

Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 21 № 2 • 2019

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
Д.В. Зверев
Л.В. Козловская
Т.В. Сергеева
А.В. Смирнов
Фернандо Каррера (Португалия)
Артур Козн (США)
Норбер Ламер (Бельгия)
Ашгар Растегар (США)
Владимир Тезар
(Чешская республика)

Редколлегия
А.М. Андрусев
И.Н. Бобкова
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
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".

102 Страница РДО

105 Клинические практические рекомендации KDIGO 2018
по профилактике, диагностике, оценке и лечению
гепатита С при хронической болезни почек
Перевод с английского Е.С. Камышовой и Е.В. Захаровой
под общей редакцией Е.В. Захаровой

191 Возможности современной противовирусной терапии
хронической HCV-инфекции у реципиентов
почечного трансплантата
М.Л. Зубкин, И.Г. Ким, О.С. Аришева, Н.А. Томилина,
В.И. Червинко, Е.С. Столяревич, Л.Ю. Артюхина,
И.В. Островская, Н.Ф. Фролова, Т.А. Семененко,
Е.В. Крюков

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
199 Инновации в гемодиализе
А.Ш. Румянцев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
213 Острое повреждение почек на фоне хронической болезни
почек при беременности
Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская,
Д.В. Пензева, Е.В. Шестеро

221 Эндопротезирование крупных суставов у больных,
получающих лечение программным диализом
Результаты лечения в одном центре и обзор литературы
В.Ю. Мурылев, Н.А. Цыгин, Е.В. Шутов, А.Г. Жучков,
Я.А. Рукин, Г.Л. Сорокина, Э.В. Курилина, А.В. Музыченко

233 Комментарий редакции

- 234 Инфантильный нефротический синдром:
клинико-морфологическая характеристика,
генетическая гетерогенность, исходы
Опыт одного центра
Л.С. Приходина, С.В. Папиз, Е.С. Столяревич,
П.Е. Повилайтите, П.А. Шаталов
- 243 Новые возможности скрининга белково-энергетической
недостаточности у пациентов, получающих лечение
программным гемодиализом
А.А. Яковенко, Ю.В. Лаврищева, А.Ш. Румянцев
- НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
- 250 Успешный опыт шестилетней терапии атипичного
гемолитико-уремического синдрома у ребенка
Экулизумабом
Х.М. Эмирова, Е.М. Толстова, А.Л. Музуров,
О.М. Орлова, И.Н. Лупан, А.М. Волянский,
Т.Ю. Абасеева, Т.Е. Панкратенко, Г.А. Генералова,
Е.С. Столяревич, Е.Б. Ольхова
- НЕКРОЛОГ
- 261 Д.В. Зверев
- 262 ИНФОРМАЦИЯ
- 264 Информация для авторов
- 270 Страница ISN
- 271 Страница ERA-EDTA
- 272 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 18.06.19

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

G.Ye. Gendlin
V.M. Ermolenko
D.V. Zverev
L.V. Kozlovskaya
T.V. Sergeeva
A.V. Smirnov
Fernando Carrera (Portugal)
Arthur Cohen (USA)
Norbert Lameire (Belgium)
Asghar Rastegar (USA)
Vladimir Tezar (Czech Republic)

Editorial board

A.M. Andrushev
I.N. Bobkova
E.M. Zeltyn-Abramov
A.Y. Zemchenkov
M.Y. Kagan
N.L. Kozlovskaya
L.S. Prikhodina
E.S. Stoliarevich
A.N. Tsygin
A.V. Sharshatkin
E.M. Shilov
A.M. Shutov
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".

- 102 Russian Dialysis Society page
- 105 KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease
Translation to Russian by E.S. Kamysheva and E.V. Zakharova, ed. E.V. Zakharova
- 191 Antiviral therapy of chronic HCV infection in kidney transplant recipients
M.L. Zubkin, I.G. Kim, O.S. Arisheva, N.A. Tomilina, V.I. Chervinko, E.S. Stolyarevich, L.Y. Artyuhina, I.V. Ostrovskaya, N.F. Frolova, T.A. Semenenko, E.V. Kryukov
- REVIEWS AND LECTURES
- 199 Innovation in hemodialysis
A.Sh. Rummyantsev
- ORIGINAL ARTICLES
- 213 Acute kidney injury in pregnant women with chronic kidney disease
E.I. Prokopenko, I.G. Nikolskaya, D.V. Penzeva, E.V. Shestero
- 221 Joint arthroplasty in patients treated with chronic dialysis
Results of a single center study and review
V.Yu. Murylev, N.A. Tsygin, E.V. Shutov, A.G. Zhuchkov, Ya.A. Rukin, G.L. Sorokina, E.V. Kurilina, A.V. Myzichenkov
- 233 Editorial comment

- 234 Infantile nephrotic syndrome: clinical and pathology features, genetic heterogeneity and outcome
A single-center study
L.S. Prikhodina, S.V. Papizh, E.S. Stolyarevich,
P.E. Povilaitite, P.A. Shatalov
- 243 New opportunities for screening protein-energy wasting of haemodialysis patients
A.A. Jakovenko, I.V. Lavrishcheva, A.Sh. Rumyantsev
- CASE REPORT
- 250 Successful experience of six-year treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome in a child with Eculizumab
Kh.M. Emirova, E.M. Tolstova, A.L. Muzurov,
O.M. Orlova, I.N. Lupan, A.M. Volyansky, T.Y. Abaseeva,
T.E. Pankratenko, G.A. Generalova, E.S. Stolyarevich,
E.B. Olkhova
- IN MEMORIAM
- 261 D.V. Zverev
- 262 ANNOUNCEMENTS
- 264 FOR AUTHORS
- 270 ISN page
- 271 ERA-EDTA page
- 272 KDIGO page

ISSN 1680-4422

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

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

Editorial office

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. Андрусев А.М. (Москва) | 17. Котенко О.Н. (Москва) |
| 2. Анисимова А.И. (Якутск) | 18. Линева Н.Ю. (Н.Новгород) |
| 3. Бевзенко А.Ю. (Хабаровск) | 19. Липатов К.С. (Н. Новгород) |
| 4. Бобкова И.Н. (Москва) | 20. Навасардян А.С. (Самара) |
| 5. Вишневский К.А. (С.-Петербург) | 21. Орлова Г.М. (Иркутск) |
| 6. Гуревич А.К. (С.-Петербург) | 22. Петрова Н.Ю. (Саратов) |
| 7. Гуревич К.Я. (С.-Петербург) | 23. Сигал В.Е. (Казань) |
| 8. Дюбанова Г.А. (Новосибирск) | 24. Ткалич Л.М. (Томск) |
| 9. Ермоленко В.М. (Москва) | 25. Толкачев А.Н. (Смоленск) |
| 10. Захарова Е.В. (Москва) | 26. Томилина Н.А. (Москва) |
| 11. Зверев Д.В. (Москва) | 27. Цыгин А.Н. (Москва) |
| 12. Зеленин К.Н. (Архангельск) | 28. Шило В.Ю. (Москва) |
| 13. Земченков А.Ю. (С.-Петербург) | 29. Шилов Е.М. (Москва) |
| 14. Злоказов В.Б. (Екатеринбург) | 30. Шутов А.М. (Ульяновск) |
| 15. Ильин А.П. (Ульяновск) | 31. Ямпольский А.Ф. (Краснодар) |
| 16. Козловская Л.В. (Москва) | |

Исполнительный комитет:

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

Секретариат РДО:

Водорезова А.В.
Алпацкая Т.Н.

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



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Дорогие коллеги – члены редколлегии, редакционного совета, авторы и читатели журнала "Нефрология и Диализ"!

Редакция рада сообщить вам, что содержание журнала уже индексируется в международной базе Скопус. Индексирование охватывает номера за 2018 год ретроспективно, и в дальнейшем будут индексироваться все номера, начиная с № 1 за 2019 год. В связи с этим редакция просит авторов и рецензентов обращать особенно пристальное внимание на англоязычную часть содержания публикаций. Индексируются названия, информация об авторах, абстракты, ключевые слова, подписи к рисункам и таблицам и списки литературы. От того, насколько полно и грамотно оформлены эти разделы на английском языке, будет зависеть наше с вами международное признание. Надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество!

Заместитель главного редактора
журнала "Нефрология и Диализ"
Е.В. Захарова

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: " _____ " _____ 201 г. Подпись: _____



DOI:

**Клинические практические рекомендации KDIGO 2018
по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С
при хронической болезни почек**

**KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis,
Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease**



Kidney International Supplements (2018) 8, 91-165
© 2018 KDIGO

Перевод с английского Е.С. Камышовой и Е.В. Захаровой под общей редакцией Е.В. Захаровой

Перевод выполнен по инициативе Российского Диализного Общества и одобрен KDIGO

Translation to Russian by E.S. Kamyshova and E.V. Zakharova, ed. E.V. Zakharova

Translation was initiated by Russian Dialysis Society and approved by KDIGO

Все права принадлежат KDIGO

Воспроизведение возможно только с разрешения РДО и KDIGO

Предисловие к переводу на русский язык Клинических практических рекомендаций KDIGO 2018 по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек

Глубокоуважаемые коллеги!

В этом номере журнала Нефрология и Диализ мы продолжаем серию публикаций переводов на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO и предлагаем вашему вниманию перевод Рекомендаций по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек.

Как и предыдущие переводы, опубликованные в журнале Нефрология и Диализ, данный перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества с разрешения KDIGO. Руководство РДО и редколлегия журнала Нефрология и Диализ надеются, что публикуемый материал будет полезен вам в вашей работе.

На сайте журнала Нефрология и Диализ и на сайте KDIGO вы можете также найти осуществленные по инициативе РДО переводы на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO по МКН-ХБП, ОПП, Анемии у больных с ХБП, Гломерулонефритам, Ведению дислипидемии у пациентов с ХБП и Диагностики и Лечению Хронической Болезни Почек.

Мы планируем и в дальнейшем знакомить вас с материалами KDIGO, с новостями от KDIGO вы можете ознакомиться на специальной страничке в конце каждого выпуска нашего журнала.

С наилучшими пожеланиям от имени KDIGO и РДО,
заместитель главного редактора журнала «Нефрология и Диализ»
Е.В. Захарова

СОДЕРЖАНИЕ

108	Таблицы, рисунки, алгоритмы и дополнительный материал
110	Рабочая группа KDIGO
111	Ключевые обозначения
112	Номенклатура ХБП
113	Коэффициенты перевода
114	Аббревиатуры и сокращения
115	Примечания
116	Предисловие
117	Члены Рабочей группы
118	Резюме
119	Краткое изложение основных положений рекомендаций
124	Глава 1: Выявление и оценка ВГС при ХБП
132	Глава 2: Лечение ВГС у пациентов с ХБП
141	Глава 3: Профилактика передачи ВГС в отделениях гемодиализа
153	Глава 4: Тактика ведения пациентов, инфицированных ВГС, до и после трансплантации почки
162	Глава 5: Диагностика и лечение заболеваний почек, ассоциированных с ВГС-инфекцией
169	Методы разработки рекомендаций
180	Список литературы

Данное руководство разработано и опубликовано при поддержке KDIGO. Изложенные в этом документе взгляды предназначены для профессионального образования и представляют собой личные мнения авторов и не обязательно отражают точку зрения и рекомендации Международного общества нефрологов (International Society of Nephrology) или издательства Elsevier. Дозы, показания и способы применения препаратов, которые упоминаются в данном документе, могут являться отражением клинического опыта авторов или быть полученными из профессиональной литературы и других клинических источников. Поскольку между экспериментами *in vitro* и *in vivo*, лабораторными исследованиями на моделях животных и клиническими исследованиями у человека существуют различия, данные, полученные в экспериментах *in vitro* или у животных, не обязательно коррелируют с результатами клинических исследований.

СПИСОК ТАБЛИЦ

142	Таблица 1.	Практические мероприятия по контролю инфекций («гигиенические предосторожности»), которые имеют наибольшее значение для профилактики передачи ВГС
143	Таблица 2.	Современные данные о распространенности ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом
144	Таблица 3.	Факторы и ошибки, связанные с практическими мероприятиями по контролю инфицирования, и ассоциированные с передачей ВГС в диализных отделениях
147	Таблица 4.	Гигиенические предосторожности, касающиеся гемодиализа (диализная аппаратура)
150	Таблица 5.	Меры по выявлению новых случаев ВГС-инфекции у пациентов на гемодиализе
150	Таблица 6.	Стратегии поддержки приверженности соблюдения мер по контролю инфицирования в центрах гемодиализа
151	Таблица 7.	Основные гигиенические предосторожности для персонала отделений гемодиализа
170	Таблица 8.	Темы систематического обзора и критерии скрининга
171	Таблица 9.	Иерархия исходов
173	Таблица 10.	Рабочие документы, на основании которых разрабатывались рекомендации
174	Таблица 11.	Классификация качества исследований
175	Таблица 12.	Применение системы GRADE для оценки качества доказательств
175	Таблица 13.	Окончательная оценка качества доказательств в целом
176	Таблица 14.	Соотношение преимуществ и недостатков
176	Таблица 15.	Номенклатура KDIGO и описание оценки степени рекомендаций
176	Таблица 16.	Определение силы рекомендации
177	Таблица 17.	Проверочный лист Конференции по стандартизации рекомендаций Conference on Guideline Standardization (COGS) для отчетности по клиническим практическим рекомендациям

СПИСОК РИСУНКОВ

133	Рисунок 1.	Режимы с использованием противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), рекомендованные к применению у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) С4–С5 и реципиентов почечного трансплантата в зависимости от генотипа вируса гепатита С
172	Рисунок 2.	Результаты поиска

СПИСОК АЛГОРИТМОВ

137	Алгоритм 1.	Схема лечения при ХБП С1–С5D
138	Алгоритм 2.	Схема лечения для реципиентов почечного трансплантата
155	Алгоритм 3.	Предлагаемый подход к ведению инфицированных ВГС кандидатов на трансплантацию почки

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Приложение Appendix A. Стратегии поиска
- Приложение Appendix B. Согласованность со стандартами Института медицины по систематическим обзорам и рекомендациям
- Таблица S1. Сводная таблица: диагностика фиброза печени (по данным биопсии)
- Таблица S2. Профиль доказательности: диагностика фиброза печени (по данным биопсии)
- Таблица S3. Сводная таблица: ВГС-инфекция как независимый предиктор прогрессирования ХБП
- Таблица S4. Профиль доказательности: ВГС-инфекция как независимый предиктор прогрессирования ХБП
- Таблица S5. Сводная таблица: применение противовирусных препаратов прямого действия у пациентов с ХБП и хронической ВГС-инфекцией
- Таблица S6. Профиль доказательности: применение противовирусных препаратов прямого действия у пациентов с ХБП и хронической ВГС-инфекцией
- Таблица S7. Сводная таблица: применение противовирусных препаратов прямого действия у реципиентов почечного трансплантата с хронической ВГС-инфекцией
- Таблица S8. Профиль доказательности: применение противовирусных препаратов прямого действия у реципиентов почечного трансплантата с хронической ВГС-инфекцией
- Таблица S9. Сводная таблица: изоляция инфицированных ВГС пациентов, получающих лечение гемодиализом
- Таблица S10. Профиль доказательств: изоляция инфицированных ВГС пациентов, получающих лечение гемодиализом
- Таблица S11. Сводная таблица: сравнение трансплантации и пребывания в листе ожидания у пациентов с ВГС-инфекцией
- Таблица S12. Профиль доказательности: сравнение трансплантации и пребывания в листе ожидания у пациентов с ВГС-инфекцией
- Таблица S13. Сводная таблица: ВГС-инфекция как предиктор смерти у реципиентов почечного трансплантата
- Таблица S14. Профиль доказательности: ВГС-инфекция как предиктор смерти и потери трансплантата у пациентов с пересаженной почкой
- Таблица S15. Сводная таблица: клинические исходы у ВГС-положительных реципиентов почек от ВГС-положительных доноров
- Таблица S16. Сводная таблица: индукционная и иммуносупрессивная терапия у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата
- Таблица S17. Сводная таблица: лечение ВГС при ВГС-ассоциированном гломерулонефрите
- Таблица S18. Профиль доказательности: лечение ВГС при ВГС-ассоциированном гломерулонефрите

Дополнительные материалы представлены в online-версии статьи на сайте www.kisupplements.org.

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ KDIGO

Гарабед Экноян
Норбер Лемер
Основатели KDIGO

Бертрам Казиске
Сопредседатель KDIGO до 2018 г.

Дэвид Уилер
Сопредседатель KDIGO

Вольфганг Винкельмайер
Сопредседатель KDIGO

Али Абу-Альфа
Джефффри Блок
Юрген Флеге
Джон Гилл
Кунитоши Исеки
Жи-Хонг Ли
Магдалена Мадеро
Зияд Масси

Икеши Окпешу
Брайан Перейра
Рукшана Шрофф
Пол Стивенс
Марчелло Тонелли
Сюзанна Уотник
Анжела Вебстер
Кристина Уайатт

Штат KDIGO

Джон Дэвис, исполнительный руководитель
Даниэлла Грин, исполнительный директор
Майкл Чонг, главный научный сотрудник
Таня Грин, директор по связям с общественностью
Мелисса Томпсон, директор по внедрению

Ключевые обозначения

НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как **уровень 1**, **уровень 2** или **«нет степени»**; качество доказательной базы обозначено как **A**, **B**, **C** и **D**.

Степень ^a	Вывод		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «Мы рекомендуем»	Большинство людей в вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями и только меньшинство – не согласятся.	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение.	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества.
Уровень 2 «Мы предлагаем»	Большинство людей в вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся.	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями.	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции.

^a Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к ожидаемому эффекту
B	Среднее	Истинный эффект, вероятно, близок к ожидаемому эффекту, но может и существенно отличаться.
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от ожидаемого эффекта.
D	Очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного.

СОВЕРМЕННАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП), ИСПОЛЬЗУЕМАЯ KDIGO

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, которые существуют >3 месяцев и оказывают влияние на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), категории СКФ (GFR C1–C5) и категории Альбуминурии (Albuminuria A1–A3) – классификация ПСА (CGA).

Прогноз ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии

Прогноз ХБП, определенный на основании категорий СКФ и альбуминурии: KDIGO 2012				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1.73 м ²) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Незначительно снижена	60-89			
	C3a	Умеренно снижена	45-59			
	C3b	Существенно снижена	30-44			
	C4	Резко снижена	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск.

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕВОДА ЕДИНИЦ ИЗМЕНЕНИЯ ИЗ МЕТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕЖДУНАРОДНУЮ СИСТЕМУ ЕДИНИЦ (СИ)

Метрические единицы	Коэффициент перевода	Единицы СИ
Креатинин мг/дл	88,4	мкмоль/л

Примечание: метрическая единица × коэффициент перевода = единица СИ.

КАТЕГОРИИ АЛЬБУМИНУРИИ ПРИ ХБП

Категория	АЭ (мг/24 ч)	Ал/Кр (примерный эквивалент)		Определение
		(мг/ммоль)	(мг/г)	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышенная
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенная ^a
A3	>300	>30	>300	Значительно повышенная ^b

Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; АЭ – экскреция альбумина с мочой; ХБП – хроническая болезнь почек.

^a По сравнению с уровнем у лиц молодого возраста.

^b Включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно > 2200 мг/24 ч [Ал/Кр > 2200 мг/г; > 220 мг/ммоль]).

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ НА ВГС

Анти-ВГС	ВГС ТНК	Интерпретация
+	+	Острая или хроническая инфекция (в зависимости от клинических данных)
+	–	Разрешение ВГС-инфекции (в результате успешной противовирусной терапии или самопроизвольно)
–	+	Ранняя стадия острой ВГС-инфекции; хроническая ВГС-инфекция у пациентов с иммуносупрессией; ложноотрицательный результат исследования анти-ВГС или ложноположительный результат ВГС ТНК
–	–	ВГС-инфекция отсутствует Absence of HCV infection

Анти-ВГС – антитела к ВГС; ВГС – вирус гепатита С; ТНК – тестирование нуклеиновых кислот.

Аббревиатуры и сокращения

АЛТ	Аланинаминотрансфераза	УВО	Устойчивый вирусологический ответ (указывается в неделях)
Анти-ВГС	Антитела к вирусу гепатита С	ХБП	Хроническая болезнь почек
ВГА	Вирус гепатита А	ХПБ С4	Хроническая болезнь почек 4 стадии
ВГВ	Вирус гепатита В	ХБП С5	Хроническая болезнь почек 5 стадии
ВГС	Вирус гепатита С	ЭСА	Эритропоэз-стимулирующие агенты
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека	AASLD	Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases)
ГН	Гломерулонефрит	ASN	Американское общество нефрологов (American Society of Nephrology)
ГСАД	Группа по сбору и анализу доказательств	AUC	Площадь под кривой «концентрация-время»
ГТ	Генотип	CDC	Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention)
ГЦК	Гепатоцеллюлярная карцинома	CKD-EPI	Сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
ДИ	Доверительный интервал	DOPPS	Исследование исходов диализа и сложившейся практики (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)
ИК	Инфекция кровотока	EASL	Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver)
ИОАТ	Индекс отношения аспартат-аминотрансфераза/количество тромбоцитов	FDA	Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration)
ИФН	Интерферон	GRADE	Система оценки, разработки и изучения рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
КлКр	Клиренс креатинина	HBeAb	Антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
КНИ	Ингибиторы кальциневрина	HBsAb	Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
КПР	Клинические практические рекомендации	HBsAg	Поверхностный антиген вируса гепатита В
МЕ	Международная единица	KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)
ММФ	Микофенолата мофетил	NS5A	Неструктурный белок 5А
МН	Мембранозная нефропатия	NS5B	Неструктурный белок 5В
МПГН	Мембранопротрофиеративный гломерулонефрит	PrOD	Паритапревир/ритонавир/омбитасвир и дасабувир
ОР	Отношение рисков		
ОтР	Относительный риск		
ОШ	Отношение шансов		
ПППА	Противовирусные препараты прямого действия		
РБВ	Рибавирин		
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование		
РНК	Рибонуклеиновая кислота		
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации		
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации		
США	Соединенные Штаты Америки		
ТНК	Тестирование нуклеиновых кислот		
тХПН	Терминальная почечная недостаточность		

Примечания

РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В основу Клинических практических рекомендаций легла информация, полученная в результате систематического поиска литературы, завершено в мае 2017 г., и дополненная данными, поступившими к июлю 2018 г. Цель Рекомендаций – помочь в принятии решения в конкретной клинической ситуации. Их не следует рассматривать в качестве стандартов лечения, и при выборе лечебной тактики они не должны толковаться как единственно возможное руководство к действию. Отклонения в повседневной клинической практике неизбежны, поскольку клиницисты должны принимать во внимание нужды отдельного больного, доступные ресурсы и ограничения, имеющиеся в конкретном лечебном учреждении. Каждый врач, использующий данные рекомендации, несет ответственность за их применение в конкретной клинической ситуации.

РАЗДЕЛ II: КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) прикладывает все усилия для того, что бы избежать каких-либо реальных или потенциально возможных конфликтов интересов, которые могут возникнуть в результате внешних связей, профессиональных или бизнес-интересов членов Рабочей Группы. Все члены Рабочей Группы заполнили и подписали специальную аттестационную форму, в которой описали все свои взаимоотношения, которые могли бы быть причиной конфликта интересов при работе над данными Рекомендациями. Этот документ ежегодно обновлялся, и в него вносились соответствующие коррективы. Вся информация, касающаяся возможного возникновения конфликтов интересов членов Рабочей Группы, полностью опубликована в конце текста данных Рекомендаций, в разделе «Биографические данные и уведомление о конфликте интересов членов Рабочей группы» и, кроме того, содержится в архивах KDIGO.

Отказ от ответственности: изложенные в этом документе выводы и заключения представляют собой мнение авторов и не обязательно отражают официальную позицию Центров по контролю и профилактике заболеваний США.

Copyright © 2018, KDIGO. Опубликовано издательством Elsevier от имени Международного общества нефрологов (International Society of Nephrology). Эта статья находится в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Отдельные копии могут быть сделаны для личного пользования в соответствии с национальными законами об авторском праве. Особые условия предоставляются учебным учреждениям, которые хотят сделать копии для некоммерческого использования в образовательных целях. Никакая часть этой публикации не может быть воспроизведена, исправлена или передана в любой форме или любым способом, электронным, механическим, включая фотокопирование, запись или любую систему хранения и поиска информации без предварительного письменного разрешения KDIGO. Сведения о том, как получить разрешение на воспроизведение или перевод, а также дополнительную информацию о разрешительной политике KDIGO можно получить у исполнительного директора KDIGO Даниэлы Грин, обратившись по адресу danielle.green@kdigo.org

В соответствии с законом, ни KDIGO, ни *Kidney International Supplements*, ни авторы, ни иные лица, внесшие вклад в формирование рекомендаций, ни редакторы не принимают на себя никакой ответственности за любое причинение вреда здоровью или собственности, связанное с качеством выпускаемой продукции, допущенной небрежностью или иным, а также с любым применением или использованием любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащихся в представленном материале.

Предисловие

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек, основной миссией которой является «повышение качества оказания помощи и улучшение исходов у пациентов с заболеваниями почек во всем мире за счет содействия координации, сотрудничеству и интеграции инициатив по разработке и внедрению клинических практических рекомендаций», была создана в 2003 г. Основным побудительным мотивом создания KDIGO было растущее признание хронической болезни почек (ХБП) как общемировой проблемы.

Высокая распространенность вируса гепатита С (ВГС) у больных с ХБП и инфицирование ВГС пациентов в диализных отделениях были выявлены в начале 1990-х годов, вскоре после внедрения диагностических тестов. В дальнейшем в популяции пациентов с ХБП были обнаружены неблагоприятные последствия, связанные с ВГС-инфекцией, и отмечено ее неблагоприятное влияние на исходы трансплантации почки – как для пациентов, так и для трансплантатов. По мере того, как скрининг компонентов крови на наличие ВГС привел к снижению передачи возбудителя при переливании крови, стали очевидными уникальные аспекты эпидемиологии ВГС в популяции пациентов с ХБП. Была установлена высокая частота передачи инфекции пациентам, получающим диализную терапию, и показано, что это главным образом обусловлено недостаточным вниманием к соблюдению мер предосторожности в отношении биологических жидкостей. Отсутствие отклонений в результатах печеночных тестов у большинства инфицированных ВГС пациентов, находящихся на лечении гемодиализом, затрудняло диагностику и признание клинической значимости ВГС, что, в свою очередь, не позволяло осуществлять адекватное ведение ВГС-инфекции в популяции пациентов с ХБП. Дополнительной проблемой являлось отсутствие эффективных и хорошо переносимых противовирусных препаратов для лечения пациентов с ХБП, поскольку применение интерферона (особенно в сочетании с рибавирином) сопровождалось выраженной токсичностью. Более того, интерферон вызывал дисфункцию трансплантированной почки у реципиентов почечного трансплантата.

Десять лет назад по инициативе KDIGO была создана рабочая группа, целью которой стала разработка рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению ВГС при ХБП. Эти рекомендации, ставшие самими первыми рекомендациями KDIGO, были опубликованы в 2008 г. С тех пор достигнуты значительные успехи в ведении ВГС-

инфекции, особенно в области противовирусной терапии. В результате большая часть сомнений относительно выбора схем терапии и возможностей последующей трансплантации почки у инфицированных ВГС пациентов с ХБП в настоящее время разрешилась. Кроме того, возможности диагностики хронических заболеваний печени усовершенствовались настолько, что в настоящее время фиброз печени можно оценивать с помощью неинвазивных методов, например, методом эластографии сдвиговой волной. С учетом этих достижений в области диагностики и лечения ВГС было признано целесообразным проведение всестороннего обзора данных и пересмотра рекомендаций KDIGO по ВГС у пациентов с заболеваниями почек. Принципом работы KDIGO является разработка рекомендаций, основанных на доказательствах наиболее высокого качества, без непосредственного учета экономической составляющей, которая широко варьирует в разных странах. Недавно Комиссия Ланцет по основным лекарственным средствам (Lancet Commission on Essential Medicines) подчеркнула значение и осветила проблемы обеспечения доступа к безопасным, эффективным и недорогим основным препаратам, включая средства для лечения ВГС [1]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения опубликовала свой первый отчет о предпринятых практических шагах по расширению доступа к таким препаратам [2].

Мы благодарим Мишеля Жадуля и Пола Мартина, возглавивших эту важную инициативу, и выражаем особую признательность членам Рабочей группы, посвятившим свое время и знания созданию данных Рекомендаций. Кроме того, членам Рабочей группы активно помогали коллеги из независимой Группы по сбору и анализу доказательств, во главе с Этаном Балком, Крейгом Гордоном, Эми Эрли и Менгянг Ди, которые сделали возможным создание этих Рекомендаций.

В соответствии с политикой KDIGO по обеспечению прозрачности и строгого общественного контроля, в процессе разработки Рекомендаций их общие положения и проект были распространены для открытого обсуждения. Полученные отзывы были тщательно проанализированы членами Рабочей группы, которые критически оценили общественное мнение и внесли соответствующие изменения в окончательный вариант Рекомендаций, предназначенный для публикации.

Сопредседатели KDIGO –
Дэвид Уилер
Вольфганг Винкельмайер

Члены Рабочей группы

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Мишель Жадуль,
Университетские клиники Святого Луки
Левенский католический университет
Брюссель, Бельгия

Пол Мартин,
Миллеровская школа медицины
Университет Майами
Майами, шт. Флорида, США

РАБОЧАЯ ГРУППА

Марина Беренгер,
Университетская больница, IIS La Fe
Университет Валенсии
Валенсия, Испания

Бертрам Казиске,
Медицинский центр округа Хеннепин
Миннеаполис, шт. Миннесота, США

Вахид Досс,
Национальный научно-исследовательский институт
гепатологии и тропической медицины
Каир, Египет

Чинг-Ланг Лай,
Университет Гонконга
China Гонконг, Китай

Фабрицио Фиабрици,
Больница Маджоре и Фонд IRCCS
Милан, Италия

Хосе Моралес,
Университетская больница 12 октября
Мадрид, Испания

Жак Изопэ,
Центр физиопатологии Тулуз-Пурпан
Тулуза, Франция

Прити Патель,
Центры по контролю и профилактике
заболеваний
Атланта, шт. Джорджия, США

Вивекананд Джа,
Институт Всемирной охраны здоровья Джорджа
Нью-Дели, Индия

Станислас Пол,
Больница Кочин
Париж, Франция

Нассим Камар,
Университетский госпитальный центр Рангёй
Тулуза, Франция

Марсело Сильва,
Университетская больница Аустраль
Пилар, Аргентина

ГРУППА ПО СБОРУ И АНАЛИЗУ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Центр по обобщению доказательств в области здравоохранения,
Школа общественного здравоохранения университета Брауна,
Провиденс, Род-Айленд, США

Этан Балк, руководитель проекта, руководитель разработки рекомендаций

Крейг Гордон, помощник руководителя проекта, заместитель руководителя разработки рекомендаций

Эми Эрли, научный сотрудник

Менгян Ди, врач, научный сотрудник

Резюме

Клинические практические рекомендации KDIGO 2018 по профилактике, диагностике, обследованию и лечению гепатита С при хронической болезни почек представляют собой полностью обновленный вариант предыдущих рекомендаций, опубликованных в 2008 г. Данное руководство предназначено для оказания помощи в практическим врачам при лечении пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) и страдающих хронической болезнью почек (ХБП), включая и пациентов, получающих лечение хроническим диализом и реципиентов почечного трансплантата. Основные специфические вопросы, освещаемые в новых рекомендациях, включают выявление и оценку ВГС у пациентов с ХБП, лечение ВГС-инфекции у пациентов с ХБП, лечение инфицированных ВГС пациентов до и после трансплантации почки, профилактику передачи ВГС в отделениях гемодиализа, а также диагностику и лечение заболеваний почек, ассоциированных с ВГС. Разработка данных рекомендаций проводилась в строгом соответствии с процессом рассмотрения и оценки доказательств. Подходы к лечению и положения рекомендаций основаны на систематическом обзоре соответствующих исследований, а оценка качества доказательств и силы рекомендаций проводилась в соответствии с системой оценки, разработки и изучения рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Обсуждаются случаи ограничения доказательности результатов, а также представлены рекомендации по будущим исследованиям.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; криоглобулинемия; диализ; препараты прямого противовирусного действия; гломерулярные заболевания; гемодиализ; вирус гепатита С; контроль над инфекциями; рекомендации; KDIGO; трансплантация почки; печеночные пробы; внутрибольничная передача инфекции; скрининг; систематический обзор

ЦИТИРОВАНИЕ

При цитировании этого документа должен быть соблюден следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2018;8:91-165.

Краткое изложение основных положений рекомендаций

Глава 1: Выявление и оценка ВГС при ХБП

1.1 Скрининг пациентов с ХБП на наличие инфекции ВГС

1.1.1: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам при первом обследовании по поводу ХБП (1C).

1.1.1.1: Мы рекомендуем использовать иммуноферментный анализ с последующим амплификационным тестированием нуклеиновых кислот (ТНК) при положительном результате иммуноферментного анализа (1A).

1.1.2: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам на момент начала гемодиализа в любом диализном центре, а также при переводе пациента из другого диализного центра или переходе на гемодиализ с другого вида заместительной терапии (1A).

1.1.2.1: Мы рекомендуем использовать либо только ТНК, либо иммуноферментный анализ с последующим ТНК при положительном результате иммуноферментного анализа (1A).

1.1.3: Мы предлагаем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам на момент начала перитонеального диализа или домашнего гемодиализа (2D).

1.1.4: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам, проходящим обследование перед трансплантацией почки (1A).

1.2 Последующий скрининг на инфицирование ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом в диализных центрах

1.2.1: Пациентам, получающим гемодиализ в диализных центрах, мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС каждые 6 месяцев с помощью иммуноферментного анализа или ТНК (1B).

1.2.1.1: О каждом новом случае инфицирования ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом, следует сообщать в соответствующие органы здравоохранения (Нет степени).

1.2.1.2: При выявлении в отделении нового случая инфицирования ВГС мы рекомендуем обследовать на наличие инфекции ВГС всех пациентов отделения и увеличить частоту последующих обследований на ВГС (1A).

1.2.1.3: После излечения от ВГС мы рекомендуем обследовать пациентов, получающих лечение гемодиализом, каждые 6 месяцев с помощью ТНК для выявления возможной реинфекции (1B).

1.2.2: Мы предлагаем определять уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на момент начала лечения гемодиализом в любом диализном отделении или при переводе из другого центра (2B).

1.2.2.1: Мы предлагаем контролировать уровни АЛТ у пациентов на гемодиализе ежемесячно (2B).

1.3 Оценка состояния печени у пациентов с ХБП, инфицированных ВГС

1.3.1: Мы рекомендуем обследовать пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, на наличие фиброза печени (1A).

1.3.2: Мы рекомендуем на первом этапе использовать неинвазивные методы диагностики фиброза печени (1B).

1.3.3: При неустановленной причине заболевания печени или противоречивых результатах неинвазивного обследования следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени (Нет степени).

1.3.4: При подозрении на наличие выраженного фиброза печени (F3–F4) у пациентов с ХБП мы рекомендуем проводить оценку портальной гипертензии (1A).

1.4 Другие исследования у пациентов, инфицированных ВГС

- 1.4.1: При выявлении инфицирования ВГС мы рекомендуем всех пациентов обследовать на наличие заболевания почек (1A).
 - 1.4.1.1: Скрининг на заболевания почек включает анализ мочи и оценку расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (Нет степени).
- 1.4.2: Если при первом обследовании данных за наличие заболевания почек не получено, пациентам, остающимся ТНК-позитивными, следует проводить скрининг на заболевание почек повторно (Нет степени).
- 1.4.3: Мы рекомендуем у всех пациентов с ХБП и ВГС в анамнезе (как ТНК-позитивных, так и ТНК-негативных) регулярно осуществлять оценку прогрессирования ХБП (1A).
- 1.4.4: Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП ВГС в анамнезе (как ТНК-позитивным, так и ТНК-негативным) проводить скрининг и при необходимости – вакцинацию против вируса гепатита А (ВГА) и вируса гепатита В (ВГВ), а также скрининг на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (1A).

Глава 2: Лечение ВГС у пациентов с ХБП

- 2.1: Мы рекомендуем у всех пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, оценивать возможность проведения противовирусной терапии (1A).
 - 2.1.1: Мы рекомендуем использовать безинтерфероновые схемы терапии (1A).
 - 2.1.2: Мы рекомендуем выбирать схему терапии с учетом генотипа (и подтипа) ВГС, вирусной нагрузки, предшествующей терапии, взаимодействий лекарственных средств, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), стадии фиброза печени, перспектив трансплантации почки и печени и сопутствующих заболеваний (1A).
 - 2.1.3: Лечение кандидатов на трансплантацию почки должно осуществляться совместно с центром трансплантации, чтобы оптимизировать сроки терапии (Нет степени).
- 2.2: Мы рекомендуем для лечения пациентов с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С1–С3б) использовать схемы терапии, включающие любые одобренные к применению противовирусные препараты прямого действия (ПППД) (1A).
- 2.3: Пациенты с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С4–С5) должны получать лечение по схемам на основе ПППД без применения рибавирина (см. Рисунок 1).
- 2.4: Мы рекомендуем оценивать возможность проведения терапии у всех реципиентов почечного трансплантата, инфицированных ВГС (1A).
 - 2.4.1: Мы рекомендуем для лечения использовать режим на основе ПППД (см. Рисунок 1) (1A).
 - 2.4.2: Мы рекомендуем выбирать режим терапии с учетом генотипа (и подтипа) ВГС, вирусной нагрузки, предшествующей терапии, взаимодействий лекарственных средств, СКФ, стадии фиброза печени, перспективах трансплантации печени и сопутствующих заболеваний (1A).
 - 2.4.3: Мы рекомендуем избегать режимов, включающих интерферон (1A).
 - 2.4.4: У реципиентов почечного трансплантата мы рекомендуем перед началом терапии оценить возможные лекарственные взаимодействия между ПППД и другими сопутствующими препаратами, в том числе иммунодепрессантами (1A).
 - 2.4.4.1: Мы рекомендуем мониторировать концентрацию ингибиторов кальциневрина во время и после завершения терапии ПППД (1B).
- 2.5: Всех кандидатов на лечение перед началом терапии следует обследовать на инфицирование ВГВ (Нет степени).
 - 2.5.1: При выявлении у пациента поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg) следует оценить возможность проведения терапии по поводу ВГВ (Нет степени).

2.5.2: Если HbsAg отсутствует, но выявляются маркеры перенесенной ВГВ-инфекции (положительные HbSAb как в сочетании с HbSAb, так и без), во время терапииПППД необходимо проводить мониторинг реактивации ВГВ с помощью повторных исследований ДНК ВГВ и печеночных тестов (Нет степени).

Функция почек	Генотип ВГС	Рекомендованный режим(ы)	Сила доказательств	Альтернативный режим(ы)	Сила доказательств
ХБП С4–С5 (СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²) включая ГД и РПТ ^b	1a	Гразопревир/элбасвир	1B	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир (PrOD или 3D режим) с рибавирином	2D
		Глекапревир/пибрентасвир	1B	Даклатасвир/асунапревир	2C
	1b	Гразопревир/элбасвир	1B	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир (PrOD или 3D режим)	2D
		Глекапревир/пибрентасвир	1B	Даклатасвир/асунапревир	2C
	2, 3	Глекапревир/пибрентасвир	1B		
	4	Гразопревир/элбасвир	2D		
		Глекапревир/пибрентасвир	1B		
	5, 6	Глекапревир/пибрентасвир	2D		
ХБП С5 на ПД	н/д (рационально следовать режимам, предложенным для ГД)				
РПТ (СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ²)	1a	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1B	Софосбувир/рибавирин	2D
		Глекапревир/пибрентасвир ^c	1C		
	1b	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1B		
		Глекапревир/пибрентасвир ^c	1C		
	2, 3, 5, 6	Глекапревир/пибрентасвир ^c	1D	Софосбувир/даклатасвир/рибавирин ^d	2D
	4	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1D		
		Глекапревир/пибрентасвир ^c	1D		

Рисунок 1 | Рекомендованные режимы применения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) стадии 4–5 С и реципиентов почечного трансплантата (РПТ) в зависимости от генотипа вируса гепатита С (ВГС)^a. Длительность терапии для всех режимов обычно составляет 12 недель, но читателям рекомендуется обратиться к руководствам Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) или European Association for the Study of the Liver для получения самых последних рекомендаций. ^a Мы рекомендуем проводить лечение пациентам с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП стадии 1СТ–3ССТ) любыми лицензированными препаратами. ^b Опубликованная доказательная база, касающаяся режимов лечения у РПТ с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4СТ–5СТ), очень скудна. Режимы терапии для РПТ должны выбираться так, чтобы избежать лекарственных взаимодействий, особенно с ингибиторами кальциневрина. ^c Базируется на данных Reau *et al.* [3] ^d Согласно рекомендациям AASLD (<http://www.hcvguidelines.org>). ХБП С, хроническая болезнь почек (категория СКФ); ГД, гемодиализ; н/д, нет данных или доступных доказательств; ПД, перитонеальный диализ.

Глава 3: Профилактика передачи ВГС в отделениях гемодиализа

3.1: Мы рекомендуем в отделениях гемодиализа придерживаться стандартных процедур по обеспечению контроля над инфекциями, включая гигиенические меры предосторожности, которые эффективно предотвращают контакт пациентов с кровью и загрязненными кровью жидкостями, препятствуя переносу возбудителей, передающихся с кровью (см. Таблицу 1) (1A).

Таблица 1 | Практические мероприятия по контролю над инфекциями («гигиенические предосторожности»), которые имеют наибольшее значение для профилактики передачи ВГС

- Надлежащая гигиена рук и замена перчаток, особенно при переходе от одного пациента к другому, перед инвазивными процедурами, а также после контакта с кровью и потенциально загрязненными кровью поверхностями и материалами
- Надлежащая подготовка препаратов для инъекций с соблюдением методов асептики и в соответствующей «чистой» зоне, соблюдение правил выполнения инъекций лекарственных препаратов
- Тщательная обработка и дезинфекция всех поверхностей диализного места, особенно тех, к которым постоянно прикасаются
- Надлежащее отделение «чистых» материалов от загрязненных материалов и оборудования

- 3.1.1: Мы рекомендуем регулярно проводить наблюдательные проверки качества мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями в отделениях гемодиализа (1C).
- 3.1.2: Мы рекомендуем не использовать отдельные аппараты для гемодиализа у пациентов, инфицированных ВГС (1D).
- 3.1.3: Мы предлагаем не изолировать пациентов, инфицированных ВГС, и получающих лечение гемодиализом (2C).
- 3.1.4: Мы предлагаем при соблюдении стандартных мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями повторно использовать диализаторы, применявшиеся у пациентов, инфицированных ВГС (2D).
- 3.2: Мы рекомендуем центрам гемодиализа проверять и отслеживать результаты всех исследований на ВГС с целью выявления новых случаев инфицирования ВГС у своих пациентов (1B).
 - 3.2.1: Мы рекомендуем проведение активных мероприятий по повышению качества гигиены рук (и правильному использованию перчаток), безопасности инъекций, уборки и дезинфекции помещений, если окажется, что новый случай инфицирования ВГС может быть связан с процедурой диализа (1A).
- 3.3: В стратегии по профилактике передачи ВГС в отделениях гемодиализа приоритет следует отдавать соблюдению стандартных мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями; не следует полагаться лишь на лечение пациентов, инфицированных ВГС (*Нет степени*).

Глава 4: Тактика ведения пациентов, инфицированных ВГС, до и после трансплантации почки

- 4.1 Оценка и ведение кандидатов на трансплантацию почки с учетом инфицирования ВГС
 - 4.1.1: В качестве оптимального метода лечения пациентов с ХБП 5 стадии мы рекомендуем проведение трансплантации почки независимо от наличия ВГС-инфекции (1A).
 - 4.1.2: Мы предлагаем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, оценивать тяжесть заболевания печени и наличие портальной гипертензии (при наличии показаний) перед принятием решения о трансплантации (2D).
 - 4.1.2.1: Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентам с компенсированным циррозом печени (без портальной гипертензии) выполнять только трансплантацию почки (1B).
 - 4.1.2.2: Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентами с декомпенсированным циррозом печени проводить комбинированную трансплантацию печени и почки (1B) и сразу после трансплантации начинать лечение ВГС-инфекции (1D).
 - 4.1.3: При выборе сроков начала лечения ВГС-инфекции по отношению ко времени трансплантации почки (до или после) следует учитывать тип донора (живой или трупный), длительность пребывания в листе ожидания в зависимости от типа донора, политику центра, регулиющую использование почек от инфицированных ВГС трупных доноров, генотип ВГС, и тяжесть фиброза печени (*Нет степени*).
 - 4.1.3.1: Мы рекомендуем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, рассматривать возможность проведения терапииПППД (до или после трансплантации) (1A).
 - 4.1.3.2: У инфицированных ВГС кандидатов на трансплантацию почки от живого донора мы предлагаем обсуждать возможность проведения терапии (до или после трансплантации) с учетом генотипа ВГС и ожидаемого времени до трансплантации (2B).
 - 4.1.3.3: В случаях, когда получение почки от ВГС-позитивного донора повышает шансы на трансплантацию, мы предлагаем трансплантировать почки от ВГС-позитивных доноров ВГС ТНК-позитивным пациентам и после трансплантации проводить лечение инфекции ВГС (2B).

4.2 Использование почек от ВГС-инфицированных доноров

- 4.2.1: Мы рекомендуем всем донорам почки проводить скрининг на наличие ВГС-инфекции с помощью иммуноферментного анализа и ТНК (при доступности ТНК) (1A).
- 4.2.2: Мы рекомендуем трансплантировать почки, полученные от ВГС ТНК-позитивных доноров ТНК-позитивным реципиентам (1A).
- 4.2.3: После оценки степени фиброза, при отсутствии цирроза печени, потенциальным донорам, инфицированным ВГС, следует провести лечение ВГС-инфекции до забора органа; донорство возможно при достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) при условии соответствия другим необходимым для донорства критериям (Нет степени).

4.3 Применение режимов поддерживающей иммуносупрессивной терапии

- 4.3.1: Мы предлагаем у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата использовать любые стандартные режимы индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии (2C).

4.4 Лечение осложнений, связанных с ВГС, у реципиентов трансплантата почки

- 4.4.1: У пациентов, ранее инфицированных ВГС и перед трансплантацией достигших УВО, мы рекомендуем провести ТНК через 3 месяца после трансплантации или при появлении признаков нарушения функции печени (1D).
- 4.4.2: Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), не получавшие лечения ВГС-позитивные реципиенты почечного трансплантата должны проходить такое же обследование, как и ВГС-позитивные пациенты, не подвергавшиеся трансплантации (Нет степени).
- 4.4.3: Реципиенты почечного трансплантата, инфицированные ВГС, должны каждые 6 месяцев проходить обследование для выявления протеинурии (Нет степени).
 - 4.4.3.1: У пациентов с впервые выявленной протеинурией (отношение белок/креатинин в моче >1 г/г или суточная протеинурия >1 г при двух и более исследованиях) мы предлагаем проводить биопсию трансплантата с иммунофлюоресцентным исследованием и электронной микроскопией (2D).
- 4.4.4: Мы рекомендуем проводить лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом трансплантата с использованием ПППД (1D).

Глава 5: Диагностика и лечение заболеваний почек, ассоциированных с ВГС-инфекцией

5.1: Мы рекомендуем проводить биопсию почки пациентам с ВГС-инфекцией и признаками гломерулярного заболевания (Нет степени).

5.2: Мы рекомендуем проводить лечение ВГС-инфекции у пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом (1A).

- 5.2.1: Мы рекомендуем начинать лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом со стабильной функцией почек без нефротического синдрома с применения ПППД (1C).
- 5.2.2: Пациентам с криоглобулинемией, нефротическим синдромом или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, помимо терапии ПППД, мы рекомендуем проводить также иммуносупрессивную терапию в сочетании с плазмаферезом или без него (1C).
- 5.2.3: Мы рекомендуем проводить иммуносупрессивную терапию пациентам с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом и морфологическими признаками активности, которые не отвечают на противовирусную терапию, в особенности пациентам с криоглобулинемическим поражением почек (1B).
 - 5.2.3.1: В качестве иммуносупрессивной терапии первой линии мы рекомендуем использовать ритуксимаб (1C).

Глава 1: Выявление и оценка ВГС у пациентов с ХБП

1.1 Скрининг пациентов с ХБП на наличие инфекции ВГС

У пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, и в подгруппах пациентов с ХБП, еще не получающих диализную терапию, наблюдается высокая распространенность ВГС-инфекции. Обследование пациентов с ХБП на инфицирование ВГС дает возможности для раннего выявления и лечения ВГС-инфекции, диагностики причины ХБП, обнаружения проблем контроля над инфекциями в отделениях гемодиализа, и служит основанием для принятия решений, связанных с проведением трансплантации почки.

1.1.1: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам при первом обследовании по поводу ХБП (1С).

1.1.1.1: Мы рекомендуем использовать иммуноферментный анализ с последующим амплификационным тестированием нуклеиновых кислот (ТНК) при положительном результате иммуноферментного анализа (1А).

1.1.2: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам на момент начала гемодиализа в любом диализном центре, а также при переводе пациента из другого диализного центра или переходе на гемодиализ с другого вида заместительной терапии (1А).

1.1.2.1: Мы рекомендуем использовать либо только ТНК, либо иммуноферментный анализ с последующим ТНК при положительном результате иммуноферментного анализа (1А).

1.1.3: Мы предлагаем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам на момент начала перитонеального диализа или домашнего гемодиализа (2D).

1.1.4: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам, проходящим обследование перед трансплантацией почки (1А).

Обоснование

1.1.1: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам при первом обследовании по поводу ХБП (1С).

1.1.1.1: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам на момент начала гемодиализа в любом диализном центре, а также при переводе пациента из другого диализного центра или переходе на гемодиализ с другого вида заместительной терапии (1А).

Необходимо обследовать всех пациентов с ХБП, у которых имеются факторы риска инфицирования ВГС [4]. Более того, скрининг на инфицирование ВГС в рамках обследования при ХБП целесообразен, поскольку i) распространенность инфекции, вызванной ВГС, у пациентов с ХБП, даже не получающих диализную терапию, выше, чем в общей популяции [5, 6]; ii) инфицированность ВГС увеличивает риск развития ХБП [7]; iii) инфицирование ВГС может способствовать прогрессированию ХБП [8-10].

Диагноз ВГС-инфекции базируется на результатах нескольких исследований [11, 12]. Серологические исследования, с помощью которых выявляют антитела к ВГС (анти-ВГС), основаны на иммуноферментном или хемолюминисцентном анализе. Тесты на анти-ВГС не позволяют дифференцировать ранее перенесенную и текущую ВГС-инфекцию. Выявление виремии ВГС основано на технологии тестирования нуклеиновых кислот (ТНК). Доступны методы качественной и количественной оценки РНК ВГС со сходными пределами выявления (10-20 международных единиц [МЕ]/мл). Тесты на антигены ВГС, которые выявляют либо ядерный антиген HCV, либо ядерный антиген в сочетании с другими белками ВГС, потенциально дешевле, чем ТНК, но их предел выявления намного выше (соответствует приблизительно 150-3000 МЕ/мл) [11, 13-15].

Наиболее распространенный подход к диагностике ВГС-инфекции заключается в первичном скрининге с использованием недорогого серологического анализа и при положительном результате – последующим ТНК исследованием. Однако в условиях высокой распространенности ВГС или в группах очень высокого риска оправдано выполнение ТНК уже на этапе первичного скрининга.

1.1.2: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам

на момент начала гемодиализа в любом диализном центре, а также при переводе пациента из другого диализного центра или переходе на гемодиализ с другого вида заместительной терапии (1A).

1.1.2.1: Мы рекомендуем использовать либо только ТНК, либо иммуноферментный анализ с последующим ТНК при положительном результате иммуноферментного анализа (1A).

Среди пациентов, получающих лечение гемодиализом (ХБП С5А), распространенность ВГС-инфекции выше, чем в общей популяции [16, 17], она ассоциирована с длительностью пребывания на диализе. Передача ВГС от пациента к пациенту в центрах амбулаторного гемодиализа происходит постоянно, несмотря на широкое информирование о риске такой передачи и на наличие опубликованных рекомендаций по профилактике. При выявлении случаев заражения ВГС в диализном отделении следует незамедлительно проверить степень соблюдения мер по контролю над инфекциями и наметить соответствующие мероприятия по коррекции нарушений (см. Глава 2) [18-22]. У большинства пациентов ВГС-инфекция протекает бессимптомно, что делает обязательным скрининг на инфицирование ВГС в популяциях высокого риска, в частности у пациентов на гемодиализе, у которых симптоматика острой ВГС-инфекции распознается редко. Скрининг на инфицирование ВГС пациентам, находящимся на хроническом гемодиализе, рекомендован Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (United States US Centers for Disease Control and Prevention, CDC) и Рабочей группой профилактической службы США (US Preventive Services Task Force) [23, 24]. Цель скрининга в этой популяции – раннее выявление инфицирования ВГС, лечение инфекции и выявление случаев передачи во время процедур диализа. Скрининг на инфицирование ВГС показан всем пациентам, начинающим лечение хроническим гемодиализом в диализных центрах, а также при переводе пациентов из одного диализного центра в другой или переходе на гемодиализ с другого вида заместительной почечной терапии. В диализных отделениях, в которых отмечается высокая распространенность ВГС, обследование следует сразу начинать с ТНК. Отсутствие анти-ВГС при выявлении РНК ВГС (т.е. ТНК-позитивность) с высокой степенью вероятности свидетельствует в пользу острой ВГС-инфекции.

Пробы для анализа на РНК ВГС с помощью ТНК следует забирать перед процедурой диализа, поскольку во время сеанса гемодиализа уровень вирусемии снижается (механизм этого феномена пока не установлен) [25].

1.1.3: Мы предлагаем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам

на момент начала перитонеального диализа или домашнего гемодиализа (2D).

Передача ВГС наблюдается в основном в отделениях гемодиализа, где этому могут способствовать контаминация кровью рук медицинского персонала, препаратов, расходных материалов и оборудования. В настоящее время количественная оценка риска инфицирования ВГС пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или домашнем гемодиализе, отсутствует. Поскольку многим из этих пациентов в определенный момент времени может потребоваться лечение в условиях отделения гемодиализа, где они могут столкнуться с риском инфицирования ВГС, перед началом перитонеального диализа или домашнего гемодиализа необходимо провести скрининг для документального подтверждения статуса по инфицированию ВГС. Если этим пациентам временно требуется проведение гемодиализа в условиях диализного центра, они должны пройти скрининг на инфицирование ВГС в соответствии с рекомендациями для пациентов диализных центров, в том числе с продолжением скрининга до 6 месяцев после завершения лечения в данном центре (и при переходе на другой вид заместительной терапии).

1.1.4: Мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС всем пациентам, проходящим обследование перед трансплантацией почки (1A).

Кандидатов на трансплантацию почки необходимо обследовать на инфицирование ВГС при проведении оценки возможности трансплантации. Определение статуса реципиентов по инфицированию ВГС необходимо для выбора оптимальной тактики ведения и, потенциально, для оценки возможности трансплантации почки от доноров, инфицированных ВГС (см. Главу 4).

1.2 Последующий скрининг на инфицирование ВГС пациентов, получающих лечение гемодиализом в диализных центрах

1.2.1: Пациентам, получающим гемодиализ в диализных центрах, мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС каждые 6 месяцев с помощью иммуноферментного анализа или ТНК (1B).

1.2.1.1: О каждом новом случае инфицирования ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом, следует сообщать в соответствующие органы здравоохранения (Нет степени).

1.2.1.2: При выявлении в отделении нового случая инфицирования ВГС мы рекомендуем обследовать на наличие инфекции ВГС всех пациентов от-

деления и увеличить частоту последующих обследований на ВГС (1A).

1.2.1.3: После излечения от ВГС мы рекомендуем обследовать пациентов, получающих лечение гемодиализом, каждые 6 месяцев с помощью ТНК для выявления возможной реинфекции (1B).

1.2.2: Мы предлагаем определять уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на момент начала лечения гемодиализом в любом диализном отделении или при переводе из другого центра (2B).

1.2.2.1: Мы предлагаем контролировать уровни АЛТ у пациентов на гемодиализе ежемесячно (2B).

Обоснование

1.2.1: Пациентам, получающим гемодиализ в диализных центрах, мы рекомендуем проводить скрининг на инфицирование ВГС каждые 6 месяцев с помощью иммуноферментного анализа или ТНК (1B).

1.2.1.1: О каждом новом случае инфицирования ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом, следует сообщать в соответствующие органы здравоохранения (Нет степени).

1.2.1.2: При выявлении в отделении нового случая инфицирования ВГС мы рекомендуем обследовать на наличие инфекции ВГС всех пациентов отделения и увеличить частоту последующих обследований на ВГС (1A).

1.2.1.3: После излечения от ВГС мы рекомендуем обследовать пациентов, получающих лечение гемодиализом, каждые 6 месяцев с помощью ТНК для выявления возможной реинфекции (1B).

Пациентам, не инфицированным ВГС, скрининг на наличие инфекции следует проводить каждые 6 месяцев [23]. Эта рекомендация относится как к анти-ВГС-негативным, так и к анти-ВГС-позитивным но ВГС РНК-негативным пациентам, первоначально скринированным с помощью иммуноферментного метода, а также к РНК ВГС-негативным пациентам, скринированным первоначально методом ТНК. Анти-ВГС-позитивные пациенты при отсутствии у них РНК ВГС (т.е. ТНК-негативные) считаются излечившимися, но остаются в группе риска реинфекции при повторном контакте с возбудителем [26], и, следовательно, должны подвергаться повторному скринингу. Анти-

ВГС-позитивные ВГС ТНК-негативные пациенты на диализе подлежат скринингу каждые 6 месяцев с использованием метода ТНК в предмет повторного инфицирования ВГС.

Цель повторного скрининга – выявить новые случаи инфицирования (то есть, вновь приобретенные инфекции), которые могут свидетельствовать о передаче возбудителя в диализном центре. У всех пациентов с положительными результатами скрининга на ВГС необходимо проанализировать результаты первичного обследования на ВГС, чтобы определить, изменился ли статус по инфицированности ВГС (что свидетельствует о вновь приобретенной инфекции); о результатах следует сообщить пациенту. Любой пациент с ВГС-инфекцией (вновь приобретенной или уже существующей) должен находиться под наблюдением и рассматриваться как кандидат на противовирусную терапию.

Обо всех случаях острой ВГС-инфекции у пациентов, получающих лечение гемодиализом, необходимо сообщать в соответствующие органы здравоохранения. Порядок отчетности может быть предписан законом. Так, например, в США, обо всех случаях выявления положительного результата анализа на ВГС в течение 12 месяцев после документально подтвержденного отрицательного результата исследования анти-ВГС или ТНК (сероконверсия) следует сообщать в органы здравоохранения [27]. Случаи развития острой ВГС-инфекции у пациентов на гемодиализе должны расследоваться и считаться связанными с медицинским вмешательством пока не будет доказано обратное [28]. Наряду с диализом и вмешательствами, не связанными с диализом, органы здравоохранения должны оценивать и факторы риска, обусловленные образом жизни и поведением пациентов. Для установления источника инфекции может быть использовано молекулярное секвенирование РНК ВГС других пациентов, получающих лечение в данном диализном центре [22, 29-31].

При выявлении острой ВГС-инфекции нужно незамедлительно обследовать всех остальных пациентов в отделении, чтобы выявить другие случаи инфицирования. Следует проанализировать статус всех пациентов на момент выявления нового случая инфекции и всех пациентов, ранее считавшихся не инфицированными, необходимо обследовать повторно. Кроме того, необходимо на какое-то время увеличить частоту повторного скрининга: например, 1 раз в месяц в течение первых 3 месяцев, далее – 1 раз в 3 месяца, а затем, если не выявлено новых случаев инфекции, возобновить проведение скрининга каждые 6 месяцев [20, 23]. Такой подход может помочь выявить случаи отсроченной сероконверсии у пациентов, инфицированных в то же время, что и индексный случай или обнаружить другие случаи, обусловленные повторными нарушениями. Использование этой стратегии позволило выявить новые

случаи инфицирования при нескольких вспышках инфекции, вызванной ВГС [22, 23].

У анти-ВГС-позитивных пациентов с хронической ВГС-инфекцией, у которых на фоне противовирусной терапии был достигнут отрицательный результат ВГС ТНК с устойчивым вирусологическим ответом (УВО), следует начинать скрининг с помощью ТНК через 6 месяцев после документального подтверждения УВО. УВО определяется на основании результатов ТНК, выполненного через ≥ 12 недель после завершения терапии.

При спонтанном разрешении острой ВГС-инфекции, подтвержденном отрицательным результатом исследования на РНК ВГС через ≥ 6 месяцев после ее начала, скрининг с использованием ТНК следует начинать через 6 месяцев после документально подтвержденного выздоровления.

1.2.2: Мы предлагаем определять уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на момент начала лечения гемодиализом в любом диализном отделении или при переводе из другого центра (2В).

1.2.2.1: Мы предлагаем контролировать уровни АЛТ у пациентов на гемодиализе ежемесячно (2В).

У пациентов на гемодиализе рекомендуется определять активность АЛТ в сыворотке крови исходно, а затем в динамике 1 раз в месяц – с целью раннего выявления новых случаев инфицирования ВГС у больных, находящихся в группе риска [23]. У впервые инфицированных пациентов повышение уровня АЛТ может предшествовать сероконверсии, и должно послужить стимулом к немедленному дополнительному обследованию. При выявлении необъяснимого повышения уровня АЛТ (превышающего верхнюю границу нормы) необходимо обследование для исключения ВГС-инфекции. Прогностическое значение скрининга АЛТ для выявления инфицирования ВГС изучено только в одном исследовании и расценено как умеренное [33]. Вместе с тем, мониторинг уровня АЛТ – недорогой метод, позволяющий оценивать возможность инфицирования пациентов на гемодиализе в интервалах между регулярными скринингами, проводимыми с помощью серологических тестов или ТНК. Поскольку лишь немногие гемодиализные пациенты с острой инфекцией ВГС предъявляют жалобы на соответствующие симптомы, отраженные в медицинских картах, уровни АЛТ также часто используют для ретроспективного установления периода возможного инфицирования пациентов с приобретенной инфекцией. Таким образом, ежемесячное определение уровней АЛТ имеет большое значение, помогая сузить временной период поиска наиболее вероятного воздействия и его источника. Значение ежемесячного мониторингирования активности АЛТ у пациентов с разрешившейся ВГС-инфекцией не изучалось.

1.3 Оценка состояния печени у пациентов с ХБП, инфицированных ВГС

1.3.1: Мы рекомендуем обследовать пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, на наличие фиброза печени (1А).

1.3.2: Мы рекомендуем на первом этапе использовать неинвазивные методы диагностики фиброза печени (1В).

1.3.3: При неустановленной причине заболевания печени или противоречивых результатах неинвазивного обследования следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени (Нет степени).

1.3.4: При подозрении на наличие выраженного фиброза печени (F3–F4) у пациентов с ХБП мы рекомендуем проводить оценку портальной гипертензии (1А).

Обоснование

Обследование пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, на наличие фиброза печени. В предыдущих Клинических практических рекомендациях KDIGO по ВГС, опубликованных в 2008 г. [34], биопсия печени рассматривалась в качестве «золотого стандарта» для оценки выраженности фиброза печени у пациентов с ХБП, включая кандидатов на трансплантацию и реципиентов почечного трансплантата. Основной целью биопсии печени у пациентов с поздними стадиями ХБП была диагностика цирроза печени. Из-за обусловленного поражением печени риска смерти после трансплантации цирроз печени считался противопоказанием к изолированной трансплантации почки и требовал обсуждения вопроса о комбинированной трансплантации печени и почки.

Современные доказательные данные демонстрируют, что неинвазивные биохимические маркеры (Фибротест/ФиброМетр, индекс отношения аспартат-аминотрансфераза/количество тромбоцитов – ИОАТ, индекс Forns или FIB-4), а также методы оценки состояния ткани (жесткость печени при эластографии) сопоставимы по точности при определении степени выраженности фиброза печени как у пациентов с ХБП С4–5, так и в общей популяции [35]. Метод эластографии вполне надежен в диагностике выраженного фиброза и/или цирроза печени (F3–F4) [36, 37], другие неинвазивные методы дают менее точные результаты (см. Таблицы S1 и S2 в Приложении). Более того, несмотря на то, что при биопсии печени серьезные осложнения наблюдаются редко, пациенты часто отказываются от этой процедуры; и кроме этого, достоверность исследования также может снижаться вследствие ошибок, связанных с забором материала и интерпретацией результатов. В целом частота выполнения биопсии

печени у пациентов, инфицированных ВГС, снизилась.

Поскольку в настоящее время у подавляющего числа пациентов, получающих лечение по поводу ВГС, можно ожидать достижения УВО, подходы к ведению кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС (даже при наличии у них цирроза печени) существенно изменились. УВО ассоциирован со стойким и продолжительным подавлением некротического воспалительного ответа и даже может привести к регрессу цирроза печени, что, в свою очередь, может снизить частоту связанных с заболеванием осложнений и повысить выживаемость [38]. Если у пациентов нет серьезных осложнений портальной гипертензии, то даже в отсутствие регресса цирроза печени возможно проведение изолированной трансплантации почки, как это делается у пациентов с циррозом печени в исходе вирусного гепатита В (ВГВ) [39].

Учитывая высокую частоту УВО, достигаемую при использовании современных режимов терапииПППД, роль биопсии печени в оценке выраженности фиброза у инфицированных ВГС пациентов с ХБП С4-5 будет изменяться. Определение тяжести цирроза печени включает оценку выраженности клинически значимой портальной гипертензии (градиент давления в печеночных венах ≥ 10 мм рт.ст.) [40]. Оценка тяжести портальной гипертензии может проводиться с помощью эзофагогастродуоденоскопии, неинвазивных методов лучевой диагностики или при непосредственном измерении давления в воротной вене. Согласно материалам консенсуса Baveno VI [41], при компенсированном циррозе печени, плотности печени по результатам эластометрии < 20 кПа и количестве тромбоцитов $> 150000/\text{мм}^3$ наличие портальной гипертензии маловероятно (и, следовательно, можно избежать проведения эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ с 90% надежностью результатов). Адекватность этого подхода у пациентов, находящихся на гемодиализе, не оценивалась и остается неизвестной.

Таким образом, обследование с использованием неинвазивных методов, основанных на определении биохимических показателей и/или состояния ткани печени показано всем инфицированным ВГС пациентам с почечной недостаточностью для установления стадии фиброза, оценки возможностей противовирусной терапии (см. Главу 2) и осуществления выбора между изолированной трансплантацией почки или комбинированной трансплантации почки и печени при наличии цирроза. Выполнение биопсии печени следует предложить в случаях расхождения результатов биохимических тестов и эластографии или при подозрении на наличие сопутствующего заболевания печени иной природы, чем ВГС [42].

1.4 Другие исследования у пациентов, инфицированных ВГС

Несмотря на то, что при ВГС-инфекции преимущественно поражается печень, с ВГС также ассоциирован ряд внепеченочных проявлений, в том числе поражение почек [43]. Показано, что ВГС поражает как гепатоциты, так и лимфоциты, следовательно, существует связь между ВГС-инфекцией и лимфопролиферативными заболеваниями, например, лимфомой и смешанной криоглобулинемией [44]. ВГС способен вызывать нарушение функции ряда других органов и систем – сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной, скелетно-мышечной, дыхательной и мочевыводящей систем, а также глаз и кожи. Кроме того, ВГС может отрицательно влиять на психосоциальный статус [45].

Между инфекцией, вызванной ВГС, и ХБП существует сложная взаимосвязь. Как ВГС-инфекция, так и ХБП широко распространены в популяции и взаимотяготеют друг-друга: у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, повышен риск инфицирования ВГС, а ВГС, в свою очередь, провоцирует развитие некоторых заболеваний почек. Традиционные факторы риска развития ХБП, такие как старение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и метаболический синдром не объясняют в полной мере частоту ХБП у взрослого населения развитых стран. В последние десять лет получены данные, свидетельствующие, что помимо этих факторов, в развитии заболеваний почек этиологическую роль играет ВГС. Коинфекция ВГС также рассматривается как фактор риска ХБП у ВИЧ-инфицированных пациентов [46]. Мета-анализ [7] наблюдательных исследований [47-55] продемонстрировал взаимосвязь между наличием анти-ВГС и увеличением заболеваемости ХБП во взрослой популяции (скорректированное отношение рисков [ОР] 1,43, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,23-1,63). Принимая во внимание имеющуюся информацию, пациентов, инфицированных ВГС, следует рассматривать как лиц с повышенным риском развития ХБП независимо от наличия у них традиционных факторов риска развития заболеваний почек.

1.4.1: При выявлении инфицирования ВГС мы рекомендуем всех пациентов обследовать на наличие заболевания почек (1A).

1.4.1.1: Скрининг на заболевания почек включает анализ мочи и оценку расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) (Нет степени).

1.4.2: Если при первом обследовании данных за наличие заболевания почек не получено, пациентам, остающимся ТНК-позитивными, следует проводить скрининг на заболевание почек повторно (Нет степени).

1.4.3: Мы рекомендуем у всех пациентов с ХБП и ВГС в анамнезе (как ТНК-позитивных, так и ТНК-негативных) регулярно осуществлять оценку прогрессирования ХБП (1A).

1.4.4: Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП ВГС в анамнезе (как ТНК-позитивным, так и ТНК-негативным) проводить скрининг и, при необходимости, вакцинацию против вируса гепатита А (ВГА) и вируса гепатита В (ВГВ), а также скрининг на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (1A).

Обоснование

1.4.1: При выявлении инфицирования ВГС мы рекомендуем всех пациентов обследовать на наличие заболевания почек (1A).

1.4.1.1: Скрининг на заболевания почек включает анализ мочи и оценку расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (Нет степени).

Согласно многочисленным популяционным исследованиям, среди взрослого населения распространенность ХБП (определяемой по снижению СКФ и/или повышению экскреции альбумина с мочой) [56], превышает 10%. Частота выявления изолированного снижения СКФ составляет от 5% до 6%, но с возрастом резко увеличивается. Обследование инфицированных ВГС пациентов на наличие ХБП представляется обоснованным, поскольку многие авторы предполагают потенциальную этиологическую роль инфекции, вызванной ВГС, в развитии ХБП. Однако эпидемиологические исследования по оценке распространенности ХБП у пациентов, инфицированных ВГС, до недавнего времени были ограниченными, кроме того, в них использовались различные критерии диагностики ХБП, а также отличались демографические/клинические характеристики репрезентативной популяции пациентов. По данным проведенных в США исследований [47, 52, 55], у анти-ВГС-позитивных пациентов среднего возраста нескорректированная распространенность снижения СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) исходно варьировала от 5,1% до 8,0%. Нескорректированная распространенность почечной недостаточности (концентрация креатинина в сыворотке крови $>1,5$ мг/дл [>133 мкмоль/л]) в одном крупном исследовании, включавшем анти-ВГС-позитивных ветеранов США, составила 4,8% [57]. В другой крупной когорте ВГС-позитивных и ВИЧ-позитивных пациентов из Северной Америки нескорректированная частота выявления снижения СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) исходно варьировала от 3,7% до 4,0% [58].

