p<0,001$; общей мышечной массы тела $23,6 \pm 1,8$ и $20,2 \pm 1,1$, $p<0,001$). У пациентов, инфицированных Hр отмечалось статистически значимое снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови (ANOVA $F=7,255$, $p=0,008$). После 14-ти дневной эрадикационной терапии Hр (амоксциллин 1000 мг/сутки, кларитромицин 500 мг/сутки, пантопразол 80 мг/сутки) у пациентов с положительным результатом терапии (отрицательный тест на Hр на контрольной ФГДС через 8 недель – 70 пациентов) через 6 месяцев отмечалось улучшение основных показателей БЭН (уровень альбумина сыворотки крови $29,4 \pm 2,9$ и $35,8 \pm 5,8$, $p<0,001$; общей мышечной массы тела $20,4 \pm 1,6$ и $22,1 \pm 1,1$, $p<0,001$) и увеличение концентрации ацил-грелина сыворотки крови ($53,6 \pm 16,1$ и $72,1 \pm 14,2$, $p<0,001$).

Заключение. Проведение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* можно считать одним из дополнительных методов коррекции БЭН у Hр-положительных гемодиализных пациентов.

Аллотрансплантация почки

Kidney transplantation

DOI:

Анализ экспрессии генов иммунной системы, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного иммунного ответа, у реципиентов почечного трансплантата после ЭКФ

А.В. Ватазин² (vatazin@yandex.ru), И.Б. Козлов¹, А.В. Кильдюшевский², А.Б. Зулькарнаев², В.А. Федулкина², А.П. Фаенко², В.В. Яздовский¹, Г.О. Гудима¹, И.А. Кофиади¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", Москва, Россия

Работа выполнена с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых №МК-63.2020.7.

Analysis of expression of immune system genes that are responsible for activation and inhibition of T-cell immune response in renal transplant recipients after extracorporeal photochemotherapy

A.V. Vatazin² (vatazin@yandex.ru), I.B. Kozlov¹, A.V. Kildushevsky², A.B. Zulkarnaev², V.A. Fedulkina², A.P. Faenko², V.V. Yazdovsky¹, G.O. Gudima¹, I.A. Kofiadi¹

¹ National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

² Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

The work was performed the funds of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists №МК-63.2020.7.

Актуальность проблемы. В связи с растущей потребностью в трансплантации почки востребовано применение новых методов профилактики отторжения трансплантата, базирующихся на механизмах естественной регуляции иммунного ответа. Одной из перспективных технологий в этой области является экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), основанный на электромагнитном воздействии на клетки реципиента. Клиническая эффективность ЭКФ подтверждена многими исследованиями, однако механизм терапевтического эффекта изучен недостаточно. Характеристика иммунного ответа при проведении ЭКФ является важным этапом на пути к формированию практических рекомендаций по клиническому применению ЭКФ и модификации иммуносупрессивной терапии.

Цель работы. Целью настоящего исследования стал анализ изменения уровня экспрессии генов, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного ответа у реципиентов почечного трансплантата после ЭКФ.

Материалы и методы. Было проведено открытое когортное рандомизированное исследование с участием 20 пациентов, которым была выполнена односторонняя трансплантация трупной почки от не-

родственного донора. Реципиенты группы сравнения получали стандартную иммуносупрессивную терапию и аналогичную терапию в комплексе с процедурами ЭКФ, в соответствии с протоколом исследования. Анализ уровня экспрессии генов проводили методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Сравнение обследованных групп проводили в точке 1 (день 1-4) и в точке 2 (день 30).

Результаты. Проведено исследование функции органа у реципиентов парного аллотрансплантата почки, получавших стандартную иммуносупрессивную терапию и терапию в комбинации с ЭКФ. Анализ клинических данных в раннем посттрансплантационном периоде не показал статистически значимых клинических отличий, однако при конкретном рассмотрении каждого парного случая выявлена тенденция к некоторому улучшению скорости приживления пересаженного органа в ранние сроки после трансплантации, лучшей выживаемости трансплантата и реципиента. Определен уровень экспрессии генов регуляторов иммунного ответа (CD28, CTLA4, PDL1, FOXP3) и генов цитокинов (TNFA, IL1, IL2, IL10, IFNG) в обследованных группах.

Заключение. По результатам сравнительного анализа можно говорить о повышении уровня экс-

прессии генов всех ключевых цитокинов в первые сутки после трансплантации. Сравнение между группами на 30 день обнаруживает значительное повышение уровня экспрессии генов PDL1 и FOXP3 ($p=0,0009$ и $0,0013$, соответственно).

Повышенная экспрессия этих генов может быть связана с активацией регуляторных Т-клеток и развитием периферической иммунной толерантности у пациентов, прошедших процедуру ЭКФ.

Новые технологии в трансплантации почки у детей младшего возраста

Ю.Н. Вьюнкова, Н.Н. Раппопорт, М.М. Каабак, А.С. Рыбалко, А.С. Чернявская
ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия

New technology in children kidney transplantation

U.N. Viynkova, N.N. Rappoport, M.M. Kaabak, A.S. Rybalko, A.S. Chernyavskaya
Healthcare Ministry Scientific Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Актуальность. Прогресс в трансплантологии не оказал существенного влияния на отдаленные результаты трансплантации почки у детей. Пятилетнее выживание трансплантатов полученных от родственников составляет 74% (1), от трупов – 59% (2).

Цель исследования. Изучение возможности улучшить отдаленные результаты трансплантации почки у детей младшего возраста посредством применения различных схем индукции иммуносупрессии (ИС).

Материалы и методы. Изучены результаты первых последовательно выполненных трансплантаций почки у 129 детей в возрасте ≤ 5 лет (средний возраст $2,8 \pm 1,5$ года) в период с ноября 2003 года по январь 2020 года. В зависимости от индукции ИС и вакцинального статуса на момент трансплантации дети были разделены на 4 группы. Различий по параметрам, оказывающим влияние на результаты трансплантаций, выявлено не было.