Поражение почек при ВГС-инфекции было впервые описано более двух десятилетий назад, однако

взаимосвязь между ВГС и ХБП (снижением СКФ или наличием протеинурии) во взрослой популяции еще несколько лет назад рассматривалась как неоднозначная. Накопленные к настоящему времени доказательства свидетельствуют об отрицательном влиянии инфицирования ВГС на риск развития ХБП (Таблицы S3 и S4 в Приложении). По данным одного мета-анализа [7], относительный риск заболееваемости ХБП при серопозитивности по ВГС составил 1,43 (95% ДИ 1,23-1,63), тогда как другое недавно проведенное исследование [59] продемонстрировало, что у пациентов, инфицированных ВГС, риск развития ХБП оказался на 27% выше по сравнению с пациентами без ВГС. В этом исследовании у инфицированных ВГС пациентов риск развития мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН) был выше в 2 раза, а риск криоглобулинемии – в 17 раз. Показано, что эффективная противовирусная терапия снижает риск развития ХБП на 30%. Когортные исследования, проведенные у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС [10], больных сахарным диабетом [8, 60] и пациентов с морфологически верифицированным хроническим гломерулонефритом (ГН) [9], подтвердили статистически значимую взаимосвязь между наличием анти-ВГС антител и ускоренным прогрессированием ХБП. Частота выявления анти-ВГС антител в сыворотке крови была статистически значимо выше у пациентов с ХБП (до развития тХПН и начала диализной терапии) по сравнению с здоровой популяцией [5, 6]. Среди инфицированных ВГС реципиентов трансплантата печени с ХБП 2 стадии (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²), констатированной до начала противовирусной терапии, достижение УВО способствовало повышению СКФ [61]. Коинфекция ВГС служит причиной увеличения расходов на медицинскую помощь ВИЧ-инфицированными пациентами в США. С помощью многомерной модели Пуассона было продемонстрировано, что коинфекция ВГС ассоциирована с более высокой частотой обращений в отделения неотложной помощи: скорректированный относительный риск (ОР) составил 2,07 (95% ДИ 1,49-2,89). В частности, пациенты с коинфекцией обращались в отделения неотложной помощи по поводу заболеваний почек гораздо чаще, чем пациенты, инфицированные только ВИЧ (37% и 10% соответственно) [62]. Другой мета-анализ наблюдательных исследований [63] продемонстрировал взаимосвязь между положительным по анти-ВГС серологическим статусом и повышенным риском снижения СКФ у ВИЧ-инфицированных лиц (скорректированный ОР 1,64 [95% ДИ 1,28-2,0]) по сравнению с лицами, инфицированными только ВИЧ.

1.4.2: Если при первом обследовании данных за наличие заболевания почек не получено, пациентам, остающимся ТНК-позитивными, следует проводить скрининг на заболевание почек повторно (Нет степени).

Рекомендации по повторному исследованию протеинурии или СКФ у анти-ВГС-позитивных, ВГС ТНК-позитивных пациентов основаны на данных эпидемиологических исследований. В одном исследовании оценивались результаты повторных измерений рСКФ и протеинурии в крупной когорте жителей мегаполиса в США. Распространенность ХБП оказалась выше у анти-ВГС-позитивных, ВГС ТНК-позитивных пациентов по сравнению с сопоставимым анти-ВГС-негативным контролем (9,1% по сравнению с 5,1%, $P=0,04$) [64]. Кроме того, по данным III Национального исследования здоровья и питания населения (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III), у пациентов, инфицированных ВГС, как минимум в двух исследованиях был выявлен повышенный риск альбуминурии [65, 66]. Инфекция ВГС является классическим предрасполагающим фактором развития криоглобулинемического МПГН, однако у лиц, инфицированных ВГС, также существует риск поражения почек, обусловленного декомпенсированным циррозом печени, применением наркотиков, коинфекцией ВИЧ или ВГВ. К настоящему времени многочисленные исследования (обобщенные результаты которых представлены в недавно проведенном мета-анализе) [7] показали, что ВГС-инфекция ассоциирована с увеличением риска развития ХБП. Возможно, дополнительный вклад в повышение риска заболеваний почек у инфицированных ВГС пациентов вносит также и ускоренное развитие атеросклероза [67].

1.4.3: Мы рекомендуем у всех пациентов с ХБП и ВГС в анамнезе (как ТНК-позитивных, так и ТНК-негативных) регулярно осуществлять оценку прогрессирования ХБП (1А).

Несмотря на гетерогенность исследований и неоднозначность из результатов [68], в целом у лиц, инфицированных ВГС, по-видимому, повышен риск развития и прогрессирования заболеваний почек, и они нуждаются в мониторинге в соответствии с положениями Клинических практических рекомендаций KDIGO по ХБП [56]. В исследовании WINS (Women's Interagency HIV study – Межведомственное исследование ВИЧ-инфицированных женщин) наличие анти-ВГС само по себе оказалось ассоциировано с суммарным снижением рСКФ примерно на 5% в год (95% ДИ 3,2-7,2) по сравнению с динамикой рСКФ у серонегативных пациенток [69].

Следует отметить, что противовирусная терапия по поводу ВГС статистически значимо улучшает печеночные и внепеченочные исходы как в общей популяции [70, 71], так и у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС [72]. В шести исследованиях изучали влияние режимов противовирусной терапии на основе интерферона (ИФН) на прогрессирование ХБП [64, 73-77]. Данные пяти исследований с многофакторным анализом [64, 73-76] продемон-

стрировали, что лечение инфекции, вызванной ВГС, само по себе способно улучшить почечную выживаемость. В национальном когортном исследовании на Тайване у пациентов, получавших противовирусную терапию (пегилированный ИФН в сочетании с рибавирином [РБВ]), расчетная 8-летняя частота развития тХПН составила 0,15% по сравнению с 1,32% у нелеченных больных ($P<0,001$) [75]. С помощью скорректированной по многим факторам регрессионной модели Кокса была продемонстрирована ассоциация противовирусной терапии с более низким риском развития тХПН (ОР 0,15; 95% ДИ 0,07-0,31). Кроме того, на фоне противовирусной терапии скорректированный ОР развития острого коронарного синдрома составил 0,77 (95% ДИ 0,62-0,97), а ишемического инсульта – 0,62 (95% ДИ 0,46-0,83) [75]. Подобные благоприятные ассоциации отсутствовали у пациентов, получавших терапию менее 16 недель, что позволяет предполагать неадекватность коротких курсов данного вида терапии.

В исследовании с участием 650 японских пациентов с циррозом печени [73] многофакторный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса показал, что отсутствие достижения УВО являлось предиктором развития ХБП (скорректированное ОР 2,67; 95% ДИ 1,34-5,32). В проведенном на базе стационаров в США исследовании, включавшем 552 пациентов, инфицированных ВГС, за 7 лет наблюдения терапию ИФН получили 159 больных. При использовании множественной логистической регрессии терапия ИФН в анамнезе оказалась статистически значимым независимым отрицательным предиктором развития ХБП (отношение шансов [ОШ] 0,18; 95% ДИ 0,06-0,56) [64]. Наконец, недавно проведенный мета-анализ контролируемых и неконтролируемых исследований (11 исследований; 225 пациентов), в котором изучалась эффективность и безопасность противовирусной терапии при ВГС-ассоциированных гломерулярных заболеваниях, показал, что после проведения терапии на основе ИФН- α среднее снижение уровня сывороточного креатинина составило 0,23 мг/дл (20 мкмоль/л) (95% ДИ 0,02-0,44) [78].

1.4.4: Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП и ВГС в анамнезе (как ТНК-позитивным, так и ТНК-негативным) проводить скрининг и, при необходимости, вакцинацию против вируса гепатита А (ВГА) и вируса гепатита В (ВГВ), а также скрининг на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (1А).

ВГС – возбудитель, передающийся с кровью и имеющий общие пути передачи с ВГВ и ВИЧ. Несмотря на легкое течение вирусного гепатита А (ВГА) у здоровых лиц, суперинфекция ВГА и ВГВ у пациентов с заболеваниями печени (в том числе хроническим ВГС) может привести к серьезным ос-

ложнениям и смертности [79]. Таким образом, поскольку развитие инфекций, вызванных ВГА [80] и ВГВ [81], можно предотвратить с помощью вакцинации, необходимо поощрять соответствующую вакцинацию даже несмотря на то, что у пациентов с поздними стадиями ХБП частота ответа на введение вакцины снижена.

Рекомендации по проведению исследований

- Необходимы исследования по изучению роли определения антигенов ВГС как альтернативы ТНК при диагностике ВГС виремии.
- Необходимо установить клиническую значимость определения антигенов ВГС с помощью иммуноферментного анализа и комбинированных анализов на антигены и антитела.
- Необходимо изучить прогностическое значение различных уровней АЛТ для выявления инфицирования ВГС, дополнительный вклад скрининга АЛТ при использовании иммуноферментных анализов и ТНК нового поколения. Данные должны быть предоставлены диализным службам, которые проводят рутинный скрининг своих пациентов. Необходимо изучить пользу определения уровней АЛТ после разрешения ВГС-инфекции.
- Учитывая доступность эффективных методов лечения ВГС, необходимо изучить роль ПППД в профилактике и замедлении прогрессирования ХБП у лиц, инфицированных ВГС.

Глава 2: Лечение ВГС у пациентов с ХБП

Ниже представлены рекомендации с учетом уровня СКФ. СКФ может быть измеренной или рассчитанной. Для расчета СКФ мы предлагаем использовать формулу CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), основанную на уровне креатинина, или формулу CKD-EPI, основанную на уровнях креатинина и цистатина [82].

Поскольку многочисленные исследования, проведенные в общей популяции, продемонстрировали мощную корреляцию между смертностью и УВО [83], регуляторные органы, например, FDA (US Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами), в целом одобрили использование УВО в качестве суррогатной конечной точки в исследованиях, проводимых с целью регистрации лекарственных препаратов [84]. Недавно FDA заменило УВО через 24 недели после завершения терапии (УВО24) на УВО через 12 недель (УВО12). Несмотря на отсутствие доказательств того, что УВО12 снижает смертность при ХБП, в мета-анализе было продемонстрировано, что УВО24 являлся предиктором смертности не только в общей популяции, но и у больных с циррозом печени, а также у пациентов с коинфекцией ВИЧ [85]. На данный момент продолжительность терапии с использованием ПППД составляет, как правило, 12 недель, но в будущем возможны изменения.

Как и в общей популяции, у большинства пациентов с ХБП потенциальные преимущества противовирусной терапии превосходят потенциальный вред [86]. Однако у некоторых пациентов ожидаемая продолжительность жизни может быть недостаточной для достижения преимуществ терапии (например, у больных с метастатическим раком). Рабочая группа воздержалась от указания срока минимальной продолжительности жизни, при котором лечение было бы оправданным, принимая во внимание неточность прогнозов и необходимость индивидуализации такого решения. Тем не менее, как упоминается в рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени/Американского общества специалистов по инфекционным болезням (Association for the Study of Liver Diseases/ Infectious Diseases Society of America, AASLD/ IDSA), доказательства в поддержку начала терапии ВГС у пациентов с ограниченной продолжительностью жизни (<12 месяцев) малочисленны [87].

ИФН часто плохо переносится пациентами с поздними стадиями ХБП (ХБП С4–С5), у которых продолжительность воздействия препарата увеличивается в результате снижения почечного клиренса. Применение РБВ также ассоциировано с развитием

нежелательных явлений. Индуцируемая РБВ гемолитическая анемия особенно часто наблюдается у пациентов с ХБП С3б–5 и может быть тяжелой. У пациентов с поздними стадиями ХБП необходимо снижать дозы РБВ, но расчеты снижения дозы носят приблизительный характер. Обычно начальная доза составляет 200 мг/сут, но и это не предупреждает развитие анемии, несмотря на начало применения или увеличение дозы эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА). Поскольку ПППД эффективны, хорошо переносятся и в большинстве своем не требуют снижения дозы у пациентов с ХБП, в настоящее время желательно полностью отказаться от использования ИФН у всех пациентов и свести к минимуму применение РБВ у пациентов с поздними стадиями ХБП.

2.1: Мы рекомендуем у всех пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, оценивать возможность проведения противовирусной терапии (1А).

2.1.1: Мы рекомендуем использовать безинтерфероновые схемы терапии (1А).

2.1.2: Мы рекомендуем выбирать схему терапии с учетом генотипа (и подтипа) ВГС, вирусной нагрузки, предшествующей терапии, взаимодействий лекарственных средств, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), стадии фиброза печени, перспектив трансплантации почки и печени и сопутствующих заболеваний (1А).

2.1.3: Лечение кандидатов на трансплантацию почки должно осуществляться совместно с центром трансплантации, чтобы оптимизировать сроки терапии (Нет степени).

2.2: Мы рекомендуем для лечения пациентов с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С1–С3б) использовать схемы терапии, включающие любые одобренные к применению противовирусные препараты прямого действия (ПППД) (1А).

2.3: Пациенты с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С4–С5) должны получать лечение по схемам на основе ПППД, без применения рибавирина (см. Рисунок 1).

2.4: Мы рекомендуем оценивать возможность проведения терапии у всех реципиентов почечного трансплантата, инфицированных ВГС (1А).

Функция почек	Генотип ВГС	Рекомендованный режим(ы)	Сила доказательств	Альтернативный режим(ы)	Сила доказательств
ХБП С4–С5 (СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²) включая ГД и РПТ ^b	1a	Гразопревир/элбасвир	1B	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир (PrOD или 3D режим) с рибавирином	2D
		Глекапревир/пибрентасвир	1B	Даклатасвир/асунапревир	2C
	1b	Гразопревир/элбасвир	1B	Паритапревир, усиленный ритонавиром, омбитасвир и дасабувир (PrOD или 3D режим)	2D
		Глекапревир/пибрентасвир	1B	Даклатасвир/асунапревир	2C
	2, 3	Глекапревир/пибрентасвир	1B		
	4	Гразопревир/элбасвир	2D		
		Глекапревир/пибрентасвир	1B		
	5, 6	Глекапревир/пибрентасвир	2D		
ХБП С5 на ПД	н/д (рационально следовать режимам, предложенным для ГД)				
РПТ (СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м ²)	1a	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1B	Софосбувир/рибавирин	2D
		Глекапревир/пибрентасвир ^c	1C		
	1b	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1B		
		Глекапревир/пибрентасвир ^c	1C		
	2, 3, 5, 6	Глекапревир/пибрентасвир ^c	1D	Софосбувир/даклатасвир/рибавирин ^d	2D
	4	Софосбувир с ледипасвиром, даклатасвир или симепревир	1D		
		Глекапревир/пибрентасвир ^c	1D		

Рисунок 1 | Рекомендованные режимы применения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) стадии 4–5 С и реципиентов почечного трансплантата (РПТ) в зависимости от генотипа вируса гепатита С (ВГС)^a. Длительность терапии для всех режимов обычно составляет 12 недель, но читателям рекомендуется обратиться к руководствам Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) или European Association for the Study of the Liver для получения самых последних рекомендаций. ^a Мы рекомендуем проводить лечение пациентам с ХБП и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП стадии 1СТ–3БСТ) любыми лицензированными препаратами. ^b Опубликованная доказательная база, касающаяся режимов лечения у РПТ с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4СТ–5СТ), очень скудна. Режимы терапии для РПТ должны выбираться так, чтобы избежать лекарственных взаимодействий, особенно с ингибиторами кальциневрина. ^c Базируется на данных Reau *et al.* [3] ^d Согласно рекомендациям AASLD (<http://www.hcvguidelines.org>). ХБП С, хроническая болезнь почек (категория СКФ); ГД, гемодиализ; н/д, нет данных или доступных доказательств; ПД, перитонеальный диализ.

2.4.1: Мы рекомендуем для лечения использовать режим на основе ПППД (см. Рисунок 1) (1A).

2.4.2: Мы рекомендуем выбирать режим терапии с учетом генотипа (и подтипа) ВГС, вирусной нагрузки, предшествующей терапии, взаимодействий лекарственных средств, СКФ, стадии фиброза печени, перспективах трансплантации печени и сопутствующих заболеваний (1A).

2.4.3: Мы рекомендуем избегать режимов, включающих интерферон (1A).

2.4.4: У реципиентов почечного трансплантата мы рекомендуем перед началом терапии оценить возможные лекарственные взаимодействия между ПППД и другими сопутствующими препаратами, в том числе иммунодепрессантами (1A).

2.4.4.1: Мы рекомендуем мониторировать концентрацию ингибиторов кальциневрина во время и после завершения терапии ПППД (1B).

2.5: Всех кандидатов на лечение перед началом терапии следует обследовать на инфицирование ВГВ (Нет степени).

2.5.1: При выявлении у пациента поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg) следует оценить возможность проведения терапии по поводу ВГВ (Нет степени).

2.5.2: Если HbsAg отсутствует, но выявляются маркеры перенесенной ВГВ-инфекции (положительные HBsAb как в сочетании с HBsAb, так и без), во время терапии ПППД необходимо проводить мониторинг реактивации ВГВ с помощью

повторных исследований ДНК ВГВ и печеночных тестов (*Нет степени*).

Обоснование

ХБП С1–С3б стадии (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²). При незначительном или умеренно выраженном снижении функции почек пациенты с ХБП обычно могут получать лечение в соответствии с основанными на доказательствах рекомендациями для общей популяции. В настоящее время в США руководства AASLD/IDSA рекомендуют несколько режимов дозирования для лиц с незначительным или умеренно выраженным снижением СКФ. При ХБП С1–С3б стадии (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) не требуется коррекции дозы при использовании даклатавира (60 мг); комбинированного препарата с фиксированными суточными дозами элбасвира (50 мг) и grazoprevira (100 мг); комбинированного препарата с фиксированными суточными дозами глекапревира (300 мг) и пибрентасвира (120 мг); комбинированного препарата с фиксированными дозами софосбувира (400 мг) и либо ледипасвира (90 мг), либо велпатасвира (100 мг); симепревира (150 мг); комбинированного препарата с фиксированными дозами софосбувира (400 мг), велпатасвира (100 мг) и воксилаппревира (100 мг); а также софосбувира (400 мг). Однако на момент выхода рекомендаций в некоторых странах режимы терапии, включающие велпатасвир, не были официально одобрены к применению у пациентов с ХБП С1–С3 стадии.

В Руководстве Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) 2018 г. [42] также рекомендуется не изменять дозыПППД при ХБП С1–С3 стадии, но обеспечить тщательное наблюдение за пациентами.

Таким образом, у пациентов с ХБП С1–С3 стадии выборПППД не ограничен. Однако необходимо подчеркнуть, что рекомендованные препараты и дозы постоянно меняются, поэтому врачи должны сверяться с последними рекомендациями AASLD (<https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/renal-impairment>) или EASL (<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>) для получения наиболее актуальной информации о терапии.

ХБП С4–С5 и С5Д стадии (поздние стадии ХБП: лица с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² или получающие диализную терапию). Почечный клиренсПППД различен, следовательно, при достижении пациентами поздних стадий ХБП большое значение имеет выбор препарата. До недавнего времени возможности лечения ВГС у пациентов с поздними стадиями ХБП были ограничены. Важно отметить, что софосбувир, который является основой большинства схем терапии с использованиемПППД, выводится пре-

имущественно почками (80%) и одобрен к применению только у лиц с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С1–С3 стадии).

Режим, включающий комбинированное применение элбасвира (ингибитора неструктурного белка 5А (NS5А), препятствующего образованию комплекса репликации) и grazoprevira (ингибитора протеазы неструктурного белка NS3/4А нового поколения), одобрен к применению у пациентов, инфицированных генотипами (ГТ) ВГС 1 и 4, на основании данных по безопасности и эффективности, полученных у пациентов с поздними стадиями ХБП. Оба препарата метаболизируются при участии CYP3А и выделяются преимущественно через кишечник ($> 90\%$), их почечный клиренс минимален ($< 1\%$). Несмотря на то, что по данным фармакокинетического анализа площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) выше у пациентов с поздними стадиями ХБП, нуждающихся в проведении гемодиализа (почти на 46% по сравнению с лицами с нормальной функцией почек), эти изменения воздействия препаратов не считаются клинически значимыми [88]. Обращают на себя внимание данные Reddy и соавт. [89] которые обнаружили, что 32 пациента с ХБП С3а–С3б стадии были включены в исследования grazoprevira и элбасвира, и доказательств ухудшения функции почек у этих больных в результате применения указанных препаратов не выявили.

Grazoprevir представляет собой субстрат OATP1B1/3, поэтому его одновременное назначение с препаратами, ингибирующими OATP1B1/3 (такими как эналаприл, статины, дигоксин, некоторые блокаторы рецепторов ангиотензина), может привести к повышению концентрации grazoprevira и развитию клинически значимой гипербилирубинемии. Элбасвир и grazoprevir являются субстратами CYP3А, следовательно, их одновременное назначение с мощными индукторами CYP3А (например, рифампицином, фенитоином и препаратами зверобоя продырявленного) противопоказано, поскольку в результате могут снизиться концентрации в плазме крови и противовирусная активность обоих препаратов. Для оценки риска и получения рекомендаций по взаимодействию лекарственных препаратов следует воспользоваться интернет-сайтом Hepatitis Drug Interactions Ливерпульского университета (<http://www.hep-druginteractions.org>) или другим надежным авторитетным источником.

В отличие от софосбувира, такие лекарственные препараты как grazoprevir+элбасвир, паритапревир+ритонавир+омбитасвир в сочетании с дасабувиром или без, симепревир, даклатавир, а также глекапревир/пибрентасвир могут безопасно применяться у пациентов с ХБП С4–С5 стадии (Таблицы S5 и S6 в Приложении). Опубликованы результаты исследования нескольких режимов терапии у пациентов с поздними стадиями ХБП (С4–С5). В исследовании

C-SURFER (плацебо-контролируемое, рандомизированное, многоцентровое исследование 3 фазы) оценивали применение grazoprevira и elbasvir в течение 12 недель у инфицированных ВГС ГТ1 пациентов с поздними стадиями ХБП (81% пациентов с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² [ХБП С5] и 76% пациентов на гемодиализе [ХБП 5Д], в том числе 6% пациентов с циррозом печени) [90]. Большинство пациентов были инфицированы ВГС ГТ1а (52%), и 80% ранее не получали лечения. УВО12 был достигнут у 99% пациентов (95% ДИ 95,3-100,0; у 115 из 116), зарегистрирован 1 рецидив через 12 недель после завершения терапии, при этом отсутствовали статистически значимые различия как между пациентами с ГТ1а и ГТ1b, так и между пациентами, находящимися на гемодиализе и больными с ХБП, не получающими диализную терапию. Наблюдалась очень хорошая переносимость терапии. Наиболее частыми нежелательными явлениями (частота ≥10%) были головная боль, тошнота и утомляемость, но частота их была сопоставима в группах терапии и контроля. Частота снижения уровня гемоглобина до <8,5 г/дл (<85 г/л) также была сопоставима у леченных и нелеченных больных (4,5% и 4,4%, соответственно), процент пациентов, которым потребовалось назначение ЭСА, был одинаковым в обеих группах. Нежелательные явления со стороны почек, такие как повышение уровня креатинина и/или азота мочевины в сыворотке крови, изменение СКФ и потребность в начале лечения гемодиализом, также были сопоставимы в обеих группах [90, 91]. Результаты этого РКИ недавно подтвердились в когортном исследовании, проведенном во Франции в условиях реальной клинической практики [92]. Комбинированное применение паритапревира, усиленного ритонавиром, в сочетании с омбитасвиром и дасабувиром (схема «PrOD» или «3D») изучавшееся в небольшом неконтролируемом исследовании а также в наблюдательном когортном исследовании, продемонстрировало высокую эффективность у инфицированных ВГС ГТ1 пациентов с ХБП С4 и С5 стадии [93]. У пациентов, инфицированных ВГС ГТ1а, при лечении по схеме «PrOD» может потребоваться применение РБВ. Однако даже начальной дозе РБВ до 200 мг/сут у половины пациентов потребовалось дальнейшее снижение дозы препарата, несмотря на применение ЭСА [94].

К факторам со стороны ВГС, потенциально влияющим на чувствительность к противовирусной терапии (особенно у пациентов инфицированных ВГС ГТ1а), относятся в первую очередь генетические варианты, ассоциированных с резистентностью [95]. В некоторых центрах тестирование резистентности может быть недоступно, и если применение РБВ не представляется возможным из-за исходной анемии, то у пациентов с ВГС ГТ1а следует обсуждать продление терапии grazoprevиром/элбасвиром до 16 недель. У пациентов с ВГС ГТ1а и высокой

вирусной нагрузкой (>800 000 МЕ/мл) предлагается увеличить продолжительность терапии до 16 недель и по возможности применять РБВ во избежание снижения частоты достижения УВО (с 99% на фоне приема РБВ до 88% без РБВ, по данным одного исследования) [96].

В исследовании RUBY II, представленном на Ежегодной конференции AASLD в 2016 г., диализные пациенты с ВГС ГТ1а получали терапию паритапревиром, усиленным ритонавиром, омбитасвиром и дасабувиром, а пациентам, инфицированным ГТ4, назначались первые два препарата без дасабувира. Схема терапии не включала РБВ. Из 13 пролеченных пациентов 12 достигли УВО (92%). Одному пациенту, досрочно прекратившему противовирусную терапию, была проведена трансплантация почки [97]. Все препараты, применяемые в составе комбинированной терапии, которая включает омбитасвир, паритапревир и ритонавир в сочетании с дасабувиром (при ГТ1) или без (при ГТ4), выводятся в основном кишечником, таким образом, на поздних стадиях ХБП (С4–С5) их фармакокинетика существенно не меняется и коррекция дозы не требуется. В неконтролируемом многоцентровом исследовании, включавшем ранее 20 нелеченных пациентов, инфицированных ВГС ГТ1 (без цирроза печени, с ХБП С4 или С5 стадии), лечение по этой схеме проводилось в течение 12 недель. Пациенты с ВГС ГТ1а дополнительно получали РБВ ($n=13$), а лица с ГТ1b – не получали ($n=7$). Из 20 пациентов 18 достигли УВО12 (90%, 95% ДИ 69,9-97,2), при этом в одном случае отсутствие эффекта лечения не было связано с вирусом (смерть после окончания лечения по причине, не связанной с терапией). Единственный случай рецидива наблюдался у инфицированного ВГС ГТ1 пациента с выраженным фиброзом печени, получающего лечение гемодиализом. Серьезных нежелательных явлений не отмечено, случаев преждевременного прекращения терапии из-за нежелательных явлений не было. У 9 пациентов терапия РБВ была прекращена из-за развития анемии; 4 пациента получали ЭСА. Переливания компонентов крови не потребовалось [94].

Как и другие ингибиторы протеаз (симепревир и паритапревир), grazoprevир противопоказан пациентам с декомпенсированным циррозом печени (класс В или С по классификации Чайлд-Пью) из-за снижения метаболизма в печени и риска развития нежелательных явлений, в частности – гепатотоксичности.

На практике, при назначении ингибиторов NS5А (например, даклатавира) и ингибиторов протеазы (например, симепревира) коррекция дозы с учетом функции почек не нужна.

До появления несколько лет назад комбинации glecaprevira и pibrentasвира режим терапии на основе софосбувира был единственным мето-

дом лечения пациентов с ХБП С4 или С5 стадии, инфицированных ВГС ГТ 2, 3, 4 и 6, особенно тех, у кого имелся цирроз печени и тех, кто не ответил на ИФН-содержащие схемы терапии. Схема терапии, включающая комбинацию глекапревира и пибрен-тасвира, является пангенотипической и не требует уменьшения дозы при снижении СКФ. В исследовании EXPEDITION-4, включавшем 104 пациента с ХБП С4–С5 стадии, инфицированных ВГС ГТ 1-6 (82% больных находились на лечении гемодиализом) [98], использовалась комбинация глекапревира (ингибитора протеазы) и пибрен-тасвира (ингибитора NS5A) в течение 12 недель. У 42% пациентов терапия проводилась ранее (в том числе двое больных получали терапию по схеме на основе софосбувира), у 19% пациентов был компенсированный цирроз печени. УВО зарегистрирован у 98% пациентов; из двух пациентов, не достигших УВО, у одного длительность терапии составила только 4 недели, а другой умер от не связанной с лечением причины сразу после окончания терапии. Обнаружение ассоциированных с резистентностью вариантов (у 29% пациентов) не повлияло на УВО, хотя следует отметить, что пациенты с ВГС ГТ3, не ответившие на предшествующую терапию, в исследование не включались.

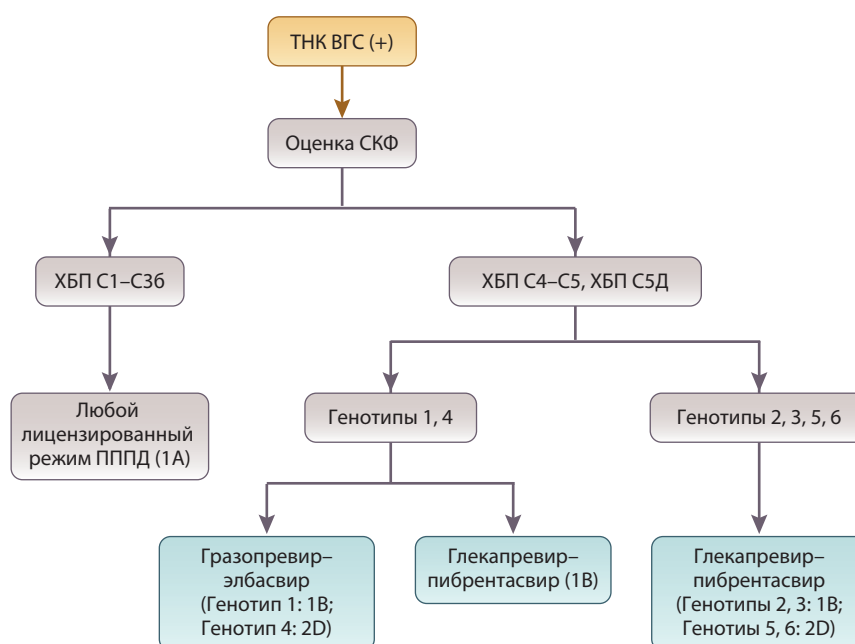
Мы признаем, что в некоторых странах и регионах предпочтительные для пациентов с ХБП С4–С5Д стадии режимы терапии (например, комбинации grazoprevira и elbasvir или glecaprevira и pibrentasvir) могут быть недоступны, и что единственным возможным методом лечения могут оказаться схемы на основе софосбувира, хотя этот препарат и не одобрен к применению у пациентов с ХБП С4–С5Д стадии. Софосбувир интенсивно метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного нуклеотидного аналога уридинтрифосфата (SOF-007TP), который после дефосфорилирования превращается в основной неактивный метаболит софосбувира – GS-331007 (SOF-007). SOF-007 выводится преимущественно почками; после 4-часового сеанса гемодиализа его клиренс составляет примерно 53% [99]. При клиренсе креатинина (КлКр) <30 мл/мин фармакокинетические данные демонстрировали значительное увеличение экспозиции софосбувира (повышение AUC_{0-IFN} на 171%) и в особенности SOF-007 (повышение AUC_{0-IFN} на 451%) в плазме крови после однократного введения препарата в дозе 400 мг по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [100].

Несмотря на результаты этих фармакокинетических исследований, получены предварительные данные об использовании схем терапии на основе софосбувира у пациентов с ХБП, свидетельствующие, что применение софосбувира ежедневно или 3 раза в неделю было безопасным и хорошо переносилось инфицированными ВГС пациентами

на гемодиализе, у большинства из которых был цирроз печени [100-107]. В недавно проведенном проспективном исследовании сравнивали два режима дозирования: софосбувир в полной дозе (400 мг ежедневно, $n=7$) или 3 раза в неделю ($n=5$) после сеанса гемодиализа в сочетании с симепревиrom, даклатасвиrom, ледипасвиrom или РБВ [105]. Несмотря на то, что в обеих группах отмечались более высокие концентрации SOF-007 в плазме крови, чем те, о которых ранее сообщалось у пациентов с нормальной функцией почек, софосбувир и его неактивный метаболит SOF-007 не накапливались в плазме крови ни в режиме приема препарата между сеансами гемодиализа, ни при ежедневном приеме.

Дополнительный опыт применения софосбувира в сниженной дозе (200 мг/сут или 400 мг 2 раза в неделю) свидетельствует о том, что при очень хорошей переносимости использование таких субоптимальных доз снижает частоту достижения УВО. Gane и соавт. в своей работе представили результаты лечения 10 пациентов с тяжелой ХБП (9 пациентов с ВГС ГТ1, и 1 пациент с ВГС ГТ3, у всех КлКр <30 мл/мин), получавших софосбувир (200 мг/сут) в сочетании с РБВ (200 мг/сут) [100]. На фоне такой схемы терапии у пациентов с ВГС ГТ1 наблюдалось 6 рецидивов. Perumpail и соавт. представили описание двух случаев успешного лечения пациентов, перенесших трансплантацию печени и находящихся на гемодиализе, которым проводилась терапия софосбувиrom (200 мг/сут и 400 мг/сут соответственно) в сочетании с симепревиrom в стандартной дозе [103, 104]. Bhamidimarri и соавт. [106] оценили две разные схемы терапии у 15 пациентов с поздними стадиями ХБП ($n=3$) или нуждавшихся в лечении гемодиализом ($n=12$). 11 пациентов получали софосбувир в дозе 200 мг/сут, а 4 пациента в дозе 400 мг 3 раза в неделю; всем назначалась стандартная доза симепревира. Всего наблюдалось 2 рецидива: по одному в каждой группе. Наконец, предварительные результаты анализа другой серии из 11 пациентов, нуждавшихся в лечении гемодиализом и получавших софосбувир (400 мг/сут) и симепревиr, демонстрируют отсутствие рецидивов [102]. Совсем недавно более крупное исследование также показало, что противовирусная терапия с использованием сниженной дозы софосбувира является достаточно безопасной и эффективной у инфицированных ВГС пациентов с тХПН, в том числе у пациентов на гемодиализе [108].

Сообщалось о применении полной дозы софосбувира (использование препарата вне зарегистрированных показаний) у инфицированных ВГС пациентов, получающих диализную терапию, и у пациентов с высоким риском неэффективности терапии, например, пациентов с циррозом печени, ранее леченных или не ответивших на лечение, а также пациентов, инфицированных ВГС ГТ3. Такие пациенты нуждаются в тщательном мониторин-



Алгоритм 1 | Схема лечения при хронической болезни почек (ХБП) C1–C5D. Оценка качества доказательств и уровня рекомендаций дана для каждого специфического режима лечения и генотипа вируса гепатита С (ВГС). ХБП C – хроническая болезнь почек, категория СКФ; ПППД – препараты прямого противовирусного действия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТНК – тестирование нуклеиновых кислот.

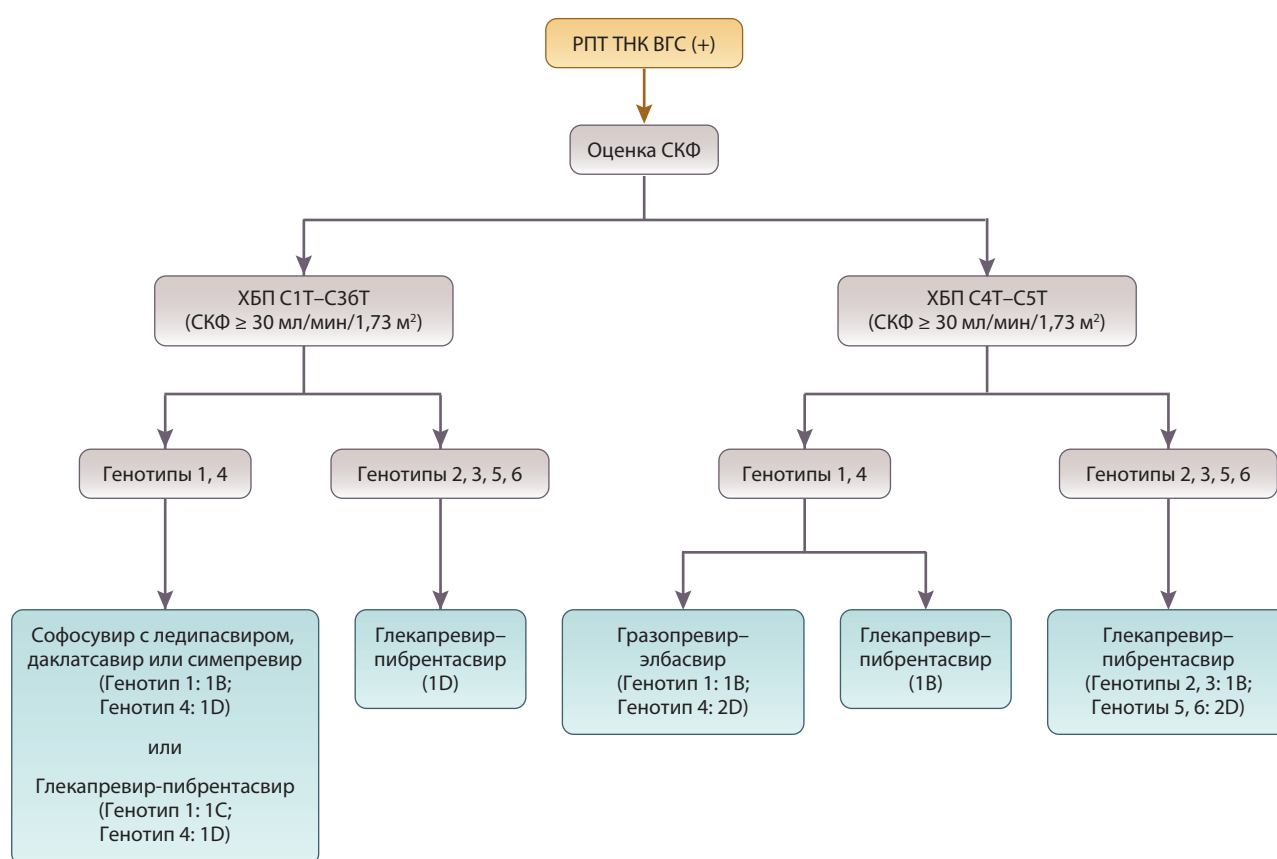
ровании клинических и биологических показателей и состояния сердца [109].

Остается нерешенным вопрос, может ли использование софосбувира у пациентов с поздними стадиями ХБП ускорить ее прогрессирование. Большинство исследований, посвященных изучению этой проблемы, включали пациентов с умеренным снижением СКФ. Gonzalez-Parra и соавт. [110] обнаружили статистически значимое снижение СКФ (на 9 мл/мин/1,73 м²) у 35 пациентов с исходной СКФ в пределах от 30 до 60 мл/мин/1,73 м², получавших терапию по схеме, включавшей софосбувир, тогда как у 8 пациентов, получавших лечение по схеме PrOD, значимое снижение СКФ отмечено не было. Rosenblatt и соавт. [111] также сообщили, что в серии наблюдений у 90 пациентов исходный уровень КЛКр <60 мл/мин был предиктором снижения функции почек на фоне применения софосбувира. В работе Saxena и соавт. у 73 пациентов с исходной рСКФ ≤45 мл/мин/1,73 м², получавших софосбувир, также наблюдалось снижение функции почек [107]. Mallet и соавт. [112] в ретроспективном исследовании, включавшем 814 пациентов с ВГС, у большинства из которых исходная рСКФ была ≥60 мл/мин/1,73 м², сообщили о среднем снижении рСКФ соответственно на 2,6 и 1,7 мл/мин/1,73 м² на протяжении максимум 37 месяцев у больных, которые получали терапию с включением и без включения софосбувира. Напротив, Sise и соавт. [113] недавно показали, что у пациентов с ХБП C3a–C3b стадии, которым назначался софосбувир, излече-

ние ВГС было ассоциировано с повышением рСКФ на 9,3 мл/мин/1,73 м² в течение 6-месячного периода наблюдения после окончания терапии. Если, несмотря на столь противоречивые результаты, выбирается схема на основе софосбувира, необходимо проводить мониторинг функции почек с повторным определением концентрации креатинина в сыворотке крови в период терапии, хотя показаны ли редукции дозы или отмена препарата при дальнейшем снижении СКФ, неизвестно.

Алгоритм 1 представляет собой рекомендации по выбору ПППД в зависимости от функции почек и генотипа ВГС. Рабочая группа признает, что не все предпочтительные схемы терапии доступны во всех странах, поэтому также рекомендует альтернативные режимы лечения, чтобы предоставить информацию о других возможных вариантах терапии. Доказательства в поддержку определенных режимов назначения ПППД у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, отсутствуют, целесообразно следовать рекомендациями для пациентов, получающих лечение гемодиализом.

Таким образом, мы рекомендуем для лечения пациентов с ХБП C4–C5 и C5D стадии использовать схемы терапии ПППД без применения РБВ. Комбинация глекапревир и пибрентасвир характеризуется пангенотипической эффективностью, в том числе у пациентов, ранее получавших софосбувир и имеющих цирроз печени. Схемы grazoprevir + элбасвир и PrOD также одобрены к применению у пациентов с ХБП C4–C5 стадии, инфицированных ВГС ГТ 1



Алгоритм 2 | Схема лечения для реципиентов почечного трансплантата (РПТ). Оценка качества доказательств и уровня рекомендаций дана для каждого специфического режима лечения и генотипа вируса гепатита С (ВГС). ХБП С – хроническая болезнь почек, категория СКФ (Т – означает реципиент трансплантата); ТНК – тестирование нуклеиновых кислот.

и 4. Несмотря на данные некоторых исследований с использованием софосбувира у пациентов с ХБП С4–С5Д стадии, в странах, где доступны другие хорошо переносимые режимы терапии (например, комбинация grazoprevir и elbasvir или glecaprevir и pibrentasvir), применение софосбувира не рекомендуется, учитывая ограниченную информацию о безопасности препарата в данной популяции. Наши рекомендации в целом согласуются с рекомендациями AASLD (<https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/renal-impairment>) и EASL (<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>), однако с учетом того, что рекомендуемые препараты и дозы постоянно изменяются, врачи должны сверяться с этими источниками для получения самой последней информации о лечении.

Реципиенты почечного трансплантата: ХБП С1Т–С5Т стадии (см. Главу 4). Несмотря на то, что опубликованные данные о применении ПППД у реципиентов почечного трансплантата почки не столь многочисленны [115], результаты исследований представляются столь же удовлетворительными, как и у реципиентов трансплантата печени (Таблицы S7

и S8 в Приложении). В недавно проведенном сравнительном исследовании применения софосбувира и ледипасвира в течение 12 и 24 недель у 114 реципиентов почечного трансплантата, инфицированных ВГС ГТ 1 и 4 (96% ГТ1), с рСКФ ≥ 40 мл/мин/1,73 м² (медиана рСКФ 56 мл/мин/1,73 м²), терапия очень хорошо переносилась, а частота достижения УВО приближалась к 100% при отсутствии различий между группами, свидетельствуя, что у реципиентов почечного трансплантата также применим 12-недельный курс лечения [116]. В менее крупных когортных исследованиях также были продемонстрированы превосходные результаты применения схем с использованием софосбувира у реципиентов почечного трансплантата [117–119]. Показано, что комбинация софосбувир/велпатасвир также высоко эффективна и хорошо переносится реципиентами трансплантата печени, инфицированными ВГС ГТ 1–4, и, несмотря на отсутствие в настоящее время данных по эффективности и безопасности препаратов в этой группе больных, может в будущем рассматриваться и для применения у реципиентов почечного трансплантата [120]. Reau и соавт. [3] недавно сообщили о высокой частоте УВО и очень хорошей переносимости комбинации glecaprevir/

пирбентасвир у 100 реципиентов донорских органов (20 из них – реципиенты почечного трансплантата).

У реципиентов донорских органов межлекарственные взаимодействия ПППД с иммуносупрессантами могут привести к увеличению или снижению концентрации последних в плазме крови и, соответственно, способствовать риску развития токсичности или риску отторжения трансплантата. Например, одновременное применение комбинации элбасвир/гразопревир и циклоспоринона не рекомендуется, поскольку при этом AUC гразопревира увеличивается в 15 раз, а AUC элбасвира – в 2 раза. Комбинация элбасвир/гразопревир увеличивает концентрацию такролимуса на 43%, в связи с чем показан строгий мониторинг концентрации и может потребоваться снижение дозы такролимуса. Другие ингибиторы протеаз (например симепревир и паритапревир) взаимодействуют с циклоспорином, такролимусом и эверолимусом аналогичным образом. Для микофенолата мофетила (ММФ) лекарственные взаимодействия с этими ингибиторами протеаз не обнаружено. Значимого взаимодействия между ингибиторами NS5A и полимеразы (например, софосбувиром) и ингибиторами кальциневрина (КНИ) не описано, но обязательно строгое мониторирование концентраций иммунодепрессантов, поскольку изменения метаболизма в печени, сопутствующие эрадикации ВГС, могут потребовать изменения доз иммуносупрессивных препаратов.

В целом межлекарственные взаимодействия являются важным фактором при выборе режима терапии ПППД. Для ингибиторов протеаз существует значительный риск межлекарственных взаимодействий, в частности у пациентов, получающих такие иммуносупрессивные препараты как КНИ или ингибиторы mTOR [93, 121]. Ингибиторы неструктурного белка 5B (NS5B) (например, софосбувир) или ингибиторы NS5A (например, ледипасвир и даклатасвир) характеризуются низким риском взаимодействия с КНИ и ингибиторами mTOR, но могут взаимодействовать с другими сопутствующими препаратами. Для оценки риска и получения рекомендаций по взаимодействию лекарственных препаратов следует воспользоваться интернет-сайтом Hepatitis Drug Interactions Ливерпульского университета (<http://www.hep-druginteractions.org>) или другим надежным авторитетным источником.

Во многих странах период ожидания трансплантата почки от умершего донора очень продолжителен, и многие кандидаты на трансплантацию умирают, находясь в листе ожидания трупной почки (см. Главу 4). Выживаемость после трансплантации, как правило, выше выживаемости на диализе, в том числе у пациентов, инфицированных ВГС. При наличии в арсенале ПППД может оказаться выгоднее получить трансплантат почки от донора, инфицированного ВГС, чем столкнуться с необходимостью длительного ожидания почки от донора без ВГС.

Высказывалось предложение, чтобы инфицированные ВГС кандидаты на трансплантацию воздерживались от противовирусной терапии до трансплантации с целью сохранения возможности получения трансплантата от ВГС-позитивного трупного донора. По мнению Kucirka и соавт. [122], принятие такой стратегии позволит расширить пул органов от трупных доноров, а также сократить время пребывания пациентов в листе ожидания.

Если у ВГС-негативного кандидата на трансплантацию имеется потенциальный ВГС ТНК-позитивный живой донор, то представляется целесообразным провести донору противовирусную терапию и после достижения УВО изъять почку. Поскольку вероятность достижения УВО очень высока, а необходимое для этого время составляет всего 12 недель, такая стратегия представляется интуитивно правильной даже при отсутствии доказательств в ее поддержку. Потенциального донора необходимо тщательно обследовать, чтобы оценить тяжесть поражения печени. Кроме того, следует обсуждать возможность трансплантации почки от ВГС ТНК-позитивного донора ВГС-негативному реципиенту, с последующим лечением реципиента ПППД сразу после трансплантации, об этом перспективном методе недавно сообщалось в описаниях двух небольших сериях случаев, представленных Goldberg и соавт. [123] и Durand и соавт. [124]. Однако прежде, чем такой подход будет одобрен, его необходимо всесторонне изучить.

Таким образом, у реципиентов почечного трансплантата с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С1Т–С3бТ), инфицированных ВГС ГТ 1 и 4, могут применяться режимы терапии на основе софосбувира и комбинации глекапревир/пирбентасвир. У пациентов ВГС ГТ 2, 3, 5 и 6 мы рекомендуем использовать глекапревир/пирбентасвир. У реципиентов почечного трансплантата с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП С4Т–С5Т) применяются те же схемы, что и схемы, предложенные для пациентов с ХБП С4–С5Д (т.е. гразопревир/элбасвир для пациентов с ГТ 1 и 4 и глекапревир/пирбентасвир для всех генотипов). Наши рекомендации в целом согласуются с рекомендациями, предложенными AASLD (<https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/kidney-transplant>) и EASL (<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>), но принимая во внимание, что рекомендуемые препараты и их дозы постоянно меняются, врачи должны сверяться с этими источниками для получения самой последней информации о лечении. Алгоритм 2 представляет собой рекомендации по выбору ПППД у реципиентов почечного трансплантата в зависимости от функции почек и генотипа ВГС.

Реактивация инфекции ВГВ после терапии ПППД.

Недавно появился ряд сообщений, в которых опи-

сывались случаи реактивации ВГВ-инфекции после успешного излечения ВГС-инфекции с помощьюПППД [125, 126]. Это повлекло за собой предупреждение FDA [127]. У пациентов с ХБП, инфицированных ВГС, при обследовании перед проведением противовирусной терапии необходимо исследовать сывороточные маркеры ВГВ-инфекции (например, поверхностный антиген [HBsAg]) и ДНК ВГВ. Если в результате обследования, проведенного перед началом терапии по поводу ВГС-инфекции или в период наблюдения после ее окончания, выявлены показания к началу лечения ВГВ, то следует начать терапию пероральными препаратами, подавляющими ВГВ. Если HBsAg исходно отсутствует, но выявлены маркеры перенесенной ВГВ-инфекции (антитела к ядерному антигену [HBcAb-позитивность] в сочетании с антителами к поверхностному антигену ВГВ [HBsAb]), следует проводить мониторинг по выявлению реактивации ВГВ с помощью повторных определений ДНК ВГВ и печеночных тестов на фоне терапииПППД (также см. <https://www.hcvguidelines.org/evaluate/monitoring>).

Рекомендации по проведению исследований

- Необходимы дальнейшие исследования по изучению потребности применения РБВ после трансплантации почки в отдельных группах, например, у пациентов с ВГС GT1a, ранее не ответивших на лечение. Кроме того, следует изучить методы лечения резистентных к NS5A вариантов ВГС у пациентов, перенесших трансплантацию почки.
- Необходимо определить оптимальные сроки проведения противовирусной терапии (до или после трансплантации) у кандидатов на трансплантацию почки. Поскольку время ожидания трансплантации почки от трупного донора непредсказуемо, отдаление начала терапии сопряжено высоким риском развития сосудистых, метаболических и злокачественных заболеваний, а также риском межлекарственных взаимодействийПППД и КНИ после трансплантации. Таким образом, может оказаться, что целесообразнее проводить противовирусную терапию до трансплантации. Тем не менее, в регионах с большим количеством доноров, инфицированных ВГС, следует рассматривать возможность проведения противовирусной терапии после трансплантации почки.
- Требуется дальнейшего изучения возможность трансплантации органов от ВГС-позитивных доноров ВГС-негативным реципиентам с последующей терапиейПППД.
- Необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния лечения ВГС-инфекции на прогрессирование ХБП.

Глава 3: Профилактика передачи ВГС в отделениях гемодиализа

3.1: Мы рекомендуем в отделениях гемодиализа придерживаться стандартных процедур по обеспечению контроля над инфекциями, включая гигиенические меры предосторожности, которые эффективно предотвращают контакт пациентов с кровью и загрязненными кровью жидкостями, препятствуя переносу возбудителей, передающихся с кровью (см. Таблицу 1) (1A).

3.1.1: Мы рекомендуем регулярно проводить наблюдательные проверки качества мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями в отделениях гемодиализа (1C).

3.1.2: Мы рекомендуем не использовать отдельные аппараты для гемодиализа у пациентов, инфицированных ВГС (1D).

3.1.3: Мы предлагаем не изолировать пациентов, инфицированных ВГС, и получающих лечение гемодиализом (2C).

3.1.4: Мы предлагаем при соблюдении стандартных мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями повторно использовать диализаторы, применявшиеся у пациентов, инфицированных ВГС (2D).

3.2: Мы рекомендуем центрам гемодиализа проверять и отслеживать результаты всех исследований на ВГС с целью выявления новых случаев инфицирования ВГС у своих пациентов (1B).

3.2.1: Мы рекомендуем проведение активных мероприятий по повышению качества гигиены рук (и правильному использованию перчаток), безопасности инъекций, уборки и дезинфекции помещений, если окажется, что новый случай инфицирования ВГС может быть связан с процедурой диализа (1A).

3.3: В стратегии по профилактике передачи ВГС в отделениях гемодиализа приоритет следует отдавать соблюдению стандартных мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями; не следует полагаться лишь на лечение пациентов, инфицированных ВГС (Нет степени).

Обоснование

Распространенность ВГС-инфекции у пациентов на гемодиализе, как правило, выше, чем в общей популяции [128]. В большинстве стран с высоким уровнем дохода распространенность ВГС варьирует от 4% до 9%, но оказывается значительно выше в других регионах, в частности в странах Ближнего Востока, Северной и Тропической Африки, Азии и Восточной Европы [16, 129, 130, 131] (Таблица 2). Этот показатель также изменяется в период социальных кризисов, войн или экономического спада [123-134]. Согласно результатам недавнего систематического обзора исследований, проведенных у больных на гемодиализе в период до 2006 г., глобальный общий показатель заболеваемости ВГС-инфекцией составил 1,47 на 100 пациенто-лет; 4,44 на 100 пациенто-лет в странах с низким и средним уровнем дохода и 0,9 на 100 пациенто-лет в странах с высоким уровнем дохода [135].

ВГС легко передается парентерально, в первую очередь – при контакте кожи с кровью. После введения скрининга доноров крови на ВГС и снижения потребности в переливаниях крови при внедрении ЭСА [136] заболеваемость ВГС резко снизилась, и нозокомимальная передача осталась основным способом распространения ВГС в диализных центрах. Несколько исследований с использованием эпидемиологических и филогенетических данных, полученных при секвенировании РНК вируса, подтвердили нозокомимальный путь передачи инфекции в отделениях диализа [21, 34, 137-140]. Эти результаты также подтверждаются снижением частоты заболеваемости ВГС после внедрения в рутинную практику мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями и вирусологического контроля, направленного на выявление анти-ВГС с помощью чувствительных и специфичных серологических тестов нового поколения [17, 141]. Многоцентровое наблюдательное исследование продемонстрировало постепенное снижение частоты выявления анти-ВГС-позитивности в бельгийской когорте гемодиализных пациентов ($n=1710$): с 13,5% в 1991 г. до 6,8% в 2000 г. В том же исследовании обнаружено существенное снижение этого показателя и в других европейских странах, в том числе во Франции (с 42% до 30%), Италии (с 28% до 16%) и Швеции (с 16% до 9%) [141]. В таблице 2 представлена обобщенная информация о распространенности ВГС-инфекции у больных на гемодиализе по данным ряда последних исследований.

Таблица 1 | Практические мероприятия по контролю над инфекциями («гигиенические предосторожности»), которые имеют наибольшее значение для профилактики передачи ВГС

- Надлежащая гигиена рук и замена перчаток, особенно при переходе от одного пациента к другому, перед инвазивными процедурами, а также после контакта с кровью и потенциально загрязненными кровью поверхностями и материалами
- Надлежащая подготовка препаратов для инъекций с соблюдением методов асептики и в соответствующей «чистой» зоне, соблюдение правил выполнения инъекций лекарственных препаратов
- Тщательная обработка и дезинфекция всех поверхностей диализного места, особенно тех, к которым постоянно прикасаются
- Надлежащее отделение «чистых» материалов от загрязненных материалов и оборудования

Тем не менее более 50% всех вспышек ВГС-инфекции, связанных с оказанием медицинской помощи и зарегистрированных Центром по контролю и профилактике заболеваний за период с 2008 г. по 2015 г., наблюдались именно в отделениях гемодиализа [142]. В результате Центр по контролю и профилактике заболеваний недавно выпустил рекомендации по улучшению методов контроля над инфекциями с целью предупреждения передачи ВГС в диализных центрах [143].

Контроль над инфекциями. Недостаточный контроль над инфекциями, являющийся причиной передачи ВГС, способствует распространению и других возбудителей, поэтому внедрение мер по улучшению контроля может оказать благоприятное воздействие не только в отношении распространения ВГС. И, что особенно важно, распространение ВГС можно эффективно предотвратить путем соблюдения современных рекомендаций по обеспечению контроля над инфекциями. В отделениях, где применялись все меры по обеспечению контроля над инфекциями, случаев передачи ВГС не зарегистрировано. Маловероятно, что этот факт объясняется только систематической ошибкой, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов. Кроме того, по опыту ряда авторов, в центрах, где после выявления случаев передачи ВГС были усилены мероприятия по обеспечению контроля над инфекциями, в дальнейшем инфекция не распространялась. Это наблюдение относится к неопубликованным данным о вспышках заболевания и случаях передачи инфекции.

Изучению причин передачи ВГС в отделениях гемодиализа посвящено три систематических обзора [34, 140, 144]. Анализ основных причин подтвержденных вспышек внутрибольничной инфекции [22, 29, 31, 145, 146] выявил недостатки мероприятий по контролю над инфекциями, приведшие к передаче ВГС между пациентами в диализных центрах. Ретроспективный анализ данных с целью установления точного источника инфицирования ВГС во время лечения диализом является сложной задачей по нескольким причинам, в том числе из-за длительного латентного периода ВГС-инфекции, множественных процедур диализа, проведенных в период возможного инфицирования пациента (исходя из нескольких процедур

в неделю), а также отсутствия достаточно подробной медицинской документации о проводимой терапии. В редких случаях точную причину можно установить с помощью эпидемиологических данных и молекулярного вирусологического исследования. Чаще случаи передачи регистрируют у пациентов одного и того же лечебного учреждения если у них отсутствуют другие частые причины и/или факторы риска инфицирования, а в самом учреждении обнаруживаются недостатки мер по контролю над инфекциями, которые могли способствовать передаче инфекции (Таблица 3). Прежде чем сделать вывод о том, что инфицирование произошло в диализном отделении, следует рассмотреть и исключить другие возможные причины инфицирования, например, проведение диализа во время путешествий в развивающиеся страны или медицинские вмешательства, не связанные с непосредственно диализом (например, проведение вмешательств в хирургических центрах сосудистого доступа, обслуживающих несколько центров).

Часто причиной инфицирования оказывается неправильное обращение с лекарственными препаратами для парентерального применения. ВГС может контаминировать флаконы с препаратами при повторном использовании игл или шприцев, а также при контакте крышек флаконов с окружающей средой или руками медицинского персонала. Проводимая Центром по контролю и профилактике заболеваний в США кампания «One & Only» по безопасной практике выполнения инъекций (<http://www.oneandonlycampaign.org/>) может помочь решить первую проблему за счет популяризации использования одноразовых шприцев. Вторая проблема, касающаяся контаминации, чаще возникает при хранении или приготовлении лекарственных препаратов на загрязненных поверхностях или в непосредственной близости от мест обработки загрязненных кровью предметов. Использование многодозовых флаконов с гепарином или другими препаратами, или пружинных ланцетов для забора крови при мониторинговании уровня глюкозы, может привести к заражению. Недостаточное очищение и дезинфекция поверхностей общего пользования также увеличивает риск передачи инфекции. Сюда входит недостаточное очищение и дезинфекция наружных поверхностей аппаратов для гемодиализа, диализных кресел и других поверхностей

Таблица 2 | Современные данные о распространенности ВГС у пациентов, получающих лечение гемодиализом

Страна	N	Год исследования	Распространенность ВГС (%)	Источник
Австралия/Новая Зеландия	393	2012	3,8	DOPPS 5 [147]
Бельгия	485	2012	4,0	DOPPS 5 [147]
Бразилия	798	2011	8,4	Rodrigues de Freitas [148]
Канада	457	2012	4,1	DOPPS 5 [147]
Китай	1189	2012	9,9	DOPPS 5 [147]
Куба	274	2009	76	Santana [149]
Египет	–	2007-2016	50	Ashkani-Esfahan [149a]
Франция	501	2012	6,9	DOPPS 4 [147]
Германия	584	2012	4,5	DOPPS 5 [147]
Совет сотрудничества государств Персидского залива	910	2012	19,3	DOPPS 5 [147]
Индия	216	2012	16	NephroPlus
	1050	2013	11	
	3068	2014	8	
Иран	–	2006-2015	12	Ashkani-Esfahan [149a]
Ирак	–	2008-2015	20	Ashkani-Esfahan [149a]
	7122	2015	10	
	7673	2016	9	
Италия	485	2012	11,5	DOPPS 5 [147]
Япония	1609	2012	11,0	DOPPS 5 [147]
Иордания	–	2007-2015	35	Ashkani-Esfahan [149a]
Леван	3769	2010-2012	4,7	Abou Rached [150]
Ливия	2382	2009-2010	31,1	Alashek [151]
Нигерия	100	2014	15	Ummate [152]
Палестина	–	2010-2016	18	Ashkani-Esfahan [149a]
Румыния	600	2010	27,3	Schiller [153]
Россия	486	2012	14,0	DOPPS 5 [147]
Саудовская Аравия	–	2007	19	Ashkani-Esfahan [149a]
Сенегал	106	2011	5,6	Seck [154]
Сирия	–	2009	54	Ashkani-Esfahan [149a]
Испания	613	2012	8,9	DOPPS 5 [147]
Швеция	426	2012	6,0	DOPPS 5 [147]
Турция	383	2012	7,0	DOPPS 5 [147]
Великобритания	397	2012	4,6	DOPPS 5 [147]
США	2977	2012	7,3	DOPPS 5 [147]

DOPPS – Исследование исходов диализа и сложившейся практики (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study); ВГС – вирус гепатита С.

в месте проведения лечения, а также недостаточное удаление следов крови.

Необходимо подчеркнуть, что поверхности кресел и оборудование, как непосредственно на диализном месте, так и за его пределами, могут быть загрязнены кровью даже при отсутствии ее видимых следов. РНК ВГС обнаруживалась на наружных поверхностях аппаратов для гемодиализа, коннекторах диализата, общих тележках для отходов и в смывах с рук персонала диализного отделения [155-161]. Кровь, как видимая, так и не видимая невооруженным глазом (о чем свидетельствовали результаты химического анализа), также была обнаружена на поверхностях диализного места и оборудования, которые подверглись рутинной обработке после вспышки

НСV-инфекции [21]. ВГС может сохранять свои свойства при комнатной температуре на поверхности окружающей среды в течение как минимум 16 часов (а потенциально намного дольше) [160, 162]. Гигиена рук также играет важную роль в профилактике внутрибольничного заражения [163]. При нескольких проверках было зарегистрировано несоблюдение стандартных мер, таких как мытье рук, использование и смена перчаток. При большинстве вспышек ВГС-инфекции в отделениях гемодиализа в США, о которых сообщалось в Центры по контролю и профилактике заболеваний, были выявлены нарушения мер по обеспечению контроля над инфекциями, в том числе – гигиены рук и использования перчаток, приготовления лекарственных препаратов

Таблица 3 | Факторы и ошибки, связанные с практическими мероприятиями по контролю над инфекциями и ассоциированные с передачей ВГС в диализных отделениях

- Подготовка инъекций в контаминированной среде (в том числе на диализном месте)
- Повторное использование емкостей с препаратом для однократного применения более чем у одного пациента
- Использование мобильной тележки для транспортировки материалов или лекарственных препаратов к пациентам
- Недостаточная обработка и дезинфекция поверхностей в общем пространстве между пациентами
- Отсутствие разделения на «чистые» и «загрязненные» зоны
- Отсутствие замены перчаток и гигиены рук при переходе к выполнению другой задачи или к другому пациенту
- Укорочение времени между диализными сменами
- Низкое соотношение между количеством персонала и числом пациентов

ВГС – вирус гепатита С.

для инъекций и дезинфекции окружающих поверхностей [142].

Petrosillo и соавт. [164] провели многоцентровое исследование на базе 58 центров гемодиализа в Италии и обнаружили, что скорректированный риск заражения коррелировал с лечением в отделениях с исходно большим количеством пациентов, инфицированных ВГС, и низким соотношением количества персонала к числу пациентов. В исследовании с участием 87 центров гемодиализа в США также было продемонстрировано, что исходная распространенность ВГС, превышающая 10%, низкое соотношение количества персонала к числу пациентов и продолжительность лечения в отделении ≥ 2 лет были независимо ассоциированы с частотой случаев ВГС-инфекции, вероятно приобретенной в центре [165].

Контроль над инфекциями может быть достигнут путем внедрения ряда основанных на доказательствах мероприятий (например, рекомендованных Центром по контролю и профилактике заболеваний) и регулярной оценке и укреплению приверженности их соблюдению за счет внешнего аудита. Мероприятия в рамках контроля над инфекциями, которые могут иметь ключевое значение для его улучшения (на основании анализа нарушений при вспышках, во время которых, по-видимому, происходило инфицирование ВГС), представлены в Таблице 1. В Центре по контролю и профилактике заболеваний имеются контрольные листы и инструменты аудита, призванные помочь отделениям при внедрении и оценке многих из этих мероприятий [166].

Изоляция. Изоляция пациентов, инфицированных ВГС (или ожидающих результата скрининга на ВГС), во время процедуры гемодиализа подразумевает их физическое отделение от других пациентов с целью ограничения возможности пря-

мой или опосредованной передачи ВГС. Традиционно под контактной изоляцией понимаются меры, предпринимаемые в отделениях гемодиализа в отношении ВГВ-инфекции (например, использование специально выделенной палаты, аппарата, оборудования, халатов и персонала). Понятие «изоляции» в отношении контроля за ВГС-инфекцией, включает множество разных подходов и методов, в том числе – выделение отдельного диализного аппарата, персонала, палаты или смены, а также использование других барьерных методов профилактики (например, фартуков, халатов или перчаток) медицинскими работниками, оказывающими помощь этим пациентам.

В то время, как полная изоляция пациентов с ВГВ-инфекцией (отдельные палаты, включая специально выделенные аппараты для гемодиализа, оборудование и персонал) сыграла неоценимую роль в предотвращении внутрибольничного распространения ВГВ в отделениях гемодиализа [167], существует множество причин, по которым не рекомендуется изолировать пациентов, инфицированных ВГС [168]:

- Изоляция только по поводу ВГС не повлияет на заражение другими инфекциями. Разобщение пациентов может создать ложное чувство успокоенности принятыми мерами и в результате привести к возникновению инфекций кровотока (ИК) или передаче возбудителей со множественной лекарственной резистентностью, а также других передающихся с кровью патогенных микроорганизмов.
- Изоляция пациентов в зависимости от наличия ВГВ и ВГС может привести к формированию четырех отдельных когорт, что создаст значительные проблемы с логистикой. Лечение ВГС-инфекции у диализных больных приведет к дополнительным затруднениям в логистике (неясно, к какой когорте относить пациентов, получающих противовирусную терапию).
- Изоляция только статусу ВГС-инфекции может привести к заражению изолированного пациента другим генотипом ВГС.
- У недавно инфицированных больных на гемодиализе сероконверсия ВГС может быть отсрочена на несколько месяцев, а серологическое исследование не позволяет исключить недавнее инфицирование [169].
- Начало и дальнейшее обеспечение изоляции, вероятно, потребует еще больших затрат на и без того дорогостоящие программы диализной терапии.

Доказательства в поддержку изоляции пациентов с ВГС-инфекцией во время процедуры гемодиализа недостаточно сильны и основаны на данных очень низкого качества (Таблицы S9 и S10 в Приложении). В Руководстве KDIGO 2008 по ВГС-инфекции [34] предлагалось внедрять и соблюдать строгие меры по обеспечению контроля над инфекциями в отделе-

ниях гемодиализа для предотвращения распространения возбудителей, передающихся парентеральным путем (в том числе ВГС). При этом не рекомендовалось использовать изоляцию пациентов, инфицированных ВГС, в качестве альтернативы строгому соблюдению мер по контролю за инфекциями (за исключением повторных случаев инфицирования при оказании медицинской помощи, когда могут быть признаны необходимыми меры по локальной изоляции).

В недавно проведенном Кокрановском обзоре [170] изучалось влияние изоляции как стратегии по контролю распространения ВГС-инфекции в отделениях гемодиализа. Среди 123 публикаций, обнаруженных в результате поиска полнотекстовых статей, авторы смогли найти только одно РКИ [171]. Данное кластерное РКИ включало 12 центров гемодиализа (593 пациента), в одних из которых пациентам с ВГС-инфекцией выделялись отдельные аппараты для гемодиализа, а в других нет. В исследовании было два периода наблюдения, продолжительность каждого составила 9 мес. Персонал прошел обучение стандартным мерам по обеспечению контроля над инфекциями. В оригинальной статье сообщалось о статистически значимом снижении процента новых случаев инфицирования во втором периоде наблюдения в отделениях, использовавших специально выделенные аппараты, по сравнению с отделениями, в которых отдельные аппараты не выделялись (рассчитано с использованием критерия хи-квадрат, χ^2). Однако в Кокрановском обзоре на основании результатов более стандартного анализа отношения рисков не было найдено различий в отношении снижения заболеваемости ВГС-инфекцией при выделении отдельных аппаратов для гемодиализа пациентам, инфицированным ВГС, по сравнению с использованием общих аппаратов в период наблюдения. Кроме того, из-за ряда методологических погрешностей качество доказательств было оценено как «очень низкое».

В других исследованиях, изучавших изоляцию как способ снижения частоты передачи ВГС, сообщалось об уменьшении частоты инфицирования, но эти исследования были наблюдательными и с очень низким качеством доказательств из-за методологических проблем [172-174]. Изученные варианты изоляции включали изоляцию или предоставление группе инфицированных пациентов отдельного помещения, использование индивидуальных аппаратов или специально выделенных аппаратов, помещения и персонала. В большинстве исследований применялся дизайн типа «до и после» и полученные результаты сравнивались с собственным историческим контролем [175-178]. Таким образом, неясно, было ли достигнутое улучшение следствием именно изоляции, а не одновременного увеличения информированности персонала и более активного соблюдения гигиенических мер предосторожности.

Более того, в некоторых исследованиях могли вносить вклад другие факторы, например, изменения исходной распространенности ВГС, а также усиление мер по безопасности инъекций и соблюдению гигиены с течением времени.

В отличие от этих исследований, многоцентровое исследование DOPPS (Исследование исходов диализа и сложившейся практики/Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) и многоцентровое исследование, проведенное в Италии, показали, что изоляция не защищает пациентов на гемодиализе от инфицирования ВГС [16, 164], а в ряде проспективных наблюдательных исследований отмечалось снижение частоты инфицирования после внедрения универсальных профилактических мероприятий [179]. По данным проспективного наблюдательного исследования, после усиления основных гигиенических мер предосторожности (без изоляции) ежегодная частота сероконверсии ВГС снизилась с 1,4% до 0% [180].

В руководствах по профилактике инфекции, опубликованных Центром по контролю и профилактике заболеваний США, изолировать инфицированных ВГС пациентов не рекомендуется [23]. Ассоциация нефрологов Великобритании (UK Renal Association) также утверждает, что необходимости проведения диализа пациентам с ВГС-инфекцией в отдельном помещении нет, однако рекомендует привлекать для проведения процедур диализа более опытный персонал. Вместе с тем, при повторных случаях инфицирования, возникающих несмотря на усиление мероприятий по безопасности и внедрение контроля, изоляция все же может потребоваться [181]. Европейская Рабочая группа по наилучшей практике (European Best Practice Work Group) считает стандартом оказания помощи внедрение универсальных гигиенических мероприятий [182].

Наконец, ряд экспертов и руководств признают, что поскольку передачу инфекции можно эффективно предотвратить путем соблюдения современных рекомендаций, сам факт обсуждения изоляции серопозитивных пациентов свидетельствует о невозможности следовать современным стандартам и может негативно повлиять на внедрение и усиление основных гигиенических мероприятий в отделении в целом.

Отдельные аппараты для гемодиализа. Не имеется доказательств передачи ВГС через внутренние контуры современных прямоточных диализных машин [34]. Для того, чтобы произошло инфицирование, вирус должен проникнуть через неповрежденную мембрану диализатора, переместиться из дренажной трубки в контур со свежим диализирующим раствором и затем проникнуть через мембрану диализатора другого пациента. Однако вирус не проникает через неповрежденную мембрану, и даже в случае утечки крови для инфицирования потребовалось бы

проникновение ВГС в свежий диализирующий раствор, используемый у следующего пациента, и затем в «контур крови» этого пациента путем обратной фильтрации через диализную мембрану, что крайне маловероятно. Практически все исследования, вошедшие в различные систематические обзоры, окончательно исключили возможность передачи инфекции через внутренний контур диализатора. В некоторых случаях исключить роль контура диализатора было невозможно, но в передачу вируса наиболее вероятно вносило вклад загрязнение окружающих поверхностей [21].