Результаты. Пятилетняя выживаемость трансплантатов в группе на стандартной ИС составила $74 \pm 7\%$ и оказалась идентична цифрам, полученным в других исследованиях российских авторов (1, 2). Внедрение алемтузумаба повысило пятилетнюю выживаемость трансплантатов до $79 \pm 5\%$ в основном за счет снижения летальности вследствие снижения уровня поддерживающей иммуносупрессии (двукратное снижение CNI + отсутствие стероидов), что привело к снижению инфекционных рисков. Введение в практику экулизумаба для профилактики

реперфузионного повреждения трансплантата позволило получать стабильную первичную функцию трансплантатов, пятилетнее выживание трансплантатов практически не изменилось – $80 \pm 13\%$. Сочетание индукции ИС алемтузумабом и экулизумабом применяется с 2012 года, средняя продолжительность наблюдения за пациентами составляет четыре года. Полученная в настоящее время четырехлетняя выживаемость трансплантатов в $96 \pm 7\%$ демонстрирует преимущества данной группы и подчеркивает важность соблюдения всей совокупности трансплантационных технологий.

Выводы. Введение в схему индукции ИС алемтузумаба помогает минимизировать поддерживающую терапию за счет отмены стероидов и уменьшения экспозиции CNI. Применение экулизумаба позволяет обеспечить первичную функцию трансплантата и улучшить отдаленные результаты. Полноценная вакцинация, особенно у маленьких детей, является необходимым условием успешной трансплантации.

Литература

1. Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Шаршаткин А.В., и соавторы. Современные технологии и клинические исследования в трансплантации почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов. ТХVI, №3. 2014, 63-75
2. Ваганов Н.Н., Валов А.А. Опыт и проблемы трансплантации почки детям в Российской детской клинической больнице. Детская больница. №1. 2013, 22-27

Особенности лечения реципиента трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде на фоне инфицирования SARS-CoV-2 (COVID-19)

Д.В. Гоголев¹ (simplex574@gmail.com), Н.А. Чичагова¹, А.Н. Ананьев^{1,2}, И.В. Ульянкина^{1,2}, О.Н. Резник^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО "Первый СПбГМУ им И.П. Павлова", Санкт-Петербург, Россия

² ГБУ "СПБ НИИ скорой помощи им И.И. Джanelидзе", Санкт-Петербург, Россия

Features of treatment of a kidney transplant recipient in the early postoperative period against the background of infection with SARS-CoV-2 (COVID-19)

D.V. Gogolev¹ (simplex574@gmail.com), N.A. Chichagova¹, A.N. Ananiev^{1,2}, I.V. Ulyankina^{1,2}, O.N. Reznik^{1,2}

¹ Organ Transplant Department, First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Organ Transplant Center, St. Petersburg I.I. Djanelidze State Research Institute for Emergency, Saint Petersburg, Russia

Введение. С марта 2020 года развитие пандемии короновиральной инфекции затронуло все группы населения. Социальная значимость патологии и скорость распространения инфекционного агента сместили вектор внимания специалистов в сторону пациентов с наиболее тяжелым преморбидным фоном, к значимым факторам которого относится хроническая болезнь почек в терминальной стадии. Однако, данных о влиянии COVID-19 на разрешение функции трансплантата и тяжести течения инфекционного процесса на фоне иммуносупрессивной терапии на сегодняшний день недостаточно. Мы рассмотрели исходы заболевания у 9 пациентов в раннем послеоперационном периоде и представляем свой клинический опыт.

Материалы и методы. В указанный период (с начала марта 2020 г. по апрель 2020 г.) выполнено девять вмешательств по пересадке почечного трансплантата. Характеристики группы: мужчины составили 77,8% (7); женщины – 22,2% (2). Средний возраст – 41,9 лет (от 29 до 66). Сахарный диабет 2 типа диагностирован у 33,3% (3), избыточная масса тела у 44,4% (5), патология коронарных сосудов в анамнезе – 22,2% (2). Инфицирование COVID-19 установлено на госпитальном этапе у 55,6% пациентов (5).

Результаты. Из девяти пациентов после трансплантации в раннем послеоперационном периоде COVID-19 диагностирован у 55,6% (5). Показатели креатинина и СКФ соответствовали ожидаемым на ранних сроках после трансплантации с тенденцией к стабилизации. Наиболее тяжелое развитие заболевания отмечалось у пациентов с избыточной массой тела, поражением коронарного русла в анамнезе, сахарным диабетом 2 типа. В указанных случаях не отмечалось отчетливой корреляции с возрастной группой, гендерной принадлежностью, исходной патологией почек. Нахождение в условиях отделения

интенсивной терапии потребовалось 2 пациентам, тяжесть состояния определялась степенью поражения легочной ткани. В указанных случаях проводилась максимальная редукция иммуносупрессии. Несмотря на указанное, заместительная почечная терапия была востребована на относительно поздних сроках заболевания и ассоциировалась с нарастающей дыхательной недостаточностью и высокой степенью интоксикации. Лечение пациентов со среднетяжелой формой заболевания проводилось согласно установленным рекомендациям, на фоне редукции ММФ. Функция почечных трансплантатов оставалась стабильно удовлетворительной с положительной динамикой, что находило отражение в показателях скорости клубочковой фильтрации и азотемии.

Выводы

1. Несмотря на небольшую выборку, количество пациентов инфицированных SARS-CoV-2 (COVID-19) составило 44,4% (4 пациента), что соответствует процентному соотношению заболевших в общей популяции.
2. Летальность составила 22,2% (2 пациента), что существенно выше показателей среди других групп населения, но коррелирует с показателями смертельных исходов среди пациентов тяжелого преморбидного фона.
3. Среднетяжелое течение заболевания отмечалось у 33,3% (3) пациентов, что так же близко к среднепопуляционным показателям.
4. Учитывая полученные данные, сопоставимые в процентном соотношении со статистикой в прочих группах населения, можно выдвинуть предположение, что тяжесть состояния инфицированных пациентов, на ранних сроках после трансплантации в большей степени определялась сопутствующими патологиями, а не характером проводимой иммуносупрессивной терапии.

Уретерovesикостомия нативного мочеточника как метод контролируемой деривации мочи у детей с патологией мочевого пузыря при трансплантации почки

Э.К. Жаманчиев, С.Н. Зоркин, М.М. Каабак (kaabak@pochka.org), Н.Н. Раппопорт, А.С. Рыбалко, А.П. Фисенко, Е.Ю. Дьяконова

ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия

Ureterovesicostomy of the native ureter as a method of controlled derivation of urine in children with bladder disease during kidney transplantation

E.K. Zamanchiev, S.N. Zorkin, M.M. Kaabak (kaabak@pochka.org), N.N. Rappoport, A.S. Rybalko, A.P. Fisenko, E.U. Diyakonova

Healthcare Ministry Scientific Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Введение. Число детей с терминальной почечной недостаточностью растет с каждым годом. В России потребность в детской трансплантации почки составляет около 300 операций ежегодно, выполняется около 100 операций. Установлено, что наиболее частой причиной развития терминальной почечной недостаточности у детей, являются врожденные аномалии развития, среди которых значительную часть составляют обструктивные уропатии, в том числе такие формы, которые приводят к "сморщиванию" мочевого пузыря и развитию микроцистиса. Отсутствие достаточного физиологического резервуара для мочи, нарушения своевременного опорожнения мочевого пузыря в свою очередь приводят к осложнениям в виде пузырно-мочеточникового рефлюкса, инфекциям мочевыводящих путей, острых пиелонефритов в посттрансплантационном периоде. В мировой практике описаны и предложены разные варианты решения вышеуказанных проблем, такие как, уретерокутанеостомия донорского мочеточника в различных вариациях, одномоментное формирование кондуита вместе с трансплантацией почки, увеличивающая цистопластика. Однако вышеперечисленные методики имеют свои отрицательные стороны, побудившие нас искать альтернативу.

Материалы и методы. ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России располагает опытом

6 трансплантаций почки с формированием уретерovesикокутанеостомии нативного мочеточника, детям с нарушенными резервуарными и эвакуаторными функциями мочевого пузыря. Донорский мочеточник соединялся с мочевым пузырем реципиента. Антирефлюксные методики применялись в зависимости от размеров и структуры стенки мочевого пузыря. Дистальная культя одного из нативных мочеточников выводилась на кожу в виде губовидного свища.

Результат. При использовании данной методики решается вопрос контролируемой деривации мочи, улучшается качество жизни пациента, снижаются послеоперационные осложнения, что в конечном итоге напрямую влияют на продолжительность функционирования трансплантата.

Вывод. Предложенная методика деривации мочи у пациентов с нарушениями функций мочевого пузыря должна быть арсенале специалистов занимающихся трансплантацией почек. Данная методика позволяет обезопасить врача и пациента от нежелательных осложнений в виде острых задержек мочеиспускания, застоя мочи, высокого давления в мочевом пузыре, патологического заброса мочи в лоханку, а следовательно, является профилактической мерой совокупных факторов повреждения трансплантата

SARS-CoV-2 инфекция у реципиентов почечного трансплантата

И.Г. Ким^{1,2} (kig21@rambler.ru), Л.Ю. Артюхина², Е.С. Иванова², И.В. Островская², В.А. Бердинский², В.Е. Виноградов², Е.В. Володина¹, М.Е. Мальцева², А.А. Столбова², Т.А. Бурулева², А.В. Фролов², Е.А. Калугин², И.А. Скрябина²

¹ ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ГБУЗ "ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Москва, Россия

SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients

I.G. Kim^{1,2} (kig21@rambler.ru), L.Yu. Artyukhina², E.S. Ivanova², I.V. Ostrovskaya², V.A. Berdinsky², V.E. Vinogradov², E.V. Volodina¹, M.E. Maltseva², A.A. Stolbova², T.A. Buruleva², A.V. Frolov², E.A. Kalugin², I.A. Skryabina²

¹ G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

² Moscow City Hospital No. 52, Moscow, Russia

В период пандемии 2020, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, одними из наиболее уязвимых оказались пациенты, получающие заместительную почечную терапию, в частности, реципиенты почечного трансплантата (РПТ).

Цель исследования. Оценить частоту инфицирования, особенности клинического течения, а также факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 у РПТ, наблюдающихся в консультативно-диагностическом нефрологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы.

Материалы и методы. В исследование включено 152 РПТ (м 89/ж 64), перенесших COVID-19 в период с 9.04.20 по 9.09.20 (под наблюдением к этому сроку было 3223 РПТ). Возраст больных был 49,5±10,5 лет. Сроки выявления заболевания после трансплантации почки составили 46,8 (5,5; 108,0) мес. При легких проявлениях COVID-19 (28 чел) лечение проводили на дому, при более тяжелом течении (124 чел) – в условиях перепрофилированных под инфекцию стационаров г. Москвы.

Базовую иммуносупрессию с момента диагностики болезни модифицировали: отменяли MMF/Aza, дозу преднизолона повышали до 10-15 мг/сут, одновременно снижая дозу ингибиторов кальциневрина (ИКН). Их целевыми концентрациями в острый период инфекции для стационарных РПТ считали: для Tac – 1,5-3 нг/мл, для CyA – 30-50 мг/сут. При легком течении COVID-19 доза ИКН уменьшалась незначительно. В схему лечения инфекции включали гидроксихлорохин, "защищенные" пенициллины в комбинации с азитромицином/левофлоксацином и антикоагулянты. В более тяжелых случаях применяли антитела к рецепторам ИЛ6, ИЛ1β, ИЛ17 и/или ингибиторы янус-киназы. В/в иммуноглобулин вводили почти 30% РПТ. 6 пациентам была перелита патоген-редуцированная плазма.