Установлено, что фактором риска передачи ВГС является не столько использование одного аппарата для гемодиализа, сколько проведение процедур диализа по соседству с пациентом, инфицированным ВГС [183]. При расследовании вспышек инфекции с филогенетическим анализом последовательности генома вируса в некоторых случаях регистрировалась передача вируса от инфицированного пациента следующему пациенту, получающему лечение на том же диализном месте в другую смену, а также от инфицированного пациента больным на соседних диализных местах в ту же или следующую смену. Все это свидетельствует о том, что передача не зависела от аппарата для гемодиализа. При таких вспышках инфекции часто выявляли случаи поспешной и неполной дезинфекции наружных поверхностей аппарата для гемодиализа и других поверхностей оснащения диализного места (например, прикроватного столика, диализного кресла, манжеты для измерения артериального давления или контейнера для первичных отходов). В нескольких исследованиях, включенных в систематические обзоры, посвященные передаче ВГС, регистрировались случаи внутрибольничного распространения инфекции, несмотря на внедрение политики использования отдельных аппаратов для гемодиализа. Совокупность этих данных подтверждает, что контаминация частей аппарата для гемодиализа не может быть единственным фактором, способствующим передаче инфекции и, по-видимому, практически не имеет значения для распространения ВГС. Несмотря на то, что загрязнение наружных поверхностей аппаратов для гемодиализа может способствовать передаче ВГС, другие поверхности оснащения диализного места, вероятно, будут вносить такой же вклад, снижая предполагаемую ценность использования отдельных аппаратов для гемодиализа. Как и в случае опасений по поводу рисков изоляции диализных пациентов, инфицированных ВГС, следует подчеркнуть, что использование отдельных диализных машин может создать ложное ощущение, что риска внутрибольничной передачи ВГС в таком случае нет, и тем самым снизить внимание, уделяемое персоналом отделения гемодиализа мерам предосторожности в отношении обращения с биологическими жидкостями.

Повторное использование диализаторов. Передача возбудителя от пациента к пациенту при повторном использовании диализатора может происходить, если диализаторы или заглушки портов крови переходят от пациента к пациенту и недостаточно стерилизуются, а также при контаминации остатками крови или при совместной транспортировке повторно используемых диализаторов. Возникновение подобных ситуаций можно предотвратить путем соблюдения стандартных гигиенических мер предосторожности и использования соответствующей маркировки. В двух крупных исследованиях повторное использование диализаторов не было признано фактором риска передачи ВГС [180, 184], в то время как в другом исследовании наблюдалась слабая ассоциация, возможно, обусловленная влиянием неучтенных дополнительных факторов.

Тактика в отношении утечки крови вследствие дефектов диализных мембран. Поскольку ВГС передается при контакте кожи с кровью инфицированного человека, эффективное внедрение мер предосторожности во время процедуры диализа, рекомендованных руководством KDIGO 2008 по ВГС [34] и Центром контроля и профилактики заболеваний, должно предупредить внутрибольничное распространение инфекции. Риск того, что вирус, покинув диализатор, может попасть в коннектор для диализного порта (Hansen connector/коннектор Хэнсена) и проникнуть в контур со свежим диализирующим раствором через случайное неправильное соединение ничтожно мал, поэтому Центр по контролю и профилактике заболеваний не рекомендует проводить дезинфекцию прямоточных аппаратов для гемодиализа между процедурами гемодиализа в один и тот же день даже при утечке крови [23]. Однако в руководстве KDIGO 2008 по ВГС рекомендуется провести дезинфекцию внутреннего контура и соединения Хэнсена перед лечением следующего пациента, если произошла значительная утечка крови. Обоснованием этой рекомендации служит редкость такого рода событий [34] (Таблица 4). Мы подтверждаем нашу предыдущую рекомендацию.

Аудиты. Аудиты и использование данных эпидемиологического наблюдения при внедрении последовательных мер по профилактике имеют решающее значение для любой программы контроля над инфекциями. Плановые наблюдательные аудиты практического применения различных методов контроля над инфекциями, в сочетании с информированием клинического персонала о результатах проверок позволяют регулярно оценивать фактические меры и выявлять недостатки в их соблюдении. Результаты аудита могут упростить осуществление безотлагательных мероприятий по коррекции текущей практики и предоставить информацию, необходимую для осуществления расширенных усилий

Таблица 4 | Гигиенические предосторожности, касающиеся гемодиализа (диализная аппаратура)

Определения

- Защитный фильтр датчика представляет собой фильтр (обычно гидрофобный, с размером пор 0,2 мкм), расположенный между отводом для датчика давления экстракорпорального контура и портом датчика давления аппарата для гемодиализа. Фильтр позволяет воздуху свободно проходить к датчику давления, считывающему показания аппарата, но препятствует прохождению жидкости. Фильтр защищает пациента от микробной контаминации (так как система контроля давления не дезинфицируется) и аппарат от попадания крови и диализирующей жидкости. Внешний защитный фильтр, как правило, присоединен к каждому отводу для датчика давления в контуре крови. Дополнительный (внутренний) фильтр расположен внутри аппарата. Его замена происходит во время техобслуживания.
- «Прямоточные» аппараты для гемодиализа представляют собой аппараты, в которых диализирующий раствор пропускается через диализатор, а затем сливается. Как правило, в таких аппаратах раствор, проходящий через дренажную трубку, не смешивается со свежим диализатом (за исключением случаев дезинфекции). В аппаратах «рециркулирующего» типа часть раствора может быть пропущена через диализатор несколько раз.

Защитные фильтры датчиков

- Наружные защитные фильтры датчиков устанавливаются на отводе для датчика давления в экстракорпоральном контуре.
- Перед началом процедуры диализа персонал должен убедиться, что соединение между защитным фильтром и портом контроля давления герметично, поскольку утечка может привести к намоканию фильтра.
- Если фильтр намок, его следует заменить, поскольку намокший фильтр может стать причиной искажения показателей давления. Использование для удаления жидкости шприца может привести к повреждению фильтра и попаданию крови в аппарат для гемодиализа.
- Если намокание фильтра произошло после подключения пациента к аппарату, необходимо тщательно осмотреть линию, чтобы убедиться, что кровь не проникла через фильтр. Если со стороны аппарата обнаружена какая-либо жидкость, то после завершения процедуры аппарат следует вывести из эксплуатации и направить на сервис для замены внутреннего фильтра и дезинфекции корпуса.
- Некоторые комплекты кровопроводящих магистралей передают давление на аппарат для гемодиализа без интерфейса «кровь-воздух», устраняя за счет этого необходимость в использовании защитных фильтров

Наружная обработка

- После каждой процедуры наружную поверхность аппарата для гемодиализа и все поверхности в области диализного места следует обработать слабым дезинфицирующим раствором (при отсутствии видимых загрязнений). Особое внимание следует уделять часто используемым поверхностям, которые могли контактировать с пациентом (например, подлокотники кресел или манжеты аппаратов для измерения давления) или руками персонала (например, контрольные панели аппаратов).
- Дезинфекцию не следует начинать до тех пор, пока пациент не покинет диализное место. Полный (во всем отделении) перерыв между сменами позволяет провести более тщательную обработку и дезинфекцию отделения.
- При наличии следов загрязнения кровью наружные поверхности следует обработать любым коммерчески доступным дезинфицирующим средством с туберкулоцидной активностью или раствором, содержащим как минимум 500 миллионных долей гипохлорита (5% раствор хозяйственного отбеливателя в разведении 1:100), если это не повредит поверхность аппарата для гемодиализа. Производитель должен предоставить рекомендации по выбору подходящих дезинфицирующих средств, их концентрации и времени воздействия.
- Если возникло предположение о том, что кровь или жидкость проникли в недоступные части аппарата для гемодиализа (например, между модулями или за насос для нагнетания крови), аппарат нельзя использовать до тех пор, пока он не будет демонтирован и продезинфицирован.

Дезинфекция внутренних контуров

- В прямоточных аппаратах не обязательно дезинфицировать внутренний контур каждый раз перед началом следующей процедуры, даже при попадании в него крови. В некоторых отделениях по-прежнему могут предпочитать дезинфицировать коннекторы диализат-диализатор (соединения Хэнсена) перед подключением следующего пациента.
- Аппараты «рециркулирующего» типа необходимо дезинфицировать каждый раз после очередной процедуры гемодиализа

по повышению качества контроля над инфекциями, включая обучение и переподготовку всего персонала отделения. В США в большинстве диализных центров аудит контроля над инфекциями (включая его техническое обеспечение, разработанное Центром по контролю и профилактике заболеваний или компанией-поставщиком диализных услуг) используется в рамках непрерывного процесса повышения качества.

Несмотря на то, РКИ, посвященные влиянию аудитов на передачу ВГС в отделениях диализа не проводились, наблюдательные исследования, проведенные в рамках программ повышения качества контроля над инфекциями, продемонстрировали снижение частоты развития ИК после внедрения регулярных проверок и комплекса научно-обосно-

ванных вмешательств. В исследовании, проведенном в США, 17 центров ежемесячно сообщали сведения о количестве случаев инфицирования и численности группы риска в Национальную сеть безопасности здравоохранения (National Healthcare Safety Network) и получали рекомендации от Центра по контролю и профилактике заболеваний. Ответная информация включала рекомендации по применению хлоргексидина для обработки места установки катетера, обучение персонала и оценку компетенций с упором на уход за катетером и методы асептики, проверку гигиены рук и ухода за сосудистым доступом, а также сообщения о частоте инфекции и уровне приверженности. Смоделированная частота снизилась на 32% ($P < 0,01$) для ИК в целом и на 54% ($P < 0,001$) для ИК, связанных с сосудистым доступом, в част-

ности [186]. По данным продленного исследования, снижение частоты ИК, связанных с сосудистым доступом, сохранялось в течение 4 лет после начала внедрения мероприятий [187]. Преимущественное включение в исследование диализных центров при стационарах и отсутствие контрольной группы ограничивают возможность генерализации этих данных. Тем не менее, продолжающееся упрощение инструментов аудита для облегчения отчетности в сочетании с использованием информационных технологий (как в этом исследовании) позволяет не включать в постоянный персонал центров диализа специалистов по контролю над инфекциями и не дает оснований отказаться от внедрения аудитов. Более того, область охвата таких проверок выходит за рамки оценки одного конкретного исхода (например, такого как передача ВГС) и позволяет более широко внедрять мероприятия по контролю над инфекциями.

Результаты аудитов в других диализных центрах, как правило, демонстрируют недостаточную приверженность соблюдению гигиенических мероприятий. Проведенное в Испании исследование показало, что перчатки использовались только в 93% случаев, мытье рук занимало только 36% времени после контакта с пациентом и только 14% времени перед контактом с ним [188]. По данным опроса, проведенного в США в 2002 г., только 53% амбулаторных отделений, оказывающих помощь пациентам с тХПН, сообщили о подготовке инъекционных препаратов в специально выделенном помещении или месте, отделенном от места проведения диализа; в 25% отделений эти препараты подготавливали на тележке для лекарств или в другом месте, расположенном в диализной зоне, а в 4% отделений – непосредственно на диализном месте [184]. В опросе 420 медицинских работников из 45 диализных отделений оценивались методы гигиены рук и знания о риске инфицирования ВГС [189]. В этих отделениях 47% сотрудников сообщили, что они всегда моют руки и меняют перчатки при переходе от одного диализного места к другому, 55% сотрудников указали, что они всегда выполняют эти действия между внутривенным введением препаратов разным пациентам и 57% сотрудников отметили, что выполняют эти действия непосредственно перед началом процедуры диализа. В других исследованиях были получены аналогичные результаты.

Наблюдательные аудиты соблюдения гигиенических мер предосторожности, которые проводились при расследовании вспышек инфекции, выявили ряд проблем. Среди них главными были недостаточная элементарная гигиена рук, пренебрежение необходимостью смены перчаток после контакта с поверхностью аппарата для гемодиализа или после того, как срочно требовалось остановить кровотечение из фистулы, перенос через отделение неупакованных контаминированных кровью контуров, отсут-

ствие рутинной деkontаминации наружных поверхностей аппаратов и других поверхностей даже при попадании на них крови и несвоевременная замена внутреннего защитного фильтра датчика при потенциальном его загрязнении. С другой стороны, если соблюдение гигиенических мероприятий анализировалось с помощью опроса персонала после вспышки инфекции, а не по результатам наблюдения, очевидных нарушений в ходе процедур и не могло быть выявлено.

Частота, с которой следует проводить плановые проверки соблюдения мер по обеспечению контроля над инфекциями, будет зависеть от вида проверки, ротации кадров и их подготовки, а также от результатов предыдущих аудитов. Когда разрабатывается новая программа, аудиты следует проводить не реже чем раз в 6 месяцев, чтобы сотрудники могли приобрести опыт работы с ней и чтобы было можно убедиться в эффективности любых принятых мер по устранению недостатков. Центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендует проводить аудиты ежемесячно, чтобы внедрить и постоянно стимулировать соблюдение рекомендованных методов. Наблюдательные аудиты должны проводиться в разные дни недели и разные смены, чтобы охватить весь персонал и должны включать особенно напряженное время, например, «пересменок» между процедурами. Репрезентативность результатов будет определяться вышеуказанным расписанием аудитов и количеством проведенных параметров (например, гигиены рук или применения инъекционных лекарственных средств).

На сайте Центра по контролю и профилактике заболеваний (<http://www.cdc.gov/dialysis/prevention-tools/audit-tools.html>) представлен ряд инструментов аудита и контрольных листов, предназначенных для внедрения рекомендованных этим Центром методов профилактики инфекций в отделениях гемодиализа. Инструментальные средства аудита и контрольные листы могут использоваться отдельными лицами при оценке опыта персонала. Они также могут применяться самим персоналом отделения для помощи в обучении. В некоторых центрах инструменты аудита были переданы пациентам, которым предлагалось оценить опыт персонала (как способ вовлечь пациентов в улучшение контроля за инфекциями в отделении и повысить культуру безопасности в отделениях) [190]. Пациентам должна быть предоставлена информация о соответствующих мероприятиях, и они должны иметь возможность указывать на нарушения, допущенные персоналом в отношении соблюдения гигиены рук или других мер.

Известно, что меры в отношении гигиены рук соблюдаются более тщательно, если участники исследования знают, что находятся под наблюдением. В одном исследовании было продемонстрировано, что видеонаблюдение за гигиеной рук (путем просмотра записей камер наблюдения) является более

надежным методом, чем непосредственное наблюдение [191]. Следует обсудить вопрос о видеонаблюдении за соблюдением гигиены рук и изучить другие инновационные подходы к мониторингу приверженности персонала соблюдению рекомендованных мероприятий по обеспечению контроля над инфекциями.

Скрининг. Скрининг на инфицирование ВГС имеет большое значение для выявления случаев передачи инфекции в отделениях гемодиализа. Центр по контролю и профилактике заболеваний рекомендует проводить скрининг на наличие анти-ВГС и определять уровень АЛТ всем пациентам, получающим лечение хроническим гемодиализом, при поступлении в центр, а затем повторять исследование на анти-ВГС один раз в 6 месяцев, а уровня АЛТ один раз в месяц у пациентов из группы риска [192]. Это обсуждается в Главе 1. При выявлении сероконверсии следует провести тщательную оценку методов контроля над инфекциями для выявления недостатков и предотвращения новых случаев инфицирования (Таблица 5) [28]. Необходимо отметить, что скрининг на инфицирование ВГС не должен использоваться в качестве замены регулярных проверок соблюдения мер по обеспечению контроля над инфекциями.

Требования к инфраструктуре. Результаты аудита показывают, что существующие рекомендации по профилактике передачи инфекции в отделениях гемодиализа внедряются и используются недостаточно. В результате инфекционная заболеваемость, которую можно было бы предотвратить, остается высокой, и не только отрицательно влияет на клинические исходы, но и влечет за собой большие расходы на здравоохранение. Опыт, полученный при вмешательствах в области общественного здравоохранения, свидетельствует, что вмешательства, которые зависят от изменения поведения, требуют больших усилий, что может отрицательно сказаться на их результатах. Напротив, внедрение системных изменений, например, введение регулирующих правил и формирование среды, препятствующей нездоровому поведению, скорее всего окажет большее влияние. Это было наглядно продемонстрировано во многих областях, например, в ходе кампаний по борьбе с курением или по сдерживанию распространения ВИЧ-инфекции [193]. Примеры в области диализа включают поддержку Национальным форумом по качеству медицинской помощи в США (US National Quality Forum) мероприятий в отношении ИК, связанных с процедурой диализа, или внедрение Инициативы по улучшению качества программы «Medicare» (Medicare Quality Initiative). Рекомендации по унификации утвержденных мероприятий, таких как меры, используемые Национальной сетью безопасности здравоохранения (National Healthcare Safety

Network), имеют решающее значение для сравнения результатов и содействия реализации вмешательств. Другие общесистемные изменения, которые могут оказать положительное влияние на профилактику и контроль над инфекциями, включают увеличение отношения количества персонала к числу пациентов и введение требований по обучению и подготовке персонала. Кроме того, могут быть полезны изменения материально-технической базы, например, установление требований к минимальному расстоянию между диализными местами, установление перегородок вокруг отдельных диализных мест для создания изолированных секций вместо больших пространств и использование перегородок для разделения «чистых» и «грязных» процедур (например, выделение отдельной комнаты для подготовки лекарственных препаратов). Эти возможности должны быть изучены наряду со стратегиями по усовершенствованию рабочего процесса и снижению числа необязательных действий персонала, увеличивающих и без того значительное число необходимых манипуляций (таких как замена перчаток и гигиеническая обработка рук при проведении диализа). Как таковые регуляторные и аккредитирующие органы должны выпускать и/или включать рекомендации по соблюдению основных мер контроля над инфекциями в диализных отделениях, а также прилагать усилия к тому, чтобы практика в отношении контроля над инфекциями вписывалась в наиболее простой и логичный подход к процессу оказания медицинской помощи (Таблица 6). В Таблице 7 кратко изложены основные гигиенические меры предосторожности, которым должны следовать сотрудники отделений гемодиализа.

Лечение ВГС-инфекции как способ профилактики инфицирования. Учитывая доступностьПППД, существует вероятность, что в диализных центрах могут прибегнуть к применению этих препаратов у пациентов, инфицированных ВГС, в надежде, что это приведет к излечению инфекции и предотвратит передачу ВГС неинфицированным больным. Несколько исследований продемонстрировали ассоциацию между распространенностью ВГС-инфекции в отделениях и частотой новых случаев инфицирования. Таким образом, имеются все основания полагать, что успешное излечение пациентов позволит снизить распространенность ВГС в диализных центрах. Тем не менее следует отметить, что передача инфекции может происходить даже в центрах с очень низкой распространенностью ВГС-инфекции [139]. Исследование, в котором моделировали инфицирование ВГС в отделениях гемодиализа, показало, что распространенность ВГС влияет на заболеваемость (как и отношение количества персонала к числу пациентов), но гораздо более значимым предиктором распространения инфекции оказался показатель приверженности ги-

Таблица 5 | Меры по выявлению новых случаев ВГС-инфекции у пациентов на гемодиализе (приведено с изменениями из CDC Health Alert [28])

- A. Сообщить о случаях инфицирования в соответствующие органы здравоохранения.
 - Оценить факторы риска у инфицированного пациента с точки зрения общественного здравоохранения
- B. Определить статус по инфицированию ВГС у всех пациентов отделения гемодиализа.
 - Обследовать на инфицирование ВГС всех пациентов, получающих лечение в диализном центре (Глава 1), если только нет данных о том, что у них уже имеется активная инфекция. Может быть целесообразным обследование пациентов, которые ранее получали лечение в данном центре, но в дальнейшем были выписаны или переведены в другой центр.
- C. Провести тщательный поиск основной причины инфекции и устранить недостатки мер по обеспечению контроля над инфекциями.
 - Провести всестороннюю оценку соблюдения персоналом мер по обеспечению контроля за инфекциями и выявить недостатки. Это должно как минимум включать оценку гигиены рук и смены перчаток, подготовку препаратов для инъекций, их транспортировку и введение, а также методы обработки и дезинфекции поверхностей диализного места.
 - Информировать весь персонал о результатах и принять меры по исправлению недостатков. Может потребоваться обучение и переподготовка персонала.
 - Рассмотреть вопрос о найме консультанта, обладающего опытом профилактики инфекций, для разработки рекомендаций по улучшению методов и рабочего процесса и/или оказания помощи при внедрении мер по устранению выявленных недостатков.
 - Проводить регулярные проверки для достижения более высокой приверженности соблюдению рекомендованных методов.
 - Проверка адекватности обработки с применением таких средств как Glo Germ™ (Moab, UT) или люминол может помочь при обучении персонала.
- D. Открыто взаимодействовать с пациентами.
 - Информировать всех пациентов о причинах дополнительного обследования на ВГС и его результатах.
 - При подозрении или подтверждении случая передачи инфекции в отделении, информировать об этом всех пациентов. Пациенты также должны быть информированы о предпринятых мерах, для оценки провозимых мероприятий и повышения их качества.

CDC – Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention); ВГС – вирус гепатита С.

Таблица 6 | Стратегии поддержки приверженности к соблюдению мер по контролю над инфекциями в центрах гемодиализа

- Важно, чтобы при проектировании диализных центров создавались условия, упрощающие осуществление мероприятий по контролю над инфекциями. Необходимо обеспечить соответствующие места (или помещения) для мытья рук, а аппараты для гемодиализа и общие пространства должны быть расположены таким образом, чтобы персоналу отделения было проще визуально контролировать отдельные диализные места. В некоторых странах установлены определенные требования к площади пространства вокруг аппарата для гемодиализа
- В отделениях должен быть обеспечен интервал между сменами, который позволит провести эффективную дезинфекцию наружных поверхностей аппаратов для гемодиализа и других общих поверхностей.
- Запасы перчаток должны быть размещены в стратегически важных местах отделения, чтобы в неотложной ситуации персонал не столкнулся с трудностями при поиске перчаток.
- При выборе нового оборудования следует принимать во внимание простоту дезинфекции.
- В литературе имеются указания на то, что при недостатке персонала возрастает частота случаев несоблюдения гигиенических мер предосторожности. Нехватка персонала была ассоциирована с вспышками инфекции, вызванной ВГС. В некоторых странах регламентируется определенное соотношение между числом медицинских сестер и пациентов (например, 1:4 во Франции). Все сотрудники отделения должны пройти обучение официально (например, в США техники непосредственно участвуют в проведении гемодиализа, но не проходят стандартного обучения). Отделения гемодиализа, в которых отношение между количеством персонала и числом пациентов изменяется или на работу принимают группу новых сотрудников, должны быть проанализированы последствия этих шагов для обеспечения контроля над инфекциями и требования к образованию.
- Проблемы с ресурсами должны решаться путем оценки рисков и разработки локальных процедур. Например, если возникло подозрение на проникновение крови в систему мониторинга давления, но непосредственное техническое обслуживание аппарата отсутствует и нет запасных аппаратов, между контуром крови и контаминированной системой может быть помещен дополнительный защитный фильтр, так, чтобы процедура могла продолжаться до тех пор, пока техник не решит проблему.

Ниже приведены полезные информационные ресурсы по улучшению гигиены рук, очистке и дезинфекции окружающего пространства и безопасности инъекций, предоставленные Центрами по контролю и профилактике заболеваний и ВОЗ:

http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Env_notes_Feb13.pdf
http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Env_checklist-508.pdf
<http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/dialysis-Station-Disinfect-Tool-508.pdf>
<http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Hemodialysis-Hand-Hygiene-Observations.pdf>
<http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Hemodialysis-InjectionSafety-Checklist.pdf>
<http://www.cdc.gov/dialysis/PDFs/collaborative/Hemodialysis-InjectionSafety-Observations.pdf>
http://www.who.int/gpsc/5may/hh_guide.pdf (See Figure 9 of document and pp. 44-49)

CDC – Центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention); США – Соединенные Штаты Америки; ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения.

гигиене рук и смене перчаток при переходе от одного пациента к другому [163]. Поэтому даже при низкой распространенности ВГС в отделениях необходимо неукоснительное соблюдение мер по контролю

над инфекциями. Программы профилактики ВГС, ориентированные только на лечение пациентов, по-видимому, скажутся негативно на соблюдении рутинных мер по обеспечению контроля над инфекциями,

Таблица 7 | Основные гигиенические предосторожности для персонала отделений гемодиализа^a

Определения

- «Диализное место» представляет собой пространство и оборудование в диализном отделении, предназначенное для отдельного пациента. Это может быть отдельный отсек или палата, но обычно физические границы между диализными местами и диализными местами и общими пространствами отсутствуют.
- «Потенциально контаминированная/загрязненная» поверхность – это любая часть оборудования диализного места, на которую после последней дезинфекции могла попасть кровь или жидкость, содержащая кровь, даже если видимые признаки загрязнения отсутствуют.

Обучение

- Для персонала отделений гемодиализа должна быть разработана программа непрерывного образования, включающая изучение механизмов и методов предупреждения передачи внутрибольничной инфекции.
- Персонал отделения должен продемонстрировать компетентность в отношении мер по контролю над инфекциями при выполнении поставленных перед ними задач. Компетентность в отношении мер по контролю над инфекциями (например, соблюдение методов асептики) следует оценивать при приеме на работу и затем как минимум ежегодно.
- Соответствующая информация по контролю над инфекциями должна также быть предоставлена неклиническому персоналу, пациентам, лицам, осуществляющим уход, и посетителям. Следует поощрять пациентов высказывать свое мнение о мерах контроля над инфекциями, которые применяются по отношению к ним.

Гигиена рук

- Персонал должен мыть руки с мылом или антисептическим средством и водой до и после контакта с пациентом или оборудованием диализного места. В качестве альтернативы допускается обработка рук спиртосодержащими антисептическими средствами при отсутствии на руках видимых следов загрязнения.
- В дополнение к мытью рук персонал также должен пользоваться одноразовыми перчатками при контактах с пациентами или любыми потенциально загрязненными поверхностями диализного места. Перчатки следует всегда снимать после того, как сотрудник отошел от диализного места.
- Пациенты также должны мыть руки с мылом и водой или использовать спиртосодержащие антисептики или дезинфицирующие средство по прибытии на диализное место и при его покидании.

Безопасность инъекций

- Подготовку лекарственных препаратов следует проводить в специально отведенных «чистых» зонах.
- Все препараты из флаконов следует набирать новой иглой и новым шприцом, которые следует выбрасывать в месте использования.
- Препараты должны вводиться с соблюдением мер асептики, после надевания одноразовых перчаток и обработки антисептиком порта для инъекций.
- Обработка рук должна производиться до и после выполнения инъекции.
- Все одноразовые ампулы следует выбрасывать, а флаконы для многократного использования (если применяются) не должны храниться или вскрываться в непосредственной близости от диализного места.

Обработка оборудования (требования к обработке аппаратов для гемодиализа см. в Таблице 4)

- Одноразовые предметы, необходимые для проведения процедуры диализа, должны утилизироваться после использования у одного пациента.
- Предметы многократного использования следует дезинфицировать после каждого пациента. Предметы, которые нельзя продезинфицировать (например, пластырь или кровоостанавливающие жгуты) должны использоваться одним пациентом и затем выбрасываться.
- Риски, ассоциированные с оборудованием, используемым для мониторинга физиологических показателей у нескольких пациентов (например, мониторы артериального давления, весы и мониторы скорости кровотока в доступе), должны быть оценены и сведены к минимуму. Манжеты для тонометров должны принадлежать одному пациенту или быть изготовлены из светлого моющегося материала.
- Лекарственные препараты и другие принадлежности не должны передаваться от пациента к пациенту (например, на тележках или другим способом). Препараты во флаконах для многократного применения или требующие разведения с помощью растворителя во флаконах для многократного применения, следует приготавливать в специально отведенном месте и отдельно для каждого пациента. Предметы, принесенные на диализное место, не должны возвращаться на место приготовления.
- После каждой процедуры диализа все потенциально загрязненные поверхности диализного места следует обрабатывать слабым дезинфицирующим раствором (если отсутствуют видимые признаки загрязнения). Поверхности с видимым загрязнением кровью или жидкостями, содержащими кровь, должны быть обработаны коммерчески доступными дезинфицирующими средствами с туберкулоцидной активностью или раствором, содержащим 500 миллионных долей гипохлорита (5% раствор хозяйственного отбеливателя в разведении 1:100).

Обработка отходов и проб

- Иглы должны быть собраны в специальные закрытые контейнеры из небьющегося материала; нельзя допускать их переполнения. При выбрасывании иглы в контейнер следует использовать бесконтактный метод, поскольку поверхность контейнера может быть контаминирована. Если конструкция контейнера не позволяет этого, то персонал сначала должен завершить действия с пациентом и только потом выбросить иглу в контейнер.
- Обработка крови и других биологических жидкостей должна происходить вдали от выделенных «чистых» зон, лекарственных препаратов и «чистых» материалов.
- Использованные экстракорпоральные контуры перед транспортировкой их за пределы диализного места должны быть как можно надежнее упакованы в герметичные пакеты для отходов или герметичные контейнеры для утилизации. Не допускайте вытекания содержимого или манипуляций с использованным контуром. Если необходимо слить содержимое контура в соответствии с местными нормативными требованиями или для удаления каких-либо компонентов перед переработкой, это следует делать в специально отведенном месте вдали от мест лечения и подготовки.

^a В дополнение к стандартным требованиям.

что приведет к парадоксальному увеличению риска инфицирования. Более того, расчет на то, что лечение ВГС-инфекции предотвратит распространение ВГС, противоречит принципам, согласно которым лечить больных следует в первую очередь для их собственного блага. Использование только терапии ВГС как способа контроля над инфекциями может привести к увеличению риска инфицирования ВГС и другими гемоконтактными инфекциями из иных источников.

Проблемы внедрения. Несмотря на надежные доказательства в пользу рекомендованных методов, приверженность их соблюдению остается недостаточной, зачастую из-за ошибочных представлений персонала диализных отделений. Опрос 420 сотрудников 45 отделений гемодиализа показал, что только 35% персонала твердо уверены в том, что в отделениях гемодиализа пациенты подвергаются риску инфицирования ВГС. Напротив, 46% были столь же твердо убеждены в том, что они сами подвержены риску инфицирования при выполнении профессиональных обязанностей [189]. Сотрудники отделений с гораздо большей вероятностью демонстрировали знания, касающиеся мер собственной защиты от инфекций, передающихся через кровь, чем способов защиты своих пациентов. На основании результатов наблюдения, продемонстрировавших высокую приверженность использованию перчаток (93%) при плохом соблюдении гигиены рук (36%), Arenas и соавт. [188] пришли к аналогичному заключению о том, что персонал диализных отделений больше беспокоился относительно передачи инфекции от пациента персоналу и не осознавал свою роль в передаче инфекции пациентам. Эти данные подтверждают необходимость профессиональной подготовки и обучения для восполнения пробелов в знаниях, а также внедрения других инициатив, направленных на оптимизацию соблюдения рекомендуемых методов контроля над инфекциями (Таблица 7). Как упоминалось выше, внедрение рекомендаций более вероятно, если они сопровождаются изменениями нормативно-правовой базы.

Рекомендации по проведению исследований

- Необходимы дальнейшие наблюдательные исследования, чтобы установить основные особенности отделений, в которых отсутствовали случаи заражения (штатное расписание, планировка помещений, принципы и методы работы и исходная распространенность ВГС).
- Необходимы многоцентровые долгосрочные РКИ хорошего качества для получения ответа на вопросы, касающиеся преимуществ и недостатков изоляции ВГС-позитивных пациентов,

получающих лечение гемодиализом. В идеале в этих исследованиях должны оцениваться затраты, восприятие пациентов и осложнения, ассоциированные с изоляцией. В этих исследованиях должны обеспечиваться либо физическое разделение центров или помещений, либо выделение отдельных смен; эти программы должны использовать строгий подход к изоляции на местах, включая и персонал. При проведении исследований диализные центры должны быть рандомизированы либо в группу соблюдения стандарта оказания медицинской помощи (например, усилиям по соблюдению рекомендованных методов контроля над инфекциями), либо в группу соблюдения стандарта оказания медицинской помощи в сочетании с изоляцией; исследования должны содержать описание методов контроля над инфекциями и степени приверженности в центрах обеих групп и обеспечить заслепление данных для экспертов, проводящих оценку. Предлагаемые выше исследования по-прежнему представляют интерес, поскольку лечение ВГС может не быть одинаково доступным, дешевым или приоритетным для всех популяций пациентов, получающих лечение гемодиализом. В частности, необходимы инновационные, эффективные стратегии по улучшению контроля над инфекциями, и по-прежнему большое значение имеет преодоление препятствий на пути к выявлению и лечению всех инфицированных пациентов (таких как расходы и возмещение затрат на скрининг и лечение) в отделениях гемодиализа; это имеет значение для усовершенствования мероприятий по контролю над инфекциями при других эндемических и инфекционных заболеваниях, даже если в популяции больных на гемодиализе ВГС будет ликвидирован.

- Необходимы дальнейшие исследования по оценке влияния изоляции ВГС-позитивных пациентов на частоту передачи ВГС или других инфекций.
- Необходимо оценить затраты на улучшение подхода к комплектации персонала отделений (в том числе обеспечение более высокого отношения между количеством сотрудников и числом пациентов) и влияние такого подхода на передачу ВГС.
- Необходимы дальнейшие исследования по изучению стандартных мероприятий по выявлению ВГС-инфекции, ассоциированной с диализом, которые не требуют секвенирования генома вируса и филогенетического анализа.
- Необходимы дальнейшие исследования для выработки инновационных подходов, позволяющих точно оценивать мероприятия по контролю над инфекциями при приемлемых затратах.

Глава 4: Тактика ведения пациентов, инфицированных ВГС, до и после трансплантации почки

У пациентов с ХБП С5 стадия распространенность ВГС-инфекции выше, чем в общей популяции. Сама по себе ВГС-инфекция может явиться причиной развития ВГС-ассоциированного гломерулярного заболевания с исходом в ХБП С5Д (тХПН) [128, 194] и, кроме того, кандидаты на трансплантацию почки могут быть инфицированы ВГС в отделении гемодиализа [195] или при предшествующей трансплантации, а также при переливаниях крови и ее компонентов в период до внедрения систематического скрининга на ВГС [194, 196, 197]. Принимая во внимание неблагоприятные эффекты ВГС-инфекции у диализных больных и реципиентов почечного трансплантата, оценка тяжести заболевания и необходимости проведения противовирусной терапии имеет решающее значение [198–204]. Скрининг кандидатов на трансплантацию почки на инфицирование ВГС рассматривается в Главе 1.

4.1 Оценка и ведение кандидатов на трансплантацию почки с учетом инфицирования ВГС

4.1.1: В качестве оптимального метода лечения пациентов с ХБП 5 стадии мы рекомендуем проведение трансплантации почки независимо от наличия ВГС-инфекции (1A).

4.1.2: Мы предлагаем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, оценивать тяжесть заболевания печени и наличие портальной гипертензии (при наличии показаний) перед принятием решения о трансплантации (2D).

4.1.2.1: Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентами с компенсированным циррозом печени (без портальной гипертензии) выполнять только трансплантацию почки (1B).

4.1.2.2: Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентами с декомпенсированным циррозом печени проводить комбинированную трансплантацию печени и почки (1B) и сразу после трансплантации начинать лечение ВГС-инфекции (1D).

4.1.3: При выборе сроков начала лечения ВГС-инфекции по отношению ко времени трансплантации почки (до или

после) следует учитывать тип донора (живой или трупный), длительность пребывания в листе ожидания в зависимости от типа донора, политику центра, регулируемую использование почек от инфицированных ВГС трупных доноров, генотип ВГС и тяжесть фиброза печени (Нет степени).

4.1.3.1: Мы рекомендуем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, рассматривать возможность проведения терапииПППД (до или после трансплантации) (1A).

4.1.3.2: У инфицированных ВГС кандидатов на трансплантацию почки от живого донора мы предлагаем обсуждать возможность проведения терапии (до или после трансплантации) с учетом генотипа ВГС и ожидаемого времени до трансплантации (2B).

4.1.3.3: В случаях, когда получение почки от ВГС-положительного донора повышает шансы на трансплантацию, мы предлагаем трансплантировать почки от ВГС-положительных доноров ВГС ТНК-положительным пациентам и после трансплантации проводить лечение инфекции ВГС (2B).

Обоснование

4.1.1: В качестве оптимального метода лечения пациентов с ХБП 5 стадии мы рекомендуем проведение трансплантации почки независимо от наличия ВГС-инфекции (1A).

Несколько исследований показали, что оптимальным методом лечения пациентов с тХПН является трансплантация почки (Таблицы S11 и S12 в Приложении). Выживаемость пациентов с ХБП С5, перенесших трансплантацию почки (независимо от возраста реципиента и/или наличия сопутствующих заболеваний), статистически значимо выше по сравнению с таковой у пациентов, оставшихся в листах ожидания [205, 206]. Как и в неинфицированной популяции, в популяции пациентов с ВГС-инфекцией однозначно продемонстрировано,

что выживаемость значительно ниже у диализных больных, чем у реципиентов почечного трансплантата [198, 207, 208]. Таким образом, у пациентов, которым возможно выполнение трансплантации почки, необходимо рассматривать вопрос о трансплантации, независимо от их статуса по инфицированности ВГС. Кроме того, применениеПППД для лечения ВГС-инфекции у больных на диализе и у реципиентов почечного трансплантата (см. Главу 2) позволяет добиться эрадикации ВГС практически у всех пациентов как до, так и после трансплантации. У пациентов, перед трансплантацией достигших УВО, после трансплантации рецидивы отсутствуют, несмотря на применение мощных иммунодепрессантов [209, 210].

Выживаемость пациентов, у которых после трансплантации сохраняется репликация ВГС, ниже, чем у ВГС-негативных реципиентов почечного трансплантата [200, 201, 204], тем не менее она все равно выше той, которая была бы у них, останься они на диализе [198, 207, 208]. Выживаемость почечного трансплантата у ВГС-позитивных реципиентов также значительно ниже, чем у ВГС-негативных (Таблицы S13 и S14 в Приложении) [200-202, 204, 211, 212]. Данные о прогрессировании фиброза печени у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата неоднозначны, но имеются сообщения о случаях развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [213-216]. Поскольку ГЦК, как правило, развивается только у ВГС-инфицированных пациентов с фиброзом печени 3 или 4 стадии, при наличии выраженного фиброза следует проводить мониторинг для выявления ГЦК.

4.1.2: Мы предлагаем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, оценивать тяжесть заболевания печени и наличие портальной гипертензии (при наличии показаний) перед принятием решения о трансплантации (2D).

4.1.2.1: Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентам с компенсированным циррозом печени (без портальной гипертензии) выполнять только трансплантацию почки (1B).

4.1.2.2: Мы рекомендуем инфицированным ВГС пациентам с декомпенсированным циррозом печени проводить комбинированную трансплантацию печени и почки (1B) и сразу после трансплантации начинать лечение ВГС-инфекции (1D).

ВГС-инфицированных кандидатов на трансплантацию почки необходимо обследовать на наличие цирроза печени либо с помощью неинвазивных методов оценки выраженности фиброза, либо (в редких случаях) – с помощью биопсии печени. Выбор

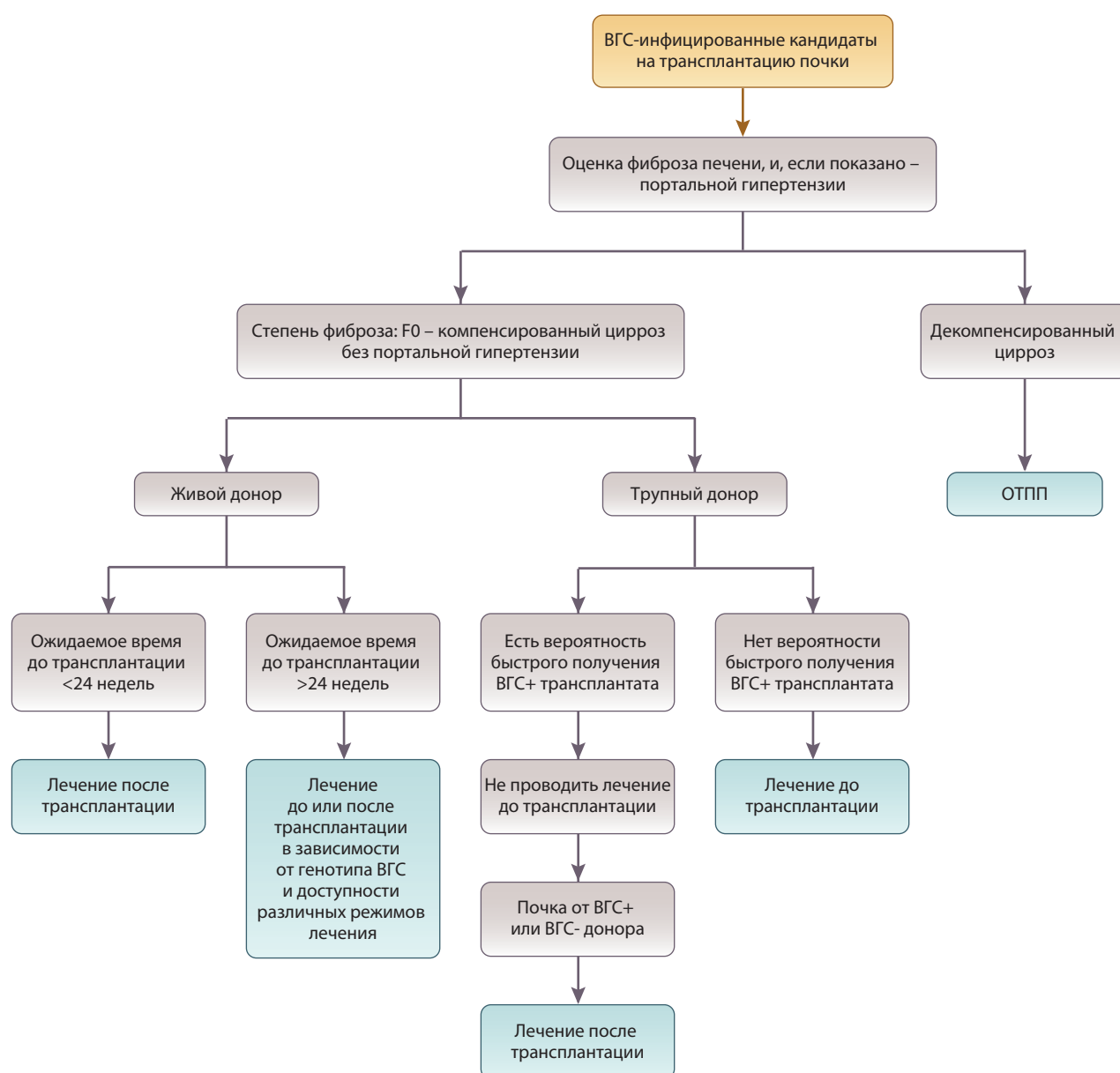
метода обсуждается в Главе 1. Кроме того, при принятии решения относительно проведения изолированной трансплантации почки или комбинированной трансплантации печени и почки целесообразно измерение градиента давления в печеночных венах. Отсутствие варикозно расширенных вен при эндоскопическом исследовании и значение градиента давления в печеночных венах <10 мм рт.ст. свидетельствует о компенсированном циррозе печени.

У пациентов с компенсированным циррозом печени (без портальной гипертензии) рекомендуется выполнять только трансплантацию почки. Эрадикация ВГС тормозит прогрессирование заболевания печени и даже может привести к регрессу фиброза [217]. На Консенсусной конференции Рабочей группы по одновременной трансплантации печени и почки было предложено пациентам с декомпенсированным циррозом печени и/или тяжелой портальной гипертензией проводить комбинированную трансплантацию печени и почки [218]. Тяжелая портальная гипертензия диагностируется при градиенте давления в печеночных венах ≥ 10 мм рт.ст. [40]. Согласно мнению Объединенной Рабочей группы по портальной гипертензии (Portal Hypertension Collaborative Group), градиент давления в печеночных венах является предиктором клинической декомпенсации у пациентов с компенсированным циррозом печени [219]. У пациентов с циррозом, у которых, несмотря на достижение УВО, имеются серьезные осложнения со стороны печени (такие как асцит, печеночная энцефалопатия или прогрессирующая печеночно-клеточная недостаточность), следует обсуждать проведение комбинированной трансплантации печени и почки.

4.1.3: При выборе сроков начала лечения ВГС-инфекции по отношению ко времени трансплантации почки (до или после) следует учитывать тип донора (живой или трупный), длительность пребывания в листе ожидания в зависимости от типа донора, политику центра, регуливающую использование почек от инфицированных ВГС трупных доноров, генотип ВГС и тяжесть фиброза печени (Нет степени).

4.1.3.1: Мы рекомендуем у всех кандидатов на трансплантацию почки, инфицированных ВГС, рассматривать возможность проведения терапииПППД (до или после трансплантации) (1A).

4.1.3.2: У инфицированных ВГС кандидатов на трансплантацию почки от живого донора мы предлагаем обсуждать возможность проведения терапии (до или после трансплантации) с учетом генотипа ВГС и ожидаемого времени до трансплантации (2B).



Алгоритм 3 | Предлагаемый подход к ведению инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) кандидатов на трансплантацию почки.
ОТПП – одномоментная трансплантация почки и печени.

4.1.3.3: В случаях, когда получение почки от ВГС-положительного донора повышает шансы на трансплантацию, мы предлагаем трансплантировать почки от ВГС-положительных доноров ВГС-ТНК-положительным пациентам и после трансплантации проводить лечение инфекции ВГС (2В).

До недавнего времени для лечения ВГС-инфекции были доступны только схемы на основе ИФН. После трансплантации почки применение ИФН противопоказано (за исключением случаев фи-

брозирующего холестатического гепатита) из-за его иммуностимулирующего эффекта, увеличивающего риск отторжения трансплантата [220]. В связи с этим терапию ИФН рекомендовалось проводить перед трансплантацией почки [34]. ВнедрениеПППД полностью изменило эту ситуацию, поскольку позволяет достичь эрадикации ВГС у большинства пациентов как до, так и после трансплантации почки (см. Главу 2). Актуальной проблемой остаются сроки проведения противовирусной терапии по отношению ко времени трансплантации. Факторы, учитываемые при планировании терапии, включают тип донора (живой или трупный), длительность пребывания в листе ожидания в зависимости от типа

донора, политику центра по использованию органов от ВГС-позитивных трупных доноров, специфический генотип ВГС и тяжесть фиброза печени (см. Алгоритм 3). Кроме того, при выборе времени проведения терапии следует учитывать и другие факторы, например, потенциальную сенсibilизацию и предпочтения пациента.

Если потенциальному реципиенту с компенсированным циррозом печени без портальной гипертензии в скором времени планируется трансплантация почки от живого донора, лечение ВГС может быть отложено на посттрансплантационный период. Если трансплантация почки от живого донора скорее всего будет отложена более чем на 24 недели (что обеспечит 12 недель терапии и 12 недель наблюдения для подтверждения УВО), терапию можно проводить до или после трансплантации в зависимости от генотипа ВГС и предложенной схемы лечения.

У потенциальных реципиентов с компенсированным циррозом печени без портальной гипертензии, включенных в лист ожидания трансплантации от трупного донора в центре, где есть вероятность получения трансплантата от ВГС-позитивного донора минуя длительный период ожидания, можно отложить проведение противовирусной терапии, чтобы сохранить возможность получения органа от ВГС-позитивного донора [221]. Однако пациент должен подписать информированное согласие на использование данного подхода. Напротив, когда трансплантатов от ВГС-позитивных доноров нет или их нельзя использовать из-за политики конкретного центра, а также при слишком длительном времени ожидания почки от HCV-негативного донора, пациенту следует предложить проведение терапии до трансплантации.

Пациенты с циррозом печени дважды в год должны проходить обследование на наличие ГЦК. Кроме того, показан эндоскопический контроль наличия варикозно расширенных вен пищевода. Обследование на выявление осложнений цирроза печени показано независимо от того, получает пациент противовирусную терапию или нет.

Генотип ВГС также может влиять на сроки проведения противовирусной терапии в зависимости от наличия определенных препаратов в некоторых странах. Если доступна пангенотипическая комбинация (глекапревир + пибрентасвир), ГТ не будет влиять на время начала терапии ПППД. Если комбинация гекапревил + пибрентасвир недоступна (как обсуждалось в Главе 2), то следует иметь в виду, что ПППД, одобренные к применению для лечения ВГС-инфекции у пациентов с ХБП С4–5 (гразопревир + элбасвир, даклатасавир + асунапревир или схема 3D), эффективны в лишь отношении ГТ 1 и 4. Для других ГТ может быть предложена только терапия на основе софосбувира. Сообщалось о применении софосбувира вне зарегистрированных показаний в уменьшенных дозах у пациентов с ХБП С4–5, инфицированных ГТ 2, 3, 5 или 6, несмотря на то, что он не одобрен к применению у пациентов с СКФ

<30 мл/мин/1,73 м² (см. Главу 2). Следовательно, у пациентов с ГТ 2, 3, 5 или 6 лечение, по возможности, следует отложить на посттрансплантационный период.

4.2 Использование почек от доноров, инфицированных ВГС

4.2.1: Мы рекомендуем всем донорам почки проводить скрининг на наличие ВГС-инфекции с помощью иммуноферментного анализа и ТНК (при доступности ТНК) (1A).

4.2.2: Мы рекомендуем трансплантировать почки, полученные от ВГС ТНК-позитивных доноров ТНК-позитивным реципиентам (1A).

4.2.3: После оценки степени фиброза, при отсутствии цирроза печени, потенциальным донорам, инфицированным ВГС, следует провести лечение ВГС-инфекции до забора органа; донорство возможно при достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) при условии соответствия другим необходимым для донорства критериям (Нет степени).

Обоснование

4.2.1: Мы рекомендуем всем донорам почки проводить скрининг на наличие ВГС-инфекции с помощью иммуноферментного анализа и ТНК (при доступности ТНК) (1A).

В 1991 г. Pereira и соавт. продемонстрировали, что ВГС передается при трансплантации органов. Накопленные вскоре после публикации первого описания трансплантации почки от ВГС РНК-позитивных доноров данные однозначно подтвердили передачу ВГС при трансплантации органов [222]. По этой причине организации по забору органов и международные руководства настоятельно рекомендовали обследовать всех доноров органов на наличие ВГС-инфекции [34, 223].

Диагноз ВГС-инфекции устанавливается на основании выявления анти-ВГС с помощью иммуноферментного твердофазного анализа [34, 223]. У большинства пациентов, серопозитивных по анти-ВГС, в сыворотке крови также выявляется РНК ВГС. Выполнение ТНК в рамках экстренного обследования потенциального трупного донора является оптимальным, но не широкодоступным из-за временных ограничений [34, 223]; таким образом, во многих случаях у потенциальных доноров органов перед трансплантацией определяют только анти-ВГС.

4.2.2: Мы рекомендуем трансплантировать почки, полученные от ВГС ТНК-положительных доноров, ТНК-положительным реципиентам (1А).

Достигнут консенсус относительно того, что почки, полученные от ВГС ТНК-положительных доноров, не следует трансплантировать анти-ВГС-негативным реципиентам. Почки, полученные от ВГС ТНК-негативных доноров, у которых определяются анти-ВГС, обычно могут быть безопасно трансплантированы анти-ВГС-негативным пациентам. Nowak и соавт. недавно представили серию случаев с использованием 21 почки от 20 ВГС ТНК-негативных доноров с положительными анти-ВГС. Ни в одном из случаев это не привело к развитию ВГС-инфекции *de novo* у ВГС-негативных реципиентов [224]. Тем не менее, наблюдались единичные случаи передачи ВГС от авиремичных (т.е. ВГС ТНК-негативных анти-ВГС-положительных) доноров, о которых было сообщено Консультативному комитету по передаче заболеваний (Disease Transmission Advisory Committee, DTAC); данные случаи в настоящее время расследуются, но риск передачи, по-видимому, очень низкий [224]. Проблема была и остается в том, что потребность в трансплантации почки значительно превышает возможности ее проведения, и в странах с высокой распространенностью ВГС-инфекции это вызывает особую озабоченность [34]. Повсеместное выбраковывание почек от ВГС-положительных доноров может привести к потере приблизительно 4,2% органов [226]. В недавно проведенном ретроспективном исследовании, включавшем 9290 доноров, у которых имелись результаты определения и анти-ВГС и ТНК, было подсчитано, что включение анти-ВГС-положительных ТНК-негативных доноров так же часто, как и анти-ВГС-негативных ТНК-негативных доноров дало возможность использовать дополнительно 48 доноров почек. Таким образом, существует потенциал для расширения пула доноров за счет использования органов, полученных от тщательно отобранных ТНК-негативных доноров с положительными анти-ВГС [227].

В связи с этим возникает вопрос, можно ли безопасно трансплантировать органы, полученные от ВГС ТНК-положительных доноров ТНК-положительным реципиентам [222]. Представлены первые выводы по опыту трансплантации почек от ВГС-серопозитивных доноров ВГС-положительным реципиентам в Испании [228, 229]. При ретроспективном определении РНК ВГС в сыворотке крови у доноров и реципиентов (с помощью ТНК) было установлено, что некоторые ВГС-положительные реципиенты, которые были ВГС ТНК-негативными, получили органы от ВГС ТНК-положительных доноров [229]. Принимая во внимание эти результаты, группа испанских исследователей изменила свою политику, ограничив использование почек от ВГС-положительных доноров только ВГС ТНК-положительным реципиентами. Эта

стратегия была поддержана международными рекомендациями [34, 223]. Таким образом, статус донора по ВГС РНК (т.е., ТНК) имеет решающее значение для оптимального распределения органов, полученных от ВГС-положительных доноров.

Несколько исследований в США (данные регистров или стационаров) продемонстрировали, что трансплантация почек от ВГС-положительных доноров ВГС-положительным реципиентам снижает время ожидания трансплантации [230-236], но ассоциирована с небольшим увеличением риска смерти, потери трансплантата и тяжелой болезни печени по сравнению с реципиентами, получившими почку от ВГС-негативных доноров [235]. Примечательно, что несмотря на такое увеличение риска, выживаемость ВГС-положительных реципиентов, получивших почки от ВГС-положительных доноров, выше, чем у ВГС-положительных пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации [232].

Отдаленные результаты трансплантации органов от ВГС-положительных доноров ВГС-положительным реципиентам продемонстрировали, что наличие у доноров анти-ВГС не являлось независимым фактором, определяющим выживаемость пациента, риск потери трансплантата и развития заболевания печени [237]. Эти результаты были сопоставимы с опытом одного центра в США, свидетельствующим, что у ВГС-положительных реципиентов статус донора по инфицированию ВГС не влиял ни на выживаемость трансплантата и пациента, ни на рСКФ [238]. Недавно полученные в США данные подтвердили эти результаты и снова продемонстрировали, что инфицированные ВГС пациенты, получившие почки от ВГС-положительных доноров, проводят меньше времени в листе ожидания, что, по-видимому, вносит вклад в улучшение выживаемости трансплантатов, скорректированной по смертности больных (по сравнению с ВГС-положительными реципиентами органов ВГС-негативных доноров) [239]. Опыт США по использованию почек от ВГС-положительных доноров показал, что преимущества трансплантации относятся к ВГС-положительным реципиентам в возрасте старше 50 лет (Таблица S15 в Приложении) [240]. Недавно было продемонстрировано, что может обсуждаться трансплантация почек от анти-ВГС-положительных доноров ВГС-инфицированным реципиентам с последующим применением ПППД в раннем посттрансплантационном периоде [241].

Иногда наблюдается суперинфекция другим генотипом ВГС, следовательно, подбор донора и реципиента с учетом ВГС ГТ может быть следующим шагом по увеличению безопасности такого подхода [242]. Тем не менее, при доступности в настоящее время высоко эффективных схем терапии ПППД учет совместимости по генотипам может стать менее серьезной проблемой [226].

Несмотря на международные рекомендации [34, 223], в настоящее время органы от ВГС-положительных доноров используются недостаточно. Тому имеется целый ряд причин, включая опасения

относительно возможности передачи ВГС, страх перед юридической ответственностью, отказ от использования почек от ВГС-положительных доноров из других центров, и, в некоторых случаях, особенности реципиентов (например, длительный анамнез заболевания почек и высокий иммунологический риск). По данным Kucirka и соавт., полученные от ВГС-положительных доноров почки отторгались в 2,6 раз чаще, чем почки доноров без ВГС-инфекции [122].

Таким образом, трансплантация почек от ВГС-положительных доноров ВГС-положительным реципиентам (ограничение риска передачи без потери органов из донорского пула) является приемлемым подходом. Возможность применения ПППД сразу после трансплантации должна обеспечить безопасное использование этих органов. Трансплантация почек от ВГС-положительных доноров ВГС-положительным реципиентам была включена в алгоритмы с тем, чтобы определить принципы терапии ПППД до и после трансплантации [243, 244].

4.2.3: После оценки степени фиброза (при отсутствии цирроза печени) потенциальным донорам, инфицированным ВГС, следует провести лечение ВГС-инфекции до забора органа; донорство возможно при достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) при условии соответствия другим необходимым для донорства критериям (Нет степени).

Инфицированные ВГС потенциальные доноры подлежат такой же терапии, как и пациенты с ВГС в общей популяции. В первую очередь следует оценить степень выраженности фиброза печени, а затем (при отсутствии данных за цирроз), возможно назначение ПППД с учетом генотипа (см. Главу 2).

УВО можно будет оценить через 12 недель; во время и после терапии ПППД следует мониторить функцию почек и уровень протеинурии. При отсутствии тяжелого фиброза печени возможна донация почки.

Дефицит донорских органов приводит к удлинению времени ожидания трансплантации почки [34]. Кроме того, индивидуальные особенности пациентов, например, высокая сенсibilизация, могут служить причиной задержки выполнения трансплантации. Увеличение времени пребывания на гемодиализе и в листе ожидания может выступать в качестве независимого фактора риска потери трансплантата и смертности после пересадки почки. В связи с этим возникает необходимость в трансплантации почек, полученных от доноров с расширенными критериями.

По результатам недавно проведенного анализа базы данных Сети по распределению донорских органов (Organ Procurement and Transplant Network) США за 2012 г., у ВГС-негативных реципиентов, получивших трансплантат от ВГС-положительных доноров, исходы хуже чем, у тех, кто получил трансплан-

тат от ВГС-негативных доноров [245]. Такая практика была признана неприемлемой [34, 223]. Однако доступность ПППД для лечения ВГС-инфекции стала причиной пересмотра данного запрета.

Применение ПППД – общепризнанный метод лечения пациентов в общей популяции и реципиентов трансплантата печени [243]. Информация о применении ПППД в раннем периоде после трансплантации почки ограничена [241]. Предварительные данные об использовании ПППД у инфицированных ВГС пациентов с длительно функционирующим трансплантатом свидетельствуют об очень высокой частоте УВО (от 90% до 100%) [118, 119]. При трансплантации печени ПППД успешно применяется для лечения фиброзирующего холестатического гепатита [244]. Недавно в Филадельфии было начато клиническое исследование по трансплантации почек от ВГС-положительных доноров ВГС-негативным реципиентам [123]. В этом пилотном исследовании (THINKER) 10 пациентам с отрицательными анти-HCV были трансплантированы почки от ВГС-положительных доноров с ВГС GT1. На 3 день после трансплантации у всех пациентов определялась РНК ВГС, и всем была начата терапия комбинацией гразопревира и элбасвира. УВО12 был достигнут у всех пациентов [123]. Эта новая стратегия порождает ряд вопросов относительно того, каков должен быть оптимальный процесс получения информированного согласия, каков потенциальный риск осложнений, связанных с вирусом, и каковы финансовые последствия применения ПППД после трансплантации [246]. Имеются также обнадеживающие данные другого исследования (EXPANDER-1) по оценке трансплантации почек от ВГС-положительных доноров ВГС-негативным реципиентам [124], но до получения дополнительной информации о безопасности этого подхода в отдаленные сроки он может применяться только в рамках исследований.

4.3 Применение режимов поддерживающей иммуносупрессивной терапии

4.3.1: Мы предлагаем у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата использовать любые стандартные режимы индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии (2С).

Обоснование

У инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата почки вирусная нагрузка после трансплантации возрастает, поскольку иммуносупрессия способствует репликации вируса [34]. Roth и соавт. сообщили об увеличении смертности от инфекций у ВГС-положительных пациентов в первые 6 месяцев после трансплантации почки (период максимального объема индукционной и высокодозной поддерживающей иммуносупрессивной терапии) [216].

Эти данные свидетельствуют о необходимости соблюдать максимальную осторожность при выборе протокола иммуносупрессивной терапии у таких пациентов [34], особенно с учетом частоты высокого иммунологического риска у ВГС-инфицированных реципиентов.

Индукция антителами, в частности антилимфоцитарными препаратами, ассоциирована с высоким риском поражения печени у ВГС-инфицированных реципиентов трансплантированных органов [196]. Тем не менее, в нескольких исследованиях продемонстрировано, что индукция антителами не оказывает неблагоприятного влияния на выживаемость ВГС-позитивных пациентов с посттрансплантационными заболеваниями печени, в том числе и у афроамериканцев (Таблица 16S в Приложении) [247-250]. Более того, в исследовании, в котором применялась вышеупомянутая индукционная терапия, отношение рисков смерти снизилось с 2,51 (в первые 6 месяцев после трансплантации) до 0,32 (с 7 по 84 месяц после трансплантации) [216].

Имеются лишь ограниченные данные о влиянии глюкокортикостероидов (ГКС) у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата. В исследовании, проведенном в США, смертность пациентов, получавших ГКС в рамках протокола иммуносупрессивной терапии, не отличалась от смертности пациентов, которым ГКС не назначались [250]. При трансплантации печени отмена ГКС после операции была ассоциирована со снижением частоты посттрансплантационного сахарного диабета [251]. Таким образом, отдельным ВГС-инфицированным пациентам отмена ГКС после трансплантации почки, возможно, принесет пользу за счет снижения заболеваемости посттрансплантационным сахарным диабетом.

Что касается КНИ, то у инфицированных ВГС реципиентов донорских органов исходы терапии циклоспорином или такролимусом существенно не различаются [34]. Тем не менее следует отметить, что риск развития посттрансплантационного сахарного диабета выше у ВГС-позитивных пациентов, получавших такролимус [252], и что циклоспорин ингибирует репликацию ВГС в культуре гепатоцитов [253].

Имеются сообщения об увеличении концентрации РНК ВГС в сыворотке крови у пациентов, получавших ММФ вместо азатиоприна [254]. Тем не менее ММФ рассматривается как часть стандартной иммуносупрессивной терапии, назначаемой реципиентам почечного трансплантата, независимо от их статуса по инфицированности ВГС [216]. Опубликованные данные о клиническом применении ингибиторов mTOR (сиролимуса и эверолимуса) у инфицированных ВГС реципиентов почечного трансплантата ограничены, следовательно, влияние ингибиторов mTOR на выживаемость ВГС-позитивных пациентов после трансплантации почки не изучено.

Одной из важных проблем, касающейся применения новых ПППД для лечения ВГС-инфекции у реципиентов почечного трансплантата, является межлекарственное взаимодействие с иммуносупрессивными препаратами. Циклоспорин, такролимус, сиролимус и эверолимус метаболизируются в печени при участии цитохрома P450. Следовательно, у большинства ПППД может наблюдаться конкуренция за субстрат, что повлияет на их выведение. В связи с этим, Рабочая группа предлагает перед началом терапии ПППД изучить последние рекомендации по потенциальным межлекарственным взаимодействиям, размещенные на сайте Ливерпульского университета (<http://www.hep-druginteractions.org>).

4.4 Лечение осложнений, связанных с ВГС, у реципиентов трансплантата почки

4.4.1: У пациентов, ранее инфицированных ВГС, и перед трансплантацией достигших УВО, мы рекомендуем провести ТНК через 3 месяца после трансплантации или при появлении признаков нарушения функции печени (1D).

4.4.2: Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), не получавшие лечения ВГС-позитивные реципиенты почечного трансплантата должны проходить такое же обследование, как и ВГС-позитивные пациенты, не подвергавшиеся трансплантации (Нет степени).

4.4.3: Реципиенты почечного трансплантата, инфицированные ВГС, должны каждые 6 месяцев проходить обследование для выявления протеинурии (Нет степени).

4.4.3.1: У пациентов с впервые выявленной протеинурией (отношение белок/креатинин в моче >1 г/г или суточная протеинурия >1 г при двух и более исследованиях) мы предлагаем проводить биопсию трансплантата с иммунофлюоресцентным исследованием и электронной микроскопией (2D).

4.4.4: Мы рекомендуем проводить лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом трансплантата с использованием ПППД (1D).

Обоснование

4.4.1: У пациентов, ранее инфицированных ВГС и перед трансплантацией достигших УВО, мы рекомендуем провести ТНК через 3 месяца после трансплантации

или при появлении признаков нарушения функции печени (1D).

Исходы трансплантации почек у пациентов с ВГС без выраженного фиброза печени, успешно пролеченных перед трансплантацией почки, должны быть эквивалентны исходам, наблюдаемым у неинфицированных реципиентов. При достижении УВО рецидив вируса маловероятен, однако реципиенты почечного трансплантата с необъяснимыми отклонениями печеночных тестов должны пройти обследование на наличие ВГС и ВГВ.

4.4.2: Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), не получавшие лечения ВГС-позитивные реципиенты почечного трансплантата должны проходить такое же обследование, как и ВГС-позитивные пациенты, не подвергавшиеся трансплантации (Нет степени).

Трансплантация почки пациентам с активной ВГС-инфекцией может привести к развитию заболевания печени и внепеченочных осложнений [194]. У таких пациентов снижается общая выживаемость и выживаемость трансплантата и увеличивается риск более тяжелого поражения печени по сравнению с ВГС-негативными реципиентами [34, 194, 223, 255]. В связи с этим, у пациентов с персистированием РНК ВГС (не получавших лечения до трансплантации или при отсутствии эффекта от терапии, проведенной до или после трансплантации), необходимо обсуждать вопрос о повторном обследовании и лечении с использованиемПППД. Публикации предварительных результатов примененияПППД у реципиентов почечного трансплантата свидетельствуют о практически 100% УВО при отсутствии значимых побочных эффектов [118, 119]. Совсем недавно было проведено исследование, сравнивающее применение софосбувира и ледипасвира в течение 12 и 24 недель у 114 реципиентов трансплантата почки, инфицированных ВГС ГТ1 (96%) и ВГС ГТ4, с рСКФ ≥ 40 мл/мин/1,73 м² (медиана рСКФ 56 мл/мин/1,73 м²). Лечение хорошо переносилось, частота УВО приближалась к 100%, различия между группами терапии отсутствовали, свидетельствуя о том, что у реципиентов почечного трансплантата также может применяться 12-недельный курс терапии [116].

4.4.3: Реципиенты почечного трансплантата, инфицированные ВГС, должны каждые 6 месяцев проходить обследование для выявления протеинурии (Нет степени).

4.4.3.1: У пациентов с впервые выявленной протеинурией (отношение белок/креатинин в моче >1 г/г или суточная протеинурия >1 г при двух

и более исследованиях) мы предлагаем проводить биопсию трансплантата с иммунофлюоресцентным исследованием и электронной микроскопией (2D).

4.4.4: Мы рекомендуем проводить лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломеруло-нефритом трансплантата с использованиемПППД (1D).

Имеются сообщения, что наличие ВГС-инфекции может являться фактором риска развития протеинурии у реципиентов почечного трансплантата [256]. У ВГС РНК-позитивных пациентов, перенесших трансплантацию почки, описаны нескольких видов гломерулярного поражения, включая рецидив или развитие de novo МПГН (как криоглобулинемического, так и не ассоциированного с криоглобулинемией) [257], мембранозной нефропатии (МН) [258], острой трансплантационной гломерулопатии [194], тромботической микроангиопатии, ассоциированной с антикардиолипидными антителами [259], и хронической трансплантационной гломерулопатии [260]. МПГН и МН – наиболее частые типы гломерулопатии, ассоциированной с ВГС-инфекцией. Наиболее характерные клинические проявления – протеинурия (в сочетании с микрогематурией или без нее) или нефротический синдром. Патогенез МПГН и МН, по-видимому, связан с отложением содержащих РНК ВГС иммунных комплексов в клубочках [34].

ВГС ТНК-позитивным пациентам, перенесшим трансплантацию почки, необходимо проводить скрининг на наличие протеинурии и микрогематурии. Если отношение белок/креатинин в моче >1 г/г или суточная протеинурия превышает 1 г (при двух и более исследованиях) показано проведение биопсии трансплантата. Морфологическое исследование должно включать иммунофлюоресценцию и электронную микроскопию. Электронная микроскопия необходима для дифференциальной диагностики трансплантационной гломерулопатии с ВГС-ассоциированным МПГ [194, 260].

При гломерулопатиях, ассоциированных с ВГС, показана терапия с использованиемПППД [261-270]. При тяжелом ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом МПГН в дополнение к противовирусной терапииПППД необходимо рассматривать назначение ритуксимаба и, в тяжелых случаях, плазмафереза [194]. Этот вопрос подробно обсуждается в Главе 5.

Рекомендации по проведению исследований

- Необходимы проспективные исследования по определению оптимальных сроков проведения терапии по поводу ВГС-инфекции у кандидатов на трансплантацию почки: до или после трансплантации.

- Необходимы исследования, чтобы оценить, позволит ли трансплантация почки от ВГС-позитивного донора сократить время ожидания трансплантации. Дальнейшие исследования должны проводиться в разных странах, поскольку распространенность ВГС-инфекции у доноров во всем мире существенно различается.
- Необходимы дальнейшие исследования чтобы оценить влияние отсроченного начала лечения ВГС на связанную с ВГС заболеваемость (например, на заболевание печени), а также на выживаемость ВГС-позитивных кандидатов на трансплантацию почки, которым терапия ПППД не проводилась с тем, чтобы они могли получить трансплантат почки от ВГС-позитивного донора.
- Необходимы проспективные крупномасштабные исследования с соответствующими протоколами для подтверждения обнадеживающих предварительных результатов, полученных при трансплантации почек от ВГС-позитивных доноров ВГС-негативным реципиентам с последующей терапией ПППД. Кроме того, требуется оценить экономическую эффективность данного подхода при использовании разных режимов терапии ПППД.
- Необходимо оценить достижение УВО в большой когорте ВГС-позитивных реципиентов, получивших трансплантат от серопозитивных доноров, и получавших ПППД после трансплантации. У этих пациентов необходимо также определить оптимальные сроки начала терапии ПППД.
- Следует оценить влияние ПППД на почечный трансплантат в больших группах пациентов с ВГС-ассоциированным поражением почек, развившимся после трансплантации.

Глава 5: Диагностика и лечение заболеваний почек, ассоциированных с ВГС-инфекцией

Помимо хронической болезни печени, при ВГС-инфекции развиваются внепеченочные проявления, в том числе поражение почек и смешанная криоглобулинемия [271]. Наиболее частым вариантом поражения почек при ВГС является ВГС-ассоциированный гломерулонефрит, хотя по данным крупного исследования «случай-контроль» хроническая ВГС-инфекция оказалась также значимой причиной развития тубулоинтерстициального повреждения [272].