Результаты. Частота COVID-19 у РПТ составила 4,7%. У 92,8% больных был идентифицирован вирус, в 3,3% случаев диагноз подтвержден результатами исследования на антитела к SARS-CoV-2 и у 94,6% РПТ – данными КТ легких, у 44,3% из них определялась тяжелая степень поражения (КТ3 и КТ4).

Основными клиническими проявлениями COVID-19 были: лихорадка (100%), кашель (67,8%), одышка (59,9%), диарея (20,4%), аносмия (17,8%),

боль в груди (14,6%). Сатурация кислорода снижалась у 52% РПТ. 29,6% пациентам потребовалась кислородотерапия, в 3,3% случаях – НИВЛ и 9,9% РПТ – ИВЛ.

Рсг на фоне COVID-19 повышался с 163,1±73,6 мкмоль/л до 213,5±116,7 мкмоль/л ($p<0,0001$) при отсутствии эпизодов острого отторжения, однако уже через 1 мес. после выздоровления он был ниже первоначальных значений (152,3±70,5 мкмоль/л, $p<0,015$).

2 больным с исходной преддиализной ХПН во время болезни был начат ПГА.

Концентрации CyA в крови до COVID-19, на ее фоне и через 1 мес. после выздоровления составили 128,1±32,4, 67,6±39,1 и 112,9±16,3 нг/мл, а Tac – 7,6±2,1, 4,2±3,7 и 5,8±1,4 нг/мл, соответственно.

Осложнениями COVID-19 были тромбозы различной локализации (2,6%) и поражения миокарда (2,0%), а осложнениями терапии – антибиотик-ассоциированные колиты (15,1%), инвазивные микозы (2,6%) и кровотечения (2,0%).

Летальность у РПТ составила 13,8% (21 из 152). Основной причиной смерти был ОРДС (76,2%/16), отягощенный сепсисом и/или СПОН у 5 пациентов, ТЭЛА – у 1 больного и ОСН – у 1 РПТ. Причиной других фатальных случаев были ОНМК (2), прогрессирующая ХСН (2) и уросепсис (1). Факторами риска неблагоприятного исхода COVID-19 оказались: индекс коморбидности, тяжесть поражения легких по КТ, гипоальбуминемия, повышенные показатели СРБ, прокальцитонина и Д-димера.

Статистическую достоверность эффективности антиковидной плазмы выявить не удалось из-за малого числа наблюдений.

Выводы. Высокая заболеваемость и летальность от инфекции, вызванной SARS-CoV-2, позволяют выделить РПТ в группу особо повышенного риска. COVID-19 может быть причиной острой дисфункции почечного трансплантата, обратимой у большинства больных. Вынужденное ослабление иммуносупрессии в разгар заболевания, в том числе и у пациентов в раннем посттрансплантационном периоде, с высокой вероятностью, потребует в дальнейшем, не только пристального клинико-лабораторного мониторинга, но и выполнения протокольных биопсий почечного трансплантата с целью ранней диагностики реакции отторжения.

Концепция "метаболической памяти" – потенциальное влияние на состояние почечного трансплантата у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после успешно проведенной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

И.И. Ларина¹ (irina.larina1993@mail.ru), А.С. Северина¹, М.Ш. Шамхалова¹, Л.В. Никанкина¹, И.В. Дмитриев²,
А.В. Пинчук^{2,3}, М.В. Шестакова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Россия

"Metabolic memory" – potential impact on kidney graft status in patients with type 1 diabetes mellitus after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation

I.I. Larina¹ (irina.larina1993@mail.ru), A.S. Severina¹, M.Sh. Shamkhalova¹, L.V. Nikankina¹, I.V. Dmitriev²,
A.V. Pinchuk^{2,3}, M.V. Shestakova¹

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Актуальность. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) является методом выбора в лечении пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) с терминальной стадией диабетической нефропатии (ДН). Показано, что достижение стойкой эугликемии в результате СТПиПЖ является прогностически благоприятным в отношении поддержания стабильной функции почечного трансплантата. Однако влияние негативных процессов "метаболической памяти", обусловленных активацией окислительного стресса (ОС) и системы конечных продуктов гликирования (КПГ), может преобладать над позитивными эффектами СТПиПЖ.

Цель. Оценить взаимосвязь маркеров ОС и КПГ с состоянием почечного трансплантата у пациентов с СД1, достигшими стойкой нормогликемии после СТПиПЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 27 пациентов с длительным анамнезом СД1 в течение 21 [19; 28] лет, ДН 7,0 [5,5; 13,5] лет и продолжительности заместительной почечной терапии (ЗПТ) диализом 2 [1; 4] года после успешно проведенной СТПиПЖ. Посттрансплантационный период на момент включения составил 61 [20; 90] месяц. Клинико-лабораторное обследование включало оценку показателей ОС (3-нитротирозин (3-НТ), супероксиддисмутаза (СОД)) и рецептора КПГ (RAGE), определение уровня основных биомаркеров дисфункции почечного трансплантата (КИМ-1,

NGAL, подоцин, ИА-18), а также состояния углеводного обмена с динамическим наблюдением в течение 1 года. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию

Полученные результаты. Оперативное лечение позволило достичь стойкой эугликемии у всех пациентов (5,5 [5,1; 5,9] %, в динамике через 1 год наблюдения 5,5 [5,3; 5,7] %), а также восстановления почечной функции до расчетной скорости клубочковой фильтрации по EPI (pСКФ) стадии C2, альбуминурии категории A1 ХБП. Тем не менее, у 22% пациентов наблюдалось повышение соотношения альбумин/креатинин до уровня A2 на разном сроке после операции. Выявлено статистически значимое повышение уровня СОД ($p=0,0005$), а также рецептора КПГ (RAGE) ($p=0,011$) через 12 мес. наблюдения. Обнаружены также значимые корреляции показателей функции трансплантата почки с параметрами "метаболической памяти" (ОС и RAGE): RAGE & креатинин ($R=0,50$, $p=0,02$), RAGE & КИМ-1 ($R=0,43$, $p=0,047$), 3-НТ & СКФ ($R=-0,40$, $p=0,46$), ИА-18 & СОД 0 мес. ($R=0,43$, $p=0,047$). Обращают на себя внимание корреляции RAGE & HbA1c+12 мес. ($R=0,47$, $p=0,01$), подоцина с уровнем HbA1c ($R=-0,46$, $p=0,03$), вероятно отражающие непосредственный вклад компенсации углеводного обмена в состояние почечного графта, а также корреляция СОД 0 мес. & RAGE+12 мес. ($R=-0,70$, $p=0,0008$), возможно, демонстрирующая взаимное влияние компонентов "метаболической памяти".

Заключение. Достижение компенсации углеводного обмена посредством СТПиПЖ остается лишь одним фактором стабильности нефротрансплантата. Результаты анализа маркеров "метаболической

памяти" могут указывать не только на их непосредственный вклад в персистенцию метаболических последствий СД и ДН, но и возможное участие в развитии возвратной нефропатии.

Мембранопролиферативный паттерн в почечном трансплантате: распространенность, возможные причины, клиническое течение

Н.В. Рапецкая¹ (n.rapetskaja@gmail.com), К.С. Комиссаров¹, О.В. Калачик¹, М.В. Дмитриева²

¹ ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии", Минск, Республика Беларусь

² УО "Белорусский государственный медицинский университет", Минск, Республика Беларусь

Membranoproliferative pattern in kidney transplant: prevalence, possible reasons, clinical course

N.V. Rapetskaya¹ (n.rapetskaja@gmail.com), K.S. Komissarov¹, O.V. Kalachyk¹, M.V. Dmitrieva²

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology, State Institution, Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Актуальность. Мембранопролиферативный паттерн представляет собой различные по этиологии, патогенезу, иммуноморфологическим и ультраструктурным изменениям варианты гломерулярного поражения. Современная клиничко-морфологическая диагностика, основанная на иммунофлюоресцентном анализе, позволяет идентифицировать возможную причину заболевания. Подавляющее большинство исследований посвящено мембранопролиферативному гломерулонефриту (МПГН) в нативных почках, данных о МПГН в почечном трансплантате недостаточно.

Цель исследования. Оценить распространенность, установить возможные причины возникновения, клиническое течение мембранопролиферативного паттерна в почечных трансплантатах пациентов г. Минска и Минской области Республики Беларусь по данным гистологических исследований биоптатов почечных графтов, выполненных за период с января 2014 по май 2020 года.

Материалы и методы. Ретроспективно проведена оценка гистологических заключений чрескожных пункционных биопсий почечных трансплантатов, выполненных в отделении нефрологии и гемодиализа ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии" с января 2014 по май 2020 года. Для анализа отобраны случаи мембранопролиферативного паттерна, которые были проанализированы согласно патофизиологической классификации, основанной на иммунофлюоресцентном исследовании (определении иммуноглобулинов G, A, M, компонентов комплемента C3 и C1q).

Полученные результаты. За отчетный период выполнено 635 пункционных биопсий почечных трансплантатов. Выявлено 19 (2,99%) случаев мембранопролиферативного паттерна, из них 7 у женщин, 12 у мужчин. Средний возраст пациентов составил $45,2 \pm 14,53$ лет. Средние сроки после трансплантации почки составили $42,9 \pm 26,0$ месяцев. Иммунокомплексный вариант выявлен в 100% случаев. Этиологическими факторами были вирусный гепатит С – 4 (21%) случая, системная красная волчанка 1 (5,3%), идиопатическая форма: возврат – 2 (10,5%) и de novo – 1 (5,3%). В 11 (57,9%) случаях по морфологическим данным невозможно дифференцировать мембранопролиферативный гломерулонефрит и антителоопосредованное отторжение трансплантата почки. Клинически у всех пациентов отмечалась протеинурия, у 5 (26,3%) – протеинурия нефротического уровня. За период наблюдения пациентов в $27,2 \pm 19,46$ месяцев не выявлены случаи моноклональной гаммапатии, снижение скорости клубочковой фильтрации более 50% от исходной наблюдалось в 1 (5,3%) случае, 4 (21%) пациента начали почечно-заместительную терапию методом гемодиализа через $10 \pm 9,3$ месяца после выявления мембранопролиферативного паттерна, 3 (15,8%) пациента умерли от инфекционно-воспалительных осложнений.

Выводы. Распространенность мембранопролиферативного паттерна в почечных трансплантатах составила 2,9% от общего числа биопсий. Иммунокомплексная форма встречалась в 100% случаев. Для дифференциальной диагностики мембранопролиферативного гломерулонефрита

и гуморального отторжения трансплантата необходимо определение уровня донор-специфических антител. 21% пациентов за период наблюдения в виду необратимой дисфункции трансплантата

вернулись на гемодиализ. Случаи парапротеинемии как причины иммунокомплексного варианта мембранопротрофиеративного паттерна не были выявлены.

Применение экулизумаба при трансплантации почки у детей для лечения рецидива стероидрезистентного нефротического синдрома

А.Г. Трофимова (arina_trofimovaorg@mail.ru), **Е.А. Рядинская**, **А.С. Чернявская**, **Н.Н. Раппопорт**, **М.М. Каабак**, **А.С. Рыбалко**, **Ю.Н. Вьюнкова**

ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия

Eculizumab for treatment of recurrence of steroid resistance nephrotic syndrome in kidney trasplant

A.G. Trofimova (arina_trofimovaorg@mail.ru), **E.A. Ryadinskaya**, **A.S. Chernyavskaya**, **N.N. Rappoport**, **M.M. Kaabak**, **A.S. Rybalko**, **U.N. Viynkova**

Healthcare Ministry Scientific Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Введение. У детей младшего возраста стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС) как причина развития терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) встречается в 23% (± 15) случаев и требует трансплантации почки. Вероятность рецидива СРНС одинаково высокая у пациентов с известной мутацией, например NPHS1, NPHS2, ACTN4, CD2AP, TRPC6, PLC ϵ 1, MOY1E, IFN2, WT1, и LMX1B, или без выявленной мутации. При отсутствии мутации, рецидив СРНС как правило происходит раньше, в результате действия циркулирующего олигопептида. У пациентов с мутацией рецидив СРНС происходит вследствие образования антител против компонентов гломерулярного фильтра, ранее неизвестных иммунной системе реципиента.

В патогенезе многих форм СРНС ключевую роль играет система комплемента, состоящая из растворимых или мембраносвязанных молекул, в основном зимогенов, активируемых посредством строго регулируемого протеолитического каскада. Активация комплемента происходит тремя путями: классическим, альтернативным, и лектин связывающим маннозу. Экулизумаб, моноклональное антитело, действующее на терминальный каскад комплемента, предотвращая образование C5a, C5b, и C5b-9, используется нами для профилактики реперфузионной травмы начиная с 2012 года.

Материалы и методы. С августа 1994 по март 2020 мы выполнили 68 трансплантаций почки 65 детям, средний возраст дебюта СРНС 1,5 года

($\pm 0,5$ года), на разных схемах иммуносупрессии (ИС): 59 трансплантаций проведены на безстероидном протоколе, с поддерживающей ИС ММФ+СН1, из них 28 трансплантаций выполнены после завершения вакцинации с индукционной ИС алемтузумаб и экулизумаб (группа V+A+E), 31 трансплантация с индукционной ИС алемтузумаб (группа A). По стандартной схеме (индукция базиликсимаб либо тимоглобулин, поддерживающая ИС ММФ+СН1+КС) выполнено 9 трансплантаций (группа St). Пятилетнее выживание трансплантатов составило 100% в группе V+A+E, 80% в группе A ($p=0.005$ в сравнении с V+A+E), и 76% в группе St ($p=0.004$ в сравнении с V+A+E). Рецидивы СРНС были у 6 пациентов: по 2 в каждой из групп. Пациенты групп A и St потеряли трансплантаты через 3-8 лет после рецидива СРНС. У двух пациентов с рецидивом СРНС группы V+A+E получено снижение протеинурии с 6 и 12 г/сут до 0,5 через 8 и 40 недель соответственно после длительного назначения экулизумаба с целью лечения рецидива СРНС.

Результаты и выводы. Делеция лимфоцитов алемтузумабом приводит к снижению вероятности рецидивирования СРНС в три раза. Блокада терминального отдела комплемента экулизумабом для профилактики реперфузионной травмы приводит к значительному повышению выживаемости трансплантатов. Длительное применение экулизумаба позволяет достичь ремиссии рецидива СРНС в трансплантате.

Возможности бариатрической хирургии как этапа подготовки к трансплантации почки у пациентов с морбидным ожирением: клиническое наблюдение

И.В. Ульянкина^{1,2} (irina-spb.yl@mail.ru), О.Н. Резник^{1,2}, А.Н. Ананьев^{1,2}, К.А. Анисимова²

¹ ГБУ "СПБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе", Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО "ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ", Санкт-Петербург, Россия

Possibilities of bariatric surgery as a stage of preparation for kidney transplantation in patients with morbid obesity: case report

I.V. Ulyankina^{1,2} (irina-spb.yl@mail.ru), O.N. Reznik^{1,2}, A.N. Ananiev^{1,2}, K.A. Anisimova²

¹ Organ Transplant Center, St. Petersburg I.I. Djanelidze State Research Institute for Emergency, Saint Petersburg, Russia

² Organ Transplant Department, First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность. Консервативные методы лечения морбидного ожирения неэффективны у диализных пациентов, поэтому, возможность выполнения трансплантации почки и повышения качества жизни у них ограничены. У пациентов с индексом массы тела (ИМТ) больше 30 кг/м² возрастает количество осложнений, уменьшается выживаемость трансплантата в сравнение с пациентами, с ИМТ меньше 30 кг/м².

Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение хирургического лечения двух пациентов с морбидным ожирением и ХБП 5 стадии. Оба получали заместительную почечную терапию ГД и в 2018 году им была выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка, как этап подготовки к трансплантации почки. Через год обоим пациентам была выполнена трансплантация почки.

Пациент X. 49 лет. Хронический гломеруло-нефрит. ХБП-5. ЗПТГД с 2014 г. с экзогенно-конституциональным (первичным) ожирением I степени (ИМТ 32,0 кг/м², избыточная масса тела 33,9 кг. Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь II стадии; ГЛЖ; Дислипидемия; Вторичный гиперпаратиреоз; Гонартроз обеих нижних конечностей.

Пациент Y. 39 лет. Хронический гломерулонефрит. ХБП-5. ЗПТГД с 2011 г. с экзогенно-конституциональным (первичным) ожирением III степени (ИМТ 40,6 кг/м², избыточная масса тела 58,1 кг). Сопутствующая патология: Анемия легкой степени тяжести; Гипертоническая болезнь III стадии; ГЛЖ; Дислипидемия; Сахарный диабет 2 типа, компенсация на фоне терапии; Вторичный гиперпаратиреоз; Гонартроз обеих нижних конечностей.