ВГС-индуцированный гломерулонефрит наиболее часто возникает при ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемии – системном васкулите, характеризующемся поражением сосудов мелкого и, реже, среднего калибра [273–277]. Смешанная криоглобулинемия составляет 60–75% всех случаев криоглобулинемии и наблюдается при заболеваниях соединительной ткани, инфекционных или лимфо-пролиферативных заболеваниях; все эти варианты обозначают общим термином «вторичная смешанная криоглобулинемия». С момента открытия ВГС было показано, что ВГС-инфекция является причиной 80–90% случаев идиопатической смешанной криоглобулинемии [273, 276]. Как правило, ВГС ассоциирован со смешанной криоглобулинемией II типа (криоглобулины образованы поликлональным IgG и моноклональным IgM с активностью ревматоидного фактора), хотя может наблюдаться и смешанная криоглобулинемия III типа (криоглобулины состоят из поликлонального IgG и поликлонального IgM). Лишь в тех случаях, когда этиологию установить не удалось (в настоящее время такие случаи составляют <10% от всех случаев смешанной криоглобулинемии), криоглобулинемический васкулит рассматривается как эссенциальный или идиопатический.

Иммунокомплексный гломерулонефрит, в частности МПГН, является наиболее частым заболеванием почек, ассоциированным с хронической ВГС-инфекцией [274, 275]. Заболеваемость ВГС-ассоциированным гломерулонефритом, по-видимому, невысока, даже с учетом ограниченности доступных данных. Так, при оценке серии аутопсий 188 пациентов с ВГС-инфекцией частота МПГН составила 11%, МН – 2% и мезангио-пролиферативного ГН – 17% [278].

El-Serag и соавт. в 1992–1999 гг. провели на базе стационаров в США крупное исследование типа «случай-контроль», включавшее мужчин-ветеранов, и идентифицировали 34204 пациентов, инфицированных ВГС (группа «случай»); группа «контроль» состояла из 136816 случайно выбранных пациентов

без ВГС-инфекции [279]. У пациентов, инфицированных ВГС, чаще чем в контрольной группе наблюдались поздняя кожная порфирия (0,77% vs. 0,06%, $P<0,0001$), витилиго (0,17% vs. 0,10%, $P=0,0002$), красный плоский лишай (0,30% vs. 0,13%, $P<0,0001$) и криоглобулинемия (0,57% vs. 0,05%, $P<0,0001$). У пациентов с ВГС-инфекцией наблюдалась более высокая частота МПГН (0,36% vs. 0,05%, $P<0,0001$), но не МН (0,33% vs. 0,19%, $P=0,86$). Согласно результатам проспективного исследования, проведенного в Норвегии, частота ХБП С5 стадии, обусловленной МПГН, составила 0,2% [280]. В дальнейшем было показано, что у пациентов с некриоглобулинемическим МПГН и МН серопозитивный статус по анти-ВГС наблюдался чаще (18–20%), чем в общей популяции в том же регионе с поправкой на возраст [281]. В крупном мета-анализе, включавшем 107356 пациентов [7], серопозитивность по анти-ВГС была независимым фактором риска развития протеинурии у взрослых в общей популяции (скорректированное ОШ 1,51 [95% ДИ 1,19–1,89]) [65, 66, 282–285]. Другой обобщенный анализ [63] продемонстрировал, что наличие анти-ВГС являлось независимым фактором риска развития протеинурии у ВГС-инфицированных пациентов, со скорректированной оценкой эффекта, равной 1,23 (95% ДИ 1,18–1,28) [286–291].

5.1: Мы рекомендуем проводить биопсию почки пациентам с ВГС-инфекцией и признаками гломерулярного заболевания (*Нет степени*).

5.2: Мы рекомендуем проводить лечение ВГС-инфекции у пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом (*1A*).

5.2.1: Мы рекомендуем начинать лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом со стабильной функцией почек без нефротического синдрома с применением ПППД (*1C*).

5.2.2: Пациентам с криоглобулинемией, нефротическим синдромом или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, помимо терапии ПППД, мы рекомендуем проводить также иммуносупрессивную терапию в сочетании с плазмаферезом или без него (*1C*).

5.2.3: Мы рекомендуем проводить иммуносупрессивную терапию пациентам с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом

и морфологическими признаками активности, которые не отвечают на противовирусную терапию, в особенности пациентам с криоглобулинемическим поражением почек (1B).

5.2.3.1: В качестве иммуносупрессивной терапии первой линии мы рекомендуем использовать ритуксимаб (1C).

Обоснование

5.1: Мы рекомендуем проводить биопсию почки пациентам с ВГС-инфекцией и признаками гломерулярного заболевания (Нет степени).

Основными клиническими проявлениями гломерулярного поражения у пациентов, инфицированных ВГС, являются протеинурия и микрогематурия при нормальной или сниженной СКФ. Почему поражение почек развивается только у незначительной части пациентов с ВГС-инфекцией, до сих пор неизвестно. Гломерулярные заболевания, ассоциированные с ВГС, описаны как при наличии, так и при отсутствии значимого заболевания печени, однако у всех пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом в сыворотке выявляется РНК ВГС [292, 293].

Основные показания к проведению биопсии почки у пациентов с ВГС-инфекцией и признаками гломерулярного повреждения практически не отличаются от стандартных показаний к биопсии почки при других гломерулярных заболеваниях [294]. Биопсия почки по-прежнему незаменима для установления точного морфологического диагноза и оценки причинно-следственной связи с ВГС-инфекцией. У пациентов, инфицированных ВГС, нередко выявляются другие гломерулярные заболевания (включая диабетическую нефропатию и др.) [295]. Кроме того, морфологическое исследование позволяет оценить выраженность активных и крайне активных изменений, требующих немедленного начала иммуносупрессивной терапии, а также хронических изменений, на которые иммуносупрессивная терапия скорее всего не повлияет. Следовательно, некоторые пациенты, у которых имеются тяжелые хронические изменения и отсутствуют внепочечные показания для иммуносупрессивной терапии, смогут ее избежать [294].

Наиболее частым типом ВГС-ассоциированного ГН является иммунокомплексный МПГН, развивающийся, как правило, при криоглобулинемии II типа. К отличительным признакам криоглобулинемического ГН, в особенности у пациентов с быстро прогрессирующим ухудшением функции почек, относятся интрагломерулярные депозиты, которые обычно локализируются субэндотелиально, иногда закупоривая просвет капилляра (интралюми-

нальные тромбы). В клубочках может наблюдаться выраженная гиперклеточность, обусловленная инфильтрацией капилляров клубочка мононуклеарами и полиморфно-ядерными лейкоцитами. Клубочки часто приобретают дольчатый вид, что сочетается с расширением мезангиального матрикса и увеличением числа мезангиоцитов, отеком эндотелия капилляров, расщеплением базальной мембраны и накоплением эозинофильного материала, представляющего собой отложения иммунных комплексов или криоглобулинов. Гломерулярная базальная мембрана часто приобретает двухконтурный вид за счет интерпозиции моноцитов между базальной мембраной и эндотелием. При электронной микроскопии определяются крупные субэндотелиальные депозиты. В 30% случаев имеются признаки васкулита мелких внутрипочечных артерий [296].

Следует отметить, что многочисленные интралюминальные тромбы и/или васкулит чаще наблюдаются у пациентов с остросептическим синдромом и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью. Гистологические признаки экссудативного или лобулярного МПГН ассоциированы с наличием нефротического и/или остросептического синдромов, тогда как мезангиальная пролиферация наблюдается в основном при сохранной функции почек и изолированной протеинурии и/или микрогематурии [296].

Некоторые авторы сообщают о случаях ВГС-ассоциированного МПГН без криоглобулинемии [275]. У таких пациентов клиническая картина, гистологические изменения и лабораторные показатели неотличимы от таковых при «классическом» идиопатическом иммунокомплексном МПГН. При электронной микроскопии могут выявляться субэндотелиальные и мезангиальные отложения иммунных комплексов, как правило, без характерной субструктуры. При обоих вариантах ВГС-ассоциированного ГН при иммунофлюоресценции обычно обнаруживают депозиты IgM, IgG и C3 в мезангии и стенках капилляров.

При хронической ВГС-инфекции также наблюдается МН [258]. Истинная ли это ассоциация или совпадение, неизвестно. Клинические проявления, исходы и морфологические изменения сходны с таковыми при идиопатической МН. При световой микроскопии характерной особенностью является диффузное и равномерное утолщение гломерулярной базальной мембраны при отсутствии мезангиальной или эндотелиальной пролиферации. При электронной микроскопии могут быть обнаружены диффузные субэпителиальные иммунные депозиты, при иммунофлюоресценции определяются диффузные и гранулярные депозиты IgG, IgA и C3.

К другим гломерулярным заболеваниям, изредка выявляемым у пациентов с хронической ВГС-инфекцией, относятся острый пролиферативный ГН, фокально-сегментарный гломерулоскле-

роз [297], IgA-нефропатия [298], тромботическая микроангиопатия [259], быстро прогрессирующий нефрит [299], фибриллярный ГН и иммунотактоидная гломерулопатия [300]. Однако они скорее представляют собой спорадические случаи, и их патогенетическая связь с ВГС остается даже более неопределенной, чем для МН.

Патогенез ВГС-ассоциированного гломерулонефрита окончательно не установлен. Предполагается, что ВГС связывается и проникает в клетки почечной паренхимы за счет взаимодействия с рецепторами CD81 и SR-B1.301 РНК ВГС обнаруживается в мезангиоцитах, в клетках канальцевого эпителия и в клетках эндотелия клубочковых и канальцевых капилляров. Отложение на базальной мембране клубочка иммунных комплексов, содержащих белки ВГС, упоминалось при описании патогенеза ВГС-ассоциированной МН [301]. Связанные с ВГС гранулярные белковые депозиты в мезангии наблюдались у пациентов с ВГС-ассоциированным МПГН; по-видимому, они обусловлены выраженной протеинурией [302]. Антигены вируса были обнаружены при иммунохимическом исследовании [303], гибридизации *in situ* [303] и лазерной захватывающей микродиссекции [304].

5.2: Мы рекомендуем проводить лечение ВГС-инфекции у пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом (1А).

Принимая во внимание роль ВГС в патогенезе криоглобулинемического ГН, для эрадикации ВГС и уменьшения выраженности повреждения почек используется противовирусная терапия. РКИ по-прежнему крайне малочисленны; данные о влиянии противовирусной терапии при ВГС-ассоциированных гломерулонефритах до недавнего времени были ограничены и представляли собой преимущественно отдельные сообщения и небольшие наблюдательные исследования (Таблицы S17 и S18 в Приложении). Первые сообщения касались монотерапии с использованием традиционного ИФН [305], однако в дальнейшем монотерапию вытеснили комбинированные режимы (пегилированный ИФН в сочетании с РБВ) [306]. Вышеупомянутые исследования [306-308] позволили получить ценную информацию об этиологической роли ВГС в патогенезе ГН, однако в настоящее время в связи с внедрениемПППД режимы терапии на основе ИФН считаются устаревшими.

Некоторые доказательства в поддержку проведения противовирусной терапии при ВГС-ассоциированных гломерулонефритах был получен при мета-анализе исследований с разным дизайном, в которых сравнивались разные схемы противовирусной и иммуносупрессивной терапии ГН, индуцированных ВГС [309]. Однако при обобщении результатов этих исследований влияние ИФН (по сравнению с терапией ГКС) на снижение протеинурии оказалось довольно неопределенным: ОШ

1,92, 95% ДИ 0,39-9,57. При анализе чувствительности к смещениям, включавшем только контролируемые исследования с применением стандартных доз ИФН, ОШ составило 3,86 (95% ДИ 1,44-10,3). Следует отметить, что у всех пациентов, у которых наблюдалось снижение протеинурии, после окончания противовирусной терапии РНК ВГС не определялась [309].

В другом мета-анализе [78] противовирусная терапия на основе ИФН-α привела к снижению протеинурии у ВГС-позитивных пациентов с ХБП. К концу противовирусной терапии протеинурия снизилась в среднем на 2,71 г/сут (95% ДИ 1,38-4,04). Снижение протеинурии после противовирусной терапии было ассоциировано с исчезновением РНК ВГС. Статистически значимого снижения уровня креатинина в сыворотке крови не выявлено, однако наблюдалась его стабилизация. Независимо от генотипа ВГС, у пациентов, получавших комбинированную терапию (ИФН в сочетании с РБВ) частота УВО была выше, чем у пациентов, которым проводилась монотерапия ИФН.

Кроме того, опубликованы отдельные сообщения о противовирусной терапии при ВГС-ассоциированных гломерулярных поражениях собственных почек у взрослых пациентов, при этом описаны разнообразные гистологические изменения [310]. Обновленный обзор включает 36 сообщений, в которых описано 47 пациентов [311-317]. У большинства из этих пациентов после исчезновения РНК ВГС наблюдалась положительная динамика изменений со стороны почек, что подтверждает роль вируса в патогенезе нефропатии. В одном из сообщений описана спонтанная ремиссия гломерулонефрита, спонтанные ремиссии не представляется возможным исключить и в ряде других случаев [318]. Кроме того, имеется (хотя и ограниченная) информация о противовирусной терапии при гломерулярных заболеваниях в популяции пациентов, перенесших трансплантацию почки [257], печени [319] и сочетанной трансплантации печени и почки [322], а также в отдельных случаях у детей. У некоторых пациентов с предсуществующей гломерулопатией назначение рекомбинантного ИФН для лечения ВГС может приводить к нарастанию протеинурии [323].

Независимо от используемого режима (на основе ИФН илиПППД) применение противовирусной терапии при ВГС-ассоциированных гломерулярных заболеваниях имеет ряд ограничений. Во-первых, до сих пор неизвестно влияние противовирусной терапии на отдаленные исходы заболевания почек. Во-вторых, клинические преимущества у пациентов, достигших УВО, могут быть преходящими, и/или может возникнуть диссоциация вирусологическим и почечным ответом [275, 324-326]. Два недавних долгосрочных исследования (продолжительностью 1 и 2 года) продемонстрировали высокую частоту существенного улучшения различных проявления криоглобулинемии после достижения УВО на фоне

ПППД, но подтвердили, что несмотря на достижение УВО, васкулит может рецидивировать [327, 328].

5.2.1: Мы рекомендуем начинать лечение пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом со стабильной функцией почек без нефротического синдрома с применения ПППД (1С).

Поражение почек у пациентов со смешанной криоглобулинемией имеет особое значение, поскольку его развитие обуславливает неблагоприятный прогноз у таких пациентов [329-331]. Клинически ВГС-ассоциированная смешанная криоглобулинемия характеризуется классической триадой симптомов: пурпура, артралгии и слабость. Естественное течение ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемии может быть различным: у некоторых пациентов заболевание протекает латентно, тогда как у других развивается васкулит с поражением ряда органов, в том числе почек. Внепочечные проявления смешанной криоглобулинемии включают нейтропатию, гепатомегалию, сухой синдром, а также поражение центральной нервной системы и кишечника. Изредка наблюдается поражение легких. Несмотря на то, что внепочечные проявления смешанной криоглобулинемии, как правило, предшествуют симптоматике со стороны почек (часто опережая ее на годы), в 29% случаев поражение почек и внепочечные проявления возникают одновременно [331]. Поражение почек наблюдается у 8-58% пациентов со смешанной криоглобулинемией и в небольшом числе случаев может быть первым проявлением заболевания. У пациентов с ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемией могут выявляться нефритический синдром, бессимптомная умеренная протеинурия или гематурия, и/или снижение СКФ. Остронефритический и нефротический отмечаются у 25% и 20% пациентов, соответственно. Артериальная гипертензия наблюдается часто (более чем у 50% больных на момент установления диагноза) и во многих случаях резистентна к антигипертензивной терапии; тяжесть артериальной гипертензии обычно отражает тяжесть поражения почек [330]. Примерно у 10% больных развивается олигурическая почечная недостаточность [330, 331].

Смешанная криоглобулинемия II типа чаще всего развивается на четвертом или пятом десятилетии жизни и, как правило, характеризуется чередованием периодов обострения и стихания внепочечных проявлений [332]. Обострение внепочечных симптомов часто ассоциировано с обострением заболевания почек, но может протекать независимо. Прогноз пациентов с криоглобулинемическим ГН неблагоприятный и обусловлен в основном высокой частотой инфекций и сердечно-сосудистых заболеваний, а также развитием терминальной стадии болезни печени [330, 331].

РКИ, которые могли бы лечь в основу доказательной базы для рекомендаций по лечению ВГС-

ассоциированных гломерулонефритов, не проводились. До тех пор, пока такие данные не будут получены, лечение ГН, ассоциированного с ВГС, по-видимому, должно назначаться с учетом тяжести протеинурии и почечной недостаточности.

Принимая во внимание сообщения о ремиссии гематурии, протеинурии и положительной динамике СКФ после стойкого исчезновения РНК ВГС в результате применения ПППД у пациентов с ВГС-ассоциированным ГН [261-270], противовирусную терапию на основе ПППД следует рассматривать как первую линию выбора у пациентов без нефротического синдрома и с относительно стабильной функцией почек (Таблицы S17 и S18 в Приложении). Кроме того, показано назначение антипротенирических препаратов, например, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II. Для достижения целевых значений артериального давления, рекомендованных для пациентов с ХБП, следует назначать терапию, включающую диуретики и антигипертензивные препараты.

5.2.2: Пациентам с криоглобулинемией, нефротическим синдромом или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, помимо терапии ПППД, мы рекомендуем проводить также иммуносупрессивную терапию в сочетании с плазмаферезом или без него (1С).

Иммуносупрессивную терапию назначают при развитии серьезных, угрожающих жизни осложнений смешанной криоглобулинемии, например, МПГН, тяжелой нейтропатии или распространенного поражения кожи. Циклофосфамид назначают с целью воздействия на поражение почек путем подавления стимуляции В-лимфоцитов и синтеза криоглобулинов, «пульс» ГКС проводят для подавления гломерулярного воспаления, плазмаферез применяют, чтобы удалить из кровотока криоглобулины и уменьшить таким образом отложение иммунных комплексов в почках.

У пациентов с протеинурией нефротического уровня и/или быстро прогрессирующей почечной недостаточностью и/или обострением криоглобулинемии еще до начала применения ПППД следует рассмотреть возможность назначения иммуносупрессивной терапии как в сочетании с плазмаферезом (3 л плазмы 3 раза в неделю в течение 2-3 недель), так без него. Возможные схемы включают ритуксимаб (375 мг/м² один раз в неделю в течение 4 недель) с ГКС или без них (см. ниже), или циклофосфамид (2 мг/кг/сут в течение 2-4 месяцев) в сочетании с «пульс»-терапией метилпреднизолоном по 0,5-1 г/сут в течение 3 дней. Подходы к проведению инициальной терапии – только иммуносупрессивной терапией или иммуносупрессивной терапией в сочетании с ПППД оставляются на усмотрение клиницистов.

Еще несколько лет назад в ожидании ответа (если он последует) на противовирусную терапию применялась комбинированная терапия ГКС и иммунодепрессантами (например, последовательное назначение циклофосфамида и азатиоприна). В одном ретроспективном исследовании у 105 пациентов с васкулитом на фоне эссенциальной смешанной криоглобулинемии и поражением почек оценивали клинические исходы на протяжении периода наблюдения, медиана которого составила 72 месяца после биопсии почки [330]. 85% пациентов были анти-ВГС-позитивными. Примерно 80% пациентов получали ГКС (внутри или в/в в виде «пульсов») и/или цитостатики, плазмаферез проводился 67% больным. Несмотря на такую агрессивную терапию, 10-летняя выживаемость пациентов с момента выполнения биопсии почки составила 49%, и только у 14% сохранялась длительная ремиссия заболевания почек [330]. При многофакторном анализе независимыми факторами риска смерти или потребности в диализной терапии оказались возраст >50 лет, наличие пурпуры, спленомегалия, уровень криокрита >10%, концентрация С3 в плазме крови <54 мг/дл и уровень сывороточного креатинина >1,5 мг/дл (>133 мкмоль/л) [330]. Отдельные описания случаев подтвердили положительную динамику после назначения комбинированной терапии ГКС и противовирусными препаратами (ИФН и РБВ) или трехкомпонентной схемы, включавшей плазмаферез, ГКС и ритуксимаб [333, 334].

5.2.3: Мы рекомендуем проводить иммуносупрессивную терапию пациентам с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом и морфологическими признаками активности, которые не отвечают на противовирусную терапию, в особенности пациентам с криоглобулинемическим поражением почек (1В).

5.2.3.1: В качестве иммуносупрессивной терапии первой линии мы рекомендуем использовать ритуксимаб (1С).

Имеющаяся к настоящему времени информация о применении ПППД у пациентов с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом весьма ограничена. В одном из исследований 9 пациентов с симптоматической смешанной криоглобулинемией (7 с МПГН) и ВГС ГТ1 получали трехкомпонентную противовирусную терапию – пегилированный ИФН, РБВ и боцепревир ($n=2$) или телапревир ($n=5$) или софосбувир ($n=2$) [325, 335]. Все пациенты достигли УВО, но у трех из них в сыворотке крови по-прежнему присутствовали криоглобулины, кроме того, почечный ответ также был частичным. Ремиссия МПГН наступила у трех пациентов после дополнительной терапии ГКС или ГКС в сочетании с ритуксимабом.

Совсем недавно получены обнадеживающие результаты при использовании безинтерфероно-

вых схем с применением ПППД для лечения ВГС-ассоциированного гломерулонефрита; в небольшой группе, включавшей 7 пациентов с клиническими симптомами смешанной криоглобулинемии и ГН (у 5 больных диагноз МПГН подтвержден морфологически, у 2 ГН диагностирован на основании клинической картины), проводилась терапия на основе софосбувира (6 пациентов получали софосбувир и симепревир и 1 пациент – софосбувир и РБВ) [265]. Только один больной получал постоянную иммуносупрессивную терапию одновременно с противовирусной терапией. У всех пациентов наблюдалось повышение рСКФ и снижение протеинурии, особенно если протеинурия появилась недавно. Кроме того, у всех пациентов РНК ВГС не определялась уже через 4 недели и далее на протяжении всего курса терапии. УВО был достигнут у 6 из 7 пациентов.

В другой когорте из 44 последовательно включенных пациентов с ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемией поражение почек наблюдалось в 4 случаях [263]. Лечение ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемии с применением ПППД-терапии на основе софосбувира оказалось высокоэффективным (УВО12=100%) и безопасным, и сопровождалось некоторой положительной динамикой со стороны почек [262, 263]. Эти исследования свидетельствуют, что безинтерфероновые схемы терапии могут обеспечивать хороший вирусологический и клинический ответ при таком трудно поддающемся лечению состоянии как ВГС-ассоциированная смешанная криоглобулинемия с поражением почек. Фактически, частота УВО варьирует от 83% до 100%, что сопоставимо с частотой УВО12, наблюдаемой в реальной клинической практике при использовании аналогичных режимов в группах пациентов без криоглобулинемии. Тем не менее, для подтверждения этих результатов необходимы более крупные контролируемые исследования. Применение ПППД в сочетании с ритуксимабом и другими иммунодепрессантами может оказаться полезным при тяжелых или рефрактерных к лечению проявлениях криоглобулинемического васкулита.

Иммуносупрессивная терапия обычно назначается при тяжелых проявлениях ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемии, таких как прогрессирующее поражение почек. Помимо общепринятых иммуносупрессантов, которые воздействуют на воспаление на уровне клубочков, обнадеживающие результаты получены при использовании ритуксимаба – химерных моноклональных антител мыши/человека, которые связываются с антигеном CD20 на поверхности В-лимфоцитов и селективно воздействуют на В-клетки [336-341]. Ритуксимаб влияет на синтез криоглобулинов, моноклонального IgM и отложение в почках иммунных комплексов. Важным патогенетическим механизмом смешанной криоглобулинемии (в том числе криоглобулинеми-

ческого ГН) при ВГС-инфекции является хроническая стимуляция В-лимфоцитов вирусом, индуцированное ВГС снижение порога активации В-клеток, и связанный с этим массивный синтез аутоантител.

В двух РКИ продемонстрированы преимущества монотерапии ритуксимабом по сравнению со стандартной иммуносупрессивной терапией (например, ГКС, азатиоприном, циклофосфамидом, метотрексатом и плазмаферезом) при лечении ВГС-ассоциированного криоглобулинемического васкулита у пациентов, у которых предшествующая терапия ИФН не позволила достичь ремиссии, или у пациентов, которые не соответствовали критериям назначения ИФН. Следует признать, что поражение почек наблюдалось лишь у небольшого числа включенных в исследование пациентов [339, 341]. Ритуксимаб хорошо переносился и был эффективен у 71,4–83% пациентов с ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом. Однако после применения ритуксимаба часто возникают рецидивы, связанные с восстановлением пула В-лимфоцитов в периферической крови; кроме того, повторные инфузии ритуксимаба могут вызывать развитие оппортунистических инфекций.

В недавно проведенном проспективном одноцентровом исследовании 16 пациентов с криоглобулинемической нефропатией (диффузный МПГН и смешанная криоглобулинемия) получали ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в соответствии с протоколом «4+2» (день 1, 8, 15 и 22 плюс еще по одной дозе через 1 и 2 месяца) [337]. Другие иммунодепрессанты не применялись. Безопасность и эффективность ритуксимаба оценивали в ходе длительного периода наблюдения (в среднем – 72,5 месяца). Начиная со второго месяца после введения ритуксимаба, наблюдалась положительная динамика проявлений криоглобулинемического ГН (снижение сывороточного креатинина с $2,1 \pm 1,7$ мг/дл [186 ± 150 мкмоль/л] до $1,5 \pm 1,6$ мг/дл [133 ± 141 мкмоль/л], $P < 0,05$ и суточной протеинурии с $2,3 \pm 2,1$ до $0,9 \pm 1,9$ г, $P < 0,05$) [337]. Клинически значимые побочные эффекты отсутствовали. Ритуксимаб вводился повторно с положительным эффектом 9 пациентам, у которых развились рецидивы (в среднем через 31,1 месяца). Кроме того, полная ремиссия внепочечных проявлений наблюдалась во всех случаях пурпуры и незаживающих язв, связанных с васкулитом, а также в 80% случаев периферической нейропатии.

При использовании ритуксимаба важно соблюдать осторожность, поскольку применение этого препарата, избирательно воздействующего на В-лимфоциты, ассоциировано с тяжелыми инфекционными осложнениями, в том числе реактивацией ВГС [342] или, чаще, ВГВ. Риск реактивации ВГВ-инфекции был в 2013 г. добавлен FDA к уже существующим предупреждениям в инструкцию по применению ритуксимаба [343]. Возникновение после терапии ритуксимабом серьезных ин-

фекций наблюдалось у реципиентов почечного трансплантата, а также в случаях, не связанных с трансплантацией. Однако эти осложнения наблюдались в основном у пациентов, получавших несколько иммуносупрессивных препаратов. Эпизоды инфекции часто регистрировались в определенных подгруппах пациентов (возраст > 70 лет, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и одновременное применение высоких доз ГКС) и у некоторых пациентов приводили к летальному исходу [344]. Кроме того, сообщалось о развитии холестатического заболевания печени вследствие реактивации ВГС на фоне терапии ритуксимабом после трансплантации почки [342].

Помимо общепринятых или таргетных иммунодепрессантов, необходимо оценить роль других иммуносупрессивных препаратов, таких как ММФ. Предварительные данные свидетельствуют, что ММФ может эффективно поддерживать ремиссию криоглобулинемического ГН, ассоциированного с ВГС [345, 346].

Резюмирую вышеизложенное необходимо подчеркнуть, что пациентам с ВГС-инфекцией и клиническими признаками гломерулярного поражения следует выполнять биопсию почки. Пациентам с легкими или умеренно выраженными проявлениями ВГС-ассоциированного ГН, стабильной функцией почек и/или отсутствием нефротического синдрома следует начинать с лечения ПППД. При тяжелой криоглобулинемии или тяжелом гломерулярном поражении, индуцированном ВГС (например, протеинурия нефротического уровня или быстро прогрессирующая почечная недостаточность) в дополнение к ПППД следует назначать иммуносупрессивную терапию (обычно ритуксимаб как препарат первой линии) и/или плазмаферез. Пациентам с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом, которые не ответили на противовирусную терапию или не переносили противовирусные препараты, также должна проводиться иммуносупрессивная терапия. Во всех случаях следует тщательно мониторировать следующие параметры: достижение УВО после терапии ПППД, изменение функции почек, динамика протеинурии и побочные эффекты противовирусной терапии. Пациентам с ВГС-ассоциированным гломерулонефритом следует назначать антипротеинурические препараты, такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Для достижения целевых уровней артериального давления, рекомендованных для пациентов с ХБП, при необходимости следует применять диуретики и антигипертензивные препараты.

Рекомендации по проведению исследований

- Скрытая ВГС-инфекция (РНК ВГС, выявляемая в мононуклеарах периферической крови и/или после центрифугирования сыворотки крови) может вносить вклад в патогенез гломерулонеф-

рита у РНК ВГС-негативных пациентов [347]. Необходимы крупномасштабные исследования с применением соответствующих технологий для оценки взаимосвязи между скрытой ВГС-инфекцией и гломерулярным поражением.

- Необходимо оценить эффективность и безопасность применения ПППД и/или иммунодепрессантов при лечении ВГС-ассоциированного ГН в крупных, контролируемых клинических исследованиях с более длительным периодом наблюдения.
- Можно ожидать, что противовирусная составляющая лечения ВГС-ассоциированных гломеруло-нефритов будет более успешной при использовании схем, не включающих ИФН и РБВ. Однако некоторые из этих препаратов в настоящее время не одобрены к применению у пациентов со сниженной СКФ. Таким образом, оправдано проведение дальнейших исследований различных ПППД у пациентов с поздними стадиями ХБП/тХПН, развившейся в исходе ГН, ассоциированного с разными генотипами ВГС. Как правило, пациенты с ВГС-ассоциированным гломеруло-нефритом получают больше сопутствующих препаратов, в том числе – цитостатиков. Потенциальные межлекарственные взаимодействия – другая проблема, с которой сталкиваются врачи при назначении ПППД для лечения ВГС-ассоциированного ГН.
- В свете быстрого достижения противовирусного ответа на фоне терапии с использованием ПППД требует уточнения роль иммунодепрессантов в лечении тяжелого гломерулярного поражения, ассоциированного с ВГС-инфекцией (например, нефротического синдрома и быстро прогрессирующего снижения СКФ).
- Остаются многочисленные вопросы, касающиеся применения ритуксимаба у пациентов с гломеруло-нефритом и ВГС-инфекцией, например, относительно оптимальных сроков начала терапии и дозировки ритуксимаба при повторном применении в связи с рецидивами. Требуется дальнейшего уточнения роль ритуксимаба как препарата первой линии или терапии «отчаяния».
- У пациентов старше 50 лет с заболеваниями почек, получающих высокие дозы ГКС одновременно с ритуксимабом, часто развиваются тяжелых инфекций. Будущие исследования должны определить наилучшие способы предотвращения инфекционных осложнений, связанных с режимами иммуносупрессивной терапии.

Методы разработки рекомендаций

Цель

Конечной целью этого проекта была разработка основанных на доказательствах клинических практических рекомендаций (КПР) по ведению пациентов с ХБП и ВГС-инфекцией. Руководство состоит из положений рекомендаций, текста с их обоснованием и краткого изложения систематически извлеченных доказательств по соответствующим предварительно заданным клиническим темам. Общая информация о методе разработки рекомендаций представлена ниже.

Обзор процесса

Процесс разработки КПР KDIGO 2018 по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С при ХБП включал следующие этапы:

- Формирование Рабочей группы и Группы по сбору и анализу доказательств (ГСАД)
- Обсуждение процесса, методов и результатов
- Разработку и уточнение тем
- Определение популяций, вмешательств или предикторов, а также исходов, представляющих интерес
- Выбор тем для систематического обзора доказательств
- Стандартизацию методологии оценки качества
- Разработку и реализацию стратегии поиска литературы
- Отбор тезисов и извлечение полнотекстовых статей на основании предварительно определенных критериев отбора
- Создание форм для извлечения данных
- Извлечение данных и критическую оценку литературы
- Оценку методологии и результатов отдельных исследований
- Внесение данных отдельных исследований в сводные таблицы
- Оценку качества доказательств для каждого исхода в исследованиях и оценку общего качества доказательной для каждого исхода с помощью профилей доказательств
- Определение силы рекомендаций на основании качества доказательств и других подлежащих учету факторов
- Завершение подготовки рекомендаций и их обоснования
- Предоставление проекта рекомендаций для общественного обсуждения в феврале 2017 г.
- Редактирование рекомендаций
- Публикацию окончательного варианта рекомендаций

В целом процесс проведения систематических обзоров и разработки КПР соответствует междуна-

родным стандартам, в том числе стандартам Института Медицины (Institute of Medicine) [348, 349].

Сопредседатели Рабочей группы и ГСАД провели двухдневное совещание, на котором обсудили процесс разработки рекомендаций, темы для обзора доказательств и результаты систематических обзоров. После этого, Рабочая группа, ГСАД и сотрудники службы поддержки KDIGO провели два отдельных двухдневных совещания, чтобы окончательно определить темы обзоров, проанализировать имеющиеся данные, сформулировать положения рекомендаций, оценить качество доказательств и силу рекомендаций, обсудить обоснованность рекомендаций и выработать единое мнение.

Утверждение Рабочей группы и ГСАД. Сопредседатели KDIGO утвердили сопредседателей Рабочей группы, которые затем создали Рабочую группу из экспертов в различных областях, в том числе в области заболеваний почек у взрослых, трансплантации почки, гепатологии, вирусологии, контроля над инфекциями и общественного здравоохранения. В качестве ГСАД был выбран Центр по обобщению доказательств в области здравоохранения университета Брауна (Провиденс, Род-Айленд), с которым был заключен контракт на проведение систематического обзора доказательств и обеспечение методологического сопровождения процесса разработки рекомендаций. ГСАД состояла из врачей-методистов, имеющих знания в области нефрологии и опыт разработки основанных на доказательствах клинических практических рекомендаций, а также опытных научных сотрудников.

Определение предметной области. Сопредседатели Рабочей группы и ГСАД определили общую предметную область и разделы рекомендаций (в том числе, перечень критических и важных вмешательств и исходов), а затем составили предварительный список тем и ключевых клинических вопросов. В основу списка тем для исследований и рекомендаций легли темы, выделенные в первых Рекомендациях KDIGO по ВГС [34], в разработке которых также принимала участие ГСАД (в то время базировавшаяся в Медицинском центре Тафтса, Бостон, штат Массачусетс). Рабочая группа и ГСАД доработали и уточнили каждую тему, а также связанные с ней критерии отбора, стратегии поиска литературы и формы извлечения данных (Таблица 8).

Организация процесса разработки рекомендаций. ГСАД провела систематический поиск литературы и организовала отбор тезисов и статей. Кроме того, ГСАД координировала методологические и анали-

Таблица 8 | Темы систематического обзора и критерии скрининга

Лечение гепатита С	
Популяция	ХБП С3а–5 (включая пациентов на диализе или перенесших трансплантацию) или эквивалент; инфицирование ВГС
Вмешательство	ПППД (кроме препаратов 1-го поколения: телпревира, боцепревира), пегилированный интерферон±рибавирин; иммуносупрессия, включая индукционную терапию (в сочетании с ПППД или в рамках лечения ВГС-ассоциированного ГН)
Компаратор	Активный, или контроль, или отсутствует (несравнительные исследования)
Исходы	Категориальные: общая смертность; УВО (предпочтительнее через 24 недели); гепатоцеллюлярная карцинома; потеря трансплантата; диабет, впервые возникший после трансплантации; качество жизни (QoL); нежелательные явления (в том числе преждевременное прекращение терапии); фармакокинетика/фармакодинамика Непрерывные (только для ВГС-ассоциированного ГН): функция почек, протеинурия
Дизайн исследования	РКИ, нерандомизированные сравнительные исследования, несравнительные исследования, проспективные (для всех тем) или ретроспективные (только для иммуносупрессивной терапии или ГН). Применение интерферона у диализных больных: только РКИ.
Минимальная продолжительность исследования	Исследования терапии ВГС: 12-недельный период после окончания терапии; Другие темы: минимальная продолжительность не установлена
Минимальное число (N) участников	≥10; Исследования иммуносупрессивной терапии: любое, включая описания отдельных случаев
Даты публикаций	Все: ≥2008 г. (в том числе исследования, включенные в КПП KDIGO 2008); По терапии интерфероном и диализу: Кокрановский обзор [350] и ≥2012 г.
Оценка состояния печени	
Популяция	Обследование на наличие цирроза печени: ХБП (все стадии); Биопсия печени до выполнения трансплантации: ХБП С4–С5 перед трансплантацией (или эквивалент)
Вмешательство/компаратор	Неинвазивная оценка состояния печени, в том числе эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта (на наличие варикозно расширенных вен), биопсия печени
Исход	Характеристики неинвазивного теста, изменения в тактике ведения, смертность, потеря трансплантата
Дизайн	Любой
Минимальное число (N) участников	Неинвазивная оценка: N≥10; Биопсия перед трансплантацией: N≥5
Даты публикаций	Любые
Изоляция во время процедуры гемодиализа	
Популяция	Пациенты, получающие лечение гемодиализом или отделения гемодиализа
Вмешательство	Изоляция, карантин и т.д.
Компаратор	Изоляция отсутствует, менее строгий стандарт
Исход	Передача ВГС
Дизайн	Любой
Минимальная продолжительность наблюдения	Отсутствует
Минимальное число (N) участников	N≥30 пациентов
Даты публикаций	≥2008 г. (в том числе исследования, включенные в КПП KDIGO 2008)
Сравнение ранней или поздней трансплантации	
Популяция	Инфицированные ВГС кандидаты на трансплантацию
Вмешательство	Трансплантация («сейчас»)
Компаратор	Продолжение ожидания трансплантации (пребывание в листе ожидания), или ожидание достижения ВГС-негативного статуса
Исход	Смертность пациентов, потеря трансплантата
Дизайн	Любой, многофакторный анализ
Минимальная продолжительность наблюдения	Отсутствует
Минимальное число (N) участников	N≥100
Даты публикаций	≥2008 г. (в том числе исследования, включенные в КПП KDIGO 2008)

Доноры, инфицированные ВГС	
Популяция	Инфицированные ВГС реципиенты почечного трансплантата
Вмешательство	Доноры, инфицированные ВГС
Компаратор	Доноры, не инфицированные ВГС
Исход	Смертность пациентов, потеря трансплантата
Дизайн	Лонгитудинальные сравнительные, многофакторный анализ
Минимальная продолжительность наблюдения	Отсутствует
Минимальное число (N) участников	N ≥ 100
Даты публикаций	Любые
Анализ предикторов	
Популяция	Предикторы прогрессирования ХБП: любая (включая общую популяцию), за исключением пациентов с ХБП C5D (получающих диализную терапию); ВГС как предиктор: реципиенты почечного трансплантата
Предиктор	ВГС-инфекция (нелеченная), другие предикторы прогрессирования ХБП (при наличии ВГС-инфекции)
Исход	Прогрессирование ХБП (изменение СКФ, удвоение креатинина, тХПН), протеинурия, смертность, потеря трансплантата, отсроченная функция трансплантата, патология почек (ВГС-ассоциированный ГН)
Дизайн	Лонгитудинальные, многофакторный анализ; ВГС-ассоциированный ГН: любой (за исключение исследований аутопсии)
Минимальная продолжительность наблюдения	Любая
Минимальное число (N) участников	≥ 100
Даты публикаций	Предикторы прогрессирования ХБП: любые; ВГС как предиктор: ≥ 2008 г. (в том числе исследования, включенные в КПП KDIGO 2008)

КПП KDIGO 2008 – Клинические практические рекомендации KDIGO 2018 по хроническому гепатиту С [34]; ХБП – хроническая болезнь почек; ПППД – противовирусные препараты прямого действия; тХПН – терминальная стадия почечной недостаточности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГН – гломерулонефрит; ВГС – вирус гепатита С; QoL – качество жизни (quality of life); РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

Таблица 9 | Иерархия исходов

Иерархия	Исход
Решающее значение	Смертность, потеря трансплантата, тХПН
Большое значение	УВО, досрочное прекращение лечения из-за развития нежелательных явлений, серьезные нежелательные явления, частота развития ХБП, качество жизни, сероконверсия ВГС, работоспособность
Умеренное значение	Рецидив ВГС, функция почек, протеинурия, ВГС-позитивность, гепатоцеллюлярная карцинома

ХБП – хроническая болезнь почек; тХПН – терминальная стадия почечной недостаточности; ВГС – вирус гепатита В; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

тические процессы, а также определяла стратегию и стандартизировала методологию по выполнению поиска литературы, извлечению данных и обобщению доказательств. Рабочая группа возложила на себя первостепенную обязанность по написанию и обоснованию рекомендаций, а также основную ответственность за их содержание. Сопредседатели Рабочей группы и ГСАД подготовили первый проект содержания документа в виде серии вопросов открытого типа, которые рассматривались членами Рабочей группы.

Формулирование вопросов, представляющих интерес. Вопросы, представляющие интерес, были сформулированы в соответствии с критериями PICODD («population» – популяция, «intervention» – вмешательство, «comparator» – компаратор, «outcome» – исход, «study design» – дизайн исследования и «duration of

follow-up» – продолжительность наблюдения). Подробное описание критериев PICODD представлено в Таблице 8.

Ранжирование исходов. Рабочая группа ранжировала исходы, представляющие интерес, в зависимости от их значения для принятия клинического решения (Таблица 9).

Поиск литературы и выбор публикаций. ГСАД при содействии сопредседателей Рабочей группы разработала стратегии систематического поиска литературы. Были созданы модули по заболеваниям почек, ВГС и дизайну исследований. Поиск проводился в базах данных Medline, Embase, Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials) и Кокрановской базе данных систематических

обзоров (Cochrane Database of Systematic Reviews). Для тем, освещенных в КПР KDIGO 2008 по ВГС, поиск включал публикации 2008 г. и всех последующих лет с тем, чтобы собрать полученные новые данные и доказательства. Поиск по новым темам не ограничивался по датам публикации. Подробное описание стратегий поиска литературы представлено в дополнительном Приложении А. Кроме того, ГСАД выполнила поиск уже опубликованных

релевантных систематических обзоров. Последний поиск был проведен в мае 2017 г. Результаты поиска также были дополнены целенаправленным поиском по ПППД, тезисов конференций Американского общества нефрологов (American Society of Nephrology, ASN) и AASLD за период с 2016 г. по 2017 г. и публикациями, представленными членами Рабочей группы по июль 2018 г. включительно.

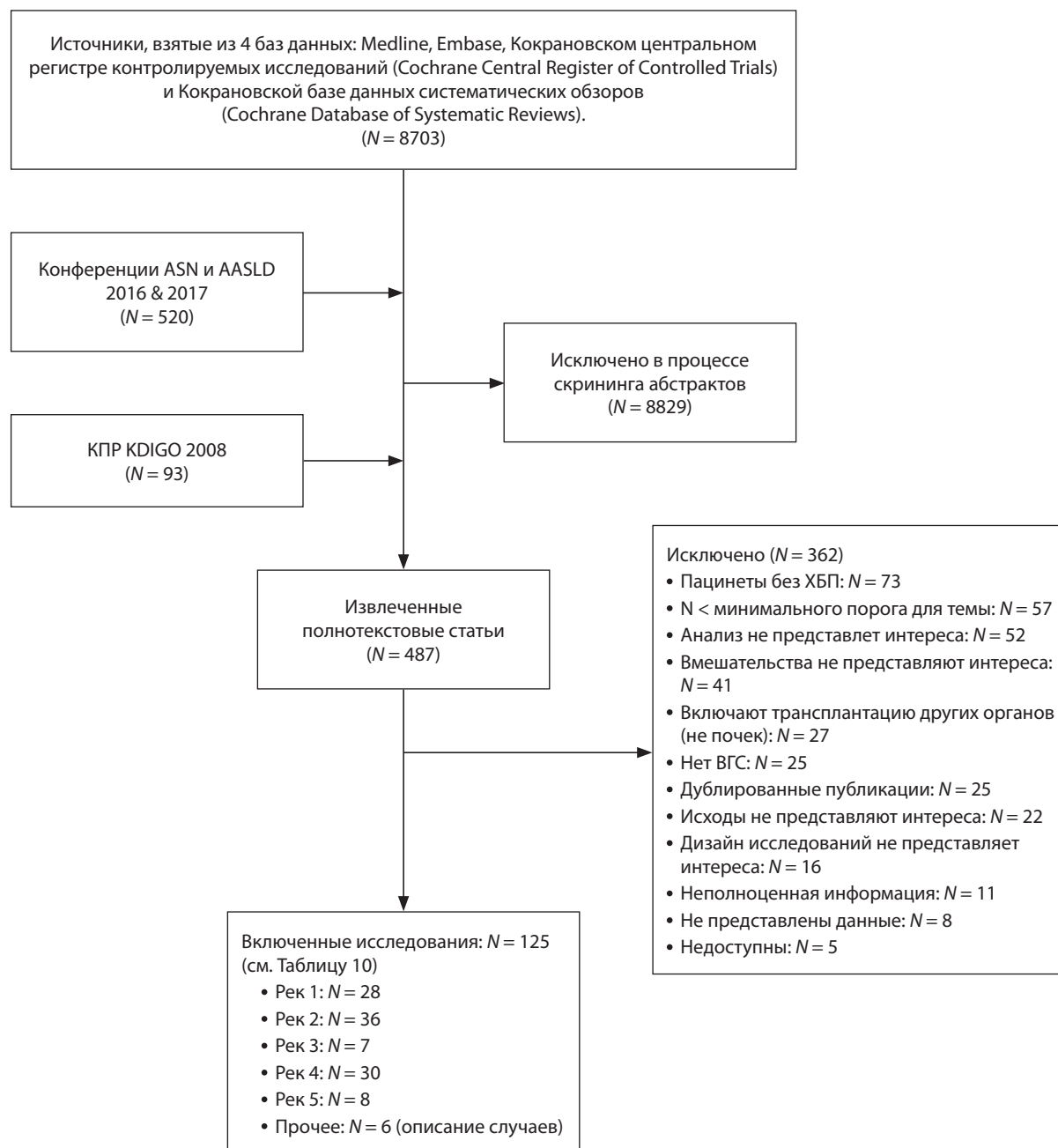


Рисунок 2 | Результаты поиска. AASLD – Американская ассоциация по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases); ASN – Американское общество нефрологии (American Society of Nephrology); ХБП – хроническая болезнь почек; Рек – рекомендация; ВГС – вирус гепатита С; КПР KDIGO ВГС – Клинические практические рекомендации Инициативы по улучшению глобальных исходов вируса гепатита С.

Таблица 10 | Рабочие документы, на основании которых разрабатывались рекомендации

Темы	Сводная таблица	Включенные исследования, n	Профиль доказательств
1. Выявление ВГС			
1.1 Идентификация пациентов с ХБП, которых следует обследовать на инфицирование ВГС	–	(не найдено)	
1.2 Выявление ВГС при ХБП	–	(не найдено)	
1.3 Сравнение неинвазивных и инвазивных методов диагностики цирроза печени у пациентов с ХБП	+	11	+
1.4 Инфицирование ВГС как предиктор прогрессирования ХБП	+	16	+
1.4 Другие предикторы прогрессирования ХБП	+	1	–
2. Лечение ВГС-инфекции			
2 Лечение ВГС-инфекции (ПППД, пациенты с ХБП, в т.ч. получающие лечение гемодиализом, которым не проводилась трансплантация почки)	+	11	+
2 Лечение ВГС-инфекции (пегинтерферон, пациенты на гемодиализе)	+	6	+
2 Лечение ВГС-инфекции (ПППД, реципиенты почечного трансплантата)	+	5	+
2 Лечение ВГС-инфекции (интерферон, реципиенты почечного трансплантата)	+	4	+
2 Дозирование ПППД	–	10 ФКИ	–
3. Передача ВГС			
3 Изоляция во время гемодиализа	+	7	+
4. Трансплантация почки			
4.1.1 Трансплантация по сравнению с пребыванием в листе ожидания	+	5	+
4.1.1 ВГС как предиктор, смертность пациентов	+	5	+
4.1.1 ВГС как предиктор, потеря трансплантата	+	7	+
4.1.2 Биопсия почки перед трансплантацией	–	1	–
4.1.3 Сроки проведения терапии по поводу ВГС-инфекции по отношению к трансплантации почки	–	(на основании Рек 2)	–
4.2 Сравнение ВГС-позитивных и ВГС-негативных доноров почки	+	8	–
4.3 Взаимодействие ПППД и иммунодепрессантов	+	4	–
4.4 Осложнения, связанные с ВГС	–	(поиск не проводился)	–
5. ВГС-ассоциированный гломерулонефрит			
5.1 Распространенность ВГС-ассоциированных заболеваний почек	+	5	–
5.2 Лечение ВГС-ассоциированного гломерулонефрита	+	13	+

ХБП – хроническая болезнь почек; ПППД – противовирусные препараты прямого действия; Рек – рекомендации; ВГС – вирус гепатита С; пег – пегилированный; ФКИ – фармакокинетические исследования.

^a Плюс 6 описаний клинических случаев, касавшихся разных аспектов.

При отборе исследований все члены ГСАД проверяли тезисы в двух экземплярах с помощью имеющейся в открытом доступе online-программы Abstrackr (<http://abstrackr.cebm.brown.edu/>). Для обеспечения значимости и согласованности оценок, все члены команды рецензентов анализировали и согласовывали результаты на серии первых партий тезисов (по 100 тезисов в партии). В общей сложности скрининг включал 8703 ссылки из баз данных в дополнение к 520 тезисам конференций и 93 статьям, включенным в КИР KDIGO 2008 по ВГС (Рисунок 2). Статьи в журналах, содержащие оригинальные данные или систематические обзоры, были отобраны для анализа доказательств на основании априорных критериев соответствия доказательств. Из них 487 публикаций были отобраны для оценки соответствия критериям включения. Всего 125 исследований соответствовали критериям отбора для извлечения данных.

Извлечение данных. Извлечение данных проводилось научными сотрудниками ГСАД. Извлеченные из каждого исследования данные анализировались другим членом ГСАД для подтверждения их точности. ГСАД разработала формы для извлечения данных по дизайну, методологии, критериям отбора, характеристикам участников исследования, вмешательствам, компараторам, предикторам, исходам и результатам отдельных исследований. Методология и исходы также систематически оценивались на предмет риска систематических ошибок (см. ниже раздел по оценке риска систематических ошибок) и регистрировались во время процесса извлечения данных. Данные извлекались в online-репозиторий SRDR (Systematic Review Data Repository); для просмотра данных перейдите по ссылке: <http://srdr.ahrq.gov/>.

Сводные таблицы. Для каждой анализируемой темы были разработаны сводные таблицы. В свод-

ных таблицах обобщены исходы, представляющие интерес, соответствующие характеристики популяции, описание вмешательства и компаратора (или предиктора), результаты и оценка качества каждого исхода. Для категориальных и непрерывных показателей исходов созданы отдельные таблицы.

Члены Рабочей группы проанализировали и подтвердили все обобщенные в таблицах данные и оценки качества. Сводные таблицы представлены в виде дополнительного материала на сайте www.kisupplements.org.

Профили доказательств. Для оценки качества и регистрации оценок качества и описаний воздействий (или ассоциации) для каждого исхода исследования, а также оценки качества доказательств в целом и описания суммарного преимущества или вреда от применения вмешательства или компаратора для всех исходов были составлены профили доказательств. Цель разработки этих профилей – сделать процесс синтеза доказательств прозрачным. Решения в рамках профилей доказательств были основаны на данных первичных исследований, перечисленных в соответствующих сводных таблицах, и на мнении членов ГАСД и Рабочей группы. Если доказательная база для определенного сравнения, представляющего интерес, состояла из 2 исследований и менее, сводная таблица, представляющая последний этап синтеза и профиль доказательств, не формировалась. Каждый профиль доказательств исходно создавался ГАСД, а затем анализировался, редактировался и утверждался Рабочей группой. Результаты работы, подготовленные ГАСД для обобщения доказательной базы, перечислены в Таблице 10 с указанием числа включенных исследований.

Оценка качества доказательств для результатов отдельных исследований. Методологическое качество (внутренняя валидность) касается дизайна, проведения и отчета о результатах клинического исследования. Для оценки качества исследования в целом и качества всех соответствующих исходов в исследовании использовали ранее разработанную трехуровневую систему классификации оценки качества (Таблица 11). Оценка отдельных исследований проводилась одним исследователем, затем подтверждалась другим; расхождения обсуждались на совещании.

Мы устанавливали методологическое качество каждого исследования на основании предварительно разработанных критериев. Для РКИ и других сравнительных исследований ГАСД использовала Кокрановскую программу оценки риска систематических ошибок [351], которая определяет риск систематической ошибки (СО) отбора, СО, связанной с ходом исследования, СО, связанной с выявлением исхода, СО, связанной с выбыванием участников, СО сообщения информации пациентом и других потенциальных СО. Для наблюдательных исследований мы также использовали отдельные вопросы из Шкалы оценки качества исследований Ньюкасл-Оттава (Newcastle Ottawa Scale), касающиеся сопоставимости когорт, репрезентативности популяции и поправки на разную продолжительность наблюдения [352]. На основании этих характеристик формулировалась общая оценка качества исследования (хорошее, удовлетворительное или низкое) (Таблица 11).

Каждый описанный исход далее анализировался, и ему присваивалась отдельная оценка в зависимости от качества описания и методологических ограничений, специфичных для данного исхода. Тем не менее оценка качества отдельного исхода не могла превышать оценку качества исследования в целом.

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций. Для оценки качества доказательств в целом и силы рекомендаций использовался структурированный подход, основанный на системе GRADE [353-355] и упрощенный за счет применения профилей доказательств. По каждой теме обсуждением оценки качества доказательств руководила ГАСД, а дискуссией относительно силы рекомендаций – сопредседатели Рабочей группы. Термин «сила рекомендации» обозначает степень уверенности в том, что выполнение рекомендации принесет больше пользы, чем вреда. Термин «качество доказательной базы» отражает степень уверенности в том, что оценка эффекта достаточна для поддержания конкретной рекомендации [354].

Оценка качества доказательств для каждого исхода по всем исследованиям. В соответствии с системой GRADE, качество доказательной базы, относящейся к конкретному исходу, представляющему интерес, исходно классифицировалось в зависимости от ди-

Таблица 11 | Классификация качества исследований

Хорошее качество Низкий риск систематических ошибок и отсутствие сообщений о явных ошибках; представление полных данных. Должны быть проспективными. Если оценивается вмешательство, исследования должны представлять собой РКИ.

Среднее качество Средний риск систематических ошибок, но проблемы с исследованием или публикацией вероятно не приведут к серьезным систематическим ошибкам. Если оценивается вмешательство, исследования должны представлять собой РКИ.

Низкое качество Высокий риск систематических ошибок или нельзя исключить возможность значимых систематических ошибок. Неадекватные методы, неполные данные, сообщения об ошибках.

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

Таблица 12 | Применение системы GRADE для оценки качества доказательств

Шаг 1: исходная оценка качества доказательств на основании дизайна исследования	Шаг 2: снижение степени	Шаг 3: повышение степени	Окончательная оценка качества доказательств и определение
Рандомизированные исследования = высокая	<i>Качество исследований</i> – 1 уровень при серьезных ограничениях, – 2 уровня при очень серьезных ограничениях	<i>Сила ассоциации</i> +1 уровень при сильной ассоциации, ^a отсутствии достоверных вмешивающихся факторов	Высокое = маловероятно, что дальнейшие исследования приведут к изменению степени достоверности оценки эффекта
Наблюдательные исследования = низкая	<i>Последовательность</i> – 1 уровень при значительных противоречиях	+2 уровня при очень сильной ассоциации, ^b отсутствии серьезных угроз валидности	Среднее = дальнейшие исследования, вероятно, окажут значительное влияние на степень достоверности оценки эффекта и могут изменить оценку
Все остальные доказательства = очень низкая	<i>Непосредственность</i> – 1 уровень при некоторой неопределенности – 2 уровня при значительной неопределенности <i>Другое</i> – 1 уровень при пропущенных или неточных данных ^c – 1 уровень при высокой вероятности систематических ошибок сообщения информации пациентом	<i>Другое</i> +1 уровень при наличии градиента дозозависимого эффекта +1 уровень, если бы все оставшиеся вероятные вмешивающиеся факторы могли снизить наблюдаемый эффект	Низкое = дальнейшие исследования, весьма вероятно, окажут значительное влияние на степень достоверности оценки эффекта и могут изменить оценку Очень низкое = любая оценка эффекта очень условна

GRADE, Система оценки, разработки и изучения рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

^a Сильное доказательство в пользу ассоциации определяется как «значимый относительный риск >2 (<0,5)» на основании соответствующих друг другу результатов двух и более наблюдательных исследований, в которых отсутствовали возможные вмешивающиеся факторы.

^b Очень сильное доказательство в пользу ассоциации определяется как «значимый относительный риск >5 (<0,2)» на основании прямых доказательств (без каких-либо серьезных угроз достоверности).

^c Немногочисленные доказательства – только одно исследование или *N* в общей сложности <500, неточные доказательства – низкая частота наступления событий (0 или 1) в любой из групп или доверительный интервал охватывает диапазон >1.

Приведено с изменениями с разрешения Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. [353].

Таблица 13 | Окончательная оценка качества доказательств в целом

Степень	Качество доказательств	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок с ожидаемому эффекту
B	Среднее	Истинный эффект, вероятно, близок к ожидаемому эффекту, но может и существенно отличаться.
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от ожидаемого эффекта.
D	Очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного.

зайна исследования. При оценке каждого исхода потенциальное качество доказательств для каждой пары «вмешательство-исход» оценивалось как «высокое», а затем исходная оценка снижалась, если имелись серьезные ограничения методологического качества совокупности исследований, наблюдалось значительное расхождение результатов исследования, существовала неопределенность в отношении точности информации, включая ограниченную применимость результатов к популяции, представляющей интерес, а также если данные были неточными (низкая частота наступления событий [нет или одно событие] в любой из групп или ДИ охватывает диапазон >1) или немногочисленными (только одно исследование или *N* в целом <500) или если считалось, что высока вероятность систематической ошибки. Окончательное качество доказательств для пары «вмешательство-исход» может соответствовать только одной из следующих четырех категорий: высокое, среднее, низкое и очень низкое (Таблица 12).

Оценка качества доказательств в целом. Далее оценивали качество доказательств в целом на основании качества оценок всех исходов, представляющих интерес, с учетом однозначных суждений об относительной значимости каждого исхода. В результате были получены 4 окончательные категории качества доказательств в целом: A, B, C и D (Таблица 13).

Оценка суммарной пользы для здоровья всех клинически значимых исходов. Суммарную пользу для здоровья определяли на основании ожидаемого соотношения «польза/вред» для всех клинически значимых исходов (Таблица 14). Оценка суммарной пользы также включала мнение членов Рабочей группы и ГАСД.

Разработка рекомендаций. Проект рекомендуемых положений был разработан при участии сопредседателей и всех членов Рабочей группы. При формулировании положений рекомендаций учитывали пользу для здоровья, побочные эффекты и риски, ассоциированные с выполнением каждой рекомен-

Таблица 14 | Соотношение преимуществ и недостатков

- При наличии доказательств, позволяющих оценить соотношения между пользой и риском вмешательства у пациентов, выводы классифицировали следующим образом:
- Статистически значимую пользу или риск регистрировали как «польза (или риск) вмешательства».
- Статистически не значимую пользу или риск регистрировали как «возможную пользу (или риск) вмешательства».
- Противоречивые результаты исследований регистрировали как «возможную пользу (или риск) вмешательства».
- Указывать «нет различий» можно только при отсутствии в исследовании случайных ошибок.
- «Недостаточно данных» указывается только, если имеется фактор случайных ошибок.

Таблица 15 | Номенклатура KDIGO и описание оценки степени рекомендаций

Степень ^a	Вывод		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «Мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся.	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение.	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества.
Уровень 2 «Мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся.	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями.	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции.

KDIGO – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

^a Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

Таблица 16 | Определение силы рекомендации

Фактор	Комментарий
Соотношение между желательными и нежелательными эффектами	Чем больше разница между желательными и нежелательными эффектами, тем с большей вероятностью можно поручиться за силу рекомендации. Чем меньше эта разница, тем более вероятно принятие слабой рекомендации.
Качество доказательств	Чем выше качество доказательств, тем с большей вероятностью можно поручиться за силу рекомендации.
Достоинства и предпочтения	Чем больше различаются достоинства и предпочтения или чем более неопределенными они являются, тем выше вероятность принятия слабой рекомендации. Достоинства и предпочтения получены из данных литературы (где возможно) или оценивались на основании мнения членов Рабочей группы (при отсутствии убедительных доказательств).
Стоимость (распределение ресурсов)	Чем выше стоимость вмешательства (т.е., чем больше требуется затрат), тем меньше вероятность того, что рекомендация будет сильной.

дации, а также (при наличии) информацию о предпочтениях пациентов. Положения многократно дорабатывались во время личных встреч и переписки по электронной почте. Для достижения максимальной согласованности рекомендаций анализировали соответствующие рекомендации, включенные в руководства AASLD и EASL по лечению ВГС. Окончательный вариант был направлен на внешнюю общественную экспертизу. На основании полученных откликов сопредседатели и члены Рабочей группы внесли дополнительные правки. Все члены Рабочей группы представили отзывы на исходные и окончательные варианты положений рекоменда-

ций и текст руководства и одобрили окончательный вариант Рекомендаций.

Оценка силы рекомендаций. Сила рекомендаций оценивается как уровень 1 или уровень 2. В Таблице 15 представлена номенклатура KDIGO по оценке силы рекомендаций и применимость каждого уровня для пациентов, клиницистов и политиков. Рекомендации могут быть сформулированы в пользу каких-либо действий и против них. Для каждой рекомендации указана четкая связь между качеством доступных доказательств и силой этой рекомендации. Тем не менее, в Таблице 16 показано,

Таблица 17 | Проверочный лист Конференции по стандартизации рекомендаций Conference on Guideline Standardization (COGS) для отчетности по клиническим практическим рекомендациям

Раздел	Описание	Обсуждается в КПП KDIGO 2018 по ВГС при ХБП
1. Обзор материала	Предоставьте структурированное резюме, которое включает дату выхода рекомендаций, статус (первоначальный вариант, пересмотр, обновление), а также печатные и электронные источники	См. разделы <i>Резюме</i> и <i>Методы разработки рекомендаций</i> .
2. Объект	Опишите основное заболевание/состояние и вмешательство/услугу/технологии, которые рассматриваются в Рекомендациях. Укажите любые альтернативные профилактические, диагностические или терапевтические вмешательства, которые обсуждались в процессе разработки Рекомендаций.	Тактика в отношении ВГС: лечение, мониторинг и профилактика у взрослых пациентов с ХБП, в том числе получающих лечение диализом и перенесших трансплантацию почки.
3. Цель	Опишите цель, которую предполагается достичь при выполнении рекомендаций, в том числе обоснование разработки рекомендаций по этой теме.	Эти КПП предназначены для оказания помощи практическому врачу при оказании помощи инфицированным ВГС пациентам с ХБП, профилактике передачи, лечении инфекции, и предотвращении развития неблагоприятных исходов (таких как смерть, потеря трансплантата и прогрессирование почечной недостаточности), наряду с оптимизацией качества жизни пациентов.
4. Пользователи/Условия	Опишите предполагаемых пользователей данных Рекомендаций (т.е. типы поставщиков медицинских услуг, пациентов) и условия, в которых данные Рекомендации должны применяться	Целевая аудитория представляет собой практикующих нефрологов и других поставщиков медицинских услуг для взрослых пациентов с ХБП и ВГС-инфекцией.
5. Целевая популяция	Опишите популяцию пациентов, к которым могут быть применены данные рекомендации и перечислите все критерии исключения.	Взрослые пациенты с ХБП и ВГС-инфекцией; пациенты с ХБП, получающие лечение диализом.
6. Разработчик	Укажите организацию(-ии), отсутствующую(-ые) за разработку Рекомендаций, а также имена/полномочия/и потенциальные конфликты интересов лиц, участвующих в разработке Рекомендаций.	Организация: KDIGO. Имена/полномочия/и потенциальные конфликты интересов лиц, участвующих в разработке Рекомендаций, представлены в разделе <i>Биографии и конфликт интересов</i>
7. Источник финансирования/спонсор	Укажите источник финансирования/спонсора и его роль в разработке и/или представлении рекомендаций. Раскройте информацию о потенциальном конфликте интересов.	Данные Рекомендации были созданы при поддержке KDIGO. Раскрытие информации о финансировании сленов Рабочей группы представлено в разделе Рекомендаций <i>Биографии и конфликт интересов</i> .
8. Сбор доказательств	Опишите методы, использованные для поиска научной литературы, в том числе укажите диапазоны дат и базы данных, по которым проводился поиск, а также критерии, применявшиеся при обработке полученных данных.	Публикации были разделены на следующие категории: 1) систематический обзор; 2) систематический обзор с описательным резюме и 3) описательное резюме. Поиск систематических обзоров проводился в базах данных PubMed, Embase, Кокрановском центральном регистре клинических исследований и Кокрановской базе данных систематических обзоров. Критерии для этой и других категорий изложены в разделе <i>Методы разработки рекомендаций</i> . Поиск был обновлен по состоянию на май 2017 г. и дополнен статьями, обнаруженными членами Рабочей группы к июлю 2018 г. Кроме того, мы проводили поиск уже опубликованных руководств и систематических обзоров по соответствующим темам.
9. Критерии оценки рекомендаций	Опишите критерии, применявшиеся для оценки качества доказательств в поддержку рекомендаций и систему описания силы рекомендаций. Сила рекомендации выражает важность соблюдения рекомендации и основана как на качестве доказательств, так и на величине ожидаемых преимуществ и рисков.	Качество отдельных исследований оценивалось по трехуровневой системе (см. Таблицу 11). Качество доказательств и силу рекомендации оценивали с помощью системы GRADE (Таблицы 12, 13 и 15). Рабочая группа могла формулировать общие рекомендации в форме положений «Нет степени».

10. Метод синтеза доказательств	Опишите, каким образом использовали доказательства при разработке рекомендаций, например, в виде таблиц данных, мета-анализа, анализа принятия решений.	Для тем систематических обзоров были созданы сводные таблицы и профили доказательств. Для рекомендаций по вмешательствам мы применяли шаги, описанные в системе GRADE.
11. Предварительный анализ	Опишите, как разработчик анализировал и/или проверял рекомендации перед публикацией.	Рекомендации были представлены на общественное обсуждение в феврале 2017 г. Полученные комментарии были обобщены и переданы Рабочей группе, которая учла их при редактировании текста Рекомендаций.
12. План обновления	Укажите, существует ли план по пересмотру рекомендаций и, если да, то дату окончания действия данного варианта Рекомендаций.	Потребность в обновлении будет периодически оцениваться начиная с даты публикации или ранее, если в ходе разработки появятся новые значимые данные. Такие данные могут, например, привести к изменению формулировки рекомендаций или информации о соотношении пользы и риска определенного терапевтического вмешательства.
13. Определения	Дайте определение незнакомых терминов или терминов, которые имеют большое значение для правильного применения рекомендации, но могут быть неверно истолкованы.	См. раздел <i>Аббревиатуры и сокращения</i> .
14. Рекомендации и обоснование	Четко сформулируйте рекомендуемое действие и конкретные обстоятельства, при которых оно должно выполняться. Обоснуйте каждую рекомендацию путем описания связи между рекомендацией и доказательствами в ее поддержку. Укажите качество доказательств и силу рекомендации в соответствии с критериями, описанными в разделе 9 данной таблицы.	Каждый раздел Рекомендаций содержит рекомендации по лечению ВГС у пациентов с ХБП. Каждая рекомендация поддерживается обоснованием, в том числе таблицами доказательств (при их наличии). После каждой рекомендации в скобках указаны сила рекомендации и качество доказательств.
15. Потенциальная польза и риск	Опишите ожидаемые преимущества и потенциальные риски, ассоциированные с внедрением Рекомендаций.	Преимущества и недостатки для каждого сравниваемого вмешательства приведены в сводных таблицах и обобщены в профилях доказательств. При формулировании рекомендации учитывали расчетное соотношение между потенциальной пользой и риском.
16. Предпочтения пациентов	Опишите роль предпочтений пациента в случаях, когда в тексте рекомендации присутствует значительная составляющая, связанная с персональным выбором или иерархией ценностей.	Рекомендации уровня 2 (или «на усмотрение») указывают на большую необходимость предоставления помощи каждому отдельному пациенту в принятии решения относительно лечения с учетом с иерархии ценностей и предпочтений пациента.
17. Алгоритм	Предоставьте (при необходимости) графическое изображение описанных в Рекомендациях этапов и решений, принимаемых при оказании помощи.	В соответствующих случаях были разработаны алгоритмы (см. Главу 2 и 4).
18. Рекомендации по внедрению	Охарактеризуйте предполагаемые препятствия к внедрению рекомендаций. Предоставьте ссылку для поставщиков медицинских услуг и пациентов на любые дополнительные документы, которые могут помочь в реализации рекомендаций. Предложите критерии анализа для оценки изменений в оказании помощи после внедрения рекомендаций.	Данные рекомендации носят глобальный характер. Локальные версии Рекомендаций могут способствовать их внедрению и оказанию надлежащей помощи. Критерии анализа не были предложены, поскольку внедрение с установлением приоритетов и разработка критериев анализа должна осуществляться на местном уровне. Большинство рекомендаций предоставлены на усмотрение пользователей, и требуют всестороннего обсуждения заинтересованными сторонами, прежде чем их можно будет принять в качестве критериев анализа. Решение о конвертировании какой-либо рекомендации в критерий анализа будет различаться в разных странах. Для устранения пробелов в имеющемся в настоящее время доказательной базе также были сформулированы рекомендации по проведению исследований.

GRADE – система оценки, разработки и изучения рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation); KDIGO – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes ВГС – вирус гепатита С.); КПП – Клинические практические рекомендации; ХБП – хроническая болезнь почек.

что сила рекомендации определяется не только качеством доказательств, но и другими, часто комплексными факторами, касающимися величины суммарного преимущества с медицинской точки зрения (сравнение потенциальных рисков и преимуществ), ценностей, предпочтений, а также стоимости. Анализ официальных решений, в том числе анализ затрат, не проводился.

Положения, относящиеся к категории «Нет степени». Эта категория предназначена для того, чтобы Рабочая группа могла формулировать общие рекомендации. Обычно положение, относящееся к категории «Нет степени», соответствует следующим критериям: содержит рекомендации, основанные на здравом смысле; ссылается на очевидные факты; недостаточно специфично, чтобы использовать доказательную базу и, следовательно, не основано на систематическом обзоре доказательств. Как таковые, положения категории «Нет степени» могут рассцениваться как относительно сильные рекомендации; их не следует рассматривать как слабые рекомендации, основанные на ограниченных или слабых доказательствах. Типичными примерами являются рекомендации по частоте обследования, направлению к специалистам и рутинной медицинской помощи. Мы стремились свести к минимуму использование рекомендаций категории «Нет степени».

Система классификации, включающая два уровня для оценки силы рекомендаций и четыре уровня оценки качества доказательств, а также категорию «Нет степени» для общих рекомендаций, была принята Советом KDIGO в декабре 2008 г. Рабочая группа возложила на себя обязанность по написанию положений рекомендаций и их обоснованию и сохранила за собой окончательную ответственность за содержание положений рекомендаций и соответствующей описательной части. ГСАД проанализировала проект рекомендаций и оценки на соответствие выводам анализа/обзора доказательств.

Формат Рекомендаций. Каждая глава содержит одну или несколько рекомендаций. Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как уровень 1 или 2, а качество поддерживающих доказательств как A, B, C или D. После положений Рекомендаций следует текст обоснования, в котором кратко

излагаются основные аргументы доказательной базы и суждения в их поддержку. В соответствующих разделах также излагаются соображения, касающиеся международного аспекта применения рекомендации, и предлагаются критерии аудита (там, где это применимо). В конце каждой главы приводятся ключевые положения и рекомендации по проведению дальнейших исследований с целью получения ответов на нерешенные вопросы.

Ограничения используемого подхода. Несмотря на то, что планировалось осуществить всесторонний поиск, он не был исчерпывающим. Поиск проводился по базам данных Medline, Embase и Cochrane, но не включал другие специализированные или региональные базы данных. Отсутствовал поиск публикаций вручную, не проводился систематический поиск обзорных статей и глав учебных руководств. Были включены тезисы последних конференций ASN и AASLD, однако тезисы более ранних или других конференций специально не отбирались. В обязанности членов Рабочей группы входило предоставление тезисов с последних конференций EASL. Тем не менее, все значимые исследования, известные экспертам в этой области, которые были пропущены при электронном поиске литературы, были добавлены к извлеченным статьям и проанализированы Рабочей группой.

Обзор процесса разработки рекомендаций. Для оценки качества методологического процесса при выполнении систематического обзора и разработке рекомендаций был создан проверочный лист Конференции по стандартизации рекомендаций (Conference on Guideline Standardization, COGS). [356]. В Таблице 17 представлены критерии, которые соответствуют контрольному перечню COGS, и то, как каждый из них рассматривался в данном руководстве. Аналогично, в Приложении В представлен уровень соответствия этих рекомендаций стандартам Института Медицины по систематическим обзорам и рекомендациям [348, 349].

Биографические сведения о членах рабочей группы, раскрытие конфликта интересов и благодарности на русский язык не переведены. При желании их можно найти оригинальной публикации на английском языке [Kidney International (2018) 8, 91-165]

Список литературы

1. Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet*. 2017;389:403-476.
2. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Access to HCV treatments: hurdles not barriers. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:1.
3. Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir treatment in liver or kidney transplant patients with hepatitis C virus infection [e-pub ahead of print]. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.30046>. Accessed July 25, 2018.
4. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. July 2018. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-cguidelines-2018/en/>. Accessed July 27, 2018.
5. Bergman S, Accortt N, Turner A, et al. Hepatitis C infection is acquired pre- ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:684-689.
6. Iwasa Y, Otsubo S, Sugi O, et al. Patterns in the prevalence of hepatitis C virus infection at the start of hemodialysis in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2008;12:53-57.
7. Fabrizi F, Verdesca S, Messa P, et al. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis. *Dig Dis Sci*. 2015;60:3801-3813.
8. Crook ED, Penumalee S, Gavini B, et al. Hepatitis C is a predictor of poorer renal survival in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28:2187-2191.
9. Nouredine LA, Usman SA, Yu Z, et al. Hepatitis C increases the risk of progression of chronic kidney disease in patients with glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 2010;32:311-316.
10. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, et al. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and metaanalysis. *AIDS*. 2008;22:1799-1807.
11. Easterbrook PJ. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection – 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. *J Hepatol*. 2016;65:S46-S66.
12. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, et al. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S43-S48.
13. Cresswell FV, Fisher M, Hughes DJ, et al. Hepatitis C core antigen testing: a reliable, quick, and potentially cost-effective alternative to hepatitis C polymerase chain reaction in diagnosing acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2015;60:263-266.
14. Hu KQ, Cui W. A highly specific and sensitive hepatitis C virus antigen enzyme immunoassay for One-step diagnosis of viremic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2016;64:415-424.
15. Miedouge M, Saune K, Kamar N, et al. Analytical evaluation of HCV core antigen and interest for HCV screening in haemodialysis patients. *J Clin Virol*. 2010;48:18-21.
16. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*. 2004;65:2335-2342.
17. Saune K, Kamar N, Miedouge M, et al. Decreased prevalence and incidence of HCV markers in haemodialysis units: a multicentric French survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2309-2316.
18. Hmaied F, Ben Mamou M, Saune-Sandres K, et al. Hepatitis C virus infection among dialysis patients in Tunisia: incidence and molecular evidence for nosocomial transmission. *J Med Virol*. 2006;78:185-191.
19. Izopet J, Sandres-Saune K, Kamar N, et al. Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study. *J Med Virol*. 2005;77:70-76.
20. Mbaeyi C, Thompson ND. Hepatitis C virus screening and management of seroconversions in hemodialysis facilities. *Semin Dial*. 2013;26:439-446.
21. Nguyen DB, Gutowski J, Ghiselli M, et al. A large outbreak of hepatitis C virus infections in a hemodialysis clinic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:125-133.
22. Savey A, Simon F, Izopet J, et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:752-760.
23. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50:1-43.
24. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013;159:349-357.
25. Barril G, Bartolome J, Sanz P, et al. Effect of hemodialysis schedules and membranes on hepatocyte growth factor and hepatitis C virus RNA levels. *J Med Virol*. 2010;82:763-767.
26. Midgard H, Weir A, Palmateer N, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016;65:S33-S45.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C, Acute 2016: Case Definition. Available at: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/hepatitis-c-acute/case-definition/2016/>. Accessed July 27, 2018.
28. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network. CDC urging dialysis providers and facilities to assess and improve infection control practices to stop hepatitis C transmission in patients undergoing hemodialysis. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/han00386.asp>. Accessed July 27, 2018.
29. Allander T, Medin C, Jacobson SH, et al. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol*. 1994;43:415-419.
30. Hmaied F, Ben Mamou M, Dubois M, et al. Determining the source of nosocomial transmission in hemodialysis units in Tunisia by sequencing NS5B and E2 sequences of HCV. *J Med Virol*. 2007;79:1089-1094.
31. Izopet J, Pasquier C, Sandres K, et al. Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Med Virol*. 1999;58:139-144.
32. Kokubo S, Horii T, Yonekawa O, et al. A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat*. 2002;9:450-454.
33. Saab S, Martin P, Brezina M, et al. Serum alanine aminotransferase in hepatitis C screening of patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:308-315.

34. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;S1–S99.
35. Liu CH, Liang CC, Huang KW, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in hemodialysis chronic hepatitis C patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1057-1065.
36. Jadoul M, Horsmans Y. Impact of liver fibrosis staging in hepatitis C virus (HCV) patients with kidney failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1108-1110.
37. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1–S155.
38. Serpaggi J, Carnot F, Nalpas B, et al. Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Hum Pathol.* 2006;37:1519-1526.
39. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-185.
40. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017;65:310-335.
41. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63:743-752.
42. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69:461-511.
43. Zampino R, Marrone A, Restivo L, et al. Chronic HCV infection and inflammation: clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol.* 2013;5:528-540.
44. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3:3-14.
45. Goodkin D, Bieber B, Jadoul M, et al. Mortality, hospitalization, and quality of life among patients with hepatitis C infection on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:287-297.
46. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59:e96–e138.
47. Asrani SK, Buchanan P, Pinsky B, et al. Lack of association between hepatitis C infection and chronic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:79-84.
48. Butt AA, Wang X, Fried LF. HCV infection and the incidence of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:396-402.
49. Chen YC, Lin HY, Li CY, et al. A nationwide cohort study suggests that hepatitis C virus infection is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;85:1200-1207.
50. Hofmann JN, Torner A, Chow WH, et al. Risk of kidney cancer and chronic kidney disease in relation to hepatitis C virus infection: a nationwide register-based cohort study in Sweden. *Eur J Cancer Prev.* 2011;20:326-330.
51. Lee JJ, Lin MY, Chang JS, et al. Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PLoS One.* 2014;9:e100790.
52. Moe SM, Pampalone AJ, Ofner S, et al. Association of hepatitis C virus infection with prevalence and development of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:885-892.
53. Molnar MZ, Alhourani HM, Wall BM, et al. Association of hepatitis C viral infection with incidence and progression of chronic kidney disease in a large cohort of US veterans. *Hepatology.* 2015;61:1495-1502.
54. Su FH, Su CT, Chang SN, et al. Association of hepatitis C virus infection with risk of ESRD: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:553-560.
55. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:1271-1276.
56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
57. Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J, et al. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:715-721.
58. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M, et al. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis.* 2013;208:1240-1249.
59. Park H, Chen C, Wang W, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) increases the risk of chronic kidney disease (CKD) while effective HCV treatment decreases the incidence of CKD [e-pub ahead of print]. *Hepatology.* <https://doi.org/10.1002/hep.29505>.
60. Soma J, Saito T, Taguma Y, et al. High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:690-699.
61. Ble M, Aguilera V, Rubin A, et al. Improved renal function in liver transplant recipients treated for hepatitis C virus with a sustained virological response and mild chronic kidney disease. *Liver Transpl.* 2014;20:25-34.
62. Norton BL, Park L, McGrath LJ, et al. Health care utilization in HIV-infected patients: assessing the burden of hepatitis C virus coinfection. *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26:541-545.
63. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Hepatitis C virus increases the risk of kidney disease among HIV-positive patients: Systematic review and metaanalysis. *J Med Virol.* 2016;88:487-497.
64. Satapathy SK, Lingisetty CS, Williams S. Higher prevalence of chronic kidney disease and shorter renal survival in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2012;6:369-378.
65. Liangpunsakul S, Chalasani N. Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III. *Kidney Int.* 2005;67:285-290.
66. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al. Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1168-1174.
67. Petta S, Adinolfi LE, Fracanzani AL, et al. Hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral agents improves carotid atherosclerosis in patients with severe liver fibrosis. *J Hepatol.* 2018;69:18-24.
68. Rogal SS, Yan P, Rimland D, et al. Incidence and Progression of Chronic Kidney Disease After Hepatitis C

- Seroconversion: Results from ERCHIVES. *Dig Dis Sci*. 2016;61:930-936.
69. Tsui J, Vittinghoff E, Anastos K, et al. Hepatitis C seropositivity and kidney function decline among women with HIV: data from the Women's Interagency HIV Study. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:43-50.
70. Hsu CS, Kao JH, Chao YC, et al. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:415-423.
71. van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. *J Hepatol*. 2016;65:S95-S108.
72. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012;55:728-736.
73. Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. *Hepatol Res*. 2011;41:946-954.
74. Chen YC, Hwang SJ, Li CY, et al. A Taiwanese nationwide cohort study shows interferon-based therapy for chronic hepatitis C reduces the risk of chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1334.
75. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2015;64:495-503.
76. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*. 2014;59:1293-1302.
77. Leone S, Prosperi M, Costarelli S, et al. Incidence and predictors of cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes in HIV/HCVcoinfecting patients who achieved sustained virological response. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:1511-1520.
78. Feng B, Eknayan G, Guo ZS, et al. Effect of interferon-alpha-based antiviral therapy on hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:640-646.
79. Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:715-727.
80. Tung J, Carlisle E, Smieja M, et al. A randomized clinical trial of immunization with combined hepatitis A and B versus hepatitis B alone for hepatitis B seroprotection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:713-719.
81. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Novel perspectives on the hepatitis B virus vaccine in the chronic kidney disease population. *Int J Artif Organs*. 2015;38:625-631.
82. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-29.
83. Simmons B, Saleem J, Hill A, et al. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;62:683-694.
84. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Chronic hepatitis C virus infection: developing direct-acting antiviral drugs for treatment. Guidance for industry. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>. Accessed March 23, 2018.
85. Simmons B, Saleem J, Heath K, et al. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and metaanalysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin Infect Dis*. 2015;61:730-740.
86. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166:637-648.
87. AASLD-IDS. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed June 12, 2018.
88. Gamal N, Andreone P. Grazoprevir/elbasvir fixed-dose combination for hepatitis C. *Drugs Today (Barc)*. 2016;52:377-385.
89. Reddy KR, Roth D, Bruchfeld A, et al. Elbasvir/grazoprevir does not worsen renal function in patients with hepatitis C virus infection and pre-existing renal disease. *Hepatol Res*. 2017;47:1340-1345.
90. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the CSURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386:1537-1545.
91. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:585-594.
92. Alric L, Ollivier-Hourmand I, Berard E, et al. Grazoprevir plus elbasvir in HCV genotype-1 or -4 infected patients with stage 4/5 severe chronic kidney disease is safe and effective. *Kidney Int*. 2018;94:206-213.
93. Munoz-Gomez R, Rincon D, Ahumada A, et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotype 1 and 4 hepatitis C virus infection (HCV) in patients with severe renal impairment: a multicenter experience. *J Viral Hepat*. 2017;24:464-471.
94. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016;150:1590-1598.
95. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol*. 2016;64:486-504.
96. Jacobson IM, Asante-Appiah E, Wong P, et al. Prevalence and impact of baseline NS5A resistance associated variants (RAVs) on the efficacy of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) against GT1a infection [Abstract LB-22]. In: 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), November 13-17, 2015. San Francisco, CA; 2015.
97. Gane EJ, Solà R, Cohen E, et al. RUBY-II: Efficacy and Safety of a Ribavirinfree Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir Regimen in Patients with Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease and HCV Genotypes 1a or 4 Infection. *Hepatology*. 2016;64(Suppl 1):470A.

98. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377:1448-1455.
99. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:677-690. 1
100. Gane EJ, Robson RA, Bonacini, et al. Safety, anti-viral efficacy and pharmacokinetics (PK) of sofosbuvir (SOF) in patients with severe renal impairment. [Abstract 966]. *Hepatology*. 2014;60:667A.
101. Czul F, Schiff E, Peyton C, et al. First ribavirin-free sofosbuvir and simeprevir treatment of Hepatitis C genotype 1 patients with severe renal impairment (GFR <30 ml/min or dialysis). [Abstract P0878]. *J Hepatol*. 2015;62:S670-S671.
102. Nazario HE, Ndungu M, Modi A. Safety and efficacy of sofosbuvir + simeprevir without ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected patients with end-stage renal disease or GFR <30 ml/min. [Abstract P0802]. *J Hepatol*. 2015;62:S635.
103. Perumpail RB, Wong RJ, Pham EA, et al. A new standard of care? standard dose sofosbuvir in an HCV-infected liver transplant recipient undergoing hemodialysis. *Dig Dis Sci*. 2016;61:39-41.
104. Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, et al. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:275-278.
105. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2016;65:40-47.
106. Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol*. 2015;63:763-765.
107. Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int*. 2016;36:807-816.
108. Dumortier J, Bailly F, Pageaux GP, et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy in hepatitis C virus patients with severe renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:2065-2071.
109. Li T, Qu Y, Guo Y, et al. Efficacy and safety of direct-acting antivirals-based antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta-analysis. *Liver Int*. 2017;37:974-981.
110. Gonzalez-Parra E, Soledad PS, et al. Renal function evolution in patients infected with HCV and basal estimated glomerular filtration rate (GFRE) between 30-60 ml/min/1.73 m² treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir (3D) vs regimens based on sofosbuvir (SOF). EASL Special Conference, September 23-24, 2016. Available at: <http://www.easloffice.eu/office/paris2016/mobile/index.html#p14172>. Accessed February 25, 2018.
111. Rosenblatt R, Mehta A, Wagner M, Kumar S. Baseline creatinine clearance is a predictor of worsening renal function while on HCV treatment with sofosbuvir-ledipasvir. *J Hepatol*. 2016;64 Suppl:S819.
112. Mallet V, Parlati L, Dorval O, et al. Estimated glomerular filtration rate variations and direct acting antivirals treatment for chronic hepatitis C: a retrospective longitudinal study. *J Hepatol*. 2018;68:S22.
113. Sise ME, Backman E, Ortiz GA, et al. Effect of sofosbuvir-based hepatitis C virus therapy on kidney function in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1615-1623.
114. Stark JE, Cole J. Successful treatment of chronic hepatitis C virus infection in a patient receiving daily peritoneal dialysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74:1541-1544.
115. Lin MV, Sise ME, Pavlakis M, et al. Safety and efficacy of novel antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. [Abstract LP42]. *Journal of Hepatol*. 2015;62:S284-S285.
116. Colombo M, Aghemo A, Liu H, et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;166:109-117.
117. Fernandez I, Munoz-Gomez R, Pascasio JM, et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2017;66:718-723.
118. Kamar N, Marion O, Rostaing L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16:1474-1479.
119. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A, et al. Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant*. 2016;16:1588-1595.
120. Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients [e-pub ahead of print]. *J Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.039>. Accessed July 28, 2018.
121. Morelle J, Goffin E, Wallemacq P, et al. Extended release tacrolimus and antiretroviral therapy in a renal transplant recipient: so extended! *Transpl Int*. 2010;23:1065-1067.
122. Kucirka LM, Singer AL, Ros RL, et al. Underutilization of hepatitis C-positive kidneys for hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1238-1246.
123. Goldberg DS, Abt PL, Blumberg EA, et al. Trial of transplantation of HCV-infected kidneys into uninfected recipients. *N Engl J Med*. 2017;376:2394-2395.
124. Durand CM, Bowring MG, Brown DM, et al. Direct-acting antiviral prophylaxis in kidney transplantation from hepatitis C virus-infected donors to noninfected recipients: an open-label nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. 2018;168:533-540.
125. Chen G, Wang C, Chen J, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:13-26.
126. Mucke MM, Backus LI, Mucke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:172-180.
127. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C virus: a review of cases reported to the U.S. Food and Drug administration adverse event reporting system. *Ann Intern Med*. 2017;166:792-798.

128. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Hepatitis C virus infection and kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:549-557.
129. Schneeberger PM, Keur I, van Loon AM, et al. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. *J Infect Dis*. 2000;182:1291-1299.
130. Vladutiu DS, Cosa A, Neamtu A, et al. Infections with hepatitis B and C viruses in patients on maintenance dialysis in Romania and in former communist countries: yellow spots on a blank map? *J Viral Hepat*. 2000;7:313-319.
131. Sun J, Yu R, Zhu B, et al. Hepatitis C infection and related factors in hemodialysis patients in China: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2009;31:610-620.
132. Voiculescu M, Iliescu L, Ionescu C, et al. A cross-sectional epidemiological study of HBV, HCV, HDV and HEV prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern regions of Romania. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010;19:43-48.
133. Selm SB. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in a single center in Yemen. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:1165-1168.
134. Ali I, Siddique L, Rehman LU, et al. Prevalence of HCV among the high risk groups in Khyber Pakhtunkhwa. *Virol J*. 2011;8:296.
135. Su Y, Norris JL, Zang C, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int*. 2013;17:532-541.
136. Marwaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J Gastroenterol*. 2014;20:2948-2954.
137. Thompson ND, Novak RT, White-Comstock MB, et al. Patient-to-patient hepatitis C virus transmissions associated with infection control breaches in a hemodialysis unit. *J Nephrol Therapeutics*. 2012;S10:002.
138. Aho-Glele LS, Giraudon H, Astruc K, et al. Investigation of a case of genotype 5a hepatitis C virus transmission in a french hemodialysis unit using epidemiologic data and deep sequencing. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:134-139.
139. Thompson ND, Novak RT, Datta D, et al. Hepatitis C virus transmission in hemodialysis units: importance of infection control practices and aseptic technique. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:900-903.
140. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs*. 2015;38:471-480.
141. Jadoul M, Poignet JL, Geddes C, et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:904-909.
142. Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare-associated hepatitis B and C outbreaks reported to the Centers for Disease Control and Prevention, 2008-2015. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/healthcarehepoutbreaktable.htm>. Accessed July 27, 2018.
143. The Centers for Disease Control and Prevention. CDC urging dialysis providers and facilities to assess and improve infection control practices to stop hepatitis C virus transmission in patients undergoing hemodialysis. *Am J Transplant*. 2016;16:1633-1634.
144. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, et al. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med*. 2009;150:33-39.
145. de Lamballerie X, Olmer M, Bouchouareb D, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *J Med Virol*. 1996;49:296-302.
146. McLaughlin KJ, Cameron SO, Good T, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis centre. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:304-309.
147. Bieber B, Goodkin DA, Nwankwo C, et al. Hepatitis C prevalence and clinical outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Neph Dial Transpl*. 2015;30 Suppl 3:iii314.
148. de Jesus Rodrigues de Freitas M, Fecury AA, de Almeida MK, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and genotypes in patient with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *J Med Virol*. 2013;85:1741-1745.
149. Santana RR, Martínez Z, Martínez MT, Mato J. Hepatitis C virus present in hemodialysis units from Cuban western region. *Rev Cub Med*. 2009;48:28-35.
- 149a. Ashkani-Esfahani S, Alavian SM, Salehi-Marzijarani M. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in the Middle- East: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23:151-166.
150. Abou Rached A, El Khoury L, El Imad T, et al. Incidence and prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in hemodialysis patients in Lebanon. *World J Nephrol*. 2016;5:101-107.
151. Alashek WA, McIntyre CW, Taal MW. Hepatitis B and C infection in haemodialysis patients in Libya: prevalence, incidence and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2012;12:265.
152. Ummate I, Denué BA, Kida IM, et al. Risk factors for hepatitis C virus sero-positivity among haemodialysis patients receiving care at kidney centre in a tertiary health facility in Maiduguri, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2014;19:305.
153. Schiller A, Timar R, Siriopol D, et al. Hepatitis B and C virus infection in the hemodialysis population from three romanian regions. *Nephron*. 2015;129:202-208.
154. Seck SM, Dahaba M, Gueye S, et al. Trends in hepatitis C infection among hemodialysis patients in Senegal: results of a decade of prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25:1341-1345.
155. Alfurayh O, Sabeel A, Al Ahdal MN, et al. Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2000;20:103-106.
156. Bergervoet PW, van Riessen N, Sebels FW, et al. Application of the forensic Luminol for blood in infection control. *J Hosp Infect*. 2008;68:329-333.
157. Caramelo C, de Sequera P, Lopez MD, et al. Hand-borne mechanisms of dissemination of hepatitis C virus in dialysis units: basis for new addenda to the present preventive strategies. *Clin Nephrol*. 1999;51:59-60.
158. Froio N, Nicastrì E, Comandini UV, et al. Contamination by hepatitis B and C viruses in the dialysis setting. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:546-550.
159. Girou E, Chevaliez S, Challine D, et al. Determinant roles of environmental contamination and noncompliance with standard precautions in the risk of hepatitis C virus transmission in a hemodialysis unit. *Clin Infect Dis*. 2008;47:627-633.
160. Kamili S, Krawczynski K, McCaustland K, et al. Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing

- at room temperature. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:519-524.
161. Patel PR, Thompson ND, Kallen AJ, et al. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:371-378.
162. Paintsil E, Binka M, Patel A, et al. Hepatitis C virus maintains infectivity for weeks after drying on inanimate surfaces at room temperature: implications for risks of transmission. *J Infect Dis*. 2014;209:1205-1211.
163. Laporte F, Tap G, Jaafar A, et al. Mathematical modeling of hepatitis C virus transmission in hemodialysis. *Am J Infect Control*. 2009;37:403-407.
164. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:1004-1010.
165. Shimokura G, Chai F, Weber DJ, et al. Patient-care practices associated with an increased prevalence of hepatitis C virus infection among chronic hemodialysis patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:415-424.
166. Centers for Disease Control and Prevention. Dialysis safety audit tools and checklists. Available at: <http://www.cdc.gov/dialysis/prevention-tools/audittools.html>. Accessed July 27, 2018.
167. Labriola L, Jadoul M. The decades-long fight against HBV transmission to dialysis patients: slow but definite progress. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2047-2049.
168. Jadoul M. Should hemodialysis patients with hepatitis C virus antibodies be isolated? *Semin Dial*. 1995;8:1-3.
169. Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A, et al. Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:334-343.
170. Bravo Zuniga JI, Loza Munarriz C, Lopez-Alcalde J. Isolation as a strategy for controlling the transmission of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis units. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016:CD006420.
171. Shamshirsaz AA, Kamgar M, Bekheirnia MR, et al. The role of hemodialysis machines dedication in reducing Hepatitis C transmission in the dialysis setting in Iran: a multicenter prospective interventional study. *BMC Nephrol*. 2004;5:13.
172. Karkar A, Abdelrahman M, Ghacha R, et al. Prevention of viral transmission in HD units: the value of isolation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2006;17:183-188.
173. Harmankaya O, Cetin B, Erimez D, et al. Patient isolation prevents the transmission of hepatitis C virus infection in hemodialysis units. *Dialysis Transpl*. 2002;31:859-861.
174. Dzekova-Vidimliski P, Pavleska-Kuzmanovska S, Trajceska L, et al. Decreasing prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: Following KDIGO guidelines. *Neph Dialysis Transpl*. 2012;27(Suppl 2):ii294.
175. Agarwal SK, Dash SC, Gupta S, et al. Hepatitis C virus infection in haemodialysis: the 'no-isolation' policy should not be generalized. *Nephron Clin Pract*. 2009;111:c133-c140.
176. Gallego E, Lopez A, Perez J, et al. Effect of isolation measures on the incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2006;104:c1-c6.
177. Shebeb AM, Kotkat AM, Abd El Reheim SM, et al. An intervention study for prevention of HCV infection in some hemodialysis units in Alexandria. *J Egypt Public Health Assoc*. 2006;81:119-141.
178. Yang CS, Chang HH, Chou CC, et al. Isolation effectively prevents the transmission of hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *J Formos Med Assoc*. 2003;102:79-85.
179. Schvarcz R, Johansson B, Nystrom B, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus. *Infection*. 1997;25:74-77.
180. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int*. 1998;53:1022-1025.
181. Mactier R, Davies S, Dudley C, et al. Summary of the 5th edition of the Renal Association Clinical Practice Guidelines (2009-2012). *Nephron Clin Pract*. 2011;118 Suppl 1:c27-c70.
182. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section VI. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 7:72-87.
183. Jadoul M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 4:36-38.
184. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial*. 2005;18:52-61.
185. dos Santos JP, Loureiro A, Cendoroglo Neto M, et al. Impact of dialysis room and reuse strategies on the incidence of hepatitis C virus infection in haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:2017-2022.
186. Patel PR, Yi SH, Booth S, et al. Bloodstream infection rates in outpatient hemodialysis facilities participating in a collaborative prevention effort: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:322-330.
187. Yi SH, Kallen AJ, Hess S, et al. Sustained infection reduction in outpatient hemodialysis centers participating in a collaborative bloodstream infection prevention effort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:863-866.
188. Arenas MD, Sanchez-Paya J, Barril G, et al. A multicentric survey of the practice of hand hygiene in haemodialysis units: factors affecting compliance. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1164-1171.
189. Shimokura G, Weber DJ, Miller WC, et al. Factors associated with personal protection equipment use and hand hygiene among hemodialysis staff. *Am J Infect Control*. 2006;34:100-107.
190. Ball LK, George CA, Duval L, et al. Reducing blood stream infection in patients on hemodialysis: Incorporating patient engagement into a quality improvement activity. *Hemodial Int*. 2016;20 Suppl 1:S7-S11.
191. Sanchez-Carrillo LA, Rodriguez-Lopez JM, Galarza-Delgado DA, et al. Enhancement of hand hygiene compliance among health care workers from a hemodialysis unit using video-monitoring feedback. *Am J Infect Control*. 2016;44:868-872.
192. CDC recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001;50:1-43.
193. Frieden TR. A framework for public health action: the health impact pyramid. *Am J Public Health*. 2010;100:590-595.
194. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:172-182.
195. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Acquisition of hepatitis C virus in hemodialysis patients: a prospective study

- by branched DNA signal amplification assay. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:647-654.
196. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325:454-460.
197. Kamar N, Ribes D, Izopet J, et al. Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV-positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. *Transplantation.* 2006;82:853-856.
198. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, et al. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:608-614.
199. Stehman-Breen CO, Emerson S, Gretch D, et al. Risk of death among chronic dialysis patients infected with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:629-634.
200. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1998;65:667-670.
201. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology.* 1999;29:257-263.
202. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;78:745-750.
203. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, et al. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat.* 2007;14:697-703.
204. Scott DR, Wong JK, Spicer TS, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation.* 2010;90:1165-1171.
205. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA.* 1993;270:1339-1343.
206. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341:1725-1730.
207. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int.* 1998;53:1374-1381.
208. Bloom RD, Sayer G, Fa K, et al. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant.* 2005;5:139-144.
209. Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2092-2098.
210. Nicot F, Kamar N, Mariame B, et al. No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCV RNA-negative kidney-transplant patients. *Transpl Int.* 2010;23:594-601.
211. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, et al. Pre-transplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant.* 2003;3:357-360.
212. Forman JP, Tolckoff-Rubin N, Pascual M, et al. Hepatitis C, acute humoral rejection, and renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:3249-3255.
213. Alric L, Di-Martino V, Selves J, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2002;123:1494-1499.
214. Fehr T, Riehle HM, Nigg L, et al. Evaluation of hepatitis B and hepatitis C virus-infected renal allograft recipients with liver biopsy and noninvasive parameters. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:193-201.
215. Kamar N, Rostaing L, Selves J, et al. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:1704-1712.
216. Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1152-1160.
217. Pol S, Carnot F, Nalpas B, et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol.* 2004;35:107-112.
218. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, et al. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). *Am J Transplant.* 2008;8:2243-2251.
219. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133:481-488.
220. Rostaing L, Izopet J, Baron E, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1995;59:1426-1431.
221. Chascsa DM, Mousa OY, Pungpapong S, et al. Clinical outcomes of hepatitis C treatment before and after kidney transplantation and its impact on time to transplant: a multi-center study [e-pub ahead of print]. *Am J Transplant.* <https://doi.org/10.1111/ajt.14931>.
222. Diethelm AG, Roth D, Ferguson RM, et al. Transmission of HCV by organ transplantation. *N Engl J Med.* 1992;326:410-411.
223. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. Section I: Evaluation, selection and preparation of the potential recipient. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(suppl 7):3-38.
224. Nowak KM, Witzke O, Sotiropoulos GC, et al. Transplantation of renal allografts from organ donors reactive for HCV antibodies to HCV-negative recipients: safety and clinical outcome. *Kidney Int Rep.* 2016;2:53-59.
225. Wolfe CR, Michaels MG. Donor-derived hepatitis C transmission from NAT negative donors-Still an unexpected event! *Am J Transplant.* 2017;17:2989.
226. Levitsky J, Formica RN, Bloom RD, et al. The American Society of Transplantation Consensus Conference on the Use of Hepatitis C Viremic Donors in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17:2790-2802.
227. Kling CE, Perkins JD, Landis CS, et al. Utilization of organs from donors according to hepatitis C antibody and nucleic acid testing status: time for change. *Am J Transplant.* 2017;17:2863-2868.
228. Morales JM, Andres A, Campistol JM. Hepatitis C virus and organ transplantation. *N Engl J Med.* 1993;328:511-512.
229. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pretransplantation anti-HCV. *Kidney Int.* 1995;47:236-240.
230. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, et al. The impact of transplantation with deceased donor hepatitis C-positive kidneys on survival in wait-listed long-term dialysis patients. *Am J Transplant.* 2004;4:2032-2037.

231. Ali MK, Light JA, Barhyte DY, et al. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV+ recipients in renal transplantation. *Transplantation*. 1998;66:1694-1697.
232. Bucci JR, Lentine KL, Agodoa LY, et al. Outcomes associated with recipient and donor hepatitis C serology status after kidney transplantation in the United States: analysis of the USRDS/UNOS database. *Clin Transpl*. 2004;51-61.
233. Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, et al. Donor hepatitis C seropositivity: clinical correlates and effect on early graft and patient survival in adult cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2974-2982.
234. Maluf DG, Archer KJ, Mas VR. Kidney grafts from HCV-positive donors: advantages and disadvantages. *Transplant Proc*. 2010;42:2436-2446.
235. Mandal AK, Kraus ES, Samaniego M, et al. Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant*. 2000;14:391-396.
236. Singh N, Neidlinger N, Djamali A, et al. The impact of hepatitis C virus donor and recipient status on long-term kidney transplant outcomes: University of Wisconsin experience. *Clin Transplant*. 2012;26:684-693.
237. Morales JM, Campistol JM, Dominguez-Gil B, et al. Long-term experience with kidney transplantation from hepatitis C-positive donors into hepatitis C-positive recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:2453-2462.
238. Jawa P, Knorr J, Torres E, et al. Donor hepatitis C status does not impact outcomes in hepatitis C positive kidney transplant recipients [abstract]. *Am J Transplant*. 2013;13(suppl 5):403.
239. Scalea JR, Barth RN, Munivenkatappa R, et al. Shorter waitlist times and improved graft survivals are observed in patients who accept hepatitis C virus+ renal allografts. *Transplantation*. 2015;99:1192-1196.
240. Myint T, Wright A, Rose C, et al. The benefit of hepatitis C donor kidney transplantation is limited to hepatitis C positive patients over 50 years of age [abstract]. *Am J Transplant*. 2015;15(suppl 3). Available at: [https:// atc-meetingabstracts.com/abstract/the-benefit-of-hepatitis-c-donor-kidneytransplantation-is-limited-to-hepatitis-c-positive-patients-over-50-years-of-age/](https://atc-meetingabstracts.com/abstract/the-benefit-of-hepatitis-c-donor-kidneytransplantation-is-limited-to-hepatitis-c-positive-patients-over-50-years-of-age/). Accessed July 27, 2018.
241. Bhamidimarri KR, Ladino M, Pedraza F, et al. Transplantation of kidneys from hepatitis C-positive donors into hepatitis C virus-infected recipients followed by early initiation of direct acting antiviral therapy: a single-center retrospective study. *Transpl Int*. 2017;30:865-873.
242. Widell A, Mansson S, Persson NH, et al. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation*. 1995;60:642-647.
243. Ladino M, Pedraza F, Roth D. Hepatitis C virus infection in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2238-2246.
244. Sawinski D, Bloom RD. Novel hepatitis C treatment and the impact on kidney transplantation. *Transplantation*. 2015;99:2458-2466.
245. Limkemann A, Ramanathan R, Behnke M, et al. Inferior outcomes in hepatitis C virus positive donors to hepatitis C virus negative kidney recipients: analysis from National data 2015 [abstract]. *Am J Transplant*. 2015;suppl 1:76.
246. Reese PP, Abt PL, Blumberg EA, et al. Transplanting hepatitis C-positive kidneys. *N Engl J Med*. 2015;373:303-305.
247. Cortijo C. Impacto de la terapia de induccion con agents biologicos en los resultados del trasplante renal en pacientes con infeccion por le virus de la hepatitis C. Doctoral Thesis, Universidad Europea de Madrid, Madrid (Spain) 2012.
248. Sureshkumar KK, Hussein SM, Thai NI, Marcus RJ. Kidney transplant outcomes in African American patients with hepatitis C: influence of induction agent [abstract]. *Am J Transplant*. 2012;suppl 3:320.
249. Linatoc Q, Ren M, Behnke, et al. Effect of induction therapy with thymoglobulin on outcome in hepatitis C infected kidney transplant recipients: a single center experience [abstract]. *Am J Transplant*. 2013;suppl 3:85.
250. Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, et al. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation*. 2008;85:1601-1606.
251. Manuel O, Baid-Agrawal S, Moradpour D, et al. Immunosuppression in hepatitis C virus-infected patients after kidney transplantation. *Contrib Nephrol*. 2012;176:97-107.
252. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1374-1380.
253. Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology*. 2003;38:1282-1288.
254. Rostaing L, Izopet J, Sandres K, et al. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2000;69:991-994.
255. Gentil Govantes MA, Esforzado N, Cruzado JM, et al. Harmful effects of viral replication in seropositive hepatitis C virus renal transplant recipients. *Transplantation*. 2012;94:1131-1137.
256. Heston D, Guillemin F, Castin N, et al. Pretransplant hepatitis C virus infection: a predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation*. 1998;65:741-744.
257. Cruzado JM, Gil-Vernet S, Ercilla G, et al. Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:2469-2475.
258. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation*. 1997;63:1634-1639.
259. Baid S, Pascual M, Williams WW Jr, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:146-153.
260. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation in 2014: what's new? *Am J Transplant*. 2014;14:2206-2220.
261. Bonacci M, Lens S, Londono MC, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:575-583.
262. Gragnani L, Piluso A, Urraro T, et al. Virological and clinical response to interferon-free regimens in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia: preliminary

- results of a prospective pilot study. *Curr Drug Targets*. 2017;18:772-785.
263. Gragnani L, Visentini M, Fognani E, et al. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*. 2016;64:1473-1482.
264. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1777-1782.
265. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016;63:408-417.
266. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, et al. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era. *Liver Int*. 2017;37:1805-1813.
267. Emery JS, Kuczyński M, La D, et al. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1298-1308.
268. Lauletta G, Russi S, Pavone F, et al. Direct-acting antiviral agents in the therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a single-centre experience. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:74.
269. Mazzaro C, Dal Maso L, Quartuccio L, et al. Long-term effects of the new direct antiviral agents (DAAs) therapy for HCV-related mixed cryoglobulinemia without renal involvement: a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 111:107-114.
270. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology*. 2017;153:49-52.
271. Gill K, Ghazian H, Manch R, et al. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int*. 2016;10:415-423.
272. Kasuno K, Ono T, Matsumori A, et al. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:767-775.
273. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327:1490-1495.
274. Fabrizi F, Colucci P, Ponticelli C, et al. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia. *Semin Nephrol*. 2002;22:309-318.
275. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, et al. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:623-637.
276. Ferri C, Greco F, Longombardo G, et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1606-1610.
277. Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*. 2008;12:611-636.
278. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med*. 1998;37:836-840.
279. El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology*. 2002;36:1439-1445.
280. Kristiansen MG, Gutteberg TJ, Mortensen L, et al. Clinical outcomes in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in Northern Norway. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:746-751.
281. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1991-1997.
282. Huang JF, Chuang WL, Dai CY, et al. Viral hepatitis and proteinuria in an area endemic for hepatitis B and C infections: another chain of link? *J Intern Med*. 2006;260:255-262.
283. Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, et al. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening. *Hepatol Res*. 2008;38:775-783.
284. Lee JJ, Lin MY, Yang YH, et al. Association of hepatitis C and B virus infection with CKD in an endemic area in Taiwan: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:23-31.
285. Yanik EL, Lucas GM, Vlahov D, et al. HIV and proteinuria in an injection drug user population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1836-1843.
286. Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, et al. Urinary albumin excretion within the normal range is an independent risk for near-term development of kidney disease in HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3923-3929.
287. Banerjee T, Scherzer R, Powe NR, et al. Race and other risk factors for incident proteinuria in a national cohort of HIV-infected veterans. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;67:145-152.
288. Estrella MM, Wyatt CM, Pearce CL, et al. Host APOL1 genotype is independently associated with proteinuria in HIV infection. *Kidney Int*. 2013;84:834-840.
289. Reynes J, Cournil A, Peyriere H, et al. Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate $>1/4$ 60 ml/min per 1.73 m². *AIDS*. 2013;27:1295-1302.
290. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int*. 2002;61:195-202.
291. Yanagisawa N, Ando M, Ajisawa A, et al. Clinical characteristics of kidney disease in Japanese HIV-infected patients. *Nephron Clin Pract*. 2011;118: c285-c291.
292. Morales JM, Morales E, Andres A, et al. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:205-211.
293. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, et al. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:631-657.
294. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:139-274.
295. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1337-1342.
296. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1998;54:650-671.
297. Stehman-Breen C, Alpers CE, Fleet WP, et al. Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus. *Nephron*. 1999;81:37-40.
298. Dey AK, Bhattacharya A, Majumdar A. Hepatitis C as a potential cause of IgA nephropathy. *Indian J Nephrol*. 2013;23:143-145.
299. Usalan C, Erdem Y, Altun B, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol*. 1998;49:129-131.

300. Markowitz GS, Cheng JT, Colvin RB, et al. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:2244-2252.
301. Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury—facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1840-1848.
302. Wornle M, Schmid H, Banas B, et al. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 2006;168:370-385.
303. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C, et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology*. 1997;25:1237-1244.
304. Sansonno D, Lauletta G, Montrone M, et al. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clin Exp Immunol*. 2005;140:498-506.
305. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int*. 1994;46:1700-1704.
306. Mazzaro C, Panarello G, Mauro E, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of hepatitis C virus-positive cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Dig Liver Dis*. 2015;47:613-616.
307. Mazzaro C, Monti G, Saccardo F, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for HCV-positive mixed cryoglobulinemia: a multicentre open-label study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:933-941.
308. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a longterm followup study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3696-3706.
309. Fabrizi F, Bruchfeld A, Mangano S, et al. Interferon therapy for HCV-associated glomerulonephritis: meta-analysis of controlled trials. *Int J Artif Organs*. 2007;30:212-219.
310. Fabrizi F, Martin P, Cacoub P, et al. Treatment of hepatitis C-related kidney disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16:1815-1827.
311. De Nicola S, Aghemo A, Campise MR, et al. Telaprevir in a patient with chronic hepatitis C and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Antivir Ther*. 2014;19:527-531.
312. Ennaifer R, Sabbah M, Hefaidh R, et al. Antiviral therapy for hepatitis C virus infection, cryoglobulinemic glomerulonephritis and low-grade malignant lymphoma: A challenge? *Tunis Med*. 2015;93:203-204.
313. Iliescu L, Herlea V, Toma L, et al. Association between chronic HCV hepatitis, membranoproliferative glomerulopathy and cutaneous sarcoidosis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015;24:8.
314. Mauro E, Gattei V, Mazzaro C. Recombinant human erythropoietin (RHuEpo) and granular colony stimulating factor (G-CSF) in hepatitis C virus (HCV) related to mixed cryoglobulinaemia associated to membranoproliferative glomerulonephritis type I: a case report description. *Infez Med*. 2014;22:337-341.
315. Otsuka T, Sakai Y, Ohno D, et al. A case of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *J Nippon Med Sch*. 2015;82:193-201.
316. Wu H, Zou HB, Xu Y, et al. Hepatitis C virus-related heat-insoluble cryoglobulinemia and thrombotic microangiopathy. *Am J Med Sci*. 2013;346:345-348.
317. Zhao LJ, Chen F, Li JG, et al. Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemic endocapillary proliferative glomerulonephritis and B-cell non-Hodgkin lymphoma: a case report and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:3050-3055.
318. Dussol B, Moal V, Daniel L, et al. Spontaneous remission of HCV-induced cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:156-159.
319. Davis CL, Gretch DR, Perkins JD, et al. Hepatitis C-associated glomerular disease in liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg*. 1995;1:166-175.
320. Donato MF, Fabrizi F, Fogazzi GB, et al. Remission of HCV-associated glomerulonephritis with pegylated ifn and ribavirin therapy after liver transplantation: case report and literature review. *Int J Artif Organs*. 2013;36:63-68.
321. Francesca Donato M, Banfi G, Cresseri D, et al. Antiviral therapy of symptomatic HCV-mixed cryoglobulinemia after liver transplant: case report and literature review. *Int J Artif Organs*. 2013;36:367-372.
322. Montalbano M, Pasulo L, Sonzogni A, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin for hepatitis C virus-associated severe cryoglobulinemia in a liver/kidney transplant recipient. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:216-220.
323. Fabrizi F, Aghemo A, Fogazzi GB, et al. Acute tubular necrosis following interferon-based therapy for hepatitis C: case study with literature review. *Kidney Blood Press Res*. 2013;38:52-60.
324. Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T, et al. Persistent hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis following virus eradication after direct-acting antiviral therapy. *Hepatology*. 2017;65:1770-1771.
325. Cornella SL, Stine JG, Kelly V, et al. Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including directacting antiviral sofosbuvir: A case series. *Postgrad Med*. 2015;127:413-417.
326. Sollima S, Milazzo L, Peri AM, et al. Persistent mixed cryoglobulinaemia vasculitis despite hepatitis C virus eradication after interferon-free antiviral therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:2084-2085.
327. Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, et al. Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis [e-pub ahead of print]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.021>.
328. Bonacci M, Lens S, Marino Z, et al. Long-term outcomes of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis after virologic cure [e-pub ahead of print]. *Gastroenterology*. 2018;155:311-315.
329. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:355-374.
330. Tarantino A, Campise M, Banfi G, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1995;47:618-623.
331. Tarantino A, De Vecchi A, Montagnino G, et al. Renal disease in essential mixed cryoglobulinaemia. Long-term follow-up of 44 patients. *Q J Med*. 1981;50:1-30.
332. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:25.
333. Ahmed MS, Wong CF, Shawki H, et al. Rapidly deteriorating renal function with membranoproliferative

- glomerulonephritis Type 1 associated with hepatitis C treated successfully with steroids and antiviral therapy: a case report and review of literature. *Clin Nephrol*. 2008;69:298-301.
334. Palombo SB, Wendel EC, Kidd LR, et al. MPGN and mixed cryoglobulinemia in a patient with hepatitis C – new treatment implications and renal outcomes. *Clin Nephrol Case Stud*. 2017;5:66-69.
 335. Humphries K, Darling JM, Barritt AS. Membranoproliferative glomerulonephritis, type II cryoglobulinemia and triple therapy for hepatitis C: a case series and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 2014;59:2007-2012.
 336. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Rituximab as a therapeutic tool in severe mixed cryoglobulinemia. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34:111-117.
 337. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. Improved (4 plus 2) rituximab protocol for severe cases of mixed cryoglobulinemia: a 6-year observational study. *Am J Nephrol*. 2016;43:251-260.
 338. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al. Rituximab plus Peg-interferonalpha/ ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*. 2010;116:326-334.
 339. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:843-853.
 340. Quartuccio L, Zuliani F, Corazza L, et al. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: Long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study. *J Autoimmun*. 2015;63:88-93.
 341. Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:835-842.
 342. Fabrizi F, Martin P, Elli A, et al. Hepatitis C virus infection and rituximab therapy after renal transplantation. *Int J Artif Organs*. 2007;30:445-449.
 343. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Boxed warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab). Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm366406.htm>. Accessed March 23, 2018.
 344. Terrier B, Launay D, Kaplanski G, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1787-1795.
 345. Colucci G, Manno C, Grandaliano G, et al. Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis: beyond conventional therapy. *Clin Nephrol*. 2011;75:374-379.
 346. Reed MJ, Alexander GJ, Thiru S, et al. Hepatitis C-associated glomerulonephritis—a novel therapeutic approach. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:869-871.
 347. Castillo I, Martinez-Ara J, Olea T, et al. High prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies. *Kidney Int*. 2014;86:619-624.
 348. IOM (Institute of Medicine). Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
 349. IOM (Institute of Medicine). Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
 350. Prabhu RA, Nair S, Pai G, et al. Interventions for dialysis patients with hepatitis C virus (HCV) infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: CD007003.
 351. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
 352. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed July 27, 2018.
 353. Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;70:2058-2065.
 354. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-1051.
 355. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
 356. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med*. 2003;139:493-498.

Дата получения статьи: 11.05.2019

Дата принятия к печати: 11.05.2019

Submitted: 11.05.2019

Accepted: 11.05.2019

DOI:

Возможности современной противовирусной терапии хронической HCV-инфекции у реципиентов почечного трансплантата

М.Л. Зубкин^{1,5}, И.Г. Ким^{1,2}, О.С. Аришева³, Н.А. Томилина^{2,4}, В.И. Червинко⁵,
Е.С. Столяревич^{2,4}, Л.Ю. Артюхина², И.В. Островская², Н.Ф. Фролова²,
Т.А. Семененко⁶, Е.В. Крюков⁷

¹ ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, ул. Адмирала Макарова 10, Москва, Россия

² ГБУЗ "ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", 123182, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

³ ФГАОУВО "Российский университет дружбы народов", 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия

⁴ ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

⁵ Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 107392, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Москва, Россия

⁶ ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России, 123098, ул. Гамалеи, д. 18, Москва, Россия

⁷ ФГБУ Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 105229, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Россия

Antiviral therapy of chronic HCV infection in kidney transplant recipients

M.L. Zubkin^{1,5}, I.G. Kim^{1,2}, O.S. Arisheva³, N.A. Tomilina^{2,4}, V.I. Chervinko⁵, E.S. Stolyarevich^{2,4},
L.Y. Artyuhina², I.V. Ostrovskaya², N.F. Frolova², T.A. Semenenko⁶, E.V. Kryukov⁷

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

² Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russian Federation

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation

⁴ RUDN University, 6 Miklouho-Maklaya Str, 117198, Moscow, Russian Federation

⁵ The Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7 Malaya Cherkizovskaya Str., 107392, Moscow, Russian Federation

⁶ N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology & Microbiology, 18 Gamaleya Str., 123098, Moscow, Russian Federation

⁷ N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospital'naya Sq, 105229, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: трансплантация почки, хроническая HCV-инфекция, противовирусная терапия

Резюме

Хроническая HCV-инфекция является серьезной проблемой трансплантации почки, ограничивающей эффективность этой операции.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусных действия (ПППД) у реципиентов почечного трансплантата (РПТ) с хронической HCV-инфекцией.

Адрес для переписки: Зубкин Михаил Леонидович

e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Corresponding author: Mikhail L. Zubkin

e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Материалы и методы. В исследование включено 24 РПТ с хроническим гепатитом С в возрасте $51,5 \pm 10,2$ лет (75% мужчин). Длительность пост-трансплантационного периода к началу противовирусной терапии (ПВТ) достигала $6,4 \pm 5,7$ лет. СКФ составляла $58,9 \pm 18,9$ мл/мин/1,73 м² (у всех – выше 30 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ), протеинурия не превышала 0,18 (0,1;0,5) г/сут. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия включала преднизолон, микофенолаты и ингибиторы кальциневрина (ИКН: Так 16/ЦиА 8). Длительность HCV-инфекции от момента ее диагностики до начала ПВТ составила $10,4 \pm 7,3$ лет. В исследуемой группе преобладал 1b генотип HCV (у 50% больных), вирусная нагрузка достигала $1,3 \times 10^6$ ($6,8 \times 10^4$; $8,1 \times 10^6$). У половины больных выявлялся умеренный (F2) или выраженный (F3) фиброз, у 8,3% пациентов был диагностирован цирроз печени (F4 по шкале METAVIR). 5 пациентов получали софосбувир (SOF) 400 мг/сут в комбинации с даклатасвиром (DCV) 60 мг/сут и рибавирином (RBV) 15 мг/кг/сут (12 нед.), 14 больных – SOF+DCV (12 нед.), еще 5 человек – SOF+RBV (24 нед.). Длительность наблюдения после окончания терапии составила $22,8 \pm 10,2$ мес.

Результаты. Через $8,3 \pm 3,4$ недели после начала ПВТ у всех РПТ была достигнута авиремия, сопровождавшаяся достоверным снижением уровней АЛТ ($p < 0,0001$) и АСТ ($p < 0,001$). Устойчивый вирусологический ответ через 12 и 24 недели после окончания лечения констатирован в 100% случаев. Степень фиброза печени регрессировала с $11,7 \pm 5,1$ кПа до $7,1 \pm 2,7$ кПа, $p < 0,001$. На фоне ПВТ у 2/3 больных наблюдалось снижение концентраций ИКН в крови: ЦиА – с $111,3 \pm 29,9$ до $88,4 \pm 25,4$ нг/мл ($p < 0,027$) и Так – с $7,5 \pm 1,3$ до $5,3 \pm 1,5$ нг/мл ($p < 0,001$), что потребовало повышения доз препаратов.

Функция почечного трансплантата и уровень протеинурии оставались стабильными. Серьезные нежелательные явления (НЯ), за исключением эпизода острого отторжения, не наблюдались.

Выводы. ПППД эффективны и безопасны у РПТ с ХГС. Высокая вероятность снижения концентраций ИКН в процессе лечения требует тщательного их мониторинга во избежание дисфункции почечного трансплантата.

Abstract

Chronic HCV infection is a serious problem of kidney transplantation, limiting the effectiveness of this operation.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy (DAAT) in kidney graft recipients (KGR) with chronic hepatitis C (CHC).

Methods: the study included 24 KGR with CHC who underwent DAAT. The mean age was 51.5 ± 10.2 years (men 75%). The duration of post-transplant period at the beginning of therapy was 6.4 ± 5.7 years, duration of HCV infection was 10.4 ± 7.3 years. GFR was 58.9 ± 18.9 ml/min/1.73 m² (all above 30 ml/min/1.73 m² by CKD-EPI). 50% of KGR had 1b genotype HCV. Level of HCV RNA reached 1.3×10^6 (6.8×10^4 ; 8.1×10^6) IU/ml. Half of the patients had F2 or F3 stage of fibrosis, liver cirrhosis (F4 on the METAVIR scale) was diagnosed in 8.3% of recipients. 5 patients received SOF 400 mg/day with DCV 60 mg/day and 15 mg/kg/day of RBV for 12 weeks, 14 patients received SOF+DCV for 12 weeks, and 5 patients for 24 weeks. The duration of follow-up period after the end of the therapy was 22.8 ± 10.2 months.

Results: aviremia was achieved in 100% pts after 8.3 ± 3.4 weeks of DAAT. It was accompanied by a decrease in the levels of ALT ($p < 0.0001$) and AST ($p < 0.001$). Sustained virological response was observed in all patients after 12 and 24 weeks after the end of the therapy. The degree of liver fibrosis regressed from 11.7 ± 5.1 kPa to 7.1 ± 2.7 kPa ($p < 0.001$) at 12 weeks after the end of therapy. During of DAAT, 2/3 of patients had a decrease of blood level of CNI: Cs – from 111.3 ± 29.9 to 88.4 ± 25.4 ng/ml ($p < 0.027$), and Tac – from 7.5 ± 1.3 to 5.3 ± 1.5 ng/ml ($p < 0.001$).

Renal graft function remained stable, as well as the severity of proteinuria. There were no cases of serious complications of treatment, except for an episode of acute rejection.

Conclusion: direct-acting antiviral agents are effective and save in renal transplant recipients with chronic HCV infection. The probability of reducing of the blood levels of CNI during treatment requires careful monitoring to avoid renal graft dysfunction.

Key words: kidney transplantation, chronic HCV infection, antiviral therapy

Хроническая HCV-инфекция в условиях заместительной почечной терапии (ЗПТ) остается серьезной медико-социальной проблемой. В последние годы частота инфицирования больных, получающих ЗПТ, и в частности, реципиентов почечного

трансплантата (РПТ) неуклонно снижается, однако остается еще достаточно высокой, особенно в странах с низким уровнем социально-экономического развития. Известно, что хроническая HCV-инфекция ухудшает результаты трансплантации почки (ТП).

Это обусловлено не только повышением риска смерти РПТ, но и сокращения сроков функционирования трансплантатов [1, 2].

Причинами, ограничивающими выживаемость больных, могут быть как "печеночные" осложнения HCV-инфекции, такие как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и особо тяжелое из них в форме фиброзирующего холестатического гепатита, так и ее "внепеченочные" проявления в виде сахарного диабета, инфекций и лимфопролиферативных заболеваний. В свою очередь, возрастающая частота потерь трансплантатов в условиях персистирующей виремии бывает следствием развития мембрано-пролиферативного гломерулонефрита (рецидива или *de novo*), либо патологии пересаженной почки, вызванной специфическими иммунологическими механизмами [3].

Таким образом, для РПТ с хроническим гепатитом С (ХГС), элиминация вируса является важным фактором, определяющим долгосрочный прогноз. До недавнего времени противовирусная терапия (ПВТ) интерферон-содержащими режимами, широко применявшимися в общей популяции больных ХГС, не могла быть использована у РПТ из-за высокого риска развития необратимой дисфункции и потери трансплантата. Внедрение в клиническую практику современных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) открыло новую эру в лечении ХГС. Однако опыт применения этих препаратов у РПТ в мире относительно невелик, а в России практически отсутствует.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения ПППД у РПТ с хронической HCV-инфекцией.

Материалы и методы

В исследование включено 24 РПТ с ХГС в возрасте $51,5 \pm 10,2$ лет (75% мужчин). Структура заболеваний, приведших к развитию терминальной стадии хронической болезни почек, представлена в Таблице 1. Длительность HCV-инфекции от момента ее диагностики до начала ПВТ составила $10,4 \pm 7,3$ лет.

О клинической активности ХГС судили по степени повышения уровня трансаминаз в крови (Табл. 2). Низкая активность (АЛТ < 100 Ед/л) наблюдалась более, чем у половины (54,2%) РПТ, а умеренная и высокая (АЛТ > 100 Ед/л) – у 45,8%. Вирусная нагрузка в исследуемой группе достигала $1,3 \times 10^6$ ($6,8 \times 10^4$; $8,1 \times 10^6$) МЕ/мл (Табл. 3); ее высокий уровень ($> 8,0 \times 10^6$ МЕ/мл) определялся почти у 2/3 больных. Среди пациентов преобладал 1b генотип, который был обнаружен в 50% случаев (Табл. 3). У 41,7% РПТ отсутствовали признаки фиброза

Таблица 1 | Table 1

Структура заболеваний, приведших к развитию терминальной стадии хронической болезни почек The causes of end-stage CKD

Нозология	Число больных
Хронический гломерулонефрит	8
Сахарный диабет	4
Хронический пиелонефрит	2
Поликистоз почек	3
Мочекаменная болезнь	1
Подагрическая нефропатия	1
Аномалия развития мочевой системы	1
Геморрагический васкулит	1
Нефропатия неясного генеза	3

Таблица 2 | Table 2

Характеристика больных в зависимости от степени клинической активности ХГС Characteristics of patients depending on the degree of clinical activity of CHC

АЛТ, Ед/л	< 40	40-100	> 100-400	Среднее значение $122,2 \pm 96,8$
Число больных	7	6	11	24

печени (F0-F1), у половины – определялся умеренный (F2) или выраженный (F3) фиброз, а у 8,3% пациентов был диагностирован цирроз печени (F4 по шкале METAVIR) (Табл. 3).

Длительность посттрансплантационного периода к началу ПВТ достигала $6,4 \pm 5,7$ лет. Средний уровень креатинина плазмы крови составил $132,2 \pm 38,9$ мкмоль/л, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – $58,9 \pm 18,9$ мл/мин/1,73 м² (по СКД-EPI) и во всех случаях превышала 30 мл/мин/1,73 м². Уровень протеинурии был умеренным и составлял $0,18$ ($0,1; 0,5$) г/сут.

Все РПТ получали софосбувир (SOF)-содержащие режимы противовирусной терапии ХГС (Рис. 1). 14 из них – SOF 400 мг/сут в комбинации с даклатасвиром (DCV) 60 мг/сут. 5 больным SOF с DCV назначался в сочетании с рибавирином (RBV) в дозе 15 мг/кг/сут. Продолжительность лечения

Таблица 3 | Table 3

Показатели активности и стадии ХГС The criteria of activity and stage of CHC

Вирусная нагрузка, МЕ/мл	$< 4 \times 10^5$	$4-8 \times 10^5$	$> 8 \times 10^5$	Медиана $1,3 \times 10^6$ ($6,8 \times 10^4$; $8,1 \times 10^6$)
Число больных, n	8	1	15	24
Генотип HCV	1a	1b	2	3
Число больных, n	2	12	1	9
Стадия фиброза по шкале METAVIR	F0-F1	F1-F2; F2	F2-F3; F3	F3-F4; F4
Число больных, n	10	6	6	2

в этих группах составила 12 нед. Еще 5 пациентам проводилась терапия SOF с RBV в течение 24 недель. Длительность наблюдения после окончания терапии составила $22,8 \pm 10,2$ мес.

Поддерживающая иммуносупрессивная терапия включала преднизолон, препараты микофеноловой кислоты и ингибиторы кальциневрина (такролимус – у 16, циклоспорин – у 8 РПГ). Об адекватности иммуносупрессии судили по концентрации ингибиторов кальциневрина (ИКН) в крови. Функцию трансплантата оценивали по СКФ и по уровню креатинина в плазме крови (Рсг), за нормальный показатель которого принимали значения, не превышавшие 130 мкмоль/л. О протеинурии судили по суточной экскреции белка. Нормальной считали потерю белка менее 0,3 г/сут. У 23 из 24 больных в разные сроки после операции в связи с дисфункцией трансплантата выполнялась пункционная биопсия почки. Морфологическая верификация диагноза представлена в Таблице 4. Уровень РНК HCV в плазме определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, используя Cobas TaqMan. Выраженность виремии оценивали в процессе лечения через 4, 8 или 12 недель, а также после окончания ПВТ через 12 и 24 недели (чувствительность метода 10-15 МЕ/мл). О степени фиброза печени судили по результатам эластографии, полученным на фиброскане Tuch 506. Градация стадий фиброза проводилась в соответствии с рекомендациями фирмы

Таблица 4 | Table 4

Характер повреждения почечного трансплантата
(по данным пункционной биопсии)
The nature of the damage to the kidney graft
(according to biopsy)

Морфологические данные	Число больных
Острое отторжение	6
Хроническое отторжение	4
Токсичность ИКН	3
Хроническая трансплантационная нефропатия	5
IgA-нефропатия	2
Мембранопролиферативный гломерулонефрит	1
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	1
Ишемическая нефропатия	1

изготовителя [4]. У 8 РПГ с продвинутым фиброзом печени к началу ПВТ оценивалась динамика степени его выраженности в разные сроки после окончания лечения. Непрерывные переменные представлены в виде средних/медианы значений. Их сравнения выполнялись с помощью Т-критерия или непараметрических тестов. Категориальные переменные выражались числом или процентом и их различия оценивались методом χ^2 . При сравнении переменных значимыми считали различия при $p < 0,05$. При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

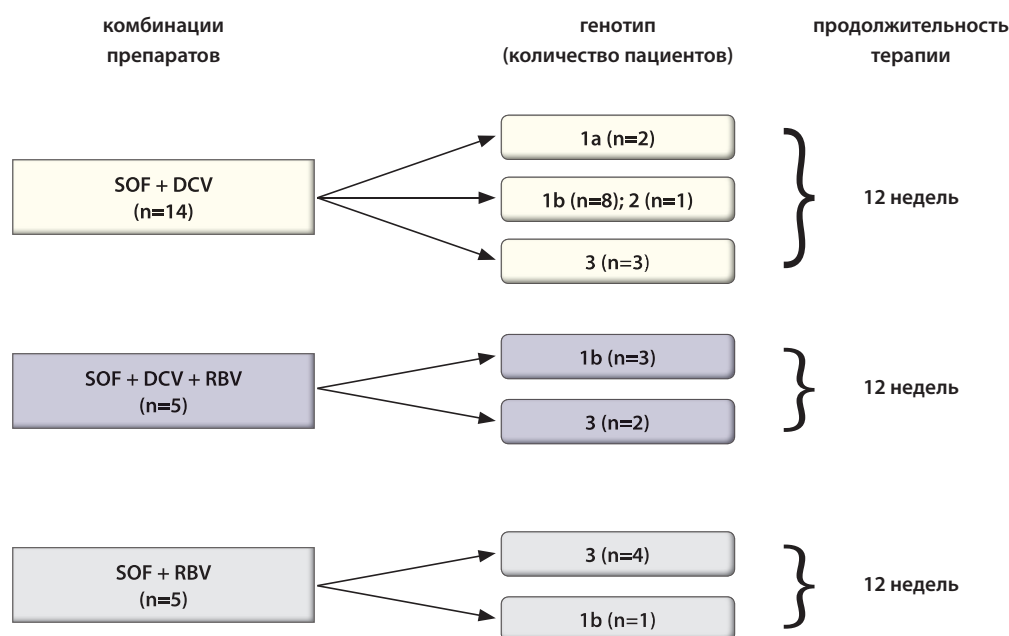


Рис. 1. Режимы противовирусной терапии
SOF – софосбувир, DCV – даклатасвир, RBV – рибавирин

Fig. 1. Antiviral therapy options
SOF – sofosbuvir, DCV – daklatasvir, RBV – ribavirin

Результаты

Лечение ХГС у РПТ современными противовирусными препаратами позволило добиться быстрого и статистически достоверного снижения активности печеночных энзимов (Табл. 5). Уже через 6 недель после начала ПВТ уровень АЛТ уменьшился с $122,2 \pm 96,8$ до $27,1 \pm 25,6$ Ед/л ($p < 0,0001$), а АСТ с $91,3 \pm 72,4$ до $21,6 \pm 7,6$ Ед/л ($p < 0,001$) с нормализацией этих показателей к концу лечения у всех пациентов.

Через $8,3 \pm 3,4$ недели после начала ПВТ у всех реципиентов была констатирована элиминация HCV. Достигнутая авиремия сохранялась через 12 и 24 недели после окончания противовирусной терапии, что позволило констатировать устойчивый вирусологический ответ (УВО).

В результате проведенного лечения была отмечена позитивная динамика показателей эластографии печени ($11,7 \pm 5,1$ кПа до начала и $7,1 \pm 2,7$ кПа после окончания ПВТ, $p < 0,001$), свидетельствующая о возможном уменьшении выраженности фиброза.

Важной особенностью лечения ПППД у РПТ было уменьшение концентраций ИКН в крови у значительной части больных (66,6%), выявлявшееся уже на ранних сроках терапии (Табл. 6). Через $4,7 \pm 2,7$ недель после начала приема противовирусных препаратов, уровень циклоспорина (ЦиА)

снизился с $111,3 \pm 29,9$ до $88,4 \pm 25,4$ нг/мл ($p < 0,027$), а такролимуса (Так) – с $7,5 \pm 1,3$ до $5,3 \pm 1,5$ нг/мл ($p < 0,001$). Это потребовало повышения дозы ЦиА – с $177,9 \pm 58,4$ до $217,9 \pm 53,5$ мг/сут ($p < 0,002$), а Так – с $4,3 \pm 1,7$ до $5,1 \pm 1,9$ мг/сут ($p < 0,002$).

У одного из РПТ на фоне снижения уровня Так в крови развилось острое обратимое отторжение. У остальных больных функция почечного трансплантата за время лечения оставалась стабильной (Табл. 7). У 2 пациентов через 13 мес и 15 мес после завершения ПВТ наблюдалась прогрессирующая дисфункция ПТ: у 1 – в исходе мембранопротрофического гломерулонефрита, а у другого – вследствие тяжелого обструктивного пиелонефрита. При этом связь рецидива терминальной стадии почечной недостаточности с ПВТ отсутствовала.

Не удалось обнаружить статистически значимых изменений в суточной протеинурии, которая составила $0,18$ ($0,1; 0,5$) г/сут. на момент начала ПВТ и $0,14$ ($0,1; 0,6$) г/сут к концу наблюдения ($p < 0,14$). У 3 из 24 больных (12,5%) за указанный период отмечалось нарастание уровня протеинурии, тогда как у 4 РПТ (16,7%) – ее снижение. При этом у тех и других исходный уровень белка в моче превышал $0,5$ г/сут. В то же время, более чем у 2/3 (17 из 24) больных суточная экскреция белка в динамике не менялась.

Принимая во внимание особенности фармакокинетики ИКН, а также данные литературы об от-

Таблица 5 | Table 5

Динамика показателей активности печеночных энзимов

Dynamics of liver enzyme activity

	К началу лечения	На фоне лечения (4-6 нед.)	На момент окончания лечения	Через 12 недель после завершения лечения	К концу наблюдения (22,8±10,2 мес)
АЛТ, Ед/л	122,2±96,8	27,1±25,6	18,7±9,1	16,9±8,2	16,6±7,9
АСТ, Ед/л	91,3±72,4	21,6±7,6	18,6±4,5	16,9±3,7	17,4±4,9

Таблица 6 | Table 6

Динамика концентраций и доз ингибиторов кальциневрина во время проведения ПВТ

Dynamics of levels and doses of calcineurin inhibitors during the DAAT

	К началу лечения	На фоне лечения (4-6 нед.)	На момент окончания лечения	Через 12 недель после завершения лечения	К концу наблюдения (22,8±10,2 мес)
Концентрация CsA, нг/мл	111,3±29,9*	88,4±25,4*	128,6±38,1	114,0±15,9	123,9±15,5
Доза CsA, мг/сут	177,9±58,4*	186,4±54,5	217,9±53,5*	212,1±62,1	213,6±59,9
Концентрация Так, нг/мл	7,5±1,3*	5,3±1,5*	6,2±1,4	6,8±1,1	6,7±0,6
Доза Так, мг/сут	4,3±1,7*	4,7±1,9	5,1±1,9*	5,8±2,1	5,5±2,4

* $p < 0,05$

Таблица 7 | Table 7

Динамика протеинурии и функции почечного трансплантата

Dynamics of proteinuria and kidney graft function

	К началу лечения	На фоне лечения (4-6 нед.)	На момент окончания лечения	Через 12 недель после завершения лечения	К концу наблюдения (22,8±10,2 мес)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58,9±18,9	57,8±22,5	57,9±22,1	60,3±22,9	60,3±25,2
Протеинурия, г/сут.	0,18 (0,1; 0,5)*	0,18 (0,1; 0,5)	0,14 (0,1; 0,4)	0,14 (0,1; 0,7)	0,14 (0,1; 0,6)*

* $p < 0,14$

сутствии значимого лекарственного взаимодействия между этими препаратами и комбинацией SOF с DCV, изучили влияние клинической активности гепатита на метаболизм ЦиА и Так. Анализ связи между динамикой параметров ИКН и исходным уровнем АЛТ показал, что последний не коррелирует с уменьшением концентрации лекарственных препаратов в крови ($p < 0,38$), в частности, степень снижения ИКН более, чем на 30% от исходного уровня не зависела от степени снижения показателей АЛТ на фоне ПВТ ($\chi^2 = 0,76$, $p < 0,34$), точно также как и от величины вирусной нагрузки на момент начала ПВТ ($p < 0,68$). Следовательно, отсутствие вышеуказанной связи не позволяет утверждать, что усиление метаболизма ИКН вызвано восстановлением функции печени под влиянием лечения.

На фоне приема противовирусных препаратов снижение уровня гемоглобина (с $138,4 \pm 25,1$ г/л до $111,4 \pm 28,3$ г/л, $p < 0,005$) наблюдалось только у трети больных, которые получали комбинированную терапию с рибавирином. Применение софосбувир-содержащих режимов ПВТ не сопровождалось серьезными нежелательными явлениями, за исключением описанного выше эпизода острого обратимого отторжения.

Обсуждение

За последние годы в центрах гемодиализа и трансплантации предпринимаются энергичные и последовательные действия по уменьшению частоты инфицирования вирусом гепатита С больных, получающих ЗПТ. Тем не менее, по данным отдельных авторов, а также KDIGO, распространенность хронической HCV-инфекции в диализных центрах колеблется от 3,8-20% до максимально 50-76%, а частота инфицирования РПТ – от 1,8% до 46% [2, 5, 6, 7].

Общепризнанно, что ХГС является прогностически неблагоприятным фактором отдаленных результатов трансплантации почки. По данным ретроспективного мета-анализа Fabrizi F. и соавт. (2005), у РПТ с ХГС в сравнении с неинфицированными пациентами не только возрастает риск летального исхода – RR 1,79 (95% CI, 1,57-2,03; $p = 0,0427$), но и риск утраты почечного трансплантата – RR 1,56 (95% CI, 1,35-1,80; $p = 0,0192$) [8]. Это подтверждается и анализом, выполненным с использованием многофакторной регрессионной модели, включавшей 1364 пары HCV-позитивных и HCV-негативных РПТ [9]. Было установлено, что летальные исходы связаны не только с развитием печеночной недостаточности (0,23% в год против 0% соответственно), но и с фатальными инфекционными осложнениями (HR, 1,64; 95% CI, 1,12-2,42). Также выяснилось, что у инфицированных РПТ повышался риск возвратной нефропатии с рецидивом почечной недостаточности – HR 2,00; 95% CI, 1,06-3,78. В связи с вышеизложенным,

необходимость противовирусной терапии после ТП сохраняет свою актуальность [10, 11, 12, 13, 14].

Как уже отмечалось выше, лечение хронической HCV-инфекции у РПТ до недавнего времени, оставалось нерешенной проблемой, связанной с недостаточной эффективностью, частотой и тяжестью нежелательных явлений, а также высоким риском развития необратимой дисфункции трансплантата в условиях применения интерферон-содержащих режимов ПВТ. Так, в исследовании F. Fabrizi и соавт. (2006) при такой терапии УВО был достигнут лишь у 18% больных [15]. При этом у 35% РПТ лечение прерывалось из-за серьезных осложнений, ведущим из которых (в 71,7% случаев) была дисфункция почечного трансплантата.