Оба пациента неоднократно предпринимали попытки снижения массы тела: диета, физическая активность, однако длительно удерживать результат не удавалось. Физическая активность была ограничена, в связи с выраженными болями в коленных суставах.

Результаты. Через 3 месяца после выполнения лапароскопической продольной резекции желудка, потеря веса у пациента X. составила 22 кг, у пациента Y. – 25 кг (Таблица 1). Регресс ассоциированных с избыточной массой тела заболеваний, снижение АД, купирование болевого синдрома в коленных суставах позволил увеличить физическую активность для поддержания отрицательного энергетического баланса.

Таблица 1

Динамика индекса массы тела, биохимических показателей крови после продольной резекции желудка и трансплантации почки

Показатель	Пациент X.	Пациент Y.
ИМТ (кг/м ²) до лапароскопической резекции желудка	32,0	40,6
ИМТ через 3 месяца после резекции желудка	26,3	33,8
ИМТ на момент выполнения трансплантации	25,4	32,1
ИМТ через 3 месяца после трансплантации	24,3	28,4
ИМТ через 6 месяцев после трансплантации	24,2	26,5
Креатинин (мкмоль/л) до резекции желудка	1024	1107
Креатинин через 3 месяца после резекции	899	999
Креатинин на момент выполнения трансплантации	901	989
Креатинин через 3 месяца после трансплантации	158	133
Креатинин через 6 месяцев после трансплантации	136	129
Мочевина (ммоль/л) до резекции желудка	26,6	25,2
Мочевина через 3 месяца после резекции	11,7	21,4
Мочевина на момент выполнения трансплантации	15,2	20,5
Мочевина через 3 месяца после трансплантации	10,5	8,9
Мочевина, через 6 месяцев после трансплантации	8,2	6,2

ческого баланса. В течение года после бариатрической операции, обоим пациентам была выполнена трансплантация почки. Получали 3-компонентную иммуносупрессию: ИКН, ММФ, глюкокортикостероиды. Выписаны с удовлетворительно функционирующим трансплантатом, наблюдаются амбулаторно.

Выводы. После выполнения бариатрической операции пациентам с ХБП-5 и имевшим ранее противопоказания к выполнению трансплантации почки, отмечено стойкое снижение веса, повышение

эффективности процедур заместительной почечной терапии, улучшение показателей белкового обмена, профилактика и коррекция СД 2 типа, нормализация артериального давления. Целесообразно изучение приоритета выполнения трансплантации почки данной категории пациентов. Полученные результаты позволяют рассматривать лапароскопическую продольную резекцию желудка как эффективный метод подготовки пациентов с морбидным ожирением и ХБП-5 к трансплантации почки и улучшению качества жизни.

Персонализированная иммунотерапевтическая стратегия в профилактике отторжения трансплантата почки

В.А. Федулкина (v.fedulkina@mail.ru), А.В. Ватазин, А.П. Фаенко, А.Б. Зулькарнаев, Д.В. Пензева, М.П. Федулкина, Р.О. Кантария

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Работа выполнена с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МК-63.2020.7.

Personalized immunotherapeutic strategy in prevention of kidney transplant rejection

V.A. Fedulkina (v.fedulkina@mail.ru), A.V. Vatazin, A.P. Faenko, A.B. Zulkarnaev, D.V. Penzeva, M.P. Fedulkina, R.O. Kantariya

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

The work was performed the funds of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists № МК-63.2020.7.

Актуальность проблемы. Возможность формирования индукции иммунологической толерантности является перспективным направлением коррекции реакции отторжения трансплантата почки. Одним из методов ее достижения является экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ), однако, по данным литературы, отсутствует единая концепция механизмов действия данной процедуры в формировании иммунологической толерантности в трансплантологии.

Цель работы. Оценить влияние профилактического применения метода экстракорпоральной фотохимиотерапии на состояние факторов клеточного адаптивного иммунитета, способствующих развитию толерантности у пациентов в отдаленном периоде после трансплантации почки.

Материалы и методы. В исследование вошли 24 пациента после односторонней трупной трансплантации почки. 15 пациентам основной группы (ОГ) в период первых шести месяцев после трансплантации проводили 10 сеансов ЭФХТ в сочетании со стандартным протоколом иммуносупрессии, 9 пациентам группы сравнения (ГС) — только стандартную иммуносупрессивную терапию. Иммуноло-

гические исследования проводили к 3-му году после трансплантации.

Результаты. В сравнении с предшествующими исследованиями раннего посттрансплантационного периода количество наивных Т-лимфоцитов CD3+CD4+CD45RO-CD28+ и плотность экспрессии CD28+ не отличались как между исследуемыми группами к 3 году после трансплантации ($p=0,47$ и $p=0,26$ соответственно), так и группой практически здоровых лиц. На 3 год после трансплантации показатели Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+) в ОГ были значительно выше, чем в ГС, и составили соответственно $48,5 \pm 7,3\%$ и $43,0 \pm 4,6\%$ ($p=0,04$), содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в ОГ составило $29,5 \pm 8,9\%$ и в ГС — $36,1 \pm 8,6\%$ ($p=0,09$), соотношение CD4+/CD8+ в ОГ было существенно выше ($1,83 \pm 0,72$), чем в ГС ($1,29 \pm 0,49$) ($p=0,04$). Содержание CD19+ лимфоцитов было значительно ниже нормальных показателей в обеих группах, но в ГС оно было более резко выраженным, чем в ОГ ($5,06 \pm 2,1\%$ и $7,73 \pm 3\%$ соответственно) ($p=0,02$). В отдаленном периоде уровень Т-регуляторных клеток CD3+CD4+CD25+(hi) CD127- в ОГ был существенно выше, чем в ГС

($20,6 \pm 10,76 \times 10^6/\text{л}$ и $12,9 \pm 4,97 \times 10^6/\text{л}$ соответственно ($p=0,04$)).