Положение радикально изменилось после внедрения в клиническую практику современных ПППД, которые, в отличие от интерферона, могут применяться у больных с продвинутыми стадиями заболеваний печени и почек, не повышая при этом риска обострения аутоиммунных заболеваний и отторжения трансплантированных органов. В то же время, в реальной клинической практике необходимо учитывать возможность межлекарственного взаимодействия ПППД с широким спектром медикаментов. В этом аспекте оптимальным противовирусным режимом у РПТ, получающих поддерживающую иммуносупрессивную терапию, признана комбинация софосбувира с ледипасвиром, велпатосвиром или даклатосвиром [16]. Все наблюдавшиеся нами пациенты получали SOF в сочетании с DCV и/или рибавирином. Как и в других исследованиях, у наших больных на фоне терапии было достигнуто быстрое снижение лабораторной активности гепатита с нормализацией уровня трансаминаз [17, 18, 19, 20]. Через $8,3 \pm 3,4$ недели после начала ПВТ у всех РПТ была достигнута элиминация вируса, так что через 12 и 24 нед. после ее окончания УВО составил 100%. По данным других авторов, частота УВО 12 колебалась в пределах 90-100% [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26].

Помимо снижения клинической активности гепатита, элиминация вируса у наших больных сопровождалась достоверным повышением эластичности паренхимы печени ($p < 0,001$), точно также, как и в исследовании M. Sabbatini и соавт. (2018) [17]. По данным этой группы авторов, медиана показателя эластографии у РПТ к концу лечения снижалась на 33% от исходного уровня ($p < 0,0001$). Однако следует подчеркнуть, что в соответствии с данными, полученными M. Persico, и соавт. (2017), у больных ХГС без хронического заболевания почек, одним из факторов, ассоциированных с улучшением этого показателя, возможно является не только снижение выраженности фиброза, но и воспалительной активности [27].

Терапия ПППД у наших пациентов не ухудшала функцию почечного трансплантата. СКФ до и после лечения составила $58,9 \pm 18,9$ мл/мин/1,73 м²

и $57,9 \pm 22,1$ мл/мин/1,73 м² соответственно ($p < 0,11$). Только у 2 больных более, чем через год после завершения ПВТ развилась тХПН вследствие прогрессирования мембрано-пролиферативного гломерулонефрита и обструктивной нефропатии, не имевших ассоциативной связи с лечением гепатита. Наши результаты не противоречат другим исследованиям, согласно которым ПВТ также не оказывала негативного влияния на почечную функцию [18, 20, 23]. Так, по данным Lubetzky M. и соавт. (2017), СКФ к моменту начала ПВТ и после ее окончания была сопоставима и составляла $64,2 \pm 16,5$ мл/мин/м² и $58,9 \pm 17,5$ мл/мин/1,73 м² соответственно ($p = 0,22$) [18]. У 2 пациентов в последующем, так же как и в нашем наблюдении, произошло снижение СКФ до уровня менее, чем 20 мл/мин/1,73 м². У 19,3% больных на фоне ПВТ или вскоре после ее окончания отмечалось нарастание суточной экскреции белка с мочой [18]. Как выяснилось, рост протеинурии наблюдался чаще у РПТ с исходным уровнем белка в моче более 0,5 г/сут. ($p < 0,001$). У наших больных подобной корреляции выявить не удалось, за время лечения величина протеинурии не менялась. В то же время, группой американских авторов на небольшом материале ($n = 19$) было продемонстрировано достоверное снижение протеинурии ($p = 0,01$) у 74% РПТ после ПВТ [28]. По мнению авторов, это могло быть вызвано элиминацией вируса, однако малая выборка больных и возможное влияние других факторов (гипертония, диабет, применение иАПФ и БРА и др.), не позволили выявить причинно-следственную связь между снижением протеинурии и ПВТ.

Особого внимания заслуживает наблюдавшееся на фоне ПВТ снижение уровня ИКН в крови, выявленное у 2/3 наших пациентов через $4,7 \pm 2,7$ недель лечения, что потребовало коррекции дозы препаратов. Это в равной мере относилось как к ЦиА, так и к Так. Полученные нами данные не противоречат другим авторам, согласно которым во время лечения повышение дозы ИКН требовалось почти 55% РПТ [20, 29, 30, 31].

Вместе с тем, не все исследователи в ходе ПВТ отмечали столь значимые изменения концентраций ИКН в крови [22]. Возможные причины колебаний показателей ЦиА и Так при доказанном отсутствии их взаимодействия с препаратами, составляющими SOF-содержащие режимы, остаются предметом дискуссии. Полагают, что одним из факторов, влияющих на динамику ИКН, может быть улучшение/восстановление функционального состояния печени. Однако нам не удалось выявить связь между степенью снижения клинической активности гепатита С и уровнем ИКН в крови ($p < 0,38$), также, как и корреляции уменьшением концентрации ИКН и величиной вирусной нагрузки ($p < 0,68$).

Снижение уровня гемоглобина в крови выявлялось у 8 из 10 наших пациентов, получавших совре-

менные ПППД в комбинации с рибавирином, что соответствует имеющимся литературным данным [32, 33]. Других серьезных нежелательных явлений в группе наблюдавшихся нами пациентов зафиксировано не было.

Таким образом, терапия ХГС с использованием ПППД у реципиентов почечного трансплантата приводит к быстрой элиминации вируса с нормализацией активности печеночных энзимов и повышает эластичность ее паренхимы. ПППД не оказывают негативного влияния на функцию почечного трансплантата, однако высокая вероятность снижения концентраций ИКН в процессе лечения требует тщательного мониторинга во избежание дисфункции почечного трансплантата.

Зубкин М.А. является оплачиваемым лектором компаний "Abbvie" и "MSD"

Остальные авторы не имеют конфликта интересов

M.L.Zubkin is a lecturer sponsored by Abbvie and MDS company

Other authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Meier-Kriesche H.U., Ojo A.O. et al. Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2001. 72(2): 241-244. PMID: 11477346.
2. Scott D.R., Wong J.K., Spicer T.S. et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 2010. 90(11): 1165-1171. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f92548.
3. Baid-Agrawal S., Pascual M., Moradpour D. et al. Hepatitis C Virus Infection and Kidney Transplantation in 2014: What's New? *Am J Transplant*. 2014. 14(10): 2206-2220. doi: org/10.1111/ajt.12835.
4. De Ledinghen V. and Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterologie Clin Bio*. 2008. 32: 58-67. doi: 10.1016/S0399-8320(08)73994-0.
5. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2018. 8(3): 91-165. doi:10.1016/j.kisu.2018.06.001.
6. Fabrizi F., Martin P., Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2001. 38(5): 919-934. PMID: 11684543.
7. Mitwalli A.H., Alam A., Al-Wakeel J. Al Suwaida K. et al. Effect of chronic viral hepatitis on graft survival in Saudi renal transplant patients. *Nephron Clin Pract*. 2006. 102(2): 72-80. doi: 10.1159/000089090.
8. Fabrizi F., Martin P., Dixit V. et al. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplantat*. 2005. 5(6): 1452-1461. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00864.x
9. Heo N-Y., Mannalithara A., Kim D. et al. Long-term patient and graft survival of kidney transplant recipients with

hepatitis C virus infection in the United States. *Transplantation*. 2018. 102(3): 454-460. doi: 10.1097/TP.0000000000001953.

10. Rostaing L., Alric L., Kamar N. Use of direct-acting agents for hepatitis C virus-positive kidney transplant candidates and kidney transplant recipients. *Transplant International*. 2016. 29(12): 1257-1265. doi: 10.1111/tri.12870.

11. Fabrizi F., Penatti F., Messa P. *et al.* Treatment of hepatitis C after: a pooled analysis of observational studies. *J Med Virol* 2014. 86: 933-940. doi: 10.1002/jmv.23919.

12. Terrault N.A., Adey D.B. The kidney transplant recipient with hepatitis C infection: pre- and posttransplantation treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. 2: 563-575. doi: 10.2215/CJN.02930806.

13. Sawinski D., Kaur N., Ajeti A. *et al.* Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting Antiviral AGENTS. *Am J Transplant*. 2016. 16: 1588-1595. doi: 10.1111/ajt.13620.

14. Corson M., Moch A., Saab S. Hepatitis C Virus Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease and in Kidney Transplant Recipients. *Gastroenterology & Hepatology*. 2018. 14(5): 280-285. PMID: 29991935.

15. Fabrizi F., Lunghi G., Dixit V. *et al.* Meta-analysis: Antiviral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006. 24: 1413-1422. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03151.x.

16. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2018. 69(2): 461-511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.

17. Sabbatini M., Capuano I., Camera S., *et al.* Eradication of HCV in renal transplant recipients and its effects on quality of life. *Biomed Res Int*. 2018. 8953581. doi: 10.1155/2018/8953581. eCollection 2018.

18. Lubetzky M., Chun S., Joelson A. *et al.* Safety and efficacy of treatment of hepatitis C in Kidney transplant recipients with directly acting antiviral agents. *Transplantation*. 2017. 101(7): 1704-1710. doi: 10.1097/TP.0000000000001618.

19. Kamar N., Marion O., Rostaing L. *et al.* Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplantation*. 2016. 16: 1474-1479. doi: 10.1111/ajt.13518.

20. Fernández I., Muñoz-Gómez R., Pascasio J.M. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis. *J Hepatol*. 2017. 66(4): 718-723. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.020.

21. Duerr M., Schrezenmeier E.V., Lechner L.J. *et al.* Bergfeld L., Glander P., Garcia S. R. M., Althoff C.E., Sack I., Brake-meier S., Eckardt K-U, Budde K. and Halleck F. A prospective study of daclatasvir and sofosbuvir in chronic HCV-infected kidney transplant recipients. *BMC Nephrology*. 2019. 20: 36. doi: org/10.1186/s12882-019-1218-0.

22. Lin M.V., Sise M.E., Pavlakis M. *et al.* Efficacy and safety of direct acting antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus Infection. *PLoS One*. 2016. 11(7): e0158431. doi:10.1371/journal.pone.0158431.

23. Gupta G., Kang L., Yu J.W. Long-term outcomes and transmission rates in hepatitis C donor virus-positive to hepa-

titis C virus-negative kidney transplant recipients: Analysis of virus-positive donor to hepatitis C virus-negative kidney transplant recipients: Analysis of United States national data. *Clinical Transplantation*. 2017. 31(10): e13055. doi: 10.1111/ctr.13055.

24. Xue Y., Zhang L.-X., Wang L. *et al.* Efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir in treatment of kidney transplantation recipients with hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2017. 23(32): 5969-5976. doi: 10.3748/wjg.v23.i32.5969.

25. Suna N., Etik D.O., Ocal S. *et al.* Efficacy and tolerability of direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2018. 102(7): 909. doi:10.1097/01.tp.0000544017.39900.ba

26. Colombo M., Aghemo A., Liu H. *et al.* Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017. 166(2): 109-117. doi: 10.7326/M16-1205.

27. Persico M., Rosato V., Aglitti A. *et al.* Sustained virological response by direct antiviral agents in HCV leads to an early and significant improvement of liver fibrosis. *Antiviral Therapy*. 2017. 23(2): 129-138. doi: 10.3851/IMP3186.

28. Goetsch M.R., Tambane A., Varsbney M. *et al.* Direct-acting antivirals in kidney transplant patients: successful hepatitis C treatment and short-term reduction in urinary protein/creatinine ratios. *Pathog Immun*. 2017. 2(3): 366-375. doi: 10.20411/pai.v2i3.211.

29. Gonzalez-Corvillo C., Millan J.C.R., Reig J., Alonso A. *et al.* Hepatitis C Virus Infection in Kidney Transplant Recipients: Final Results from a Spanish Multicenter Study. *Transplantation*. 2018. 102: 165. doi: 10.1097/01.tp.0000542799.06175.

30. Fabrizi F., Donato FM, Messa P. [Novel antiviral agents for the treatment of HCV among renal transplant recipients]. *G Ital Nefrol*. 2017. 34(4): 35-50. Review. Italian. PMID: 28762681.

31. Eisenberger U., Guberina H., Willunweit K., Bienholz A., Kribben A., Gerken G., Witzke O. and Herzer K. Successful Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Ledipasvir in Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017 May;101(5):980-986. doi: 10.1097/TP.0000000000001414.

32. Sharma S., Mukherjee D., Nair R.K. *et al.* Role of direct antiviral agents in treatment of chronic hepatitis C infection in renal transplant recipients. *J Transplant*. 2018: 7579689. doi: 10.1155/2018/7579689.

33. Taneja S., Duseja A., De A., Kumar V. *et al.* Successful treatment of chronic hepatitis C infection with directly acting antivirals in renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2018. 23(9): 876-882. doi: 10.1111/nep.13109.

Дата получения статьи: 17.04.2019

Дата принятия к печати: 04.06.2019

Submitted: 17.04.2019

Accepted: 04.06.2019

Инновации в гемодиализе

А.Ш. Румянцев^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова", 197022, ул. Льва Толстого 6/8, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", 199106, 21 линия ВО 8а, Санкт-Петербург, Россия

Innovation in hemodialysis

A.Sh. Rumyantsev^{1,2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State medical university, Department of Propaedeutics of Internal Disease, 197022, Saint-Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8, Russia

² Saint Petersburg State university, Department of Faculty Therapy, 199106, Saint-Petersburg, V.O., 21st line 8a, Saint Petersburg, Russia

Ключевые слова: расширенный диализ, высокопоточные мембраны, диализаторы со средней точкой отсечения, уремические токсины

Резюме

В обновлении клинических рекомендаций по адекватности диализа, подготавливаемых Международным обществом нефрологов, основные приоритеты отданы четырем главным темам: выбор модальности диализа, условия и сроки старта, сосудистый доступ, адекватность гемодиализа с акцентом на коррекцию водного баланса и времени диализа. Негативных сценариев развития этих тем в Европе удалось избежать: выбор метода более открыт; ни ранний, ни поздний старт не были широким явлением; сосудистый доступ всегда удерживался во внимании; диализа короче четырех часов практически не было, а инструментальная оценка гидратации активно развивается. Интерес представляют новые подходы к интенсификации диализа, в первую очередь – в отношении выведения все более высокомолекулярных субстанций, относящихся к уремическим токсинам. Ограничением роста проницаемости создаваемых новых мембран служит необходимость исключить (или свести к минимуму) потери альбумина. Для удовлетворения этим требованиям мембрана должна обладать высоким порогом задержки (вещества с меньшим молекулярным весом задерживаются менее чем на 10%) и средней точкой отсечения (через мембрану теряется менее 10% вещества с большим молекулярным весом). Такие мембраны эффективно удаляют вещества с молекулярным весом до 50 кДа, но так же надежно, как обычные высокопоточные мембраны, исключают существенные потери альбумина. Принципиально важным является то, что такая проницаемость мембран обеспечивает на протяжении диализатора сначала внутреннюю фильтрацию, а затем обратную фильтрацию (эквивалент замещающего раствора) с конвекционным объемом примерно в половину такового при гемодиалитации на обычных диализных аппаратах и без отдельной системы подготовки и введения замещающего раствора. Тем самым, снижаются риски тромбирования системы и снижения диффузионного клиренса из-за гемоконцентрации в выходной части диализатора и контура до поступления замещающего раствора. Получены первые клинические подтверждения эффективности и безопасности такого решения, обозначаемого как расширенный диализ.

Abstract

In future update of clinical guidelines on dialysis adequacy prepared by the International Society of Nephrology, the main priorities are given to four topics: the choice of dialysis modality, conditions

Адрес для переписки: Румянцев Александр Шаликович
e-mail: rash.56@mail.ru

Corresponding author: Alexander Sh. Rumyantsev
e-mail: rash.56@mail.ru

at dialysis start, vascular access, adequacy of hemodialysis with an emphasis on correction of water balance and dialysis duration. In Europe negative scenarios for the development of these problems have been avoided: the choice of dialysis modality is more available; neither early nor late start is widespread; vascular access is always held in attention; dialysis shorter than four hours is not used, and instrumental hydration assessments are being actively developed. New approaches to the intensification of dialysis, first of all with regard to the elimination of more and more high-molecular substances related to uremic toxins are used. The limiting factor for an increase in permeability of new membranes is the necessity to exclude (at least minimize) the albumin loss. To meet these requirements, the membrane must have a high retention onset (substances with a lower molecular weight are retained by less than 10%) and a medium cut-off (less than 10% of a substance with a higher molecular weight is lost through the membrane). Such membranes effectively remove substances with molecular weight of up to 50 kD, but as reliably as conventional high-flux membranes, eliminate substantial losses of albumin. Fundamentally important is that such membrane permeability provides throughout the dialyzer length the internal filtration, and then back filtration (equivalent to the replacement solution) with a convection volume of about half that of hemodiafiltration with conventional dialysis machines and without a separate system for preparing and introducing the replacement solution. Thereby, the risks of thrombosis of the system and a decrease in the diffusive clearance due to the hemoconcentration in the output part of the dialyzer and the circuit before infusion of replacement solution is reduced. The first clinical evidence confirmed the efficacy and safety of such a solution defined as expander dialysis.

Key words: *expanded hemodialysis, high-flux membrane, medium cutoff membrane, uremic toxins*

Несмотря на прогресс последних десятилетий в различных областях лечения гемодиализом, нефрологическое сообщество остается неудовлетворенным его результатами. Международное общество нефрологов готовит обновление клинических рекомендаций по гемодиализу; его будущие контуры можно представить себе по материалам Согласительной конференции KDIGOⁱ – см недавний обзор [1]. Среди участников конференции преобладали исследователи из Северной Америки, что не могло не склонить внимание к проблемам самой крупной диализной популяции в мире. Четырьмя главными темами стали:

- выбор модальности диализа,
- условия и сроки старта,
- сосудистый доступ,
- адекватность гемодиализа с акцентом на приоритеты водного баланса и времени диализа.

Негативных сценариев развития этих тем в Европе удалось (в основном) избежать: выбор метода всегда был более открытым; ни слишком ранний, ни поздний старт не были широким явлением; приоритет создания безопасного сосудистого доступа всегда удерживался во внимании; практика диализа короче четырех часов, по сути, отсутствовала, а внедрение инструментальной оценки гидратации динамично набирает обороты. Неудивительно поэтому, что в подготовленном в 2018 году специальном приложении к журналу *Nephrology Dialysis Transplantation* (официальном журнале ERA-EDTA), озаглавленном "Расширенный диализ – от инноваций к клиническим исходам"ⁱⁱ, основное внимание уделено

интенсификации гемодиализа, построенном на современных инновациях, направленных на удаление уремических токсинов, потенциально играющих важную роль в ключевых диализных синдромах – воспалении, сосудистой кальцификации и другой сердечно-сосудистой патологии – определяющих судьбу современного диализного пациента [2].

Уремические токсины

Исторически уремиические токсины разделены на три группы: (1) низкомолекулярные водорастворимые, например, фосфаты, (2) средне-молекулярные, например, β_2 -микроглобулин и (3) связанные с белками, например, индоксил-сульфат. С 2003 года рабочей группой ERA-EDTA (EUTOX) формируется база данных уремиических токсинов (в настоящее время в ней – 130 веществ) с доступной информацией о каждом.ⁱⁱⁱ Из этих веществ 67 – низкомолекулярные с диапазоном кратности повышения при уремии от незначимого до 130 раз, 30 средне-молекулярных с кратностью повышения от нормы до 225 раз и 33 связанные с белками (большая часть из последних – с собственным молекулярным весом, MW – не более 500 дальтон) с кратностью повышения от нормы до 339 раз. Только для 72 веществ найдены патологические ассоциации, чаще других – с сердечно-сосудистыми осложнениями (20 веществ). Только для 18 веществ эти связи найдены в более чем одном исследовании.

Известные уремиические токсины можно условно разделить на две группы. Первая – ранее известные вещества, по которым за последние годы получены дополнительные, в основном, экспериментальные

i KDIGO Controversies Conference on Dialysis Initiation, Modality Choice and Prescription. January 25–28, 2018. Madrid, Spain; <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-dialysis-initiation/> доступ 30.01.19

ii Expanded hemodialysis: translating innovation to clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii1–iii58. https://academic.oup.com/ndt/article/33/suppl_3

iii ERA-EDTA EUTOX group <http://www.uremic-toxins.org> (доступ 20.12.2018)

Таблица 1 | Table 1

Средне-молекулярные соединения, в отношении которых подтверждена связь с воспалением и сердечно-сосудистой патологией
(таблица составлена по [8])

Medium-molecular compounds, in respect of which the link with inflammation and cardiovascular pathology is confirmed
(the table is compiled according to [8])

молекула	МВ, кДа	биологическая роль в физиологических условиях	кратность повышения при ХПН
цитокины			
интерлейкины IL-18, IL-6, IL-1 β , ФНО- α	18-28	провоспалительная	2-5
белки			
растворимый рецептор ФНО-1 и -2	17-30	ограничивает активность ФНО- α	3-10
пентраксин-3	40	активация комплемента, активность макрофагов	2-7
YKL-40 (CHI3L1)	40	локальный воспалительный ответ	2-5
β -следовой протеин	26	активирует простаноиды	>35
фактор комплемента D	24	альтернативный путь	4-17
адипокины			
адипонектин	30	регуляция глюкозы и окисления жирных кислот	2-3
висфатин (NAMPT)	52	ангиогенез и пролиферация эндотелия	3-6
лептин	16	регуляция аппетита и запасов энергии	3-4
факторы роста			
сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	34	пролиферация эндотелия, миграция и дифференциация	2
FGF-2	18	ангиогенез	5-20
FGF-23	32	обмен фосфатов	>200
гормоны и другие			
пролактин	23	разнообразная	2-4
конечные продукты гликирования	<1-70	неизвестна	2-20

ФНО – фактор некроза опухоли, FGF – фактор роста фибробластов

данные по возможным механизмам их вовлечения в патологические процессы. Другая быстро растущая группа веществ – выявляемые современными методами протеомики (шире – метаболомики) полипептиды и другие вещества, отсутствующие (или присутствующие в незначительных концентрациях) у здоровых лиц. Демонстрация этого различия должна сопровождаться подтверждением эффекта токсичности этого вещества и этой концентрации [3]. Для небольшого числа соединений получены достаточные подтверждения. Например, триметиламин-N-оксид с МВ=75 Да, имея всего 2,5 кратное превышение нормальной концентрации, связан с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии (опосредованным воспалительными и протромботическим изменениями) [4]. Это вещество кишечного происхождения, и снижение его концентрации можно достичь не только интенсификацией диализа, но и снижением продукции при помощи пре- и пробиотиков. Повышение концентрации связывали с риском сердечно-сосудистых осложнений в проспективном наблюдении и в преддиализной популяции [5]. Индол-сульфат с МВ=212 Да связан с белком, повышается при ХПН более чем в 60 раз и обладает прокоагулянтной активностью [6], точка приложения которой открывает возможности создания и использования антитром-

ботических препаратов. Риски тромбоза при высоких концентрациях индолов относятся и к тромбозам артериовенозной фистулы [7].

Некоторые из этих соединений имеют подтвержденную или предполагаемую связь с риском сердечно-сосудистых осложнений, и их удаление становится все шире принимаемой целью интенсификации диализа (см. Таблица 1, Рисунок 1, составлены по материалам обзора Wolley et al. [8]).

IL- β реализует свое влияние через провоспалительный компонент атерогенеза и связан с развитием гипертрофии левого желудочка, IL-18 ассоциируется с кальцификацией коронарных артерий, а IL-6 участвует в локальной активации свертывающей системы крови и формировании пристеночных тромбов. Негативная роль ФНО при ХПН так же разнообразна, как и его биологические эффекты в физиологических условиях: провоцирует формирование гипертрофии левого желудочка, фиброза и дисфункции миокарда, активирует факторы коагуляции, дифференциации и миграции гладкомышечных клеток сосудов. Направленные в норме на сдерживание активности ФНО растворимые рецепторы к ФНО при ХПН могут увеличивать срок его полужизни, потенцируя провоспалительную и ангиогенную активность. Пентраксин-3 как реагент острой фазы отличается от других тем, что синтезируется

и действует локально в зоне атеросклеротического поражения, способствуя его прогрессированию. Высокий уровень адипонектина в общей популяции связан с лучшим прогнозом по сердечно-сосудистой патологии и метаболическим нарушениям, но при ХПН такая связь нарушается, перекрываясь, возможно, эффектами воспаления и БЭН. В отличие от него лептин имеет доказанное негативное влияние, вызывая нарушения вазодилатации, стимулируя выделение эндотелина и дисрегуляцию синтеза оксида азота. Самый крупный из известных среднемолекулярных токсинов – висфатин (52 кДа) – способствует росту сосудистых гладкомышечных клеток, препятствует апоптозу макрофагов и усиливает повреждение эндотелия. Высокий уровень циркулирующего висфатина ассоциируется с нестабильностью атеросклеротических бляшек [8].

Семейство факторов роста имеет множество пересекающихся влияний, и не всегда связи, выявленные в общей популяции, воспроизводятся у диализных пациентов и наоборот. В целом речь идет о широкой стимуляции пролиферации и дифференциации клеток. FGF2 участвует в процессах развития гипер-

трофии миокарда, обеспечивая паракринную связь между сердечными фибробластами и кардиомиоцитами. В эксперименте показано прямое влияние FGF23 на гипертрофию миокарда, а наблюдательные клинические исследования подтверждают распространяемость этого вывода на диализную популяцию. Фактор комплемента D – ключевой регулятор пути активации комплемента по альтернативному пути, что вносит свой вклад в развитие эндотелиальной дисфункции. Провоспалительную роль за счет адгезии мононуклеаров к эндотелию играет и пролактин, что продемонстрировано в эксперименте и подтверждено клиническими ассоциациями. Конечные продукты гликирования представлены широким рядом соединений с различным МВ, но самыми типичными для гемодиализных пациентов являются фракции около 70 и 14 кДа. Их накопление способствует структурным повреждениям сосудов и является предиктором сердечно-сосудистой летальности у диализных пациентов [8].

В₂-МГ (белок с МВ 11800 Да) с биологической точки зрения является компонентом главной системы гистосовместимости, но известен он стал со времени

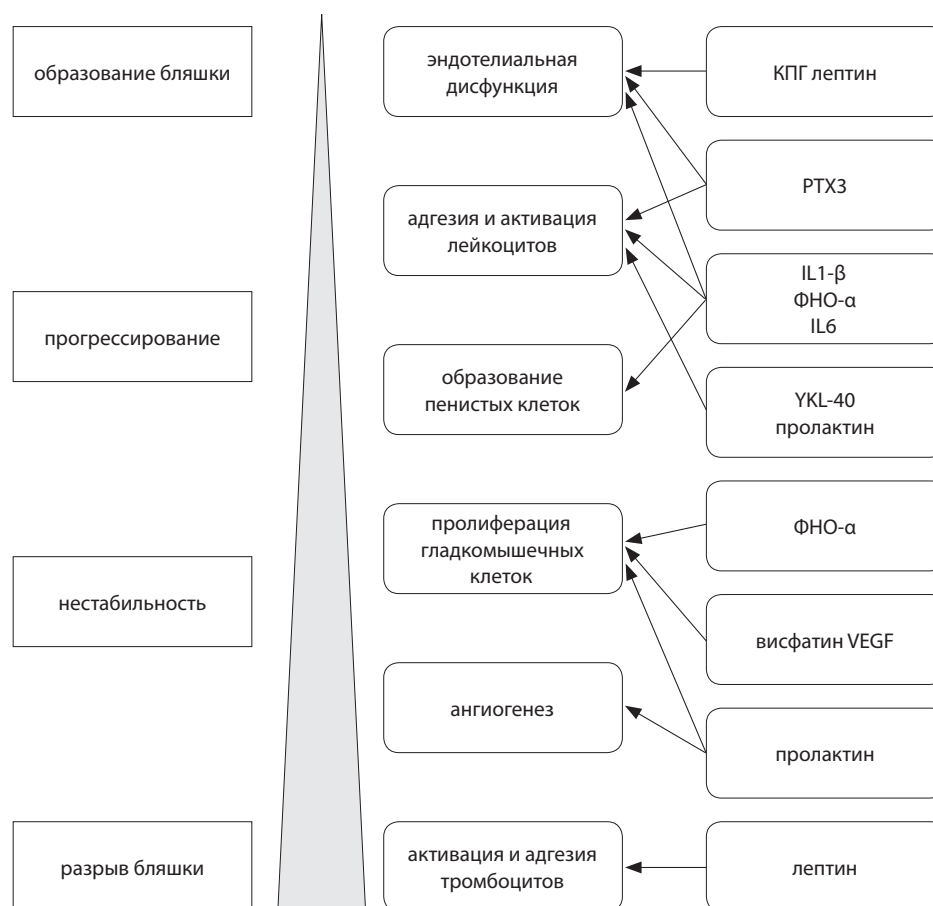


Рис. 1. Этапы развития атеросклеротической бляшки, патогенетические механизмы и биологически активные вещества, ускоряющие атерогенез, которые относятся к средне-молекулярным веществам (см. обозначения в Таблице 1).

Fig. 1. The stages of atherosclerotic plaque development and promoting biological substances referred to middle molecular weight toxins.

(конец 1980-х), когда с его накоплением связали развитие диализного амилоидоза [9], клинически проявляющегося в виде синдрома карпального туннеля, где отложения амилоида препятствуют свободному перемещению сухожилий. Со времен публикации результатов НЕМО Study [10] и Японского Когортного исследования [11] β_2 -МГ получил и главный атрибут уремического токсина – связь с твердыми исходами: уровни ниже 27,5 мг/л и 32,2 мг/л, соответственно, были связаны в этих двух крупных исследованиях с лучшей выживаемостью. В японских клинических рекомендациях (2015 год [12]) установлен целевой преддиализный уровень β_2 -МГ (<30 мг/л, "по возможности, <25 мг/л"), хотя скорее, оптимальным критерием (и характеристикой диализатора) была бы доля снижения за сеанс диализа, которая для высокопоточных диализаторов 50-60%, для диализаторов со средним уровнем отсечения – около 70%, а для высокоэффективной ГДФ – 80-85% [13].

Некоторые соединения среднего МВ могут представлять интерес не из-за того, что они являются уремическими токсинами, а благодаря доступности рутинного определения в лаборатории. Белок α_1 -микроглобулин (МВ≈33 кДа) в моче определяют для оценки тяжести тубулоинтерстициального фиброза. В то же время, близость его по МВ к FGF23 (32 кДа), IL-1 β (32 кДа), и ФНО- α (26 кДа) делает его привлекательным суррогатом для оценки удаления среднемолекулярных веществ [13].

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов (25 кДа для мономеров) относят к уремическим токсинам, поскольку они не только имеют повышенный уровень при ХПН, но и ухудшают функцию лейкоцитов. Диализаторы со средним уровнем отсечения (см. ниже) способны удалять легкие цепи Ig в отличие от стандартных высокопоточного ГД и ГДФ [29].

Паратгормон (9225 Да) и FGF23 (33 кДа) – важнейшие участники МКН-ХБП и по МВ могли бы относиться к уремическим токсинам, но FGF23 в их список не включен, поскольку его (как и паратгормона) концентрации несравненно больше зависят от уровней фосфата, кальция и от терапевтических вмешательств, чем от их выведения диализом. Поэтому хотя исторически паратгормон и называли главным кандидатом на статус уремического токсина в те времена, когда его уровень оценивался по частично неактивному С-концевому фрагменту (действительно зависящему во многом от выведения), в настоящее время целевых параметров выведения этих гормонов не устанавливается.

Несмотря на противоречивые данные некоторых исследований, недавний систематический обзор подтвердил токсичность самых известных связанных с белками уремических токсинов Р-крезол-сульфата и индоксил-сульфата [14], и они заняли место в списке шести наиболее подтвержденных экспериментально и клинически уремических токсинов, связанных с белками [15]. Отличием этих

веществ от других уремических токсинов является дополнительная возможность понижать их уровень помимо интенсификации диализа и сохранения остаточной функции почек: стремиться к снижению их генерации в кишечнике терапией про- и пребиотиками [16].

Среди наиболее значимых уремических токсинов выделяют три водорастворимых (асимметричный диметиларгинин, триметиламин-N-оксид и мочевую кислоту), шесть связанных с белками веществ – конечные продукты гликирования, р-крезол, индоксил-сульфат, индолуксусная кислота, кинуренины, фенилуксусная кислота) и три среднемолекулярных вещества (β_2 -микроглобулин, грелин, паратгормон). В целом, больше экспериментальных данных накоплено в отношении связанных с белками веществ, но половина из них не имеют подтверждения токсичности в клинике, несмотря на убедительные экспериментальные данные. Вырисовывается скорее комплексная патология, где множественные факторы вносят вклад в развитие мультисистемных осложнений, и складывается представление, что нет смысла стремиться к понижению концентрации какого-то одного вещества [15].

Эволюция способов выведения уремических токсинов

Диализ хорошо удаляет низкомолекулярные уремические токсины, не связанные с белками, и маркером такого удаления за отсутствием лучшей альтернативы много десятилетий является клиренс мочевины, ставший (в форме Kt/V) стандартной оценкой дозы диализа. Проблемой является то, что клиренс и кинетика мочевины не отражает клиренсов и кинетики других молекул и фактически используется в настоящее время только в качестве гарантии исключения очевидного недодиализа ($Kt/V < 1,2$), поскольку в специально спланированных экспериментах никогда не было показано, что повышение дозы диализа выше этого уровня обеспечивает улучшение клинических исходов [1]. Требуется просто исключить из практики возможность проводить диализ с меньшей обеспеченной дозой. Лучшие исходы при большей *средней* дозе диализа в эпидемиологических наблюдательных исследованиях объясняются именно уменьшением доли пациентов с низкой дозой диализа. Все это порождает пессимистические настроения в отношении возможности дозировать диализ вообще: "Dialysis cannot be dosed" [17].

Известно, что в отсутствие существенной остаточной функции почек трехразовый режим четырехчасового диализа в неделю является минимальным [1]. Существенное увеличение частоты и длительности сеансов, в целом, связаны с улучшением выживаемости, хотя результаты и не вполне однозначны, а у пациентов старше 80 лет едва не оказалось досто-

Таблица 2 | Table 2

Современная классификация мембран Contemporary membranes classification					
Категория	КУФ (мл/час) ммHg/м ²)	β_2 -микроглобулин		Альбумин	
		клиренс (мл/мин)	коэф. просеивания	потери за сеанс (г)	коэф. 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

верным повышением риска смерти (ОР=1,10; 95%ДИ 0,99-1,20) [18], хотя распространяемость этого вывода на общую популяцию неочевидна, поскольку результат получен в специфической популяции ветеранов армии США. Кроме того, лишь в небольшом числе исследований анализируются возможности удлинения недельного времени диализа в отношении выведения уремических токсинов: если 6-8-часовым диализом (но не 4-часовой ГДФ) выведение (например) β_2 -МГ увеличивается, то значимого увеличения выведения p-крезола и индол-сульфата не наблюдают (см. обзор [13]).

Уже в ранние годы становления гемодиализа как метода лечения ХПН стало ясно, что выведение низкомолекулярных уремических токсинов не решает всех клинических проблем, а пациенты на перитонеальном диализе с более высокими рутинными показателями азотемии демонстрируют не худшую, а для полинейропатии – лучшую коррекцию уремических синдромов. Последнее наблюдение было объяснено более высокой проницаемостью перитонеальной мембраны, чем у низкопоточных целлюлозных мембран, использовавшихся в то время. Эти и другие наблюдения легли в основу гипотезы "средних молекул" [19]. Хроматографические исследования подтвердили наличие в крови пациентов с ХПН пептидов и других веществ в диапазоне МВ 1000-2000 Да, отсутствующих у здоровых лиц [20]. Тем не менее, отсутствие доступных способов идентификации этих веществ и убедительной связи с клинически значимыми осложнениями препятствовало разработке и производству более высокопоточных диализных мембран. Ситуация изменилась, когда актуальную в те годы проблему диализного амилоидоза убедительно связали с накоплением β_2 -МГ (белок с МВ 11800 Да) [9] – (см. выше). Развитие аналитических методов в биохимии позволили в последующие годы идентифицировать широкий спектр средних молекул с МВ до 40 кДа, некоторые из них удалось связать с конкретными аспектами уремической токсичности (см. обзор Storr M [21]). Накапливаются свидетельства, что уремическими токсинами окажутся и белки,

приближающиеся по МВ к альбумину, а их удаление потребует приближение диализных мембран по свойствам к почечному фильтру.

Действительно, удалять более крупные или связанные с белками молекулы диализом значительно труднее. В развитии диализных технологий целью определялось увеличение клиренса средне-молекулярных соединений с МВ до 15 кДа (таких как β_2 -МГ) при исключении потерь альбумина с МВ в 66 кДа. Гемодильтрация (ГДФ) отодвинула эту границу к 25 кДа, а современные поиски идут в области подтверждения клинических преимуществ так называемых мембран со "средней точкой отсечения" ("medium cut-off"), эффективно удаляющих вещества с МВ до 50 кДа, но по-прежнему исключая существенные потери альбумина [22].

Современная классификация диализных мембран (в отношении проницаемости) может быть представлена следующим образом (по Storr M [21]) – Таблица 2, Рисунок 2 – хотя установившейся её назвать нельзя: появление новых высокопроницаемых мембран сопровождалось различными описаниями: со средней и высокой точкой отсечения, белок-теряющие, супер-поточные, супер-высокопоточные и другие термины.

Исходные гипотезы из наблюдательных исследований о преимуществах высокопоточных мембран предполагалось подтвердить в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ): Hemodialysis (HEMO) Study [США] и Membrane Permeability Outcome (MPO) Study (Европа). Ни в одном из них в первичном анализе не было получено свидетельств преимущества высокопоточных мембран, хотя в отдельных подгруппах в *post hoc* анализе различия все же были продемонстрированы.

Дальнейшим направлением поиска естественно стала ГДФ, также имевшая в наблюдательных исследованиях преимущества перед ГД. Однако в серии из четырех крупных РКИ (одно, завершившееся в 2014 году^{iv}, было опубликовано значительно позже

^{iv} Tolerance of "on Line" Hemodiafiltration in Chronic Renal Failure Patients (on-line-HDF): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01327391>. Доступ

[23]) только в одном преимуществе были подтверждены в первичном анализе (см. обзор [24]). При этом в объединенном анализе этих РКИ преимущество в снижении смертности (общей и сердечно-сосудистой) при гемодиафильтрации в режиме пост-дилюции было получено только при конвекционных объемах выше 23 литров [25]. Аналогично, в режиме пре-дилюции (применявшейся преимущественно в Японии) выживаемость была выше только при конвекционных объемах выше 40 литров [26], а оптимальный результат при анализе выживаемости в сопоставленных группах был связан с конвекционным объемом в 50 литров [27].

В то же время, достижение таких конвекционных объемов в режиме пост-дилюции не всегда возможно или связано с рисками тромбирования и ухудшения диффузионных свойств диализатора при невозможности достичь достаточно высокой скорости кровотока. Рационально ограничивать фильтрационную фракцию 25%, что предполагает в 4-часовом сеансе гемодиафильтрации кровотока по контуру около 400 мл/мин. Искусственное поддержание этой величины (при ограниченных возможностях сосудистого доступа) может приводить к рециркуляции по сосудистому доступу, снижающую эффективность как диффузионного, так и конвекционного компонента гемодиафильтрации [28]. Стоит отметить, что авторами первого РКИ по ГДФ (CONTRAST) в 2013 году было запланировано исследование для подтверждения достижимости целевых конвекционных объемов у большинства пациентов (CONTRAST-II), однако после его завершения в 2015 году (по данным сайта clinicaltrials.gov) результатов к марту 2019 не опубликовано.^v

Ограниченные свидетельства преимуществ гемодиафильтрации, неуверенность в возможности достичь целевых значений по конвекционному объему вместе с дополнительными расходами на проведение ГДФ стимулировали поиск возможностей интенсификации удаления среднемолекулярных веществ конвекционной технологией в рамках сеанса гемодиализа.

Одновременно со смещением интереса от удаления среднемолекулярных веществ с МВ до 15 кДа к удалению низкомолекулярных протеинов (low-molecular-weight protein – LMWP) происходили изменения в классификации диализаторов в терминах клиренсов среднемолекулярных веществ. Например, если ранее в Японии диализаторы (и, соответственно, размер оплаты за сеанс) разделялись по пяти типам в зависимости от клиренса β_2 -МГ (с границами 10, 30, 50 и 70 мл/мин), то с 2016 года первые четыре типа были объединены в один (<70 мл/мин, поскольку первые три типа использовались только

в 6% случаев) и каждая из новых категорий разделена по коэффициенту просеивания для альбумина <0,03 и ≥0,03.

Стандартные высокопоточные мембраны обеспечивают лишь минимальные клиренсы крупных среднемолекулярных соединений. Например, клиренс фактора D комплемента составил менее 2 мл/мин [29]. Конвекционный перенос в рамках ГДФ демонстрирует несомненно лучшее удаление β_2 -МГ в сравнении с низкопоточным диализом, но сравнение ГДФ с высокопоточным диализом – не так убедительно [30]. Перенос из опыта острого диализа практики использования гемофильтров с высоким порогом отсечения привел к неприемлемо большим потерям альбумина. Современное производство диализаторов ориентировано на сужение ширины распределения размеров пор, что позволяет увеличить долю пор достаточно больших размеров для удаления крупных среднемолекулярных токсинов, но не допустить наличия пор, пропускающих альбумин. Такие диализаторы дают в сравнении со стандартными высокопоточными увеличение клиренса, например, комплемента с 2 до 26-36 мл/мин, а доля снижения YKL-40 (40 кДа) за сеанс увеличилась с 19% до 61-71% [29].

Альбумин – незаменимый элемент поддержания онкотического давления в крови, важнейший транспортер водонерастворимых веществ. В условиях уремии его связывающая способность и трехмерная структура нарушается за счет взаимодействия с уремическими токсинами, продуктами воспалительного или оксидативного стресса, карбомилирования или гликирования в уремической плазме крови [31]. Если мы стремимся к максимальному удалению низкомолекулярных белков и других крупных уремических токсинов, практически неизбежным становятся существенными потери альбумина в диализат. В недавнем мета-анализе крупнейших рандомизированных исследований по ГДФ было показано, что улучшение выживаемости и нутриционного статуса при конвекционной терапии в то же время сопровождается более низкими уровнями альбумина, чем на гемодиализе [32]. Во всех этих исследованиях использовались похожие диализаторы, через которые теряется за сеанс до 4 граммов альбумина [33], что можно считать, таким образом, относительно безопасным уровнем в отсутствие выраженного воспаления, когда пациенты способны ответить на такую потерю активацией синтеза альбумина печенью. В то же время, имеется ряд свидетельств, что потеря >20 г/неделю неизбежно сопровождается прогрессирующим снижением уровня альбумина у большинства пациентов [34].

Диализные мембраны со способностью абсорбировать белки также рассматривались как ещё одна возможность увеличить выведение среднемолекулярных веществ. Протеин-сорбирующие мембраны имеют лучшие показатели биосовместимо-

01.03.2019

^v CONTRAST-II: Can High Convection Volumes be Achieved in Each Patient During Online Post-dilution Hemodiafiltration? <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01877499>; Доступ 01.03.2019

сти, способны дополнительно сорбировать β_2 -МГ, свободные легкие цепи, медиаторы воспаления, ряд связанных с белками уремических токсинов (см. обзор [13]). Недавние исследования в области протеомики продемонстрировали, что мембраны из различных материалов обладают существенно различающимися протеин-сорбирующими свойствами, включая различный состав сорбируемых белков [35]. Важно понимать, что помимо накопления "уремических" (нагруженных уремическими токсинами) белков при уремии происходит также модификация нормальных белков (окисление, протеолиз, карбомилирование и т.д.), а также истощение важных для гомеостаза функциональных белков с рисками нарушения протеин-опосредованной активации биохимических каскадов.

Недавно Ronco C. [36] предложил разделять диализаторы по кривой коэффициентов просеивания в зависимости от МВ. Используются, главным образом, два термина:

- retention onset (RO) – "порог задержки", когда для растворенных веществ, начиная с определенного МВ коэффициент просеивания падает ниже 0,9 и
- cutoff (CO) – "точка отсечения", когда для растворенных веществ, начиная с определенного МВ коэффициент просеивания падает ниже 0,1.

Для β_2 -МГ мембраны с высоким порогом задержки имеют коэффициент просеивания $>0,9$, поэтому β_2 -МГ при помощи этих мембран диффузией выводится. Коэффициент просеивания для альбумина $>0,1$, то есть на этих мембранах происходит некоторая потеря альбумина. Недавно было показано, что мембраны со средней точкой отсечения способны удалять более крупные низкомолекулярные белки (в частности, свободные ламбда-цепи) в сравнении с обычным высокопоточным диализом и высокообъемной ГДФ [29]. Сопоставления летальности с удалением среднемолекулярных соединений в этих исследованиях проведено не было.

"Святым Граалем" для разработчиков и производителей диализных мембран является максимально возможное приближение их свойств к свойствам почечного фильтра, четко разделяющего среднемолекулярные и более крупные белки как альбумин. Двухпоровая модель описывает в гломерулярном фильтре преимущественно однотипные поры радиусом $36,6 \text{ \AA}$ [37].

Традиционная модель массового производства мембран предполагает осаждение полимеров из раствора после экструзии основы мембраны из фильеры (наконечника), что приводит к созданию мембран со случайной структурой пор и с широкой полосой распределения размеров пор. Существование, в том числе, больших пор не позволяет обеспечить задержку крупных молекул, что формирует высокую точку отсечения. Для исключения потерь крупных веществ средний размер пор устанавливается производственными параметрами на величину, которая

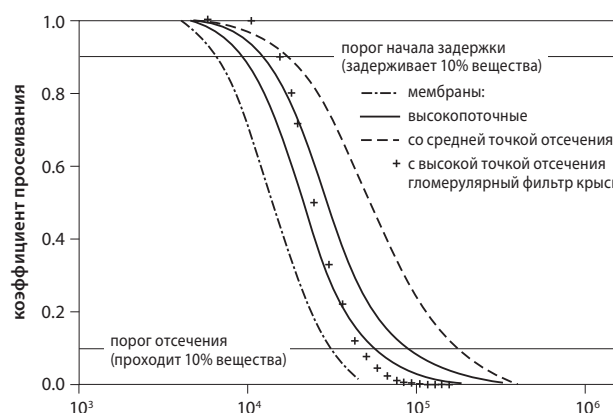


Рис. 2. Характеристики мембраны со средней точкой отсечения в сравнении со стандартными высокопоточными мембранами, мембранами с высокой точкой отсечения и почечным фильтром (схема построена по данным обзора Storr M [21]).

Fig. 2. The features of membrane with medium cutoff in comparison with standard high-flux membranes, high cutoff membranes and glomerular filter (the chart is built according to Storr M [21] data).

ниже, чем размер "целевых" молекул, что приводит к неизбежному снижению их клиренса.

В последние годы предприняты значительные усилия для разработки мембран с высокой порозностью, но узкой полосой распределения размеров пор. Тщательный контроль за составом полимера, различные добавки полиэлектролитов, полиамфолитов и неорганических ионов в фазе формирования мембраны, а также модификации процесса сушки и стерилизации привели к существенной унификации размеров пор [38]. Это позволило увеличить размер большинства пор при одновременном исключении значимой потери таких важных белков, как альбумин. Кривые коэффициентов просеивания в зависимости от МВ тестового вещества в эксперименте (макромолекулярные полисахариды, имеющие широкий диапазон МВ) демонстрируют, что мембраны со средней точкой отсечения по своим характеристикам ближе к почечному фильтру, чем высокопоточные мембраны (Рис. 2). Узкая полоса распределения размеров пор позволила поднять порог начала задержки при практическом отсутствии превышения порога отсечения уровня почечного фильтра. Для мембран с высокой точкой отсечения порог начала задержки отодвинут даже выше уровня почечного фильтра, но это сопровождается неприемлемым увеличением потери альбумина [21].

Мембраны со средней точкой отсечения обеспечивают коэффициент просеивания 0,9 для веществ с МВ до 10 кДа (и даже несколько выше), в то время как коэффициент просеивания не опускается ниже 0,1 почти вплоть до МВ альбумина (но не достигая его!); сохраняется высокая проницаемость для веществ с МВ до 45 кДа при низкой потере альбумина.

Помимо акцента на коэффициент просеивания, в фокусе внимания разработчиков диализных

мембран находится диаметр и толщина стенки капилляров. С одной стороны, диффузионный компонент транспорта определяется, в том числе расстоянием, которое проходит диффундирующее вещество. С другой стороны, эти размеры значимо влияют и на конвекционный транспорт в ходе гемодиализа в отличие от гемофильтрации, где значимыми факторами являются только объем фильтрации и коэффициент просеивания.

В ходе сеанса гемодиализа в высокопоточном диализаторе все время происходит внутренняя фильтрация. Поскольку насос крови стоит в аппаратах перед диализатором, давление крови на входе диализатора (артериальный конец) выше, чем на выходе (венозный конец), поскольку сектор крови – внутреннее пространство капилляров – обладает гидростатическим сопротивлением, так называемое осевое сопротивление). Диализирующий раствор течет противотоком от венозного конца диализатора к артериальному, и пространство внутри корпуса диализатора – сектор диализирующего раствора – также обладает определенным гидравлическим сопротивлением (хоть и небольшим) (Рис. 3А). В результате при использовании диализаторов с высокими коэффициентами ультрафильтрации в артериальном конце диализатора создается положительный градиент давления между секторами крови и диализирующего раствора, а в венозном конце – отрицательный (Рис. 3В); в артериальном конце происходит фильтрация – конвекционный перенос веществ вместе

с водой из крови в диализат, а в венозном конце диализатора – обратная фильтрация практически в том же объеме (за вычетом скорости чистой ультрафильтрации – $\approx 2-3$ л за сеанс – 8-12 мл/мин). Следует отметить, что поскольку обратная фильтрация происходит в венозном конце диализатора, куда поступает чистый диализирующий раствор, обратного переноса поступивших в диализат уремических токсинов практически не происходит.

Тем не менее, наличие обратной фильтрации следует учитывать с точки зрения риска контаминации диализирующего раствора бактериальными токсинами и другими веществами. Хотя прямого поступления замещающего раствора в кровь, как при гемодиалфильтрации, не происходит, и оборудование ничем не отличается от стандартного диализа, к диализирующему раствору целесообразно применять те же требования, как при гемодиалфильтрации. Дополнительной защитой могут служить сорбционные свойства некоторых мембран. Значимость именно абсорбции эндотоксинов на мембранах подтверждается одинаковой степенью их элиминации в эксперименте в линейке диализаторов от низкопоточных до диализаторов с высокой точкой отсечения [39].

При заданных скоростях кровотока и потока диализирующего раствора соотношение конвекционного и диффузионного транспорта зависит от характеристики капилляра – соотношения осевого сопротивления к радиальному сопротивлению

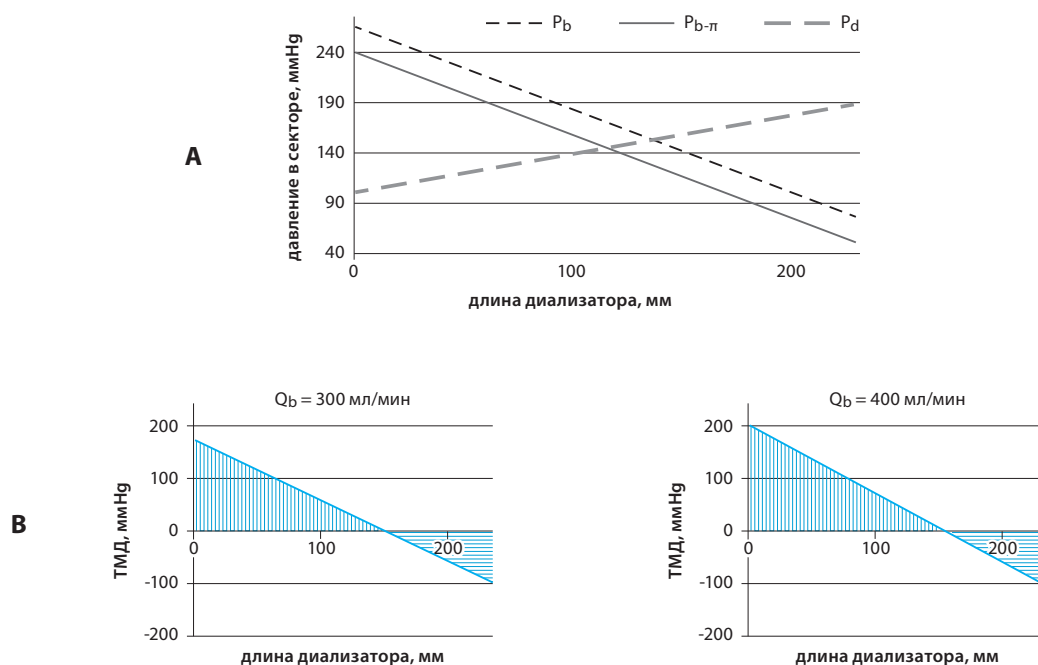


Рис. 3. А. Графики гидростатического давления в контуре крови (P_b) и диализата (P_d) по длине диализатора. В. Трансмембранное давление в диализаторе со средней точкой отсечения по длине диализатора.

Fig. 3. А. The graphs of hydrostatic pressure in blood and dialysate compartments by dialyzer length. В. Transmembrane pressure in medium cutoff dialyzer by dialyzer length.

(гидравлической проницаемости мембраны). Осевое сопротивление пропорционально длине капилляра и обратно пропорционально четвертой (!) степени внутреннего диаметра волокна.

Риск развития гемолиза с ростом гидравлического сопротивления и трансмембранного градиента давления ограничивает возможности уменьшения внутреннего диаметра капилляра. Дизайн новых мембран оптимизирует соотношение длина/диаметр капилляра для безопасного увеличения проксимальной фильтрации и дистальной обратной фильтрации, повышая тем самым конвекционный перенос крупных молекул. Прямое измерение внутренней фильтрации радиоизотопным методом дало результат около 50 мл/мин [40], что сопоставимо с целевыми показателями конвекционного объема при гемодиафильтрации [24, 41]. Более того, если сравнивать не просто конвекционные объемы (то есть, объемы прокаченной воды), а конвекционные клиренсы за сеанс (то есть объемы удаленных веществ), сопоставление гемодиафильтрации на стандартном высокопоточном диализаторе и гемодиализа на диализаторе со средней точкой отсечения будет в пользу последнего. Конвекционный клиренс определяется как произведение конвекционного объема на коэффициент просеивания. При целевом конвекционном объеме ГДФ в 23 литра и коэффициенте просеивания для β_2 -МГ в 0,5 для стандартного гемодифльтра клиренс за сеанс составит 11,5 литров. При кровотоке в 300 мл/мин, внутренней фильтрации 56 мл/мин и коэффициенте просеивания 0,9 для диализатора со средней точкой отсечения конвекционный объем составит 13 440 мл, а клиренс за сеанс – 12,1 л (расчеты Ronco C. [43]).

Расширенный гемодиализ

Такой подход лег в основу предложения добавить в номенклатуру диализных методов понятие расширенного (expanded) диализа – HDx [43, 44]. Метод определен как гемодиализ, совмещающий диффузионный и конвекционный транспорт в рациональном соотношении за счет использования диализаторов со средней точкой отсечения. Для проведения расширенного ГД используется стандартный гемодиализный аппарат.

В свое время для увеличения клиренса средних молекул при низких коэффициентах просеивания старых мембран единственным путем было увеличение ультрафильтрации, заведомо превышающее потребность в удалении жидкости за сеанс. Это требовало возмещения избыточно удаляемых объемов. Первоначально гемодиафильтрация предполагала только очень низкие конвекционные объемы (9 литров) из-за несовершенства контроля ультрафильтрации и логистических проблем с объемами замещающих стерильных растворов. Создание систем точного контроля ультрафильтрации и разработка

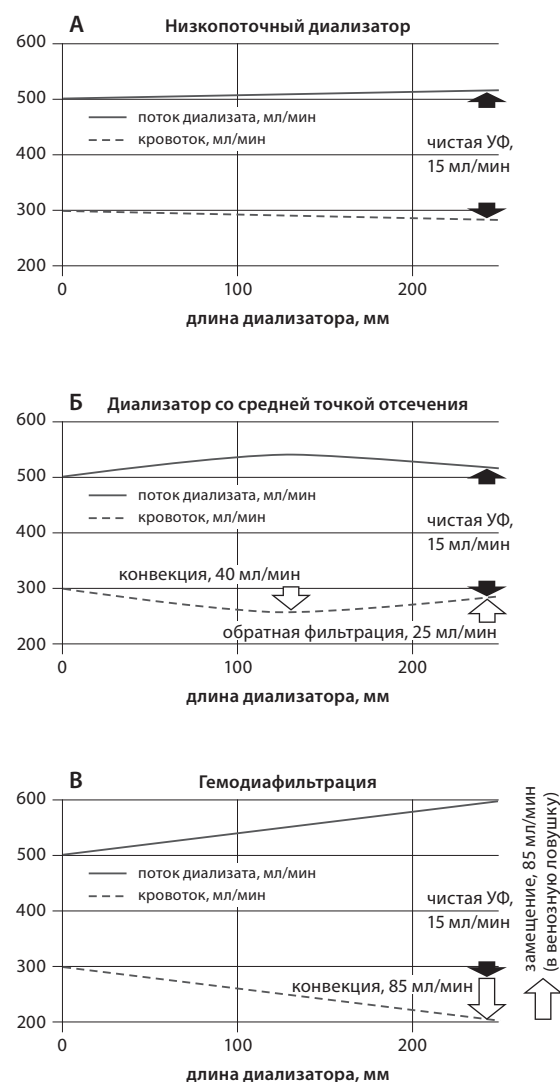


Рис. 4. Скорости потока крови и диализата по длине диализатора при низкопоточном диализе (А), высокопоточном диализе со средней точкой отсечения (Б) и при гемодиафильтрации (В).

Fig. 4. The blood flow rate, dialysate flow rate in different parts of dialyzer in low-flux (A), high-flux with medium cutoff (B) and during hemodiafiltration (C).

способа приготовления замещающего раствора on-line из диализирующего раствора сняло эти проблемы, но оказалось, что для получения реального клинического эффекта требуются конвекционные объемы выше 23 л/сеанс [24, 41]. На пути достижения этих объемов встали ограничения по доступной скорости кровотока и рисков тромбирования из-за гемоконцентрации в венозном конце диализатора при режиме пост-дилюции. Кроме того, высокая гемоконцентрация в венозной части диализатора снижала диффузионный клиренс (необходимый для удаления малых молекул). С другой стороны, режим пре-дилюции (исключающий гемоконцентрацию в диализаторе) понижал эффективность диффузии и конвекции по определению – из-за существенного разведения поступающей в диализатор крови. Ком-

пенсацией этого в практике режима пре-дилюции является резкое увеличение объема замещения — до 40-50 литров [26], что ведет к увеличению расходов. Промежуточными малопрактичными решениями являлись микс-дилюция (распределяющая объем замещения на два потока — до и после диализатора — дорогостоящий вариант по оборудованию и расходному материалу) и мид-дилюция (введение замещающего раствора в кровяной поток в середине диализатора специальной конструкции — малодоступные специфические аппарат и расходные материалы).

По сути, технология расширенного диализа отчасти воспроизводит мид-дилюционную ГДФ, но на стандартном гемодиализном аппарате: на первом отрезке диализатора происходит фильтрация, а на втором — замещение (обратная фильтрация) — Рис. 4. При этом избыточной гемоконцентрации нигде не создается, а диффузионный клиренс не страдает.

Акцент сделан на том, что конвекционный транспорт, необходимый для удаления средних и крупных уремических токсинов, скрыт внутри диализатора о средней точкой отсечения. Основы этих идей заложены ещё десятилетие назад [45].

Уменьшение внутреннего диаметра капилляров (выполненное для изменения соотношения осевого и радиального сопротивления в пользу конвекционного потока) одновременно увеличивает скорость потока крови и напряжение сдвига на внутренней поверхности капилляра, что оказывает очищающий эффект на поверхность мембраны и улучшает диффузионный транспорт растворенных веществ [46]. Комбинация гидравлической проницаемости и геометрической структуры волокон усиливает внутреннюю фильтрацию и обратную фильтрацию. Важно отметить, что кровяной поток в 300 мл/мин достаточен для эффективной работы этого механизма. То же следует сказать и о потоке диализирующего раствора в 500 мл/мин. В связи со значительными объемами обратной фильтрации оптимально использование воды с такой же степенью очистки, как и для ГДФ, хотя обязательным это не считается. На сегодняшний день остается открытым вопрос о последствиях потери альбумина в количествах, которые можно считать пограничными с безусловно значимыми, хотя они и не превышают потерь при ГДФ. К настоящему времени проведены лишь ограниченные наблюдения у 6 пациентов в течение полугода с использованием диализаторов со средней точкой отсечения: при еженедельном контроле потерь альбумина за весь период наблюдения они не превысили 2-4 г за сеанс и оставались стабильными [46].

Первый опыт использования расширенного диализа получен в ходе наблюдательного исследования с ограниченным контролем после регистрации новых диализаторов в Европе с ноября 2015 г. по февраль 2016 г., когда в 18 диализных центрах

в Германии и Франции было проведено 5191 сеанс ГД. Целью исследования была оценка расширенного ГД с использованием диализаторов со средней точкой отсечения в рутинной практике. Медицинские сестры и нефрологи отвечали на опросники о ежедневной практике в своих диализных центрах. Персонал оценил заполнение и промывку диализаторов в сопоставимых баллах в сравнении с диализаторами и аппаратами различных производителей. Оптимальные результаты получались при соблюдении инструкции по заполнению, в первую очередь, использование не менее 50 мл физраствора и ограничение скорости потока по сектору крови пределами 100-149 мл/мин. В ходе наблюдения зафиксированы три осложнения (все — в одном центре: зуд, прерванная сессия из-за одышки и сосудистой недостаточности, судороги); связь с использованием новых диализаторов признана сомнительной. На фоне общей положительной оценки некоторые сестры отмечали недостаточную деаэрацию в автоматическом режиме (требовалось вмешательство), что можно предотвратить, соблюдая скорость заполнения. У некоторых пациентов была увеличена антикоагулянтная терапия, но эти пациенты перешли на лечение с диализаторами большей площади; кроме того, могла иметь значение визуальная прозрачность материалов диализатора. Несмотря на предупреждение не использовать новый диализатор для ГДФ, несколько таких сеансов было проведено непреднамеренно, но побочных эффектов зарегистрировано не было.

В реальной практике требуется оценить возможные показания к новому методу. В настоящее время ГДФ признается имеющей определенные, хоть и слабые преимущества перед высокопоточным гемодиализом. Они, впрочем, были получены только при превышении конвекционного объема в 23 литра за сеанс, что не всегда достижимо у пожилых и ослабленных пациентов, а также при проблемах с сосудистым доступом. Здесь занять нишу мог бы расширенный диализ, не требующий высоких кровяных потоков.

Зуд остается неразрешимой проблемой для некоторых пациентов [47], несмотря на усилия по разрешению его возможных причин (коррекция минеральных и костных нарушений, исключение патологии печени, смену расходных материалов для гемодиализа и т.д.). Одной из возможных причин зуда является задержка высокомолекулярных соединений (в частности, воспалительных цитокинов), и в этом случае использование высокопроницаемых мембран может дать эффект, что подтверждено в рандомизированном исследовании (в активной группе КУФ диализаторов составлял >40 мл/час/ммHg) [48]. Следует учитывать, что ввиду большого числа факторов в патогенезе зуда эффект единственного воздействия может оказаться недостаточным и требует подтверждения в широких исследованиях.

Синдром беспокойных ног также относится к состояниям со множеством потенциальных причин. Соответственно, и эффективность отдельных воздействий остается лишь частичной [49]. Расширенный диализ может оказаться полезной опцией, но, поскольку патогенез синдрома расшифрован недостаточно, предсказать эффект невозможно, а значимых исследований (кроме серий случаев) не проведено. Также лишь описанием случаев к настоящему времени ограничивается подтверждение эффективности расширенного диализа в отношении уменьшения времени восстановления после сеанса диализа, но этот подход можно использовать наравне с изо-натриемическим диализом (проведением диализа с уровнем натрия в диализирующем растворе, соответствующим установочной точке натрия для конкретного пациента), или обладающими вариантами управления скоростью УФ и уровнем натрия в диализирующем растворе, реализованные в системах обратной связи, например, Nemocontrol, а также тщательной клинико-инструментальной оценке сухого веса. К сожалению, рандомизированное исследование, прямо спланированное для демонстрации лучшей переносимости ГДФ (по крайней мере, у пожилых пациентов), дало негативные результаты [23], и требуется продолжение поисков.

Потеря альбумина при расширенном диализе может стать потенциальным ограничителем его распространения, особенно – у пациентов с белково-энергетической недостаточностью. С другой стороны, в серии наблюдений отмечалось улучшение аппетита после перевода на расширенный диализ. Целая серия уремических токсинов связана с потерей аппетита (лептин, провоспалительные цитокины, например, IL-6, обестатин и апелл-грелин [50]), и их более эффективное удаление может, в конечном счете, способствовать разрешению белково-энергетической недостаточности. Если удастся подтвердить, что видоизмененный (карбомилированный), нагруженный уремическими токсинами альбумин "легче" теряется высокопроницаемой мембраной, нынешняя определенно негативная оценка потери альбумина может стать не такой однозначной [51].

Известно, что использование мембран с высокой точкой отсечения при ОПП при миеломной нефропатии увеличивало шансы на достижение независимости от диализа в рандомизированном исследовании [52]. Аналогично, мембраны с высокой точкой отсечения демонстрировали высокий клиренс многоглобина при ОПП, связанном с рабдомиолизом [53]. Однако эти мембраны неизбежно приводят к значительным потерям белка, что не всегда приемлемо. В этом отношении мембраны со средней точкой отсечения предлагают разумный компромисс, хотя подтверждение этому еще предстоит получить в более детальных исследованиях [54].

Среди специфических причин прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при ХБП называют анемию, костные и минеральные нарушения, хроническое воспаление и бионесовместимость материалов для диализа. В каждом из этих факторов в той или иной мере присутствуют уремические токсины, хотя и сами они являются непосредственным фактором прогрессирования кардиальной патологии. ГДФ представляет собой эффективное средство удаления многих уремических токсинов, однако в единственном из четырех крупных рандомизированных исследованиях по ГДФ (ESHOL), где уже в первичном анализе было продемонстрировано преимущество ГДФ в выживаемости, снижение смертности произошло за счет инфекционных причин, а не сердечно-сосудистых. Возможно, удаление высокомолекулярных уремических токсинов оказалось недостаточным для проявления эффекта. Есть основания надеяться, что в твердых клинических исходах реализуется значительное улучшение выведения на мембране со средней точкой отсечения: таких средних молекул как свободные легкие цепи, пентраксин-3 и хитиназа-3-подобный протеин-1, которые среди прочих вовлечены в развитие сердечно-сосудистой патологии [55]. Эффект может быть дополнен опосредованным воздействием через удаление веществ, негативно влияющих на анемию и минеральные и костные нарушения.

Ввиду более сложного оборудования, требующегося для ГДФ, она редко применяется при диализе в домашних условиях. Использование расширенного диализа открывает возможность интенсифицировать конвекционный транспорт при лечении на стандартном гемодиализном аппарате.

Современное состояние проблемы использования более проницаемых мембран ставит определенные вызовы перед расширенным диализом. Во-первых, детальный патогенез большинства уремических синдромов по-прежнему неизвестен, и контроль результатов лечения расширенным диализом при помощи современных продвинутых технологий (в первую очередь, протеомики и – шире – метаболомики) может открыть важные аспекты патогенеза. Во-вторых, положительный эффект от удаления крупных уремических токсинов может быть ослаблен утечкой важных веществ, и требуется описать последствия такой утечки – возможно, и для отбора пациентов на новый вариант лечения. В-третьих, вопрос удаления связанных с белками уремических токсинов остается неразрешенным, и следует оценить соотношение рисков и преимуществ использования ещё более проницаемых мембран в определенных ситуациях, например, при болезнях периферических артерий и кальцифилаксии.

В целом перспективы расширенного гемодиализа могут оказаться впечатляющими, но подтверждения таким надеждам остаются неполными, и на пути расширения практики использования диализных

методик нас ожидают исследования для лучшего понимания значения изменения широкого спектра метаболитов, которые принято ассоциировать с понятием уремических токсинов.

Автор не имеет конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Румянцев А.И., Земченков Г.А., Сабодаш А.Б. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. Нефрология. 2019; 23 (2): 49-76.
2. Rumiantsev A.Sh., Zemchenkov G.A., Sabodash A.B. Prospective for clinical guidelines for hemodialysis update. Nephrology. 2019;21(2): 49-76. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76
3. Cozzolino M, Blankestijn PJ. Translating innovation to clinical outcomes. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(suppl_3):iii1. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy231>
4. Maszy ZA, Liabeuf S. From old uraemic toxins to new uraemic toxins: place of 'omics'. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii2-iii5. doi: 10.1093/ndt/gfy212.
5. Tomlinson JAP, Wheeler DC. The role of trimethylamine N-oxide as a mediator of cardiovascular complications in chronic kidney disease. Kidney Int. 2017;92(4):809-815. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.053.
6. Kim RB, Morse BL, Djurdjev O et al. Advanced chronic kidney disease populations have elevated trimethylamine N-oxide levels associated with increased cardiovascular events. Kidney Int. 2016; 89(5):1144-1152. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.014.
7. Dou L, Poitevin S, Sallee M et al. Aryl hydrocarbon receptor is activated in patients and mice with chronic kidney disease. Kidney Int.2018;93(4):986-999. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.010.
8. Kolachalama VB, Shashar M, Alousi F et al. Uremic solute-aryl hydrocarbon receptor-tissue factor axis associates with thrombosis after vascular injury in humans. J Am Soc Nephrol. 2018; 29(3):1063-1072. doi: 10.1681/ASN.2017080929.
9. Wolley MJ, Hutchison CA. Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii6-iii11. doi: 10.1093/ndt/gfy179.
10. Gejyo F, Yamada T, Odani S et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. Biochem Biophys Res Commun. 1985; 129(3): 701-706
11. Cheung AK, Rocco MV, Yan G et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(2): 546-555.
12. Okuno S, Ishimura E, Kohno K et al. Serum beta2-microglobulin level is a significant predictor of mortality in maintenance haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(2):571-7. doi: 10.1093/ndt/gfn521.
13. Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K et al. Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for "Maintenance hemodialysis: hemodialysis prescriptions". Ther Apher Dial. 2015; 19(Suppl 1):67-92. doi: 10.1111/1744-9987.12294.
14. Masakane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii12-iii21. doi: 10.1093/ndt/gfy224.
15. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A et al. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2014; 25:1897-1907
16. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and Clinical Impact of Organic Uremic Retention Solutes: A Comprehensive Update. Toxins (Basel). 2018;10(1). pii: E33. doi: 10.3390/toxins10010033.
17. Vanholder RC, Elott S, Glorieux GL. Future avenues to decrease uremic toxin concentration. Am J Kidney Disease. 2016; 67(4): 664-676. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.029.
18. Meyer TW, Sirich TL, Hostetter TH. Dialysis cannot be dosed. Semin Dial. 2011;24(5):471-9. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00979.x
19. Ko GJ, Obi Y, Sooboo M et al. No Survival Benefit in Octogenarians and Nonagenarians with Extended Hemodialysis Treatment Time. Am J Nephrol. 2018;48(5):389-398. doi: 10.1159/000494336.
20. Babb AL, Popovich RP, Christopher TG et al. The genesis of the squaremeter-hour hypothesis. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1971; 17: 81-91
21. Fürst P, Zimmerman L, Bergstro m J. Determination of endogenous middlemolecules in normal and uremic body fluids. Clin Nephrol. 1976; 3: 178-188
22. Storr M, Ward RA. Membrane innovation: closer to native kidneys. Nephrol Dial Transplant. 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii22-iii27. doi: 10.1093/ndt/gfy228.
23. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the clinical relevance of providing increased removal of large middle molecules. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13(5): 805-814. doi: 10.2215/CJN.10110917.
24. Morena M, Jausent A, Chalabi L et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. Kidney Int. 2017;91(6):1495-1509. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.013.
25. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.Б. Гемодиафильтрация: внимание на объем (обзор литературы). Нефрология и диализ. 2014. 16(1):128-138.
26. Zemchenkov A.Yu., Gerasimchuk R.P., Sabodash A.B. Hemodiafiltration: focus on volume (literature review). Nephrology and dialysis. 2014. 16 (1): 128-138.
27. Peters SA et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(6):978-84. doi: 10.1093/ndt/gfv349
28. Masakane I, Kikuchi K, Kawanishi H. Evidence for the Clinical Advantages of Predilution On-Line Hemodiafiltration. Contrib Nephrol. 2017;189:17-23. doi: 10.1159/000450635.
29. Kikuchi K, Hamano T, Wada A et al. Predilution on-line hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. Kidney Int. 2019 Feb 16. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.036. [Epub ahead of print].
30. Сабодаш АБ, Земченков ГА, Казанцева НС, Салихова К.А., Макарова О.В., Пролетов Я.Ю., Земченков А.Ю. Возможности достижения целевого конвекционного объема при on-line гемодиафильтрации. Вестник трансплантации и искусственных органов. 2015; 17(4):63-71.

- Sabodash A.B., Zemchenkov G.A., Kazantseva N.S., Salikbova K.A., Makarova O.V., Proletov Y.Y., Zemchenkov A.Y.* 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
29. *Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG et al.* Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(1): 165-172. doi: 10.1093/ndt/gfw310.
30. *Ok E, Asci G, Toz H et al.* Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407.
31. *Klammt S, Wojak HJ, Mitzner A et al.* Albumin-binding capacity (ABIC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(6):2377-83. doi: 10.1093/ndt/gfr616.
32. *Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Jaber BL.* Convective therapies versus low-flux hemodialysis for chronic kidney failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(11):2859-74. doi: 10.1093/ndt/gft396.
33. *Maduell F, Arias-Guillen M, Fontseré N et al.* Elimination of large uremic toxins by a dialyzer specifically designed for high-volume convective therapies. *Blood Purif.* 2014; 37(4):125-130. doi: 10.1159/000358214.
34. *Tsuchida K, Minakuchi J.* Albumin loss under the use of the high performance membrane. *Contrib Nephrol.* 2011; 173: 76-83. doi: 10.1159/000328957.
35. *Bonomini M, Pieroni L, Di Liberato L et al.* Examining hemodialyzer membrane performance using proteomic technologies. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:1-9. doi: 10.2147/TCRM.S150824.
36. *Ronco C.* The rise of expanded hemodialysis. *Blood Purif.* 2017; 44(2): I-VIII. doi: 10.1159/000476012.
37. *Öberg CM, Rippe B.* A distributed two-pore model: theoretical implications and practical application to the glomerular sieving of Ficoll. *Am J Physiology.* 2014; 306: F844-F854
38. *Boschetti-de-Fierro A, Beck W, Hildwein H et al.* Membrane innovation in dialysis. *Contrib Nephrol.* 2017; 191: 100-114
39. *Schepers E, Glorieux G, Elout S et al.* Assessment of the association between increasing membrane pore size and endotoxin permeability using a novel experimental dialysis simulation set-up. *BMC Nephrol.* 2018; Jan 5;19(1):1. doi: 10.1186/s12882-017-0808-y.
40. *Lorenzini A, Neri M, Lupi A et al.* Quantification of internal filtration in hollow fiber hemodialyzers with medium cut-off membrane. *Blood Purif.* 2018;46(3):196-204. doi: 10.1159/000489993.
41. *Blankstijn PJ, Grooteman MP, Nube MJ, Bots ML.* Clinical evidence on haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii53-iii58. doi: 10.1093/ndt/gfy218.
42. *Lorenzini A, Neri M, Clark WR et al.* Modeling of Internal Filtration in TheraNova Hemodialyzers. *Contrib Nephrol.* 2017;191:127-141. doi: 10.1159/000479261.
43. *Ronco C.* The rise of expanded hemodialysis. *Blood Purif.* 2017;44(2):I-VIII. doi: 10.1159/000476012.
44. *Ronco C, La Manna G.* Expanded hemodialysis: a new therapy for a new class of membranes. *Contrib Nephrol.* 2017;190:124-133. doi: 10.1159/000468959.
45. *Ronco C.* Fluid mechanics and crossfiltration in hollow-fiber hemodialyzers. *Contrib Nephrol.* 2007;158:34-49. doi: 10.1159/000107233
46. *Ronco C, Marchionna N, Brendolan A et al.* Expanded haemodialysis: from operational mechanism to clinical results. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii41-iii47. doi: 10.1093/ndt/gfy202.
47. *Simonsen E, Komenda P, Lerner B et al.* Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2017; 70(5):638-655. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.05.018.
48. *Chen ZJ, Cao G, Tang WX et al.* A randomized controlled trial of high-permeability haemodialysis against conventional haemodialysis in the treatment of uraemic pruritus. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34(6):679-83. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03075.x.
49. *Scherer JS, Combs SA, Brennan F.* Sleep disorders, restless legs syndrome, and uremic pruritus: diagnosis and treatment of common symptoms in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69(1):117-128. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.031.
50. *Monzani A, Perrone M, Prodam F et al.* Unacylated ghrelin and obestatin: promising biomarkers of protein energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology.* 2018; 33(4):661-672. doi: 10.1007/s00467-017-3840-z.
51. *Florens N, Juillard L.* Large middle molecule and albumin removal: why should we not rest on our laurels? *Contrib Nephrol.* 2017; 191:178-187. doi: 10.1159/000479266.
52. *Bridoux F, Carron P-L, Pegourie B et al.* Effect of high-cutoff hemodialysis vs conventional hemodialysis on hemodialysis independence among patients with myeloma cast nephropathy. A randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2017; 318(21):2099-2110. doi: 10.1001/jama.2017.17924.
53. *Heyne N, Guthoff M, Krieger J et al.* High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series. *Nephron Clin Pract.* 2013; 121(3-4):c159-64. doi: 10.1159/000343564.
54. *Florens N, Juillard L.* Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii48-iii52. doi: 10.1093/ndt/gfy203.
55. *Massy ZA, Liabeuf S.* Middle-molecule uremic toxins and outcomes in chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2017; 191:8-17. doi: 10.1159/000479252.

Дата получения статьи: 03.04.2019

Дата принятия к печати: 15.05.2019

Submitted: 03.04.2019

Accepted: 15.05.2019

Острое повреждение почек на фоне хронической болезни почек при беременности

Е.И. Прокопенко¹, И.Г. Никольская², Д.В. Пензева¹, Е.В. Шестеро¹

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

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

Acute kidney injury in pregnant women with chronic kidney disease

E.I. Prokopenko¹, I.G. Nikolskaya², D.V. Penzeva¹, E.V. Shestero¹

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

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

Ключевые слова: беременность, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, исходы беременности

Резюме

Цель работы: изучить частоту развития, предрасполагающие факторы, причины и исходы ассоциированного с беременностью острого повреждения почек (ОПП) у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП).

Методы: в исследование включены 305 беременностей у 291 женщин с ХБП стадий 1-4 (средний возраст при наступлении беременности 29,4 [25,8; 32,9] лет, длительность заболевания почек 12,0 [5,0; 21,0] лет). Во время беременности и после родов выполнялось в динамике измерение диуреза, определение уровня креатинина, СКФ в пробе Реберга. Для выявления ОПП использовались критерии KDIGO.

Результаты: ОПП на фоне ХБП развилось при 35 из 305 (11,5%) беременностей у 34 (11,7%) из 291 женщин (у одной пациентки ОПП наблюдалось при каждой из двух беременностей). Всего отмечено 37 эпизодов ОПП. Частота ОПП при ХБП С1 составила 1,0%, С2 – 4,3%, С3А – 46,9%, С3Б – 50,0%, С4 – 71,4% ($p < 0,001$). Риск развития ОПП на фоне ХБП при беременности достоверно повышали артериальная гипертензия, нефротическая протеинурия, наличие 3-4 стадии ХБП, анемия, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, кесарево сечение. Причиной ОПП в большинстве случаев (67,6%) была преэклампсия. В группе ОПП по сравнению с пациентками без ОПП были достоверно меньше срок родоразрешения – 35,3 [32,6; 37,1] против 38,3 [37,3; 39,6] нед., $p < 0,001$, и ниже – перцентильная масса ребенка при рождении – 29,8 [12,4; 51,5] против 44,5 [21,1; 66,6], $p = 0,014$. В дальнейшем достигли ХБП пятой стадии и начали диализное лечение 35,3% пациенток, перенесших ОПП на фоне ХБП при беременности, и только 2,3% в группе без ОПП ($p < 0,001$).

Заключение: ОПП на фоне ХБП нередко встречается в период гестации и оказывает негативное влияние на исходы беременности для матери и плода.

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

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

Abstract

Aim: to study the incidence, predisposing factors, causes and outcomes of pregnancy-related acute kidney injury (AKI) in patients with chronic kidney disease (CKD).

Methods: The study included 305 pregnancies in 291 women with CKD stages 1-4 (mean age 29.4 [25.8; 32.9] years; the duration of CKD 12.0 [5.0, 21.0] years). During pregnancy and after childbirth diuresis, creatinine level, and GFR were studied. The KDIGO criteria were used to identify AKI.

Results: AKI on CKD developed in 35 of 305 (11.5%) pregnancies in 34 (11.7%) of 291 women (one patient had AKI in each of two pregnancies). A total of 37 episodes of AKI were recorded. The incidence of AKI on CKD stage 1 was 1.0%, stage 2 – 4.3%, stage 3A – 46.9%, stage 3B – 50.0%, and stage 4 – 71.4% ($p < 0.001$). The risk of AKI on CKD increased with arterial hypertension, nephrotic proteinuria, CKD 3-4 stage, anemia, preeclampsia, placental insufficiency, cesarean section. The main cause of AKI (67.6% cases) was preeclampsia. In the AKI group, compared to pregnancies without AKI, gestational age at delivery and percentile birth weight were less – 35.3 [32.6; 37.1] vs 38.3 [37.3; 39.6] weeks, $p < 0.001$, and 29.8 [12.4; 51.5] vs 44.5 [21.1; 66.6], $p = 0.014$, respectively. In the follow-up, 35.3% of patients who had AKI on CKD during pregnancy progressed to stage 5 CKD and started dialysis, compared with 2.3% in women without AKI ($p < 0.001$).

Conclusion: AKI on CKD often occurs during gestation and impact negatively on pregnancy outcomes for the mother and fetus.

Key words: pregnancy, chronic kidney disease, acute kidney injury, pregnancy outcomes

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) не только представляет непосредственную угрозу жизни пациентов, но и в дальнейшем повышает риск смерти и развития хронической болезни почек (ХБП). Однако индивидуальный прогноз ОПП вариателен и зависит от клинических особенностей каждого случая, причины поражения почек и коморбидности [1-4]. Наряду с возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, тяжестью состояния пациента, гемодинамической нестабильностью, тяжестью почечного повреждения, предсуществующая ХБП является одним из факторов риска отсутствия восстановления функции почек после перенесенного ОПП [5]. В крупном систематическом обзоре и мета-анализе было показано, что наличие исходно существующей ХБП у пациентов с ОПП (по сравнению с ОПП у пациентов без заболеваний почек) было ассоциировано с удвоением смертности и увеличением частоты развития хронической почечной недостаточности (ХПН) в четыре-пять раз [6].

Особое место занимает ОПП, развивающееся во время беременности и после родов, с учетом колоссального влияния на здоровье и смертность молодых женщин и воздействия на здоровье будущего поколения [7]. Частота ассоциированного с беременностью ОПП зависит от уровня экономического развития региона, организации системы здравоохранения и помощи беременным: если в развитых странах частота ОПП при беременности составляет 1-2,8%, то в развивающихся – 4-26% [8]. Этиология гестационного ОПП также не одинакова в различных регионах – в развивающихся странах лидирующими причинами ОПП у беременных являются септический аборт и кровотечения, а в экономически развитых – преэклампсия (ПЭ), в том числе ПЭ на фоне

использования вспомогательных репродуктивных технологий [9-12].

Авторы из развивающихся стран отмечают, что ОПП, ассоциированное с беременностью, достаточно часто развивается на фоне ранее не диагностированной тяжелой ХБП; при этом примерно треть женщин с ОПП на фоне ХБП нуждается в заместительной почечной терапии уже во время беременности или в ближайшее время после родов, а большинство детей рождается преждевременно с низкой или экстремально низкой массой тела [13].

В ряде исследований было показано, что ХБП даже в ранних стадиях является фактором риска ПЭ, гипертензивных расстройств во время беременности и преждевременных родов, с другой стороны – ПЭ может быть первым явным клиническим проявлением скрыто протекающей ХБП [13-17].

Несмотря на клиническую значимость ухудшения почечной функции у беременных и родильниц, работ, посвященных ассоциированному с беременностью ОПП, немного. При этом, оригинальных исследований ОПП, развившегося во время беременности на фоне исходно существующей ХБП, в отечественной литературе мы не нашли.

Целью исследования было изучение частоты развития, предрасполагающих факторы, причин и исходов ассоциированного с беременностью ОПП у пациенток с ХБП.

Пациенты и методы

В исследование включены 305 беременностей у 291 женщин с ХБП стадий 1-4, обратившихся на специализированный прием в ГБУЗ МО МОНИ-ИАГ в 2011-2017 гг. и в дальнейшем наблюдавшихся в течение беременности и в послеродовом периоде акушером-гинекологом данного учреждения и не-

фрологом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Все беременности наступили спонтанно. Критериями исключения были многоплодная беременность и беременность, наступившая в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения), а также наличие пятой стадии ХБП.

Стадия ХБП определялась по значению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до беременности. На момент наступления беременности ХБП 1 стадии имели 197 женщин, ХБП 2 стадии – 46, ХБП 3А стадии – 49, ХБП 3Б стадии – 6, ХБП 4 стадии – 7 пациенток. Всем женщинам с ХБП стадий 3Б и 4, имевшим уровень креатинина сыворотки более 200 мкмоль/л, на основании действующего приказа № 736 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 03.12.2007 г. "Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности", предлагалось прерывание беременности, от которого пациентки категорически отказались.

Возраст на момент наступления беременности у женщин с ХБП составил 29,4 [25,8; 32,9] лет. Длительность хронического заболевания почек составила 12,0 [5,0; 21,0] лет. У женщин с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² на момент зачатия продолжительность ХПН составила 4,0 [2,0; 5,5] лет. У 122 (41,9%) пациенток в качестве основного нефрологического диагноза имелся хронический гломерулонефрит, у 15 (5,2%) – гломерулонефрит в рамках системной красной волчанки или системного васкулита, у 12 (4,1%) – диабетическая нефропатия, у 100 (34,4%) – аномалии развития почек и почечных сосудов (в сочетании с вторичным пиелонефритом у большинства пациенток), у 20 (6,9%) – почечно-каменная болезнь в сочетании с пиелонефритом, у 9 (3,1%) – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, и еще у 13 (4,5%) больных – первичный хронический пиелонефрит.

В момент наступления беременности никто из пациенток с аутоиммунными заболеваниями не получал лечение кортикостероидами и/или иммуносупрессантами. Преднизолон и ингибиторы кальцинейрина принимали до и во время беременности только 2 пациентки с трансплантированной почкой. Лечение артериальной гипертензии (АГ) проводили препаратами, разрешенными во время беременности – допегитом, дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов, селективными бета-адреноблокаторами.

Присоединение ОПП диагностировалось при появлении или нарастании тяжести АГ в сочетании с протеинурией не менее 300 мг/сут (у пациенток с исходным отсутствием белка в моче) после 20-й недели беременности и исключения других причин повышения АД и появления протеинурии. У женщин с ХБП и исходно имевшейся протеинурией ОПП констатировалась при прогрессирующем нарас-

тании потери белка с мочой в сочетании с появлением/усугублением АГ. Дополнительными признаками, свидетельствующим в пользу ОПП, считались нарастающее ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии и прогрессивный рост биохимического маркера преэклампсии – антигенного коэффициента sFlt1/PlGF [18, 19].

В течение всей беременности и в послеродовом периоде выполнялись в динамике измерение диуреза, определение уровня креатинина, мочевины и электролитов сыворотки, СКФ в пробе Реберга. ОПП у всех наших пациенток было неолитургическим, поэтому для его констатации применялись следующие критерии: нарастание креатинина сыворотки $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов или увеличение креатинина $\geq$ чем в 1,5 раза от исходного, которое произошло в течение 7 сут [20, 21]. Стадии ОПП определялись по классификации KDIGO с учетом степени нарастания креатинина крови: стадия I – при росте креатинина в 1,5-1,9 раза выше исходного за 7 суток или при повышении на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) за 48 ч; стадия II – при росте креатинина в 2-2,9 раза от базального уровня за 7 суток; стадия III – при увеличении креатинина в 3 раза выше исходного за 7 суток или повышении до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) с ростом на 26 мкмоль/л в течение 48 ч либо с ростом в 1,5 раза за 7 суток или при начале ЗПТ [20].

Статистическая обработка данных. Показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались как "медиана (минимум – максимум); число пациентов" либо "медиана [первый квартиль; третий квартиль]"; качественные показатели – в долях (процентах), либо в абсолютных значениях. Показатели с распределениями, отличающимися от нормального, сравнивались при помощи непараметрических критериев: U-критерий (критерий Манна-Уитни) в случае двух независимых выборок, H-критерий (критерий Краскала-Уоллеса) – для трех и более независимых выборок. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера либо критерий χ^2 -квадрат Пирсона. Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска рассчитывался относительный риск с определением границ доверительного интервала (95% ДИ). В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Результаты

ОПП на фоне ХБП развилось во время беременности при 35 из 305 (11,5%) беременностей у 34 (11,7%) из 291 женщин (у одной пациентки ОПП наблюдалось при каждой из двух беременностей). Всего отмечено 37 эпизодов ОПП – у двух пациен-

Таблица 1 | Table 1

Частота развития острого повреждения почек во время беременности при различных стадиях хронической болезни почек
The incidence of acute kidney injury during pregnancy in various stages of chronic kidney disease

Стадия ХБП	Пациентки с ОПП	Пациентки без ОПП	Всего беременностей	p
C1	2 (1,0%)	195 (99,0%)	197 (100%)	<0,001
C2	2 (4,3%)	44 (95,7%)	46 (100%)	
C3a	23 (46,9%)	26 (53,1%)	49 (100%)	
C3b	3 (50,0%)	3 (50,0%)	6 (100%)	
C4	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (100%)	
Всего	35 (11,5%)	270 (88,5%)	305 (100%)	

Таблица 2 | Table 2

Влияние различных факторов на развитие острого повреждения почек на фоне хронической болезни почек при беременности
The influence of various factors on the development of acute kidney injury on chronic kidney disease during pregnancy

Фактор	Частота в группе с ОПП	Частота в группе без ОПП	Относительный риск, 95% ДИ	p
Исходная протеинурия нефротического уровня	13 (37,1%)	29 (10,7%)	3,70 (2,02 – 6,76)	<0,001
Исходная артериальная гипертензия	22 (62,9%)	92 (34,1%)	2,84 (1,49 – 5,41)	0,001
Наличие ХПН (ХБП 3–4 стадий)	31 (88,6%)	31 (11,5%)	30,4 (11,1 – 82,8)	<0,001
Неблагоприятный исход беременности в анамнезе	7 (20,0%)	72 (26,7%)	0,72 (0,33 – 1,57)	0,539
Протеинурия нефротического уровня во время беременности	13 (43,3%)	26 (14,2%)	3,41 (1,81 – 6,43)	<0,001
Артериальная гипертензия во время беременности	27 (77,1%)	113 (41,9%)	3,98 (1,87 – 8,47)	<0,001
Мочевая инфекция во время беременности	17 (48,6%)	103 (38,1%)	1,46 (0,78 – 2,71)	0,271
Анемия во время беременности	30 (85,7%)	105 (42,2%)	6,62 (2,65 – 16,6)	<0,001
Преэклампсия	15 (44,1%)	63 (23,3%)	2,29 (1,22 – 4,28)	0,012
Тяжелая преэклампсия	6 (17,6%)	13 (4,8%)	3,21 (1,52 – 6,80)	0,012
Фетоплацентарная недостаточность	16 (45,7%)	67 (24,8%)	2,25 (1,22 – 4,17)	0,014
Кесарево сечение	26 (74,3%)	89 (33,0%)	4,77 (2,32 – 9,82)	<0,001

ток имелось по два эпизода ОПП в течение одной беременности. Группы женщин с ОПП и без ОПП не различались по возрасту, медиана которого составила 30,1 [26,1; 33,6] лет и 29,3 [25,7; 32,9] лет соответственно, $p=0,908$. Индекс массы тела был значимо ниже у пациенток с развившимся в период гестации ОПП по сравнению с беременными без ОПП – 24,1 [22,1; 28,7] против 27,0 [24,4; 30,5], $p=0,011$.

Частота развития ОПП у беременных с заболеваниями почек достоверно зависела от стадии ХБП: если при ХБП 1-й и 2-й стадии частота ОПП была сравнима и относительно невысока (1,0% и 4,3% соответственно), то, начиная со стадии ХБП 3а, частота данного осложнения резко возрастает, достигая 50% при беременностях на фоне ХБП3б и 71,4% – на фоне ХБП4 (Таблица 1).

Мы изучили частоту встречаемости в группах женщин с ОПП и без ОПП различных факторов, как исходно существующих, так и появляющихся в период гестации, и влияние данных факторов на риск развития ОПП на фоне ХБП во время беременности (Таблица 2). Оказалось, что исходная про-

теинурия нефротического уровня и АГ до беременности, наличие ХПН до беременности достоверно повышают риск ОПП во время гестации и/или в послеродовом периоде, а наличие беременности с неблагоприятным исходом в анамнезе не влияет на риск ОПП. При ХПН, имеющейся до беременности, риск развития ОПП в период гестации возрастает в 30,4 раза ($p<0,001$) по сравнению с беременностями на фоне ХБП 1-й и 2-й стадий.

Риск ОПП у женщин с ХБП значимо повышали также нефротическая протеинурия и АГ во время беременности, гестационная анемия, ПЭ в целом, тяжелая ПЭ, фетоплацентарная недостаточность, кесарево сечение, но наличие мочевой инфекции у беременных не влияло достоверно на риск развития ОПП, хотя в отдельных (нечастых) случаях именно мочевая инфекция была основной причиной резкого ухудшения почечной функции в период гестации.

Беременные с ОПП на фоне ХБП были родоразрешены достоверно раньше, чем женщины со стабильным течением ХБП – в среднем при сроке геста-

Таблица 3 | Table 3

Сроки родоразрешения и массо-ростовые показатели новорожденных в группах женщин, страдающих хронической болезнью почек, с ОПП и без ОПП во время беременности
Terms of delivery and mass-growth indexes of newborns in groups of women suffering from chronic kidney disease, with AKI and without AKI during pregnancy

Показатель	Группа с ОПП	Группа без ОПП	p
Срок родоразрешения, нед.	35,3 [32,6; 37,1]	38,3 [37,3; 39,6]	<0,001
Масса ребенка, перцентили	29,8 [12,4; 51,5]	44,5 [21,1; 66,6]	0,014
Рост ребенка, перцентили	39,0 [18,3; 63,2]	53,4 [33,9; 73,8]	0,019
Массо-ростовой индекс, г/см	50,9 [42,9; 57,2]	62,9 [57,7; 67,9]	<0,001

ции 35,3 [32,6; 37,1] недель по сравнению со сроком 38,3 [37,3; 39,6] недель, $p<0,001$ (Таблица 3). Новорожденные от матерей с ОПП имели более низкие перцентильные значения массы и роста, а также значимо более низкий массо-ростовой индекс. В группе женщин с ОПП на фоне ХБП медиана данного индекса составила 50,9 [42,9; 57,2] г/см и находилась ниже нижней границы нормы для новорожденных (60-70 г/см), в то время как у женщин без ОПП медиана массо-ростового индекса попала в диапазон нормальных значений – 62,9 [57,7; 67,9] г/см ($p<0,001$ при сравнении с группой ОПП).

ОПП у матери было ассоциировано с неблагоприятными показателями состояния плода – недоношенностью, задержкой внутриутробного роста, гипотрофией, незрелостью, наличием пневмопатии, ателектазов легких, необходимостью перевода в реанимационное отделение, проведения ИВЛ, поражением центральной нервной системы (Таблица 4). В группе матерей с ОПП на фоне ХБП достоверно

повышался риск ранней потери плода – в 4,63 (1,16-18,5) раза, $p=0,019$, неонатальной и младенческой смертности – в 8,28 (1,21-56,8) раз, $p=0,011$, и в 6,21 (1,45-26,5) раз, соответственно, $p=0,006$. Дети женщин с ОПП чаще нуждались в переводе на второй этап выхаживания. Однако в целом частота благоприятного исхода беременности в обеих группах была сравнимой, имелась лишь тенденция к снижению частоты благоприятного исхода при развитии ОПП – 90,6% по сравнению с 97,7% у пациенток без ОПП, $p=0,061$.

Из 37 эпизодов ОПП 30 (81,1%) соответствовали стадии I по KDIGO, 2 (5,4%) эпизода – стадии II, 5 (13,5%) эпизодов – стадии III. По срокам развития ОПП, ассоциированное с беременностью, делилось на две группы: гестационное (развившееся во время беременности) – 29 (78,4%) эпизодов и послеродовое – 8 (21,6%) эпизодов. Послеродовое ОПП развивалось в ближайшее время после родоразрешения – у 5 пациенток в первые сутки после родов,

Таблица 4 | Table 4

Осложнения и исходы для плода в группах женщин, страдающих хронической болезнью почек, с ОПП и без ОПП во время беременности
Complications and fetal outcomes in groups of women with chronic kidney disease, with AKI and without AKI during pregnancy

Исход	Частота в группе с ОПП	Частота в группе без ОПП	Относительный риск, 95% ДИ	p
Недоношенность (роды от 22 до 37 недель беременности)	22 (68,8%)	47 (17,8%)	7,27 (3,62 – 14,6)	<0,001
Задержка внутриутробного роста	9 (28,1%)	19 (7,2%)	3,92 (1,94 – 7,92)	0,001
Гипотрофия	23 (71,9%)	47 (17,8%)	4,04 (2,88 – 5,66)	<0,001
Незрелость плода	7 (22,6%)	23 (8,7%)	2,59 (1,21 – 5,54)	0,025
Перевод в реанимационное отд.	18 (56,3%)	24 (9,1%)	6,19 (3,80 – 10,1)	<0,001
Пневмопатия	7 (22,6%)	11 (4,2%)	5,42 (2,27 – 13,0)	0,001
Ателектазы легких	5 (16,1%)	7 (2,7%)	6,08 (2,05 – 18,0)	0,004
Необходимость проведения ИВЛ	14 (45,2%)	20 (7,6%)	5,96 (3,36 – 10,6)	<0,001
Поражение центральной нервной системы	14 (45,2%)	28 (10,6%)	4,26 (2,52 – 7,18)	<0,001
Ранняя потеря плода	3 (8,6%)	5 (1,9%)	4,63 (1,16 – 18,5)	0,019
Неонатальная смертность (0 сут–28 суток после рождения)	2 (6,3%)	2 (0,8%)	8,28 (1,21 – 56,8)	0,011
Младенческая смертность (0 сут–1 год после рождения)	3 (9,4%)	4 (1,5%)	6,21 (1,45 – 26,5)	0,006
Перевод на 2-й этап выхаживания	10 (32,3%)	22 (8,3%)	3,87 (2,02 – 7,40)	0,001
Благоприятный исход беременности (ребенок жив и развивается нормально)	29 (90,6%)	259 (97,7%)	1,08 (0,96 – 1,21)	0,061

у двух – на вторые сутки, у одной больной – на третьи сутки. Медиана срока развития гестационного ОПП составила 34,0 [25,5; 35,5] недели, минимальный срок возникновения – 18 недель, максимальный – 37 недель беременности.

В большинстве случаев послеродового ОПП (5 из 8 – 62,5%) причины его были смешанными (преренальными и ренальными) – гемодинамическая нестабильность, лекарственные воздействия, возможная гиповолемия у пациенток, перенесших оперативное родоразрешение; у одной женщины (роды через естественные родовые пути) причиной ОПП являлась тяжелая поздняя ПЭ и еще у одной родильницы – сочетание ПЭ и периоперационных факторов. При гестационном ОПП 23 из 29 (79,3%) эпизодов были ассоциированы с ПЭ, 3 (10,3%) – с пиелонефритом, 1 (3,4%) – с токсичностью ингибиторов кальцинейрина; 1 (3,4%) – с обструкцией мочевыводящих путей у пациентки с аномалиями развития мочевой системы; причины еще одного (3,4%) эпизода необратимого ОПП на фоне ХБП с быстрым ростом сывороточного креатинина остались не совсем ясными. В целом ПЭ играла ведущую роль в развитии ассоциированного с беременностью ОПП в 25 из 37 (67,6%) эпизодов.

Из 35 беременностей, во время которых развивалось ОПП на фоне ХБП, три (8,6%) закончились прерыванием по медицинским показаниям в сроки до 22 недель, 10 (28,6%) – срочными родами, 22 (62,8%) – преждевременными родами. В группе 32 беременностей, достигших срока 22 недели и более, было 23 (71,9%) оперативных родоразрешения путем кесарева сечения и 9 (28,1%) самопроизвольных родов. Среди 23 беременных с ОПП, у которых было выполнено кесарево сечение, только у 5 пациенток оно было плановым и выполнялось в связи с рубцом на матке или предшествующими вмешательствами на шейке матки. У остальных 18 женщин причинами оперативного родоразрешения были в основном ПЭ и/или фетоплацентарная недостаточность, у одной пациентки кесарево сечение было выполнено из-за острой гипоксии плода после спонтанного начала родовой деятельности.

У пациенток с ОПП, причиной которого была ПЭ, выполнялось досрочное родоразрешение, но у женщин с пиелонефритом, обструктивным ОПП и у пациентки с нефротоксичностью ингибиторов кальцинейрина удалось пролонгировать беременность на фоне разрешения ОПП. У этих беременных были устранены причины острого ухудшения функции почек с помощью соответствующих лечебных мероприятий: антибактериальная терапия мочевой инфекции, устранение обструкции мочевыводящих путей с помощью стентирования мочеточников и катетеризации мочевого пузыря, коррекция дозы циклоспорина.

Материнской летальности среди наших пациенток с ОПП и без ОПП не было. В группе паци-

енток с развившимся ОПП нуждались в переводе в терапевтическое отделение после родов 5 (15,2%), в группе без ОПП – 6 (2,2%) женщин. ОПП на фоне ХБП повышало риск необходимости перевода матери из родовспомогательного учреждения в стационар соматического профиля в 6,74 (95% ДИ 2,18 – 20,9) раза, $p=0,003$.

Двенадцать из 34 (35,3%) пациенток, перенесших ОПП на фоне ХБП во время беременности, достигли пятой стадии ХБП при последующем наблюдении и начали ЗПТ, а среди беременных без ОПП только у 6 из 257 (2,3%) в последующем развилась терминальная ХПН; при сравнимых сроках наблюдения после родов различия оказались статистически достоверны ($p<0,001$). В группе пациенток, перенесших ОПП во время беременности и утративших впоследствии почечную функцию, была одна больная с почечным трансплантатом, которая вернулась на программный гемодиализ после двух беременностей, закончившихся рождением живых детей, и прерывания третьей (нежеланной) беременности. Вероятно, в числе факторов, способствовавших утрате функции ренального трансплантата у этой пациентки, было нерегулярное наблюдение (женщина крайне редко приезжала на прием, редко контролировала концентрацию циклоспорина в крови) и позднее обращение в центр трансплантации уже с тяжелой дисфункцией трансплантированной почки.

Примечательно, что из пяти пациенток, имевших ОПП стадии III (по одному эпизоду), четверо страдали ХБП четвертой стадии и только одна беременная – ХБП стадии 3а. Трех из вышеуказанных пациенток потребовался гемодиализ непосредственно во время эпизода ОПП, т.е. частота диализ-зависимого ОПП в нашем исследовании составила 1,03% (3 из 291 беременной). Две оставшиеся женщины с ОПП третьей стадии, которым не проводилась заместительная почечная терапия непосредственно в послеродовом периоде, достигли терминальной ХПН и начали получать лечение программным гемодиализом через 53 и 67 мес. после родов.

Обсуждение

Частота развития ОПП во время беременности у пациенток с ХБП оказалась в нашем исследовании достаточно высокой – в 11,5% случаев всех беременностей на фоне ХБП. Вполне объяснимо, почему частота ОПП прогрессивно нарастает в тяжелых стадиях ХБП (от стадии 3А к стадии 4) – почки с выраженным нефросклерозом и существенным снижением массы действующих нефронов более чувствительны к любым повреждающим воздействиям. Однако случаи ОПП при беременности наблюдались и у 1% женщин с ХБП первой стадии, что сравнимо с частотой возникновения ОПП в общей популяции беременных в развитых стра-

нах [8]. Вполне ожидаемым результатом было и то, что факторами риска развития ОПП на фоне ХБП оказались исходно существующие протеинурия нефротического уровня, АГ, наличие ХПН, а также особенности течения и завершения беременности – массивная протеинурия, АГ, анемия в период гестации, присоединение ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, оперативное родоразрешение.

Большинство эпизодов ОПП (81,1%) относились к стадии I по KDIGO, случаев ОПП стадии II и III было относительно немного. Поэтому и частота ОПП, требующего диализа, в нашей группе пациенток оказалась невысокой – 1,03%. Эти данные резко контрастируют с результатами мексиканского исследования [13], в котором около одной трети женщин с ОПП на фоне ХБП нуждались в заместительной почечной терапии. Различия можно, по-видимому, объяснить тем, что в работе авторов из Мексики было больше пациенток с продвинутыми стадиями ХБП, и у многих из них ХБП была диагностирована только при развитии ОПП. Среди наших пациенток также была группа женщин, у которых заболевание почек было выявлено впервые во время беременности, но это было сделано в ранние сроки, и все женщины с ХБП тщательно наблюдались.

По времени развития ассоциированное с беременностью ОПП на фоне ХБП разделилось на две группы – гестационное и послеродовое. После родов ОПП почти исключительно развивалось у женщин, перенесших оперативное родоразрешение, и причины такого ОПП были связаны с комплексом периоперационных факторов и только отчасти – с ПЭ. Надо отметить, что в анестезиологическом ведении данных пациенток учитывалось наличие ХБП: проводилась профилактика гиповолемии, был введен запрет на использование крахмалов и нестероидных противовоспалительных препаратов, на плановое использование транексамовой кислоты, учитывалось возможное влияние на почки препаратов для наркоза. Тем не менее, полностью предотвратить ОПП у женщин, уже имевших ХПН, в послеоперационном периоде не удалось. При гестационном ОПП четко обозначилась главная его причина – присоединение ПЭ, которая была основным этиологическим фактором ренального повреждения в 79,3% случаев.

К счастью, в обеих группах пациенток (и с ОПП на фоне ХБП, и с ХБП без ОПП) материнской летальности не было, и даже у женщин с ОПП благоприятный исход беременности наблюдался в 90,6% случаев. В то же время, в группе пациенток с ОПП сроки родоразрешения были более ранними, а массо-ростовые показатели новорожденных – более низкими, кроме того, чаще отмечались задержка внутриутробного роста плода и проблемы и осложнения раннего периода адаптации новорожденных. Безусловно, во многом эти неблагоприятные события были связаны не только с ОПП, но и с тяжестью исходной ХБП и, конечно, с плацента-ассо-

циированными осложнениями – ПЭ и фетоплацентарной недостаточностью, частота которых выше при продвинутых стадиях ХБП [14]. Но и развитие ОПП оказывает собственное негативное влияние на исход беременности для плода и ближайший и отдаленный исход для матери. Поэтому ключевую роль в улучшении исходов беременности у женщин с хроническими заболеваниями почек и предотвращения ускоренного прогрессирования ХБП играет профилактика ОПП, в том числе – профилактика ПЭ и своевременное родоразрешение, если ПЭ все же развилась.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G., Garg A.X., Parikh C.R. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 961-973. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034
2. Bydash J.R., Ishani A. Acute kidney injury and chronic kidney disease: a work in progress. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 2555-2557. DOI: 10.2215/CJN.09560911
3. Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012; 81: 442-448. DOI: 10.1038/ki.2011.379
4. Chawla L.S., Kimmel P.L. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int.* 2012; 82: 516-524. DOI:10.1038/ki.2012.208
5. Forni L.G., Darmon M., Ostermann M., Oudemans-van Straaten H.M., Pettilä V., Prowle J.R., Schetz M., Joannidis M. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017; 43(6): 855-866. DOI: 10.1007/s00134-017-4809-x
6. Sawhney S., Mitchell M., Marks A., Flucke N., Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open.* 2015; 5(1): e006497. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006497
7. Piccoli G.B., Zakharova E., Attini R., Ibarra Hernandez M., Covella B., Alrukhaimi M., Liu Z.H., Ashuntantang G., Orozco Guillen A., Cabiddu G., Li P.K.T., Garcia-Garcia G., Levin A. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Prevention and Care of Pregnancy-Related AKI, in the Year Dedicated to Women and Kidney Diseases. *J. Clin. Med.* 2018; 7(10). pii: E318. DOI: 10.3390/jcm7100318
8. Acharya A., Santos J., Linde B., Anis K. Acute kidney injury in pregnancy-current status. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013; 20(3): 215-222. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.02.002
9. Acharya A. Management of acute kidney injury in pregnancy for the obstetrician. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2016; 43: 747-765. DOI: 10.1016/j.ogc.2016.07.007
10. Lombardi R., Rosa-Diez G., Ferreira A., Greloni G., Yu L., Younes-Ibrahim M., Burdmann E.A. Acute kidney injury in Latin

America: a view on renal replacement therapy resources. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1369-1376. DOI: 10.1093/ndt/gfu078

11. *Srinil S., Panaput T.* Acute kidney injury complicating septic unsafe abortion: Clinical course and treatment outcomes of 44 cases. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011; 37: 1525-1531. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01567.x

12. *Sabban H., Zakhari A., Patenaude V., Tulandi T., Abenhaim H.A.* Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: A population-based study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 296: 107-113. DOI: 10.1007/s00404-017-4379-8

13. *Ibarra-Hernández M., Orozco-Guillén O.A., de la Alcantar-Vallín M.L., Garrido-Roldán R., Jiménez-Abarado M.P., Castro K.B., Villa-Villagrana F., Borbolla M., Gallardo-Gaona J.M., García-García G., Reyes-Paredes N., Piccoli G.B.* Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J. Nephrol.* 2017; 30(6): 773-780. DOI: 10.1007/s40620-017-0444-4

14. *Piccoli G.B., Cabiddu G., Castellino S., Gernone G., Santoro D., Moroni G., Spotti D., Giacchino F., Attini R., Limardo M., Maxia S., Fois A., Gammaro L., Todros T.* A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: The Italian study group on kidney and pregnancy. *J. Nephrol.* 2017; 30: 307-317. DOI: 10.1007/s40620-017-0390-1

15. *Blom K., Odutayo A., Bramham K., Hladunewich M.A.* Pregnancy and glomerular disease: a systematic review of the literature with management guidelines. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12(11):1862-1872. DOI: 10.2215/CJN.00130117

16. *Piccoli G.B., Cabiddu G., Attini R., Vigotti F.N., Maxia S., Lepori N., Tuveri M., Massidda M., Marchi C., Mura S.* Risk of adverse pregnancy outcomes in women with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 2011-2022. DOI: 10.1681/ASN.2014050459

17. *Zhang J.J., Ma X.X., Hao L., Liu L.J., Lv J.C., Zhang H.* A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10: 1964-1978. DOI: 10.2215/CJN.09250914

18. *Никольская И.Г., Прокопенко Е.П., 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.

Nikol'skaja IG, Prokopenko EI, Vatazin AV, Budykina TS. Angiogennye i antiangiogennye faktory u beremennyh s hronicheskoy bolezn'ju pochek: rol' koeficienta sFlt-1/PlGF v prognozirovanii i diagnostike prejeklampsii. *Nefrologija i dializ.* 2016; 18(4): 440-451.

19. *Fabjan-Vodusek V., Kumer K., Osredkar J., Verdenik I., Gersak K., Premru-Srsen T.* Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PlGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens. Pregnancy.* 2019; 38(1): 32-40. DOI: 10.1080/10641955.2018.1550579

20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 1:1-126.

21. 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

Дата получения статьи: 13.03.2019

Дата принятия к печати: 22.04.2019

Submitted: 13.03.2019

Accepted: 22.04.2019

DOI:

Эндопротезирование крупных суставов у больных, получающих лечение программным диализом

Результаты лечения в одном центре и обзор литературы

**В.Ю. Мурылев^{1,2}, Н.А. Цыгин^{1,2}, Е.В. Шутов^{2,3}, А.Г. Жучков², Я.А. Рукин¹,
Г.Л. Сорокина², Э.В. Курилина⁴, А.В. Музыченков^{1,2}**

¹ ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава России Ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119991, Москва, Россия

² ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П. Боткина" Департамента здравоохранения г. Москвы 2-й Боткинский пр-д, д. 5, 125284, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ул. Баррикадная д. 2/1, стр. 1, Москва, Россия

⁴ ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко" Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва

Joint arthroplasty in patients treated with chronic dialysis

Results of a single center study and review

**V.Yu. Murylev^{1,2}, N.A. Tsygin^{1,2}, E.V. Shutov³, A.G. Zhuchkov², Ya.A. Rukin¹,
G.L. Sorokina², E.V. Kurilina⁴, A.V. Myzichenkov^{1,2}**

¹ Sechenov First Moscow State Medical University 8, ul. Trubetskaya, 119991, Moscow, Russian Federation

² Botkin Moscow City Hospital, 5, 2-i Botkinskii pr-d, 125284, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str., bld.1, 123242, Russian Federation

⁴ Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Ключевые слова: гемодиализ, минерально-костные нарушения, тотальное эндопротезирование

Резюме

Актуальность: увеличение числа больных с хронической болезнью почек 5 стадии, для которых характерен повышенный риск костных повреждений из-за минерально-костных нарушений, повышает потребность в эндопротезировании суставов у данной популяции пациентов с высокой коморбидностью. Исследование посвящено практическому применению эндопротезирования крупных суставов у диализных больных.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у больных, получающих программный диализ и выработать практические подходы по периоперационному ведению больных.

Материалы и методы: под нашим наблюдением находилось 25 пациентов, получавших заместительную почечную терапию (23 – программный гемодиализ, 2 – перитонеальный гемодиализ) с медианой продолжительности 74 месяца. Им было выполнено 34 операции: 28 тотальных эндопротезирований тазобедренных суставов, 5 тотальных эндопротезирований коленных суставов, 1 ревизионное эндопротезирование коленного сустава. Использовались эндопротезы разных типов фиксации и с разной парой трения.

У всех пациентов наблюдались костно-минеральные нарушения. При выраженной деминерализации костной ткани (Z score менее -3,5) операция откладывалась и проводилась терапия альфакаль-

Адрес для переписки: Цыгин Николай Алексеевич
e-mail: nicktsygin@gmail.com

Corresponding author: Nikolay A. Tsygin
e-mail: nicktsygin@gmail.com

цидозом. Другими условиями ведения больных были профилактика тромботических осложнений с использованием прямых антикоагулянтов и антибиотикопрофилактика хирургической инфекции. Операции проводились в междиализный день.

Результаты: в условиях многопрофильной больницы и мультидисциплинарного подхода продемонстрирована хорошая эффективность эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов при низкой частоте осложнений у пациентов с минерально-костными нарушениями, получавших лечение программным диализом. После 34 оперативных вмешательств наблюдались следующие ранние осложнения: 3 случая тромбоза вен нижних конечностей, 1 перипротезный перелом, 1 нагноение эндопротеза. Не было случаев нарушения диализного режима и эффективности. Последующее наблюдение с медианой длительности 23 месяца показало улучшение функциональных параметров суставов и отсутствие необходимости ревизий в отдаленном периоде.

Выводы: пациентам с хронической болезнью почек 5 стадии, получающим лечение программным диализом и имеющим потребность в эндопротезировании крупных суставов может быть оказана эффективная помощь в условиях многопрофильного стационара при условии предварительной коррекции минеральных и костных нарушений и адекватной гепарино- и антибиотикопрофилактики.

Abstract

Background: rapid growth of patient's population with chronic kidney disease stage 5, who are under the increased risk of bone damage due to mineral bone disease, increases the need for endoprosthetics in this population with high comorbidity. The study was focused on the practical application of endoprosthesis of large joints in dialysis patients.

Aim: to evaluate efficacy and safety of total hip and knee joint arthroplasty in patients treated with chronic dialysis and to develop practical approach for the perioperative patient management considering concomitant bone and other disorders.

Materials and methods: 25 patients treated with chronic dialysis (23 program hemodialysis, 2 peritoneal dialysis) were under our observation with median duration of RRT 74 months. We performed 34 operations: 28 total hip arthroplasty (THA), 5 total knee arthroplasty (TKA), 1 revision knee arthroplasty (RKA). We used endoprosthesis with different types of fixation and friction pair.

All patients had signs and features of mineral bone disease and impaired mineral metabolism. In case of pronounced bone demineralization (Z score less than -3,5), the operation was postponed until improvement with alphacalcidol treatment. Other specific issue of patient's management was prophylaxis of thrombotic complications using direct anticoagulants and antibiotic prophylaxis of a surgical infection. Operations were performed between two dialysis days.

Results: good efficacy of hip and knee arthroplasty was demonstrated using multidisciplinary approach in a big hospital, with a low incidence of complications in ESRD patients with mineral bone disease. Three cases of thrombosis of the lower extremities, 1 periprosthetic fracture, 1 suppuration of the endoprosthesis were referred as the early complications of 34 surgical interventions. There were no cases of disturbance of dialysis mode and efficacy. Subsequent follow-up with median duration of 23 months showed improvement in the functional parameters of the joints and the absence of the need for revisions in the long-term period.

Conclusions: patients with chronic kidney disease stage 5, receiving treatment with programmed dialysis, who need total arthroplasty can be effectively managed in the multidisciplinary hospitals with preliminary correction of bone and mineral disorders and adequate anticoagulant and antimicrobial prophylaxis.

Key words: hemodialysis, renal osteodystrophy, total arthroplasty

Введение

В современном мире, где растет продолжительность жизни, все большее распространение получают дегенеративные и травматические повреждения суставов. Данные состояния развиваются преимущественно вследствие изменений хрящевой ткани. Повреждение хрящевой ткани может быть вызвано различными причинами: старческим и постменопаузным остеопорозом, посттравматическим артрозом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, асептическим некрозом, ацетабулярными протрузиями, переломами бедра,

опухолями костей, болезнью Педжета. При дефектах хряща для снижения нагрузки на поврежденную часть суставной поверхности компенсаторно деформируется ось конечности, вследствие чего происходит снижение плотности костной ткани в ненагружаемой зоне. Однако возможна и обратная причинно-следственная связь, когда из-за снижения минеральной плотности кости происходит деформация оси конечности и в чрезмерно нагружаемой зоне происходит повреждение хрящевой ткани. В связи с этим проблемы деминерализации костной ткани приобретают особое значение в травматологии и ортопедии [1].

Отдельного внимания заслуживают больные с хронической болезнью почек (ХБП), особенно получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ). У этих больных встречаются различные формы нарушений минерального обмена с тяжелыми костными изменениями. В настоящее время для обозначения этих изменений общепринятым является термин – минерально-костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП), наиболее полно отображающий суть процесса [2]. Почки являются одним из ведущих звеньев в регуляции метаболизма кальция и фосфора – основных элементов минерализации костной ткани, поступающих с пищей. Регулятором кишечной абсорбции кальция является витамин D, активная гидроксильная форма которого (1,25-дигидроксихолекальциферол) синтезируется в почках при участии 1- α -гидроксилазы, дефицит которой развивается из-за подавления активности 1- α -гидроксилазы фактором роста фибробластов-23 (FGF-23). Возникающая вследствие этого дефицита гипокальциемия приводит к стимуляции синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ), который активирует остеокласты и усиливает резорбцию кости. Абсорбция фосфора в кишечнике при этом не нарушается, а поскольку выделение фосфора почками осуществляется только путем клубочковой фильтрации, то при ее отсутствии или критическом снижении развивается гиперфосфатемия, особенно выраженная у пациентов с анурией, получающих гемодиализ (ГД). Гиперфосфатемия служит мощным стимулом для ПТГ и FGF-23, обладающих фосфатурическим эффектом [3, 4].

В настоящее время в развитии МКН-ХБП главное внимание уделяют нарушениям передачи Wnt-сигнала, под влиянием которого происходит формирование остеобластов из мезенхимальных клеток. Основными ингибиторами этого сигнального механизма являются склеростин и диккопф (Dkk-1). Повышение уровня склеростина и Dkk-1 происходит раньше, чем повышение FGF-23 и ПТГ и приводит к адинамической болезни кости. И только впоследствии при резком увеличении уровня ПТГ, с участием FGF-23 преодолевается резистентность кости к ПТГ и развивается вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) [5].

Костный оборот является результатом тесной координации между формированием кости остеобластами и резорбцией кости остеокластами. Активность остеокластов зависит от баланса между рецепторным активатором ядерного фактора каппа-B-лиганда (RANKL), продуцируемого остеобластами, который увеличивает пролиферацию и дифференцировку остеокластов и остеопротегерина (OPG), который связывается с RANKL для ингибирования остеокластической активации. Остеоциты, являющиеся конечной стадией дифференциации клеток остеобластной линии и основных клеточных компонентов кости, также действуют как регуляторы

оборота кости. При ХБП дисрегуляция паратиреоидного гормона, модулирующего OPG и RANKL, имеет значительные последствия для оборота кости. Гипокальциемия, гиперфосфатемия и снижение 1,25 (ОН) 2D вносят вклад в развитие ВГПТ [6]. В отсутствие лечения ВГПТ приводит к увеличению костного оборота в пользу резорбции кости и потери костной массы [7-10].

Выделяют следующие типы МКН-ХБП.

1. Гиперпаратиреонизм – это классическое заболевание, связанное с высоким оборотом кости и обусловленное в основном ВГПТ. Аномалии костей характеризуются истончением кортикальной кости и накоплением аномальной трабекулярной кости [11].
2. Адинамическая болезнь костей (АБК), характеризующаяся низкой скоростью или отсутствием образования кости и резорбцией, является общей находкой при ранних стадиях ХБП и особенно у пациентов с диабетом [12, 13]. Этиология АБК в настоящее время неизвестна, но чаще всего она связана с избыточной супрессией выработки ПТГ и развитием резистентности к ПТГ [13]. Исследования показали, что пациенты с низким уровнем ПТГ более восприимчивы к переломам [14, 15].
3. Остеомалация (ОМ), определяемая более медленным оборотом кости и накоплением неминерализованной костной матрицы, приводит к снижению прочности кости. При ХБП ОМ часто является вторичной по отношению к дефициту витамина D, неконтролируемому метаболическому ацидозу или гипокальциемии, но точная этиология часто неизвестна [16].
4. Смешанная почечная остеодистрофия характеризуется сочетанием высокого оборота костной ткани и дефектов минерализации [11].

Развивающаяся остеомалация повышает риск переломов в 4 раза, что, безусловно, создает предпосылки для повреждения коленных и тазобедренных суставов с последующей потребностью в эндопротезировании [4, 17, 18]. В последнее время все чаще у пациентов на диализе отмечается низкий уровень ПТГ, секреция которого подавляется применением кальций-содержащих препаратов, связывающих фосфат в кишечнике (фосфат-биндеров) и высоких доз витамина D, применяемых для лечения МКР-ХБП. Диагностика вариантов МКН-ХБП регламентируется рекомендацией KDIGO: У пациентов с ХБП стадии 3-5D для определения скорости обмена кости ориентируются на уровни ПТГ или костно-специфической щелочной фосфатазы, так как значительное повышение или понижение этих показателей хорошо коррелирует с типом МКН-ХБП [2].

Помимо минерально-костных нарушений, у больных с ХБП 5 и гиперпаратиреозом часто отмечаются очаги внекостной кальцификации, в частности, кальцификация аорты и коронарных артерий,

что способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, способных вызвать серьезные осложнения в послеоперационном периоде и служащих основной причиной смерти пациентов [2, 19]. Все это создает предпосылки для изучения особенностей, рисков и результатов эндопротезирования у больных с МХН-ХБП для выработки адекватных хирургических и терапевтических подходов.

На сложности эндопротезирования у больных на ГД указывает работа Ponnusamy et al [20], в которой сопоставляются результаты артропластики коленных и тазобедренных суставов примерно 3 тысяч диализ-зависимых и 6 тысяч не зависящих от диализа больных. У первых оказалась более высокой внутригоспитальная летальность (1,88% против 0,13% для тазобедренных суставов). В два раза чаще наблюдались осложнения. Сходные соотношения выявлялись у пациентов с эндопротезированием коленных суставов.

В ряде работ продолжено сопоставление результатов тотального эндопротезирования у пациентов на ГД и после трансплантации почки [21]. В ретроспективном контролируемом исследовании Tornero et al. [22] оценены результаты 114 тотальных эндопротезирований тазобедренных суставов (ТЭТС): 20 у 18 больных на ГД, 18 у 15 больных после трансплантации почки и 76 у 75 пациентов без заболеваний почек (контроль). Чуть менее половины случаев сопровождалось бесцементным методом фиксации. Было установлено, что ранние послеоперационные осложнения (перипротезная инфекция, дислокация сустава, тромбоз глубоких вен и др.) отмечаются достоверно чаще в группах больных, получавших ЗПТ (ГД – 40%, после трансплантации почки – 33%) по сравнению с контролем (11,8%). Отсутствовали различия в частоте асептического расшатывания. Перипротезные переломы наблюдались только в группе на ГД (10%). Больным с ХБП 5D достоверно чаще требовались гемотрансфузии. Поздняя нестабильность эндопротезов, вследствие хронической инфекции, оказалась выше у больных с пересаженной почкой, что связывается с постоянной иммуносупрессивной терапией. Как больным на ГД, так и с трансплантированной почкой чаще требовалось ревизионное эндопротезирование суставов. Авторы не отметили достоверных различий в осложнениях у пациентов с цементной и бесцементной фиксацией протезов.

Схожие задачи ставились в исследовании Savanough et al. [23], использовавшем данные американского Национального регистра стационарных больных за 5 лет. Было отобрано 38 308 больных с ХБП и 978378 больных без заболеваний почек, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов (ТЭТС) или тотальное эндопротезирование коленных суставов (ТЭКС). Показано, что количество пациентов с ХБП, перенесших эндопротезирование, ежегодно увеличивается на 13,5%.

Более 3,5% всех процедур артропластики и около 6% ревизий в США выполнено лицам с ХБП. У этих больных отмечена повышенная частота тяжелых сопутствующих заболеваний, в т.ч. застойной сердечной недостаточности (12,9%) и диабета (10,1%). У пациентов без ХБП эти показатели составили соответственно 2,4% и 1,2%. Расчеты показали, что больные на ГД имеют максимальный риск раневой инфекции, тромбоза глубоких вен и ревизий сустава при ТЭТС. У диализных больных по сравнению с реципиентами почечного трансплантата эти риски также оказались выше, равно как и показатели длительности госпитализации (6 против 3 дней) и госпитальной смертности. Потребность в гемотрансфузиях у больных на ГД была в 4 раза выше, чем у больных без заболеваний почек и в 2 раза выше, чем при додиализной ХБП. Если в целом частота раневых осложнений была выше при ТЭТС, чем при ТЭКС, то риск раневой инфекции при ТЭКС оказался выше, чем при ТЭТС. Авторы делают вывод о необходимости оптимизации периоперационной терапии и предпочтении выполнения артропластики после трансплантации почки, учитывая меньшее количество осложнений по сравнению с пациентами на ГД.

Результаты 18 ТЭКС у 15 больных на ГД проанализированы Chen et al. [24]. Использовался метод цементной фиксации с содержащим антибиотик цементом. Период наблюдения составил в среднем 25 (6–59) месяцев. Авторы не отметили смертей за весь период наблюдения, наблюдали значительное улучшение функции суставов. В раннем периоде наблюдений был лишь один случай пневмонии, в отдаленном – по одному случаю сепсиса, инсульта и инфаркта миокарда. Не отмечено случаев глубокой перипротезной инфекции или расшатывания компонентов сустава. Авторы делают вывод об эффективности использования цемента с антибиотиком.

Эти и прочие публикации свидетельствуют о сложности и востребованности эндопротезирования крупных суставов у больных на диализе, но в то же время указывают на необходимость дальнейшего совершенствования данного вида медицинской помощи.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у больных, получающих программный диализ, и выработать практические подходы по периоперационному ведению больных.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 25 пациентов – 11 женщин и 14 мужчин в возрасте от 30 до 83 лет, медиана 59,5 лет [52,2; 67,7], получавших

ЗПТ (23 – программный гемодиализ, 2 – перитонеальный диализ). Медиана продолжительности диализа до операции составляла 74 месяца [17; 206 месяцев].

Причинами ХБП 5 явились тубулоинтерстициальные заболевания у 11 пациентов, гломерулярные болезни у 8, сахарный диабет у 3, и еще у 3 пациентов причину ХБП установить не удалось. Среди сопутствующих заболеваний отмечались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гнойно-воспалительные заболевания, злокачественные новообразования, хронический вирусный гепатит, тромбозы/тромбофлебиты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, ожирение.

У всех больных имелась потребность в эндопротезировании тазобедренных или коленных суставов, обусловленная различной патологией: коксартроз, перелом шейки бедренной кости, асептический некроз, ложный сустав, ревматоидный артрит.

Принятие решение об операции основывалось на анализе результатов комплексного обследования пациентов. Несмотря на отсутствие гиперкальциемии, 6 пациентов не принимали препараты витамина D. У 3 из них было выявлено выраженное снижение минеральной плотности костной ткани (Z-критерия меньше -3,5), что сопровождалось низкими уровнями 25ОН-витамина D (14, 15, 17 нг/мл). В связи с этим оперативное лечение было отложено, проводилась терапия препаратами витамина D, что привело спустя 6-8 месяцев к нормализации уровня 25ОН-витамина D и повышению Z-критерия до -2,5 и выше. Это позволило принять решение о проведении эндопротезирования. Отмечалась дальнейшая положительная динамика в послеоперационном периоде в связи с появлением нормальной нагрузки на кости, что по-видимому, привело к улучшению костного ремоделирования.

Консультациями соответствующих специалистов исключались противопоказания со стороны сердечно-сосудистой, респираторной и других систем.

Всего было выполнено 34 операции: 28 ТЭТС, 5 ТЭКС и 1 ревизионное эндопротезирование коленного сустава (РЭКС).

Операции эндопротезирования тазобедренных суставов выполнялись при различных патологиях: коксартроз (15), перелом шейки бедренной кости (3), асептический некроз (6), ложный сустав шейки бедренной кости (4). Операции выполнялись двумя разными доступами: передне-латеральным и задне-латеральным. Использовались эндопротезы разных типов фиксации и с разной парой трения: 19 – бесцементных, 7 – цементных, 2 гибридной фиксации (вертлужный компонент эндопротеза бесцементной фиксации, бедренный компонент эндопротеза – цементная фиксация). Использовано 5 эндопротезов с парой трения керамика-полиэтилен, 23 эндопротеза – металл-полиэтилен.

Операции эндопротезирования коленного сустава выполнялись при ревматоидном артрите (3) и асептическом некрозе мыщелков бедренной и большеберцовой костей (2). Операции производились срединным доступом с медиальной артротомией. Все эндопротезы коленного сустава фиксировались на костном цементе. Операция РЭКС выполнялась после спейсера коленного сустава, установленного вследствие гнойного артрита коленного сустава.

При выполнении РЭКС и ТЭКС с тяжелыми деформациями костей использовался Селлсейвер для уменьшения потенциальной кровопотери, сопряженной с большой длительностью оперативного вмешательства.

Контролировались следующие лабораторные показатели крови: креатинин, мочевины, электролиты, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, ПТГ, гемоглобин, количество лейкоцитов и тромбоцитов. Все лабораторные исследования выполнялись за день до оперативного вмешательства и на 2-3 сутки после операции. Режимы ЗПТ позволили достичь удовлетворительных показателей креатинина и мочевины в междиализные дни у большинства пациентов (Табл. 1).

Таблица 1 | Table 1

Лабораторные показатели крови до и после оперативного лечения
Blood tests before and after arthroplasty

	До операции	После операции	P (достоверность)
Креатинин (ммоль/л)	581,3±186,9	581,8±213,0	0,99
Мочевина (ммоль/л)	14,4±5,3	13,1±5,4	0,5
К (ммоль/л)	5,27±0,47	5,29±0,51	0,90
Na (ммоль/л)	138,2±4,5	139,3±2,5	0,37
Ca (ммоль/л)	2,51±0,2	2,38±0,23	0,036
P (ммоль/л)	1,32±0,48	1,17±0,30	0,351
ПТГ (пг/мл)	176,7±157,6	158,9±131,7	0,54
ЩФ (Ед/л)	143,0±43,3	134,5±82,1	0,59
Hb (г/л)	117,2±9,0	85,7±12,86	0,002

Всем больным до операции выполнялась рентгенография суставов для предоперационного планирования и после операции для контроля положения компонентов эндопротеза. В послеоперационном период выполнялись рентгеновские снимки через 3, 6 и 12 месяцев в первый год после операции, в дальнейшем 1 раз в год для исключения резорбции костной ткани вокруг компонентов эндопротеза и признаков нестабильности компонентов эндопротеза. Для оценки плотности костной ткани (шейка бедренной кости, поясничный отдел позвоночника) выполнялась повторная рентгеновская денситометрия – до операции и через 6 месяцев после операции. Исходные показатели находились в нормальных пределах у 3 пациентов, соответствовали остеопении у 12 и остеопорозу у 10 пациентов.

Процедуры гемодиализа выполнялись за день до операции и на следующий день после операции. Пациентам на перитонеальном диализе непосредственно перед операцией выполнялся слив диализата из брюшной полости. Залив выполнялся через 1 час после операции. Анестезиологическое пособие выполнялось по стандартным схемам с использованием спинальной анестезии. Проводилось ограничение инфузии до 1500 мл интраоперационно и 1000 мл в течение 6 часов после операции.

С целью исключения тромбоза вен нижних конечностей всем больным перед оперативным вмешательством и на 4-5 сутки после операции выполнялся ультразвуковой доплерографический контроль (УЗДГ-контроль). В качестве профилактики все больные получали антикоагулянтную терапию (гепарин или низкомолекулярный гепарин). Гепарин применялся у 19 пациентов, низкомолекулярные гепарины применялись у 6 пациентов – при индивидуальной непереносимости гепарина или в качестве продолжения предшествующей терапии. Гепарин назначали в дозе 5000 ЕД $\times$ 4 раза/сут, эноксипарин натрия – 0,4 мл $\times$ 1 раз/сут, надропарин кальция – 0,6 мл $\times$ 1 раз/сут в дни, свободные от гемодиализа. В дни гемодиализа осуществлялось введение препаратов в кровеносное русло, в междиализные дни – подкожно. Всем больным выполнялась профилактика тромбообразования компрессионным трикотажем. Было выявлено 3 случая тромбоза, что потребовало увеличения дозировки антикоагулянтов. Экстренного оперативного лечения не потребовалось. Антибиотикопрофилактика не отличалась от таковой у пациентов без ХБП.

Активизация пациентов в пределах кровати выполнялась на 1 сутки после операции. Активизация пациентов с дополнительной опорой на костыли выполнялась на 2 сутки после операции с дозированной нагрузкой на оперированную конечность в объеме 20% от собственного веса. Для оценки функциональных результатов использовались шкалы Harris, Womac, Koos, ВАШ (визуально-аналоговая шкала). [25]. Срок наблюдения за пациентами

после операции составил от 1 до 93 месяцев, медиана 23 месяца [13,5; 42;5].

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программы SPSS 17. Достоверность различия определялась по критерию Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Основную проблему в ходе оперативного вмешательства представляли кровотечения из сосудов в пределах операционного поля. Гемотрансфузии потребовались двум больным с эндопротезированием коленных суставов. Средний объем интраоперационной кровопотери у больных, получающих ПГА, составил $271,4 \pm 40,5$ мл и оказался выше, чем у оперированных в этом же отделении больных без ХБП ($202,4 \pm 29,4$ мл; $p < 0,005$).

Мы сопоставили также продолжительность операции у наблюдаемых нами больных с данными госпитальной статистики 51 ортопедического отделения ГКБ им. С.П. Боткина. Оказалось, что среднее время операции у пациентов с ХБП 5D ($66,7 \pm 11,1$ минут) было более продолжительным, чем у пациентов без ХБП ($59,3 \pm 8,4$ минут; $p < 0,005$).

Основные лабораторные показатели, характеризующие метаболические нарушения в первые сутки после оперативного вмешательства, не ухудшились (Табл. 1).

Уровень ПТГ у большинства пациентов находился в пределах целевых значений (от 132 до 330 пг/мл). Лишь у 4 пациентов наблюдались низкие значения ПТГ (от 7,5 до 49,6 пг/мл), не позволяющие исключить адинамическую болезнь кости. Мы не выявили при этом различий в исходах эндопротезирования. Остеопоротические изменения костей требовали повышенной аккуратности, которая позволила обеспечить адекватную фиксацию компонентов эндопротеза.

При ТЭКС наблюдались следующие осложнения: 1 перипротезный перелом (через 2 месяца после операции), 1 нагноение (через 4 месяца после операции)

В качестве иллюстрации лечебных подходов и возможных осложнений приводим ряд наблюдений.

Случай 1. Неосложненное течение с хорошим результатом

Мужчина 38 лет. Причина ХБП 5D не уточнена, программный гемодиализ с 05.1995 г. по 12.1995 г. и с 12.2016 г. по настоящее время (аллотрансплантация трупной почки от 1995 г., хроническая трансплантационная нефропатия, рецидив ХБП 5 с декабря 2016 г.). Вторичный гиперпаратиреоз. Артериальная гипертензия 2 ст., III ст. риск

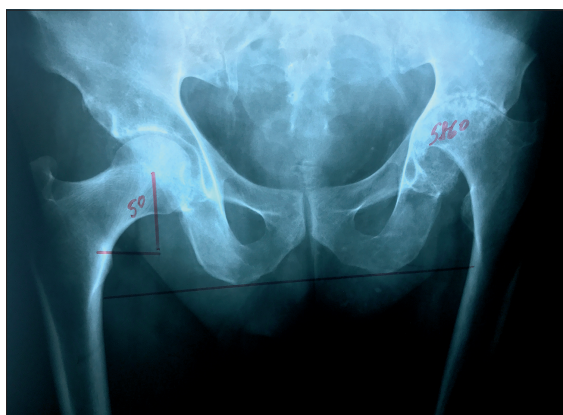


Рис. 1а. Рентгенограмма костей таза с тазобедренными суставами пациента до операции

Fig. 1a. Pelvic and hip joint radiogram before arthroplasty

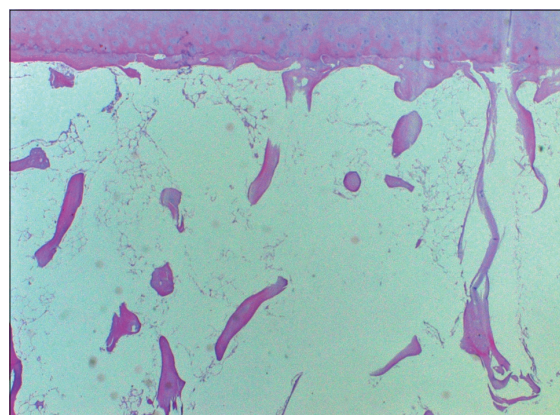


Рис. 1г. Остеопороз. Уменьшение количества и истончение костных балок в губчатом веществе бедренной кости. (Окраска гематоксилин и эозин. $\times 10$)

Fig. 1d. Osteoporosis. Decreased number and thinning of bone trabeculae in the bone matrix of the femur. (Hematoxylin and eosin. $\times 10$)



Рис. 1б. Компьютерная томограмма костей таза с тазобедренными суставами пациента до операции

Fig. 1b. Pelvic and hip joint CT-scan before arthroplasty



Рис. 1в. Рентгенограмма костей таза с тазобедренными суставами пациента после эндопротезирования тазобедренного сустава

Fig. 1c. Pelvic and hip joint radiogram after arthroplasty

ССО 4. Вторичная подагра, подагрический артрит. (Рис. 1 а, б, в). Остеопороз по данным морфологического исследования удаленной головки бедренной кости (Рис. 1 г).

Выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава эндопротезом с бесцементным типом фиксации и парой трения керамика-полиэтилен. Послеоперационный период без осложнений. При контрольном осмотре спустя 1 год на рентгеновских снимках положение эндопротеза удовлетворительное, без признаков резорбции вокруг компонентов. Пациент демонстрирует полный объем движения в тазобедренном суставе, без болевых ощущений. Ходит без дополнительной опоры. Через 15 месяцев после эндопротезирования пациенту была выполнена повторная трансплантация почки.

Случай 2. Перипротезный перелом через 2 месяца после операции

Мужчина 56 лет. Диагноз: хронический гломерулонефрит. ХБП 5D, программный гемодиализ (в течение 11 лет). Вторичный гиперпаратиреоз. Аденома паращитовидной железы. Уровень ПТГ составил 700 пг/мл. Двусторонний гонартроз 3 ст. С учетом выраженности болевого синдрома, несмотря на декомпенсированный гиперпаратиреоз, с учетом настоятельных требований пациента выполнено ТЭКС. Интраоперационно отмечалась выраженная порозность костной ткани, а также дефект кости в тибальном плато, который был заполнен костным цементом. Спустя 2 месяца после операции в результате механического воздействия произошел перипротезный перелом диафиза бедренной кости. Была произведена фиксации перелома внеочаговым аппаратом наружной фиксации (АНФ). Металлоостеосинтез не производился вследствие сниже-

ния уровня гемоглобина до 81 (г/л). Лечение с АНФ длилось в течение 12 месяцев с дозированной нагрузкой на нижнюю конечность. Через 12 месяцев аппарат был демонтирован, рентгенологически отмечалась консолидация перелома. Пациент ходит с тростью, не испытывая болевых ощущений. Однако движений в коленном суставе нет, из-за образовавшихся сгибательно-разгибательных контрактур, возникших вследствие длительной иммобилизации нижней конечности аппаратом наружной фиксации (Рис. 2 а, б).

Случай 3. Нагноение через 4 месяца после операции

Женщина 30 лет. Диагноз: сахарный диабет 1 типа, тяжелое течение, диабетическая нефропатия, ХБП 5D. Программный гемодиализ в течение 2 лет, затем перитонеальный диализ в течение 10 месяцев. Язвенная болезнь желудка, ремиссия. Состояние после ампутации 3 пальца правой стопы. Пластика кожного дефекта по поводу флегмоны правой стопы. Вторичная аменорея.

У пациентки с тяжелой формой сахарного диабета I типа, которой выполнялось ревизионное эндопротезирование правого коленного сустава, осложнившееся нагноением, в анамнезе была флегмона правой стопы с ампутацией 3 пальца, гонит, первично выполнялась санация коленного сустава с установкой цементного спейсера с антибиотиком. Через 1 год выполнялись контрольные пункции коленного сустава, данных за наличие инфекции получено не было. Было выполнено ревизионное эндопротезирование коленного сустава, в интраоперационных посевах данных за инфекцию выявлено не было. Ранний послеоперационный период протекал гладко. Антибиотикопрофилактика производилась цефалоспорином 3 поколения в стандартном объеме. Спустя 3 месяца на контрольном осмотре зафиксированы хорошие результаты, пациентка ходила без боли с полной опорой на нижнюю конечность, однако еще через месяц у пациентки образовался свищ в области нижней трети послеоперационного рубца со значительным гнойным

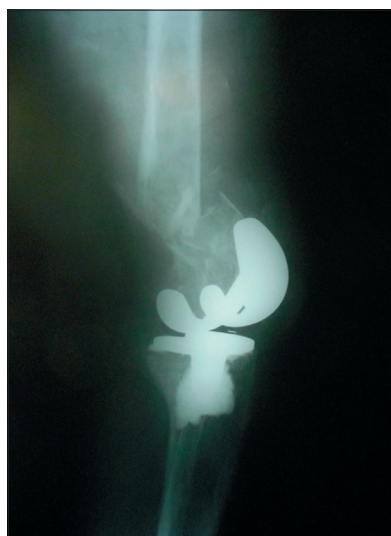


Рис. 2а. Рентгенограмма коленного сустава пациента при полученной травме – перипротезный перелом бедренной кости

Fig. 2a. Knee radiogram after injury – periprosthetic fracture of femur



Рис. 2б. Рентгенограмма коленного сустава пациента через 1 год после травмы и курса лечения – отмечается консолидация

Fig. 2b. Knee radiogram one year after fracture and consecutive – consolidation is noted

отделяемым. Была выполнена санация коленного сустава с установкой промывной системы. Рана зажила первично. За пациенткой ведется наблюдение (Рис. 3 а, б, в, г).