Заключение. ЭФХТ инициирует иммунологическую толерантность через активацию второго коактивационного пути между молекулами В-7 и СТЛА-4 в раннем периоде после трансплантации почки. В результате данного взаимодействия формируется клон толерогенных CD4+ Т-лимфоцитов, который дифференцируется в Т-регуляторные клетки и осуществляет поддержание иммунологической толерантности в отдаленном посттрансплантационном периоде. Назначение ЭФХТ в качестве комбинированной терапии способствует нормализации параметров адаптивного клеточного иммунитета в отдаленном периоде.



С прискорбием сообщаем, что 19 ноября 2020 г. не стало **КАЮКОВА ИВАНА ГЛЕБОВИЧА**, доктора медицинских наук, профессора кафедры нефрологии и диализа факультета последипломного обучения, заведующего лабораторией клинической физиологии почки НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Каюков Иван Глебович родился 30 ноября 1951 года в Кисловодске. После окончания с отличием школы поступил в 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова (в настоящее время – Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова – ПСПбГМУ), который окончил с красным дипломом. В нашем же Университете обучался в клинической ординатуре по специальности "внутренние болезни", затем в аспирантуре по той же специальности на кафедре пропедевтики внутренних болезней. В 1996 году защитил докторскую диссертацию. Со дня основания НИИ нефрологии в 1996 году бессменно руководил лабораторией клинической физиологии почки, а в 1997 г. – профессор курса нефрологии и диализа. После создания кафедры нефрологии и диализа ФПО в 2005 году и по настоящее время – профессор кафедры нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ.

И.Г. Каюков один из ведущих специалистов России в области клинической физиологии почки и водно-электролитного гомеостаза организма. Его уникальные знания и опыт он передавал своим многочисленным ученикам, слушателям. Лекции расходились на цитаты.

Профессор Каюков как ученый и клиницист был востребован в России и за ее пределами, особенно когда речь идет о больных с такими сложными заболеваниями и состояниями как острое повреждение почек, редкие наследственные нефропатии, тубулопатии. Его вдумчивый, внимательный подход к больному и блестящие диагностические способности позволили спасти жизни не одной сотне петербуржцев и граждан других регионов нашей страны.

И.Г. Каюков выдающийся ученый-нефролог, разработавший и внедривший в практику здравоохранения России целый ряд новейших подходов к диагностике и лечению заболеваний почек. Особую известность в нашей стране и за рубежом приобрели его работы в области клинической физиологии и патофизиологии почек, функционального обследования почек, лечебного питания в нефрологии, экспериментальной нефрологии.

Иван Глебович был прекрасным и добрейшим ЧЕЛОВЕКОМ, преданным ДРУГОМ.

Для кафедры нефрологии и диализа ФПО, НИИ нефрологии, для всех его многочисленных друзей и коллег – это невосполнимая утрата.



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 2021 год

№ п/п	Наименование цикла	Вид обучения	Контингент слушателей	Дата проведения	Продолжительность обучения, ч
1	Нефрология	профессиональная переподготовка	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 17.02.2021 по 29.05.2021	504 ч
2	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	повышение квалификации	нефрологи	с 24.02.2021 по 07.04.2021	216 ч
3	Актуальные вопросы нефрологии и диализа	повышение квалификации	нефрологи	с 19.04.2021 по 11.05.2021	144 ч
4	Нефрология	профессиональная переподготовка	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 13.09.2021 по 21.12.2021	504 ч
5	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	повышение квалификации	нефрологи	с 20.09.2021 по 30.10.2021	216 ч
6	Актуальные вопросы нефрологии и диализа	повышение квалификации	нефрологи	с 15.11.2021 по 11.12.2021	144 ч
7	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	повышение квалификации	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 08.11.2021 по 21.11.2021	72 ч
8	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек	повышение квалификации	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 06.12.2021 по 11.12.2021	36 ч

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^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ *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*

² *Кафедра нефрологии ФПДО ФБГУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия*

³ *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^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ *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*

² *Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation*

³ *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 подрисуночные 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 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^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Шукшинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ 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^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation

² Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

³ 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. 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.: ГЭО-ТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.

Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEO-TARMEDIA, 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., 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

The manuscript should be sent via e-mail: 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 ННГ&России:

Со-председатели

Абдузаппар Гаипов (Казахстан)
Елена Захарова (Россия)

Члены команды

Элгун Хазиев (Азербайджан)
Барат Юсубов (Азербайджан)
Ашот Саркисян (Армения)
Алех Калачик (Беларусь)
Кирилл Комиссаров (Беларусь)
Стефан Клаус (Бельгия)
Фергюс Каски (Великобритания)
Тинатин Давитава (Грузия)
Нора Сарипшвили (Грузия)
Ирма Чохонелидзе (Грузия)

Кайрат Кабулбаев (Казахстан)
Динара Липова (Киргизстан)
Айпери Асанбек-кызы (Киргизстан)
Антон Андрусов (Россия)
Ольга Воробьева (Россия)
Лариса Приходина (Россия)
Ахтамхон Содиков (Таджикистан)
Захиджон Маткаримов (Узбекистан)
Олена Карпенко (Украина)
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 к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

Председатель РДО
Е.В. Захарова

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research



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>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2206>

Полный список и тексты Рекомендаций KDIGO можно найти по ссылке <https://kdigo.org/guidelines/>, там же можно ознакомиться с имеющимися переводами Рекомендаций на русский язык.

Вебинары, проводимые KDIGO совместно с ISN по различной тематике доступны:

на сайте KDIGO <https://kdigo.org/conferences/glomerular-diseases/>

на Youtube канале KDIGO https://www.youtube.com/channel/UCm7zHM_wBaPbQxRDJwyvqMg

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.