У трех больных, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, был выявлен тромбоз вен нижних конечностей, развившийся в течение 5 дней после операции. Клинически тромбоз проявлялся нарастанием отека бедра и голени на оперированной стороне, повышением температуры тела до 38°C. На фоне увеличения дозы антикоагулянтов достигнута реканализация тромбов, дополнительных оперативных вмешательств, таких как установка кава-фильтра, не потребовалось.

Таким образом, к ранним осложнениям 34 оперативных вмешательств были отнесены 3 случая тромбоза вен нижних конечностей, 1 перипротезный перелом, 1 нагноение эндопротеза. Одна больная умерла спустя 5 месяцев после тотального эндопротезирования коленного сустава от сопутствующего рака легких 4 стадии при удовлетворительных результатах эндопротезирования.

В большинстве случаев пациенты после оперативного лечения на суставах имели хорошие или удовлетворительные результаты, возвращались

Таблица 2 | Table 2

Средние данные по оценочным шкалам функционального результата эндопротезирования до операции и через 3 месяца после операции

The average data on the evaluation scales of the functional result of endoprosthetics before surgery and 3 months after arthroplasty

	Harris	Womac	KOOS	ВАШ
До операции	29,75	0,716	24,7	9
Через 3 месяца после операции	74,5	0,2	78,5	3



Рис. 3а. Рентгенограмма правого коленного сустава с гонитом и септическим некрозом медиального мыщелка правой большеберцовой кости

Fig. 3a. Right knee radiogram with gonitis and septic necrosis of the medial condyle of the tibial bone



Рис. 3б. КТ правого коленного сустава с гонитом и септическим некрозом медиального мыщелка правой большеберцовой кости

Fig. 3b. Right knee CT-scan with gonitis and septic necrosis of the medial condyle of the tibial bone

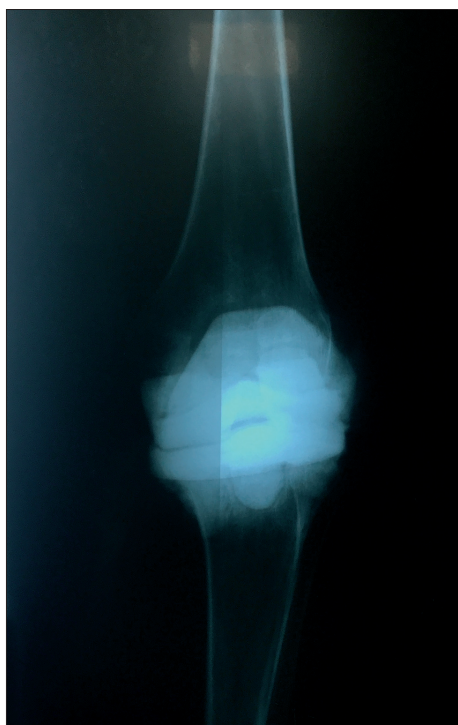


Рис. 3в. Рентгенография правого коленного сустава после санации правого коленного сустава и установки цементного спейсера с антибиотиками

Fig. 3c. Right knee radiogram after revision, debridement and implantation cement spacer with antibiotics

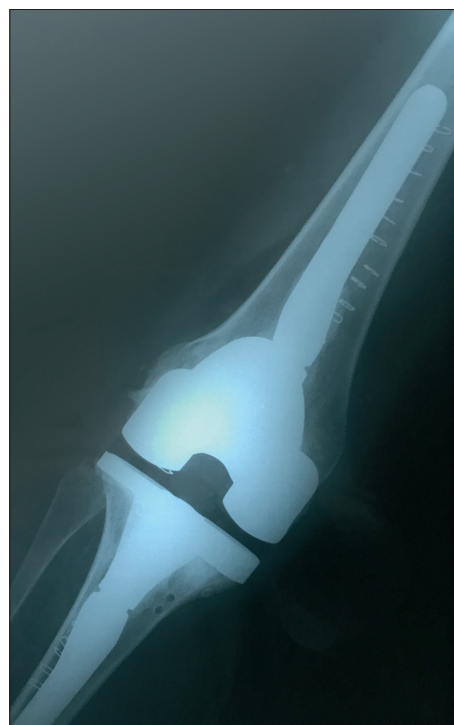


Рис. 3г. Рентгенография коленного сустава после ревизионного эндопротезирования правого коленного сустава

Fig. 3d. Right knee radiogram after revision arthroplasty

к нормальной жизни, переставая в повседневной жизни испытывать боль и использовать средства дополнительной опоры, такие как трость или костыли. Функциональные результаты до и после операции оценивались при помощи шкал Harris,

Womac и ВАШ для тазобедренного сустава и KOOS, Womac и ВАШ для коленного сустава. (Табл. 2). Длительность нахождения в стационаре не отличалась от таковой у пациентов без ХБП.

Обсуждение

Длительное время подвергалась сомнению целесообразность эндопротезирования крупных суставов у пациентов с терминальной стадией ХПН из-за наличия минерально-костных нарушений, кардиоваскулярной патологии и общей тяжести состояния. Однако нарастающее количество публикаций, обобщающих опыт лечения этих больных, при значительно увеличившейся продолжительности их жизни за счет улучшения качества ЗПТ, заставляет пересмотреть отношение к этой проблеме. [26, 27, 28]

В нашем исследовании мы представляем собственный опыт лечения 25 пациентов, получающих лечение программным диализом. Длительность диализной терапии колебалась от 17 месяцев до 206 месяцев (медиана 74 месяца). Потребность в оперативном лечении определялась болевым синдромом, костными деформациями, функциональными нарушениями, наблюдались характерные лабораторные изменения: повышение уровня щелочной фосфатазы, фосфора, ПТГ. Состояние пациентов усугублялось наличием артериальной гипертензии в различной стадии компенсации. Трое пациентов страдали сахарным диабетом.

Согласно нашим наблюдениям для благоприятного исхода эндопротезирования необходима предоперационная подготовка, направленная на оптимизацию режима гемодиализа (увеличение времени), лечения МХН-ХБП активными метаболитами витамина D и кальцимиметиками, фосфат-биндерами, препаратами кальция, для достижения целевых лабораторных показателей (ПТГ, кальция, фосфора). При обнаружении выраженного снижения минерализации костной ткани по данным рентгеновской денситометрии, мы откладывали оперативное вмешательство и интенсифицировали остеотропную терапию, что оказалось оправданным.

К схожим результатам пришли на основе своих исследований Ponnusamy et al, 2015; Tornero et al., 2015. [20, 22]

Среди наших пациентов на фоне лечения препаратами эритропоэтина и железа не было случаев выраженной анемии в предоперационном периоде, что мы, так же, как и Kildow et al. [29] рассматриваем как необходимое условие для принятия решения об оперативном лечении.

Анестезиологическое пособие проводилось по общепринятой схеме для данного вида хирургических вмешательств. Операции отличались несколько большей продолжительностью времени по сравнению с таковой у больных без ХБП, что связано с более интенсивными интраоперационными кровотечениями, по-видимому, связанными с коагулопатиями у больных с ХБП 5D.

В раннем послеоперационном периоде отмечены 3 случая тромбоза глубоких вен нижних конечностей,

разрешившихся на фоне консервативной терапии с увеличением доз антикоагулянтов. Наблюдался один случай выраженной кровопотери по дренажам при проведении первой послеоперационной процедуры гемодиализа, в связи с чем процедура была прервана и перенесена на следующий день. Четверым пациентам потребовалась гемотрансфузия в связи со снижением уровня гемоглобина ниже 75 г/л.

У одного пациента с декомпенсированным гиперпаратиреозом, которому было выполнено экстренное, с учетом выраженного болевого синдрома, эндопротезирование коленного сустава, наблюдался перипротезный перелом бедренной кости (случай 2). Этот случай лишь подчеркивает необходимость предоперационной коррекции минеральных костных нарушений, однако по данным литературы подобные осложнения встречаются с частотой до 10% [22].

Всем пациентам проводилась послеоперационная профилактика антибиотиками в стандартном режиме. Несмотря на это, у одной пациентки с сахарным диабетом и предшествующими инфекционными поражениями стопы и коленного сустава, развилась перипротезная инфекция с гнойным отделяемым, что потребовало хирургической санации коленного сустава (случай 3). На важность данного аспекта указывает также Cavanaugh et al., 2015. [23]

У остальных пациентов результаты эндопротезирования и послеоперационное состояние можно считать удовлетворительными и хорошими.

В наших наблюдениях в отличие от Lieu D et al 2014 [30], описавших вывихи эндопротезов у 6,5% больных на программном гемодиализе, не отмечено ни одного случая подобного осложнения.

Наши результаты согласуются с большинством публикаций последних лет (Lieu D et al 2014 [30]; Ponnusamy et al, 2015 [20]; Tornero et al., 2015 [22]; Cavanaugh et al., 2015 [23]; Voss et al, 2015 [31]; Kildow et al., 2017 [29]) и вселяют оптимизм в отношении дальнейшего применения эндопротезирования с учетом особенностей пациентов данного профиля. В вышеперечисленных работах авторы указывают, что при адекватном отборе больных, проведении подготовительных терапевтических мероприятий и оптимизации диализного режима смертность, связанная с эндопротезированием, не превышает 5,5%, а частота ранних осложнений 40%, в то время как мы добились ее снижения до 21%.

Выводы

Пациентам с ХБП 5D, получающим лечение программным гемодиализом и имеющим потребность в эндопротезировании крупных суставов, может быть оказана эффективная помощь исключительно в условиях многопрофильного стационара, располагающего отделением гемодиализа, нефрологическим отделением, отделениями терапевтического

профиля, отделением сосудистой хирургии, отделением реанимации и квалифицированным отделением ортопедии.

Требуется тщательное предоперационное обследование больных с оценкой состояния костной ткани, минерального обмена и прочих проявлений ХБП 5. Наличие выраженной деминерализации костной ткани с Z-критерием ниже -3,5 может рассматриваться как показание к отсрочке операции с предварительной медикаментозной коррекцией и оптимизацией диализного режима.

При соблюдении перечисленных условий отмечается умеренная частота ранних осложнений (21%) и положительные результаты эндопротезирования.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Кавалерский Г.М., Мурылев В.Ю., Якимов А.А., Донченко С.В., Рукин Я.А. эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста. *Врач*. 2007;(5):60-63.
2. Kavaleriskii G.M., Murylev V.Yu., Yakimov A.A., Donchenko S.V., Rukin Ya.A. [endoprosthetics of the hip joint in patients of elderly and senile age]. *Vrach [The doctor]*. 2007;(5):60-63. (in Russian).
3. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009 Aug;(113):S1-130.
4. Cunningham J., Sprague S.M., On Behalf of the Osteoporosis Work group. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(3):566-571.
5. Miller P.D. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Res*. 2014;2:14044.
6. Sarab-Kim Bisson, Roth-Visal Ung, and Fabrice Mac-Way. Role of the Wnt/ β -Catenin Pathway in Renal Osteodystrophy. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:5893514.
7. Mac Way F., Lessard M., Lafage-Proust M. H. Pathophysiology of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Joint, Bone, Spine*. 2012;79(6):544-549.
8. Nickolas T. L., Stein E. M., Dworakowski E., et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28(8):1811-1820.
9. Isakova T, Wahl P, Vargas G et al. FGF23, PTH and Phosphorus Metabolism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Kidney Int*. 2011 Jun; 79(12): 1370-1378.
10. Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016 Jul;90(1):77-89.
11. Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006 Jun;69(11):1945-53.
12. Sprague S. M. Renal bone disease. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010;17(6):535-539.
13. Chauhan V., Kelepouris E., Chauhan N., Vaid M. Current concepts and management strategies in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Southern Medical Journal*. 2012;105(9):479-485.
14. Druke T.B., Massy Z.A. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2016;89(2):289-302.
15. Atsumi K., Kushida K., Yamazaki K., Shimizu S., Ohmura A., Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999;33(2):287-293. doi: 10.1016/S0272-6386(99)70302-1.
16. Coco M., Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;36(6):1115-1121.
17. Mac-Way F., Azgouz L., Noel C., Lafage-Proust M. H. Osteomalacia induced by vitamin D deficiency in hemodialysis patients: the crucial role of vitamin D correction. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2014;32(2):215-219.
18. Ball A.M., Gillen D.L., Sherrard D., Weiss N.S., Emerson S.S., Seliger S.L. et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA*. 2002;288(23):3014-3018.
19. Lin Z.Z., Wang J.J., Chung C.R., Huang P.C., Su B.A., Cheng K.C. et al. Epidemiology and mortality of hip fracture among patients on dialysis: Taiwan National cohort Study. *Bone*. 2014;64:235-239. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.017>.
20. Mathew A., Devereaux P.J., O'Hare A., Tonelli M., Thieszen-Philbrook H., Nevis I.F. et al. Chronic kidney disease and post-operative mortality: a systematic review and meta-analysis. *Kidney int*. 2008;73(9):1069-1081. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.29>.
21. Ponnusamy K.E., Jain A., Thakkar S.C., Sterling R.S., Skolasky R.L., Khanuja H.S. Inpatient mortality and morbidity for dialysis-dependent patients undergoing primary total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2015;97(16):1326-1332. <https://doi.org/10.2106/jbjs.N.01301>.
22. Shradar M.W., Schall D., Parvizi J., McCarthy J.T., Lewallen D.G. Total hip arthroplasty in patients with renal failure: a comparison between transplant and dialysis patients. *J Arthroplasty*. 2006;21(3):324-329.
23. Tornero E., Cofan F., Reategui D., Gracia-Toledo M., Campistol J.M., Riba J. et al. Outcomes of hip arthroplasty in patients with end-stage renal disease: a retrospective, controlled study. *Int J Adv Joint Reconstr*. 2015;1:11-18.
24. Cavanaugh P.K., Chen A.F., Rasouli M.R., Post Z.D., Orozco F.R., Ong A.C. Complications and mortality in chronic renal failure patients undergoing total joint arthroplasty: a comparison between dialysis and renal transplant patients. *J Arthroplasty*. 2016;31(2):465-472. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.09.003>.
25. Chen J-H., Kuo F.-C., Wang J-W. Total knee arthroplasty in patients with dialysis: early complications and Mortality. *Biomed J*. 2014;37(2):84-89. <https://doi.org/10.4103/2319-4170.117897>.
26. Nilsson A., Bremander A. Measures of hip function and symptoms: Harris Hip Score (HHS), Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), Oxford Hip Score (OHS), Lequesne Index of Severity for Osteoarthritis of the Hip (LISOH), and American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS) Hip and Knee Questionnaire. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.

2011;63(suppl 11):S200-S207. <https://doi.org/10.1002/acr.20549>

26. *Sakalkale D.P., Hożack W.J., Rothman R.H.* Total hip arthroplasty in patients on long-term renal dialysis. *J Arthroplasty*. 1999;14(5):571-575.

27. *Toomey H.E., Toomey S.D.* Hip arthroplasty in chronic dialysis patients. *J Arthroplasty*. 1998;13(6):647.

28. *Lieberman J.R., Fuchs M.D., Haas S.B., Garvin K.L., Goldstock L., Gupta R. et al.* Hip arthroplasty in patients with chronic renal failure. *J Arthroplasty*. 1995;10(2):191-195.

29. *Kildow B.J., Agaba P., Moore B.F., Hallows R.K., Bolognesi M.P., Seyler T.M.* Postoperative impact of diabetes, chronic kidney disease, hemodialysis, and renal transplant after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(9S):S135-S140.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.01.018>.

30. *Lieu D., Harris I.A., Naylor J.M., Mittal R.* Review article: Total hip replacement in haemodialysis or renal transplant patients. *J Orthop Surg*. 2014;22(3):393-398. <https://doi.org/10.1177/230949901402200325>

31. *Voss B., Kurdi A., Skopec A., Saleh J., El-Othmani M.M., Lane J.M. et al.* Renal and gastrointestinal considerations in joint replacement surgery. *J Nat Sci*. 2015;1(2):e46

Дата получения статьи: 27.01.2019

Дата принятия к печати: 02.04.2019

Submitted: 27.01.2019

Accepted: 02.04.2019

Комментарий редакции

Представление в статье Мурылева и соавт. практики проведения эндопротезирования крупных суставов является исключительно важным для распространения такой практики среди диализных центров. Часто диализные пациенты имеют крайне ограниченный доступ к хирургическим и другим методам лечения, которые широко используются для пациентов без почечной недостаточности, но необоснованно считаются неприменимыми для диализных пациентов. Успех в проведении эндопротезирования не только по данным иностранных работ и международных обзоров, но и в реальной российской практике, без сомнения, будет стимулировать её распространение и дальнейшее изучение вопроса. Вместе с тем, описание небольшого опыта *подготовки* к эндопротезированию содержит неоднозначные суждения и выводы.

Возможности в лечении и предотвращении переломов у пациентов с ХБП стали в 2017 году предметом совместного обзора Европейского общества кальцинированных тканей и ERA-EDTA.ⁱ

В рекомендациях KDIGO 2009 года содержалось суждение о противоречивости данных денситометрии для оценки качества кости, её прочности и риска переломов, поскольку в зону исследования попадали кальцифицированные сосуды и околоуставные ткани, что существенно завышало оценки минеральной плотности. В обновлении рекомендаций KDIGO 2017ⁱⁱ года на основании четырех дополнительных обсервационных исследований *низкая и снижающаяся* минеральная плотность кости были соотнесены с повышенными рисками переломов, но суждение о кальцификации окружающих тканей в качестве причины *высоких и повышающихся* оценок минеральной плотности (по данным денситометрии) сохранилось.

Терапия препаратами витамина D может усиливать эктопическую кальцификацию сосудов и мягких тканей. За 40 лет применения витамина D и его аналогов произошло несколько существенных трансформаций в тактике его использования при вторичном гиперпаратиреозе и при хронической болезни почек вообще. Все существующие и новые стратегии лечения вторичного гиперпаратиреоза должны тщательно оцениваться и использоваться адекватно, чтобы избежать избыточного использования активаторов рецепторов витамина D, с одной стороны, и достичь восполнения запасов нутриционного витамина D, с другой стороны, в любом случае предотвращая развитие гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

Улучшение качества и прочности кости при вторичном гиперпаратиреозе в наблюдательных исследованиях ассоциировалось с подавлением избыточной секреции паратормона (но не с восполнением дефицита витамина D).

Таким образом, применение активных форм витамина D (альфакальцидола, кальцитриола, селективных активаторов рецепторов витамина D) должно быть ориентировано на достижение целевых уровней паратормона, а нутриционных форм витамина D (холекальциферола, эргокальциферола) – на восполнение дефицита 25-(ОН)-D₃, в расчете на паракринные и плеiotропные эффекты (контроль по уровню 25-(ОН)-D₃).ⁱⁱⁱ

Земченков А.Ю.

i Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC et al. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int.* 2017;92(6):1343-1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.021.

ii Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1–59.

iii Ветчинникова О.Н., Герасимчук Р.П., Ермоленко В.М. и соавт. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек: руководство для врачей / под ред. В.М.Ермоленко. – М.: Геотар-Медиа, 2018. – 304 с. : ил. ISBN 978-5-9704-4667-6.

DOI:

Инфантильный нефротический синдром: клинико-морфологическая характеристика, генетическая гетерогенность, исходы

Опыт одного центра

Л.С. Приходина^{1,2}, С.В. Папизж¹, Е.С. Столяревич^{3,4}, П.Е. Повилайтите⁵, П.А. Шаталов⁶

¹ Отдел наследственных и приобретенных болезней почек, "Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева", ГБОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, 125412, ул. Талдомская, д. 2, Россия

² Кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, 125993, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1, Россия

³ Кафедра нефрологии факультета постдипломного образования, ФГБОУ ВО "Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И. Евдокимова" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Россия

⁴ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки, ФГБУ "Научный Медицинский Центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" МЗ РФ, г. Москва, 123182, ул. Щукинская, д. 1, Россия

⁵ Государственное бюджетное учреждение Ростовской области "Патологоанатомическое бюро", г. Ростов-на-Дону, 344015, ул. Благодатная, д. 170а, Россия

⁶ Лаборатория патоморфологии и иммунологии, "Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева", ГБОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, 125412, ул. Талдомская, д. 2, Россия

Infantile nephrotic syndrome: clinical and pathology features, genetic heterogeneity and outcome

A single-center study

L.S. Prikhodina^{1,2}, S.V. Papizh¹, E.S. Stolyarevich^{3,4}, P.E. Povilaitite⁵, P.A. Shatalov⁶

¹ Division of Inherited and Acquired Kidney Diseases, Y.E. Veltishev Research Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, 2 Taldomskaya Str., Moscow 125412, Russian Federation

² G.N. Speransky Department of Pediatrics with polyclinic pediatrics course, Russian Academy of Medical Continuous Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya Str., bld.1, Moscow 123242, Russian Federation

³ Department of Nephrology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical and Dental University, 1 Delegatskaya Str., Moscow 127473 Russian Federation

⁴ Department of Nephrological Problems of Kidney Transplantation, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs, 1 Schukinskaya Str., Moscow 123182, Russian Federation

⁵ Rostov Region Pathology Bureau, 170a, Blagodatnaya Str., Rostov-on-Don, Russian Federation

⁶ Laboratory of Pathomorphology and Immunology, Y.E. Veltishev Research Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, 2 Taldomskaya Str., Moscow 125412, Russian Federation

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

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

Ключевые слова: *инfantильный нефротический синдром, дети, гены, мутации, исход*

Резюме

Инfantильный нефротический синдром (НС) – редкая генетически гетерогенная группа гломерулопатий с манифестацией заболеваний в возрасте 4-12 месяцев.

Цель: изучить клинко-морфологические характеристики, генетический профиль и почечный исход у детей с инfantильным НС.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезни 8 детей (4 девочек и 4 мальчиков) в возрасте 3,2 (3,0; 6,1) лет с инfantильным НС. Всем пациентам проведен молекулярно-генетический анализ методом секвенирования следующего поколения – клиническое секвенирование экзона с исследованием мутаций в 68 генах, ассоциированных со стероид-резистентным НС с последующей валидацией выявленных мутаций прямым секвенированием по Сэнгеру.

Результаты: фокально-сегментарный гломерулосклероз выявлен у 7/7 (100%) детей с инfantильным НС. Экстраренальные проявления отмечены у 3/8 (37,5%) пациентов. Моногенные причины инfantильного НС идентифицированы у 4/8 (50%) детей. Мутации были выявлены в 4/68 (5,9%) генах, включая гены *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1* и *ITGB4*. Сохранные функции почек на момент последнего наблюдения имели только 2/8 (25%) детей с инfantильным НС.

Заключение: применение молекулярно-генетического исследования методами секвенирования следующего поколения у детей с инfantильным НС расширяет диагностические возможности с последующей персонализацией терапевтических подходов.

Abstract

Infantile nephrotic syndrome (NS) is a rare, genetically heterogeneous group of glomerulopathies with the onset of the disease at the age of 4-12 months.

Aim: to study of clinical and pathological characteristics, genetic features and outcome in children with infantile NS.

Materials and methods: we conducted a retrospective one-center follow up study of 8 children (4M/4F) aged 3.2 (IQR: 3.0; 6.1) years with infantile NS. Targeted next-generation sequencing covering 68 genes associated with steroid-resistant NS with confirmation by direct Sanger sequencing were applied.

Results: renal biopsy revealed focal-segmental glomerulosclerosis (FSGS) in 7/7 (100%) of the affected children. Monogenic causes of infantile NS were identified in 4/8 (50%) of children. Mutations were found in 4/68 (5.9%) genes, including *NPHS2*, *NPHS1*, *WT1* and *ITGB4*. Normal renal functions on the last follow up had 2/8 (25%) children with infantile NS.

Conclusion: genetic analyses of infantile NS with next-generation sequencing technique expands diagnostic possibilities with the subsequent personalization of therapeutic approaches.

Key words: *infantile nephrotic syndrome, children, genes, mutations, outcome*

Введение

Инfantильный нефротический синдром (НС) представляет генетически-гетерогенную группу гломерулопатий, манифестирующих в возрасте от 4 до 12 месяцев, протекающих с развитием тяжелых инфекционных и тромбоэмболических осложнений и прогрессирующих в хроническую болезнь почек (ХБП) 3-5 стадий в детском возрасте.

Инfantильный НС является редкой патологией почек, в связи с чем до настоящего времени отсутствуют эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности в детской популяции. В медицинской базе данных PubMed, начиная с 1960 года, опубликовано всего 172 статьи по проблемам инfantильного НС [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=infantile+nephrotic+syndrome>]. В многоцентровом европейском исследовании консорциума PodoNet инfantильный НС отмечался

у 7% (140/2000) детей и подростков со стероид-резистентным НС (СРНС) [1]. По данным Büscher A.K. et al. (2016) инfantильный НС наблюдался у 12% (16/231) детей со СРНС [2].

У детей с инfantильным НС, как и с врожденным НС, при морфологическом исследовании почечной ткани наиболее часто выявляются микрокистозные изменения канальцев и гломерул, характерные для НС финского типа, а также диффузный мезангиальный склероз или фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [3, 4, 5, 6]. Выполнение нефробиопсии у детей раннего возраста с НС нередко может быть технически затруднительно в связи с выраженным отеком и риском развития потенциальных осложнений.

В последние годы с развитием молекулярно-генетических методов диагностики клиническое значение нефробиопсии для прогноза и ведения детей с инfantильным НС пересматривается. Недавние

исследования с применением секвенирования следующего поколения позволили идентифицировать высокую частоту патогенных мутаций в генах, ответственных за развитие инфантильного НС у детей [2, 7].

Иммunosупрессивная терапия не эффективна у большинства детей с врожденным и инфантильным НС [7]. Почечный исход при инфантильном НС остается неблагоприятным с развитием ХБП 3-5 стадий в детском возрасте в большинстве случаев.

Современные знания о генетических причинах развития инфантильного НС способствуют оптимальному ведению пациентов с исключением необоснованного применения иммуносупрессивной терапии и расширением потенциально перспективных терапевтических подходов в будущем. В нашей стране до настоящего времени не проводилось исследований клинко-морфологических характеристик и генетической гетерогенности инфантильного НС у детей.

Целью представленного исследования явилось изучение клинко-морфологической характеристики, генетических особенностей и почечных исходов у детей с инфантильным НС.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 8 детей (4 девочек и 4 мальчиков) с инфантильным НС, которые наблюдались в отделе наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова за период с 2013 по 2018 годы.

НС у детей диагностирован при выявлении протеинурии более 40 мг/м²/час, гипоальбуминемии менее 25 г/л и отеков [8]. Состояние функций почек у пациентов с инфантильным НС определялось по формуле Шварца с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [9]. Прогрессирующее течение заболевания у детей определялось при снижении рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение 3-х и более месяцев в соответствии с классификацией Американского национального Фонда изучения патологии почек [10].

Пункционная нефробиопсия с последующим морфологическим исследованием почечной ткани с применением световой и электронной микроскопии, а также иммунофлюоресценции была выполнена у 7/8 детей с инфантильным НС.

Всем пациентам проведен молекулярно-генетический анализ методом секвенирования следующего поколения – клинческое секвенирование экзона с фильтром для известных 68 генов, ассоциированных со СРНС. Данный метод высокопроизводительного секвенирования образцов ДНК выполнялся с помощью секвенатора Illumina HiSeq2500

(Illumina Inc., San Diego, CA) с совокупным размером целевой области секвенирования не менее 12 млн. п. о., с полнотой секвенирования целевой области с покрытием, гарантирующим точность прочтения нуклеотидов не менее 90%. Всем пациентам проведена валидация идентифицированных мутаций с применением прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Биоинформатический анализ выполнялся с применением ряда баз данных, включая MutationTaster [11] (<http://www.mutationtaster.org/>), PolyPhen-2 [12] (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/>), SIFT [13] (<http://sift.jcvi.org/>), HGMD [14] (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>), ClinVar [15] (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), ESP6500 (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), 1000genomes (<http://www.1000genomes.org/>), CNVkit [17] (<http://cnvkit.readthedocs.io/>), OMIM (<https://omim.org/>). Контроль качества данных высокопроизводительного секвенирования производился с использованием программы FastQC [18, 19] (<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>).

Определение потенциальной патогенности выявленных мутаций производилось в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии (2015) на основании комбинации сведений литературы, расчетных, функциональных и популяционных данных [20].

При идентификации некомпаундных гетерозиготных мутаций в генах, ассоциированных с инфантильным НС с аутосомно-рецессивным (АР) типом наследования, данные мутации не рассматривались причинно-значимыми для развития заболевания.

Статистическая обработка результатов исследования

Оценка распределения изучаемых параметров проводилась графическим методом с применением критериев нормальности Колмогорова-Смирнова. Статистическая значимость значений с распределением, отличным от нормального, оценивалась с использованием непараметрических методов и выражалась в виде медианы (Me) с оценкой разброса величин по отношению к медиане по показателю интерквартильного размаха (ИКР) (25-й; 75-й перцентили). Статистическая обработка полученных данных проведена по общепринятым методикам вариационной статистики с использованием программы GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, США).

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов

Проведено ретроспективное продольное исследование 8 (4 м/4 д) детей с инфантильным НС, медиана возраста которых составила 3,2 (ИКР: 3,0; 6,1) лет на момент включения (Табл. 1). Манифестация инфантильного НС отмечалась у детей в возрасте 10,5 (4,8; 11,0) месяцев. Длительность заболевания на момент последней госпитализации составляла 48,0 (30,0; 66,0) месяцев. Продолжительность катамнестического наблюдения за пациентами продолжалась в течение 36,0 (24,0; 53,4) месяцев.

Морфологическое исследование почечной ткани выполнено у 7/8 (87,5%) детей с инфантильным НС. При световой микроскопии нефробиоптата ФСГС выявлен у 7/7 (100%) пациентов (Рис. 1). Иммунофлюоресценция с IgG, IgM, IgA, C3, C1q и фибриногеном негативна у всех пациентов. При электронной микроскопии почечной ткани тотальное распластывание малых отростков подоцитов выявлено у всех пациентов с инфантильным НС.

Экстраренальные проявления отмечены у 3/8 (37,5%) детей с инфантильным НС, в том числе микроцефалия, диффузная атрофия головного мозга, врожденная нейросенсорная тугоухость и задержка психомоторного развития ($n=1$), нефробластома с последующей левосторонней нефрэктомией ($n=2$), врожденный порок сердца (аневризма межпредсердной перегородки) у одного из них.

Мутационный анализ

Генетические причины инфантильного НС идентифицированы у 4/8 (50%) детей. Патогенные и вероятно патогенные мутации были выявлены в следующих генах: *NPHS2* ($n=2$), *NPHS1* и *ITGB4* ($n=1$), *WT1* ($n=1$) (Табл. 2).

Мутации выявлены в 4/68 (5,9%) генах, ассоциированных со СРНС у детей. АР тип наследования заболевания был установлен у 2-х пациентов с гомозиготными мутациями в гене *NPHS2*. Аутосомно-доминантный (АД) тип наследования инфантильного НС отмечался у 1 ребенка с гетерозиготной мутацией в гене *WT1*. Дигенное наследование выявлено у 1 ребенка с инфантильным НС с ФСГС, экстраренальными проявлениями и компаунд-гетерозиготными мутациями в генах *NPHS1* и *ITGB4*.

Электрофореграммы валидированных мутаций в генах, ассоциированных со СРНС, идентифицированных у детей с инфантильным НС с применением прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру представлены на Рисунке 2.

Гетерозиготные мутации в гене *WT1* идентифицированы у 1 из 2 детей с инфантильным НС и нефробластомой. У одной девочки с инфантильным НС с ФСГС без экстраренальных проявлений не выявлено мутаций в исследуемых генах.

Терапия

Всем детям с выраженной активностью инфантильного НС с гипоальбуминемией менее 20 г/л и отечным синдромом проводилась симптоматиче-

Таблица 1 | Table 1

Клинические характеристики у детей с инфантильным НС ($n = 8$)
Clinical characteristics of children with infantile NS ($n = 8$)

№ пациента	Пол	Возраст манифестации заболевания (мес)	Экстраренальная патология	Морфологический диагноз	Возраст при последнем наблюдении (годы)	иАПФ (мг/кг/с)	Протеинурия при последнем наблюдении (г/л)	рСКФ при последнем наблюдении (мл/мин/1,73 м ²)
1.	М	1	-	ФСГС	7,5	0,17	2,8	тХПН, Тх
2.	М	3	-	ФСГС	6,0	0,12	2,9	тХПН, ПД
3.	Ж	10	Микроцефалия, диффузная атрофия головного мозга, глухота, задержка психомоторного развития	МППН, тип 1	3,5	0,21	4,0	тХПН, ПД
4.	М	11	Опухоль Вильмса, врожденный порок сердца	-	5,0	0,33	0,1	75
5.	Ж	12	-	ФСГС	2,5	0,1	14,4	Летальный исход
6.	Ж	3	-	ФСГС	3,4	0,3	2,9	68
7.	М	11	Опухоль Вильмса	ФСГС	3,3	0,18	0,4	97
8.	Ж	11	-	ФСГС	3,1	0,31	0,36	127

Тх – трансплантация почки; ПД – перитонеальный диализ

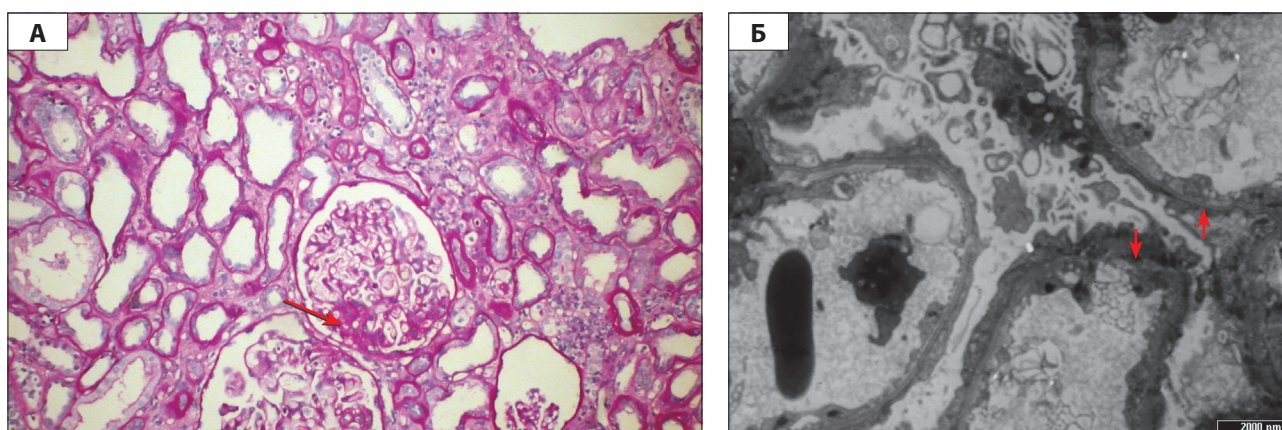


Рис. 1. А – ФСГС у ребенка с инфантильным НС, ассоциированным с гомозиготной мутацией в гене *NPHS2*. Световая микроскопия. Сегментарный склероз в 1-м клубочке (окраска PAS $\times 100$).

Б – ФСГС у ребенка с инфантильным НС. Электронная микроскопия. Тотальное распластывание малых отростков подоцитов.

Fig. 1. А – FSGS in a child with an infantile NS associated with homozygous mutation in the *NPHS2* gene. Light microscopy. Segmental sclerosis in 1 glomerulus (PAS $\times 100$).

В – FSGS in a child with an infantile NS. Electron microscopy. Diffuse podocyte foot process effacement.

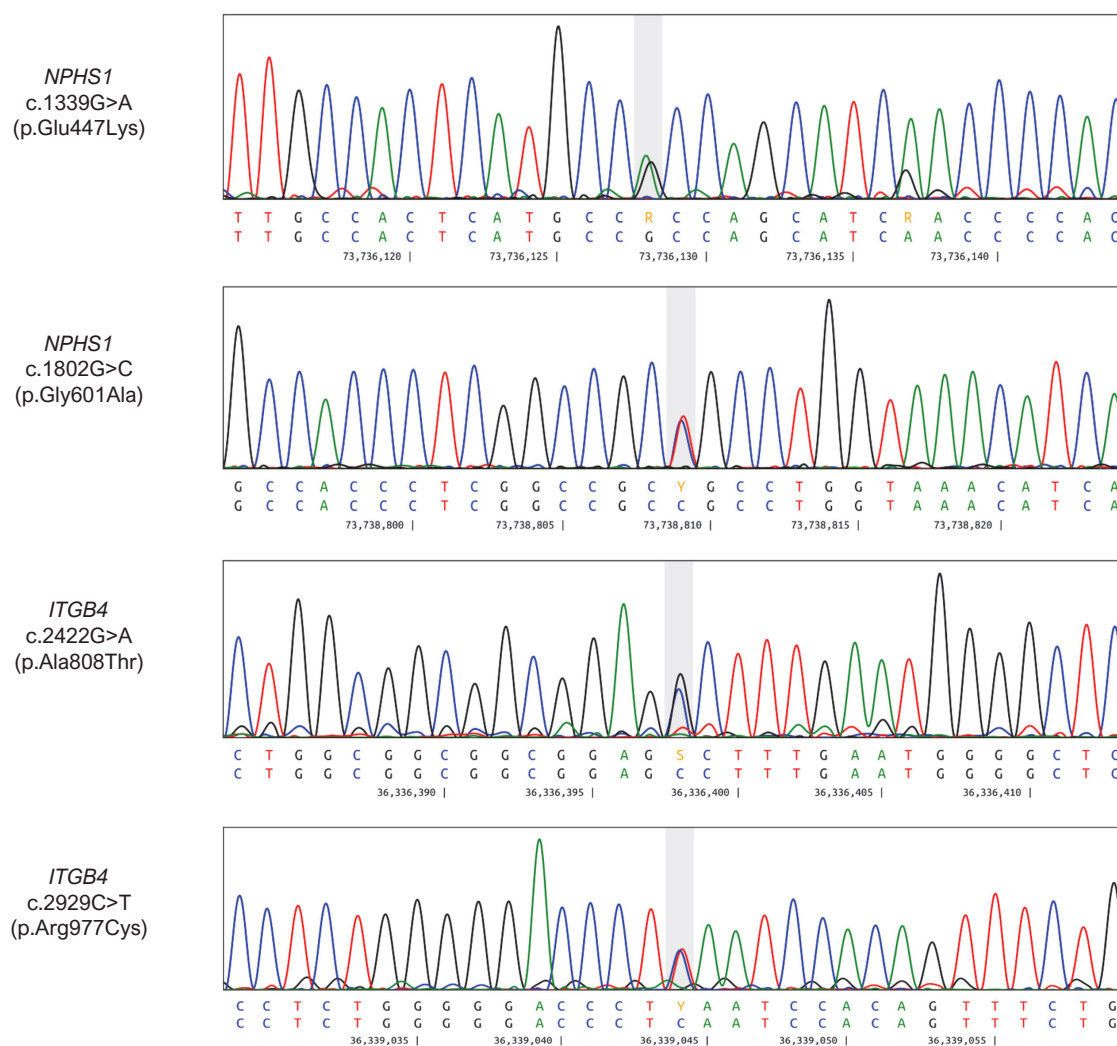


Рис. 2. Электрофореграммы мутаций, валидированных методом прямого секвенирования по Сэнгеру у ребенка с инфантильным НС и ФСГС.

Fig. 2. Electrophoregrams of mutations validated by direct sequencing by Sanger in a child with infantile NS and FSGS.

Таблица 2 | Table 2

Данные молекулярно-генетического исследования у детей с инфантильным НС (n = 7)
The data of molecular genetic studies in children with infantile NS (n = 7)

№ пациента	Хромосома	Ген	Протеин (локализация)	Мутации (ДНК, протеин), * – новая	Экзон	Генотип	Патогенность	Фенотип (MIM)	Тип наследования
1.	1	<i>NPHS2</i>	Пододцин (щелевая диафрагма)	c.259G>T (p.Glu87*)	1	Гомозигота	Патогенная	НС, тип 2 (# 600995)	АР
2.	1	<i>NPHS2</i>	Пододцин (щелевая диафрагма)	c.259G>T (p.Glu87*)	1	Гомозигота	Патогенная	НС, тип 2 (# 600995)	АР
3.	19	<i>NPHS1</i>	Нефрин (щелевая диафрагма)	c.1339G>A (p.Glu447Lys)	11	Компаунд-гетерозигота	Патогенная	НС, тип 1 (# 256300)	АР
	19			c.1802G>C (p.Gly601Ala)	14		Вероятно патогенная		
	17	<i>ITGB4</i>	Интегрин β4 (ГБМ)	c.2422G>A (p.Ala808Thr)	20	Компаунд-гетерозигота	Вероятно патогенная	-	АР
	17			c.2929C>T (p.Arg977Cys)	25		Вероятно патогенная		
	19	<i>ACTN4</i>	α-актинин 4 (цитоскелет подоцитов)	c.929G>A (p.Arg310Gln)	10	Гетерозигота	Вероятно патогенная	ФСГС, тип 1 (# 603278)	АД
4.	11	<i>WT1</i>	Опухоли Вильмса 1 (ядерный протеин, фактор транскрипции)	c.1378T>G (p.Phe460Val)*	9	Гетерозигота	Вероятно патогенная	НС, тип 4 (# 256370)	АД
	17	<i>ITGB4</i>	Интегрин β4 (ГБМ)	c.13C>T (p.Arg5Cys)*	2	Гетерозигота	Вероятно патогенная	-	АР
5.	4	<i>COQ2</i>	Коэнзим Q2 (митохондрии)	c.1039A>T (p.Ser347Cys)	6	Гетерозигота	Вероятно патогенная	Первичный дефицит коэнзима Q10 (# 607426)	АР
6.	12	<i>PTPRO</i>	Протеин-тирозин фосфатаза-R O (цитоскелет подоцитов)	c.151A>G (p.Ser51Gly)*	2	Гетерозигота	Вероятно патогенная	НС, тип 6 (# 614196)	АР
	4	<i>SCARB2</i>	Поглотитель рецептора класса В, член 2 (лизосомы)	c.515C>T (p.Thr172Ile)*	4	Гетерозигота	Вероятно патогенная	Эпилепсия, миоклонус с/без ХПН (# 254900)	АР
7.	10	<i>ZEB1</i>	Фактор транскрипции цинкового пальца	c.2522A>C (p.Gln841Pro)	7	Гетерозигота	Вероятно патогенная	-	-

АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный

ская терапия, включая в/в инфузии 20% раствора альбумина, диуретики (фуросемид, верошпирон), п/к введение низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики тромбозов.

2/8 (25%) детей с инфантильным НС получали иммуносупрессивную терапию циклоспорином А с отсутствием эффекта у обоих пациентов: с гомозиготной мутацией в гене *NPHS2* (n=1) и без выявленных мутаций (n=1).

Все дети с инфантильным НС получали с анти-протеинурической и гипотензивной целью ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) – эналаприл в дозе 0,2 (0,13; 0,33) мг/кг в сутки.

Почечные исходы

Сохранные функции почек с рСКФ >90 мл/мин/1,73 м² на момент последнего наблюдения отмечены только у 2/8 (25%) детей с инфантильным НС без выявленных мутаций. Снижение рСКФ до 2-й стадии ХБП отмечено у 2/8 (25%) пациентов. У 3/8 (37,5%) детей с инфантильным НС с гомозиготными мутациями в генах *NPHS1* (n=1) и *NPHS2* (n=2) заболевание прогрессировало до 5-й стадии ХБП в возрасте 3,6, 5 и 6 лет, соответственно. У одного ребенка с инфантильным НС, ассоциированным с гомозиготной мутацией в гене *NPHS2* выполнена родственная трансплантация почки. Возврата забо-

левания в трансплантат не наблюдалось в течение 14 месяцев посттрансплантационного наблюдения.

Обсуждение результатов

В представленном исследовании инфантильного НС у детей превалирующим морфологическим вариантом являлся ФСГС, который отмечался у всех пациентов. По данным Büscher A.K. et al. (2016), диффузный мезангиальный склероз наблюдался у 40% детей с врожденным НС, в то время как ФСГС только у 21% пациентов [2]. Такие различия в структуре морфологических вариантов могут быть связаны с исследованием различных типов НС: инфантильного и врожденного.

По результатам представленного исследования, экстраренальные проявления выявлены у 37,5% пациентов с инфантильным НС. Сходные результаты получены в исследовании Cil O. et al. (2015), в котором экстраренальная патология наблюдалась у 41% пациентов с врожденным и инфантильным НС с превалированием врожденных пороков сердца и дизгенезии гонад в виде мужского гермафродитизма, характерной для синдромов Дениса-Драш и Фрейзера [21].

Полученные результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте мутаций, идентифицированных у 50% детей с инфантильным НС. Аналогичные результаты были получены в исследовании Büscher A.K. et al. (2016), в котором моногенные причины инфантильного НС установлены у 73% пациентов [2]. У пациентов с врожденным НС частота идентифицированных мутаций была выше по сравнению с пациентами с инфантильным НС и варьировала в пределах 66-97% [6, 22].

По данным Cil O. et al. (2015), частота выявленных мутаций у детей с врожденным НС была в 2 раза выше, чем у детей с инфантильным НС и составляла 72,5% и 36,2%, соответственно [21]. У детей с врожденным НС, как и в нашем исследовании, наиболее часто патогенные мутации выявлялись в генах *NPHS2*, *NPHS1* и *WT1* [1, 2, 23, 24]. В настоящее время обсуждается целесообразность проведения молекулярно-генетического исследования панели 3-х генов *NPHS2*, *NPHS1* и *WT1* в качестве стартового генетического теста у детей с врожденным и инфантильным НС. А применение секвенирования следующего поколения рассматривается в качестве 2-го этапа молекулярно-генетического исследования у детей без выявленных мутаций в панели из 3-х вышеуказанных генов.

В настоящее время обсуждается информативная ценность и прогностическая значимость гистологического исследования почечной ткани у детей с врожденным и инфантильным НС. Мы предлагаем принимать решение о целесообразности проведения нефробиопсии у детей с врожденным и инфантильным НС только после молекулярно-генетического

исследования, что позволяет дифференцировать наследственный и идиопатический генез заболевания.

Иммуносупрессивная терапия циклоспорином А может быть эффективна лишь у отдельных детей с генетически-ассоциированным СРНС. По данным Büscher A.K. et al. (2016), полная и частичная ремиссия генетически-ассоциированного СРНС отмечалась только у 3% и 16% пациентов, соответственно [2]. Частичная ремиссия, индуцированная циклоспорином А, была описана у нескольких пациентов со СРНС с мутациями в генах *NPHS2* и *WT1* [25, 26]. Воздействие циклоспорино А на цитоскелет подопитов может являться одним из аспектов антипротеинурического эффекта препарата при генетически-ассоциированным СРНС [27].

В исследовании Kari J.A. et al. (2014) ни у одного ребенка с врожденным или инфантильным НС, ассоциированным с генетическими мутациями, не наблюдалось ответа на терапию циклоспорином А [7]. Данный факт подтверждает, что у большинства пациентов с генетически-ассоциированным НС, в первую очередь с врожденным и инфантильным НС, нецелесообразно назначение иммуносупрессивной терапии, что может сопровождаться потенциальным нефротоксическим эффектом и способствовать быстрому прогрессированию в ХПН.

Внедрение в клиническую практику методов молекулярно-генетической диагностики с применением секвенирования следующего поколения позволит расширить терапевтические подходы у детей с генетически-ассоциированным НС. По данным Starr M.C. et al. (2018) терапия Коэнзимом Q10 способствовала индукции ремиссии СРНС, ассоциированного с мутациями в гене *COQ2* у 2 из 3 детей с последующим сохранением функций почек [28].

Всем детям с врожденным и инфантильным НС с антипротеинурической целью показано назначение ингибиторов АПФ. По данным Dufek S. et al. (2018) and Bérody S. et al. (2018) терапия ингибиторами АПФ способствовала увеличению уровня альбумина в крови с последующим снижением потребности в инфузиях 20% раствора альбумина у 67% детей с врожденным НС, ассоциированным с *NPHS1* мутациями и у 73% пациентов без выявленных мутаций [24; 29].

Почечный прогноз у пациентов с врожденным и инфантильным НС остается неблагоприятным. По данным проведенного исследования, у 75% детей с инфантильным НС уже в дошкольном возрасте выявлено снижение функций почек, включая 3-х пациентов с ХБП 5 стадии, получающих заместительную почечную терапию. Кроме того, у детей с врожденным и инфантильным НС наблюдается высокая частота осложнений, связанных с инфекционными заболеваниями (71%) и тромбозами (29%) [29]. У большинства пациентов с врожденным и инфантильным НС не наблюдается возврата заболевания после трансплантации почки [29]. Редко отмеча-

ется возврат НС у детей с мутациями в гене *NPHS1* вследствие образования антител к нефрину [30].

Представленное исследование имеет ряд ограничений, связанных, в первую очередь, с небольшим количеством пациентов с инфантильным НС и ретроспективным анализом данных. Вышеуказанные ограничения связаны с редкой встречаемостью изучаемой патологии почек. Однако данное исследование имеет и ряд преимуществ, связанных с одноцентровым обследованием всех пациентов с использованием лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования, проведенных едиными методами. Применение современных молекулярно-генетических методов исследования с использованием секвенирования следующего поколения может рассматриваться в качестве дополнительного преимущества проведенного анализа.

Заключение

Установлена высокая частота идентифицированных мутаций, ассоциированных со СРНС, с превалированием мутаций в генах *NPHS2*, *NPHS1* и *WT1*, что подтверждает моногенный генез инфантильного НС у 50% детей исследуемой выборки.

Полученные результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости внедрения молекулярно-генетической диагностики методами секвенирования следующего поколения в клиническую практику, что позволит избежать нефробиопсии и обоснованно не назначать иммуносупрессивную терапию у детей с инфантильным НС, а также прогнозировать темпы снижения функций почек и риск возврата заболевания после трансплантации почки.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Работа проведена в рамках Государственного Задания МЗ РФ № гос. регистрации АААА-А18-118051790107-2.

Список литературы

1. Trautmann A., Bodria M., Ozaltin F., Gheisari A., Melk A., Azocar M., Anarat A., Caliskan S., Emma F., Gellermann J., Ob J., Baskin E., Ksiazek J., Remuzzi G., Erdogan O., Akman S., Dusek J., Davitaia T., O'zkaya O., Papachristou F., Firszt-Adamczyk A., Urasinski T., Testa S., Krmar R.T., Hyla-Klekot L., Pasini A., O'zakar Z.B., Sallay P., Cakar N., Galanti M., Terzic J., Aoun B., Caldas A.A., Szymanik-Grzelak H., Lipska B.S., Schnaidt S., Schaefer F., PodoNet Consortium. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015; 7; 10(4): 592-600. DOI: 10.2215/CJN.06260614
2. Büscher A.K., Beck B.B., Melk A., Hoefele J., Kranz B., Bamborschke D., Baig S., Lange-Sperandio B., Jungraithmayr T., Weber L.T., Kemper M. J., Tönshoff B., Hoyer P.F., Konrad M., Weber S. Rapid response to Cyclosporin A and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016; 11(2): 245-253. DOI: 10.2215/CJN.07370715
3. Patrakka J., Kestila M., Wartiovaara J., Ruotsalainen V., Tissari P., Lenkkeri U., Mannikko M., Visapaa I., Holmberg C., Rapola J., Tryggvason K., Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish patients. Kidney Int. 2000; 58(3): 972-980. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00254.x
4. Ozen S., Tinaztepe K. Diffuse mesangial sclerosis: a unique type of congenital and infantile nephrotic syndrome. Nephron. 1996; 72(2): 288-291. DOI: 10.1159/000188856
5. Kaneko K., Suzuki Y., Kija K., Matsubara T., Fukuda Y., Yabuta K. Minimal change lesion in congenital nephrotic syndrome. Two case reports and a review of the literature. Nephron. 1998; 79(3): 379-380. DOI: 10.1159/000045079
6. Machuca E., Benoit G., Nevo F., Tete M.J., Gribouval O., Pawlowski A., Brandstrom P., Loirat C., Niaudet P., Gubler M.C., Antignac C. Genotype-phenotype correlations in non-Finnish congenital nephrotic syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 21(7): 1209-1217. DOI: 10.1681/ASN.2009121309
7. Kari J.A., Montini G., Bockenbauer D., Brennan E., Rees L., Trompeter R.S., Tullus K., Van't Hoff W., Waters A., Ashton E., Lench N., Sebire N.J., Marks S.D. Pediatr. Nephrol. 2014; 11(1): 2173-2180. DOI: 10.1007/s00467-014-2856-x.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int. 2012; Suppl 2: 139-274. DOI: 10.1038/kisup.2012.9.
9. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 4(11): 1832-643. DOI: 10.2215/CJN.01640309
10. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. Am. J. Kidney Dis. 2002; 39(2 Suppl 1): 1-266.
11. Schwarz J.M., Cooper D.N., Schuelke M., Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. Nat. Methods 2014; 11(4): 361-362. DOI: 10.1038/nmeth.2890.
12. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., Ramensky V.E., Gerasimova A., Bork P., Kondrashov A.S., Sunyaev S.R. A method and server for predicting damaging missense mutations. Nat. Methods 2010; 7(4): 248-249. DOI: 10.1038/nmeth0410-248
13. Ng P.C., Henikoff S. Predicting deleterious amino acid substitutions. Genome Res. 2001; 11(5): 863-874. DOI:10.1101/gr.176601
14. Stenson P.D., Ball E.V., Mort M., Phillips A.D., Shiel J.A., Thomas N.S.T., Abeyasinghe S., Krawczak M., Coope D.N. Human Gene Mutation Database (HGMD®): 2003 update. Hum. Mutat. 2003; 21(6): 577-581. DOI: 10.1002/humu.10212
15. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., Brown G., Chao C., Chitipiralla S., Gu B., Hart J., Hoffman D., Hoover J., Jang W., Katz K., Ovetsky M., Riley G., Sethi A., Tully R., Villamarin-Salomon R., Rubinstein W., Maglott D.R. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. Nucleic Acids Res. 2016; 44(1): 862-868. DOI: 10.1093/nar/gkv1222

16. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., Marchini J.L., McCarthy S., McVean G.A., Abecasis G.R. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015; 526(7571): 68-74. DOI: 10.1038/nature15393
17. Talevich E., Shain A.H., Botton T., Bastian B.C. CNVkit: Genome-Wide Copy Number Detection and Visualization from Targeted DNA Sequencing. *PLoS Comput. Biol.* 2016; 21; 12(4):e1004873. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004873. eCollection 2016.
18. Van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R., Del Angel G., Levy-Moonshine A., Jordan T., Shaker K., Roazen D., Thibault J., Banks E., Garimella K.V., Altshuler D., Gabriel S., DePristo M.A. From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. *Curr. Protoc. Bioinformatics*. 2013; 43: 11.10.1-33. DOI: 10.1002/0471250953.bi1110s43
19. Mark A DePristo, Eric Banks, Ryan Poplin, Kiran V Garimella, Jared R Maguire, Christopher Hartl, Anthony A Philippakis, Guillermo del Angel, Manuel A Rivas, Matt Hanna, Aaron McKenna, Tim J Fennell, Andrew M Kernysky, Andrey Y Sivachenko, Kristian Cibulskis, Stacey B Gabriel, David Altshuler, Mark J Daly. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nature Genetics* 2011; 43: 491-498. DOI: 10.1038/ng806
20. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17(5): 405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
21. Cil O., Besbas N., Duzova A., Topaloglu R., Peco-Antic A., Korkmaz E., Ozaltin F. Genetic abnormalities and prognosis in patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30(8): 1279-1287. DOI: 10.1007/s00467-015-3058-x.
22. Trautmann A., Lipska-Zietkiewicz B.S., Schaefer F. Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front. Pediatr.* 2018; 17 July; DOI: 10.3389/fped.2018.00200. eCollection 2018.
23. Santin S., Bullich G., Tazon-Vega B., Garcia-Maset R., Gimenez I., Silva I., Ruiz P., Ballarin J., Torra R., Ars E. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6(5): 1139-1148. DOI: 10.2215/CJN.05260610
24. Dufek S., Ylinen E., Trautmann A., Alpay H., Ariceta G., Aufricht C., Bacchetta J., Bakkealoglu S., Bayazit A., Caliskan S., do Sameiro Faria M., Dursun I., Ekim M., Jankauskiene A., Klaus G., Pagliarola F., Pasini A., Printza N., Conti V.S., Schmitt C.P., Stefanidis C., Verrina E., Vidal E., Webb H., Zampetoglou A., Edefonti A., Holtta T., Shroff R., ESPN Dialysis Working Group. Management of children with congenital nephrotic syndrome: challenging treatment paradigms. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; Jun 21: 1-9. DOI: 10.1093/ndt/gfy165. [Epub ahead of print]
25. Gellermann J., Stefanidis C.J., Mitsioni A., Querfeld U. Successful treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with WT1 mutations. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25(7): 1285-1289. DOI: 10.1007/s00467-010-1468-3
26. Malina M., Cinek O., Janda J., Seeman T. Partial remission with cyclosporine A in a patient with nephrotic syndrome due to NPHS2 mutation. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24(10): 2051-2053. DOI: 10.1007/s00467-009-1211-0
27. Faul C., Donnelly M., Merscher-Gomez S., Chang Y.H., Franz S., Delfgaauw J., Chang J.M., Choi H.Y., Campbell K.N., Kim K., Reiser J., Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat. Med.* 2008; 14(9): 931-938. DOI: 10.1038/nm.1857
28. Starr M.C., Chang I.J., Finn L.S., Sun A., Larson A.A., Goebel J., Hanevold C., Thies J., Van Hove J.L.K., Hingorani S.R., Lam C. COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33(7): 1257-1261. DOI: 10.1007/s00467-018-3937-z
29. Bérody S., Heidet L., Gribouval O., Harambat J., Niaudet P., Baudouin V., Bacchetta J., Boudailliez B., Debennault M., de Parscau L., Dunand O., Flodrops H., Fila M., Garnier A., Louillet F., Macher M.A., May A., Merieau E., Monceaux F., Pietrement C., Rousset-Rouvière C., Roussey G., Tague S., Tenenbaum J., Ulinski T., Vieux R., Zaloszyk A., Morinière V., Salomon R., Boyer O. Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018; Feb 20. DOI: 10.1093/ndt/gfy015. [Epub ahead of print]
30. Kuusniemi A-M., Qvist E., Sun Y., Patrakka J., Rönholm K., Karikoski R., Jalanko H. Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Transplantation.* 2007; 83(10):1316-1323.

Дата получения статьи: 25.02.2019

Дата принятия к печати: 02.05.2019

Submitted: 25.02.2019

Accepted: 02.05.2019

DOI:

Новые возможности скрининга белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

А.А. Яковенко¹, Ю.В. Лаврищева², А.Ш. Румянцев³

¹ Кафедра нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Россия

² ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Россия

³ Кафедра факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9, Россия

New opportunities for screening protein-energy wasting of haemodialysis patients

A.A. Jakovenko¹, I.V. Lavrishcheva², A.Sh. Rumyantsev³

¹ Department of nephrology and dialysis Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, str. Leo Tolstoy 6-8, St. Petersburg, Russian Federation, 197022

² Almazov National Medical Research Centre, str. Akkuratova 2, St. Petersburg, Russian Federation, 197341

³ Department of Faculty therapy St. Petersburg University, Universitetskaya emb. 7/9, St. Petersburg, Russian Federation, 199034

Ключевые слова: скрининг, белково-энергетическая недостаточность, гемодиализ

Резюме

Цель исследования. Сравнить эффективность методик скрининга белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД). Пациенты и методы. Обследовано 645 пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, среди них 300 мужчин и 345 женщин в возрасте $56,8 \pm 12,8$ лет. Все больные получали лечение программным ГД в течение $8,4 \pm 5,3$ лет. Оценка нутриционного статуса с целью диагностики БЭН проводилась с помощью метода Минздрава России (МР) и метода, предложенного International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Для скрининга БЭН использовали методики Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Nutritional Risk Screening (NRS), Nottingham screening tool (NST), Malnutrition Screening Tool (MST), Malnutrition-Inflammation Score (MIS).

Результаты. При диагностике БЭН методом МР методики скрининга MUST, NRS, NST, MST показали индекс точности диагноза БЭН, не превышающий 36%, индекс точности диагноза БЭН методикой MIS составлял 53%. При диагностике БЭН методом ISRNM все методики скрининга показали индекс точности диагноза БЭН в диапазоне 53-61%. При диагностике БЭН методом МР методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" продемонстрировал чувствительность на уровне 92% при специфичности 72,5%, индекс общей точности составил 76%. В то же самое время при диагностике БЭН методом ISRNM методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" продемонстрировал чувствительность на уровне 71% при специфичности 92,5%, индекс общей точности составил 81%.

Адрес для переписки: Александр Александрович Яковенко
e-mail: leptin-rulit@mail.ru

Corresponding author: Dr. Alexander Jakovenko
e-mail: leptin-rulit@mail.ru

Заключение. Методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" у гемодиализных пациентов продемонстрировала приемлемую предсказательную ценность и может быть рекомендована к рутинному использованию при проведении скрининга БЭН у гемодиализных пациентов вне зависимости от метода диагностики БЭН в дальнейшем.

Abstract

The aim of the study. To compare the effectiveness of screening techniques for protein-energy wasting (PEW) in haemodialysis patients (HD).

Patients and methods. A total of 645 haemodialysis patients were examined (300 men, 345 women age 56.8 ± 12.8 years). All patients received treatment HD for 8.4 ± 5.3 years. The assessment of nutritional status in order to diagnose PEW was carried out using the method of the Russian Ministry of Health (RMH) and the method proposed by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Nutritional Risk Screening (NRS), Nottingham screening tool (NST), Malnutrition Screening Tool (MST), Malnutrition-Inflammation Score (MIS) were used for screening PEW.

Results. When diagnosing PEW by RMH method of screening MUST, NRS, NST, MST showed an index of diagnosis of PEW, not exceeding 36%, the index of accuracy of diagnosis of PEW using MIS was 53%. When diagnosing PEW by the ISRNM method, all screening methods showed an index of accuracy of the diagnosis of PEW in the range of 53-61%. In the diagnosis of PEW by the MR method, the screening technique of the PEW "MEGASCRIN" demonstrated a sensitivity of 92% with a specificity of 72.5%, the overall accuracy index was 76%. At the same time, when diagnosing PEW using the ISRNM method, the "MEGASCRIN" PEW screening method demonstrated a sensitivity of 71% with a specificity of 92.5%, an overall accuracy index of 81%.

Conclusion. The screening technique of the "MEGASCRIN" PEW in haemodialysis patients demonstrated acceptable predictive value and can be recommended for routine use when screening PEW in haemodialysis patients, regardless of the method for diagnosing PEW in the future.

Key words: screening, protein-energy wasting, haemodialysis

Введение

Одним из грозных осложнений терапии программным гемодиализом является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН). По данным различных зарубежных исследований БЭН встречается более чем у половины пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД) [1]. Наличие БЭН оказывает значимое негативное воздействие на качество и длительность жизни данной когорты пациентов [2, 3], поэтому своевременное выявление и диагностика данного состояния чрезвычайно важны для прогнозирования клинических исходов [4].

Диагностика БЭН у ГД пациентов достаточно сложный и многоэтапный процесс, включающий в себя определение ряда лабораторных показателей (в том числе альбумин, преальбумин, общий холестерин, трансферрин), антропометрических параметров (масса тела, рост), показателей компонентного состава тела (уровень жировой и мышечной массы тела) и проведение диетической оценки (оценка суточного потребления белка и калорий) [5, 6]. Таким образом, методология проведения диагностики БЭН требует определенных знаний и навыков медперсонала, подготовительной разъяснительной работы с пациентом, высокого уровня оснащенности лабораторной службы, наличия специализированного инструментального оборудования, и, наконец, же-

лания администрации идти на подобные трудозатраты. Все это делает маловероятной возможность рутинной полноценной диагностики БЭН всем ГД пациентам и существенно снижает возможности своевременной диагностики данного состояния. Поэтому актуальным является внедрение в повседневную практику скрининговых методик, позволяющих при помощи относительно несложных, мало затратных методик с приемлемой чувствительностью и специфичностью выявлять пациентов с риском наличия БЭН, нуждающихся в проведении развернутой диагностики БЭН и проведении необходимых лечебно-профилактических мероприятий.

К основным методикам скрининга БЭН в настоящее время относят: Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Nutritional Risk Screening (NRS), Nottingham screening tool (NST), Malnutrition Screening Tool (MST), Malnutrition-Inflammation Score (MIS) [7, 8]. При этом следует отметить, что MUST, NRS, NST и MST разрабатывались на когорте негемодиализных пациентов, а значит – не учитывают особенности патогенеза и проявления БЭН при терминальной почечной недостаточности. Методика MIS, напротив, разрабатывалась, принимая во внимание специфику симптоматики БЭН у гемодиализных больных. Однако она требует выполнения ряда исследований, которые выходят за рамки стандарта оказания помощи нефрологическим больным.

Цель исследования

Сравнить эффективность методик скрининга белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Пациенты и методы

Обследовано 645 пациентов, получающих лечение бикарбонатным ГД в течение $8,4 \pm 5,3$ лет, среди них 345 женщин и 300 мужчин, средний возраст составил $56,8 \pm 12,8$ лет. Процедуры ГД проводили на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1.7-2.1 м². Сеансы гемодиализа проводили три раза в неделю по 4-5,5 часов. Критериями исключения из исследования считали: стаж ГД терапии менее 1 года, наличие сахарного диабета, признаки острого или обострения хронического инфекционного процесса в течение последних 3 месяцев.

Основным заболеванием, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся первичный гломерулонефрит (51,4%). Всем пациентам проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов представлены в Таблице 1.

Диагностику БЭН выполняли с помощью метода Минздрава России (МР) (учетной формы № 003/У) (приказ Минздрава России от 05.08.2003 N 330 (ред. от 24.11.2016) "О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации") (методика включает в себя определение уровня общего белка и альбумина сыворотке крови, уровня лимфоцитов крови, измерение индекса массы тела и ряда показателей калиперометрии – кожно-жировая складка над трицепсом, окружность мышц плеча) и метода, предложенного International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Эта методика включает в себя определение уровня общего холестерина, преальбумина и альбумина сыворотки крови, измерение индекса массы тела и ряда показателей калиперометрии (кожно-жировая складка над трицепсом, окружность мышц плеча), а также – измерение жировой массы тела методом биоимпедансометрии [9]. Для оценки компонентного состава тела пациента использовали 8 – точечную тактильную тетраполярную мультичастотную биоимпедансометрию (БИМ) на аппарате «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). Для скрининга БЭН использовали методики Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (включает в себя три вопроса с балльной оценкой каждого вопроса от 0 до 2), Nutritional Risk Screening (NRS) – включает в себя

Таблица 1 | Table 1

Основные клинико-лабораторные показатели
обследованных пациентов
The main clinical and laboratory parameters
of the examined patients

Показатель	Величина
Гемоглобин, г/л	110±13,9
Лимфоциты крови, 10 ⁹ /л	1,86±0,47
Общий белок сыворотки крови, г/л	67,8±4,71
Альбумин сыворотки крови, г/л	37,7±3,93
Преальбумин, г/л	0,32±0,05
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	4,68±1,12
Трансферрин сыворотки крови, г/л	1,9±0,451
Креатинин сыворотки крови до ГД, мкмоль/л	850±203
Мочевина сыворотки крови до ГД, ммоль/л	22,2±6,3
Kt/V, у.е.	1,57±0,14

6 вопросов, 4 вопроса с вариантом ответа да/нет и 2 вопроса с балльной оценкой каждого вопроса от 0 до 3; Nottingham screening tool (NST) – включает в себя три вопроса, с балльной оценкой каждого вопроса от 0 до 2, Malnutrition Screening Tool (MST) – включает в себя два вопроса с балльной оценкой каждого вопроса от 0 до 4; Malnutrition-Inflammation Score (MIS) – включает в себя 8 вопросов и два лабораторных параметра, с балльной оценкой каждого пункта от 0 до 3 [10].

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений, медиан, стандартных отклонений и квартилей, построение таблиц сопряженности. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с предварительным log-преобразованием исходных данных. Для оценки взаимосвязи переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Построение ROC-кривых с расчетом 95% доверительных интервалов, вычисленных при помощи процедуры бутстрепа, "SPSS Statistics v.21.0" ("SPSS Inc IBM Company", США).

Результаты

По данным метода МР БЭН была диагностирована у 486 (75,3 %) пациентов, по данным метода ISRNM БЭН была документирована у 330 (51,2%) пациентов. Так как «золотого стандарта» для диагностики БЭН пока не разработано, в дальнейшем все методики скрининга сопоставляли с каждым из указанных методов диагностики БЭН. На первом этапе исследования была проведена оценка информатив-

Таблица 2 | Table 2

Показатели информативности методик скрининга БЭН у гемодиализных пациентов в зависимости от метода диагностики БЭН
Indicators of informativeness of the methods for screening PEW in haemodialysis patients depending on the method of diagnosis of PEW

Показатели	Метод МР					Метод ISRNM				
	MUST	NRS	NST	MST	MIS	MUST	NRS	NST	MST	MIS
Чувствительность, %	12,7	15,8	4,94	1,65	46,2	22,7	28,5	9,13	2,53	51,4
Специфичность, %	98,7	95,60	97,4	100	89,81	99,7	98,6	99,1	99,7	46,4
Индекс общей точности	0,342	0,362	0,282	0,262	0,535	0,564	0,593	0,532	0,588	0,613
Прогностичность положительного результата	0,975	0,928	0,863	1,00	0,907	0,985	0,944	0,891	0,887	0,582
Прогностичность отрицательного результата	0,275	0,278	0,252	0,254	0,493	0,632	0,656	0,593	0,588	0,962
Отношение правдоподобия для положительного результата	10,1	3,60	1,96	-	2,86	84,2	20,9	11,1	9,37	1,82
Отношение правдоподобия для отрицательного результата	0,888	0,884	0,982	0,981	0,206	0,776	0,724	0,922	0,981	0,058

Таблица 3 | Table 3

Результаты ROC-анализа для основных методик скрининга БЭН в зависимости от метода диагностики БЭН
The results of ROC-analysis for the main screening methods for PEW, depending on the method of diagnosis of PEW

Тестовая переменная	Метод МР			Метод ISRNM		
	Площадь (AUC), %	95% Доверительный интервал		Площадь (AUC), %	95% Доверительный интервал	
		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %		Нижняя граница, %	Верхняя граница, %
MUST	53,7	52,1	55,2	50,0	50,0	50,0
NRS	53,3	51,2	55,5	52,3	50,1	54,5
NST	51,8	49,7	53,9	51,7	49,8	53,6
MST	51,4	49,2	53,6	51,1	49,6	52,7
MIS	57,4	53,5	61,1	56,2	52,8	59,7

ности методик скрининга БЭН у ГД пациентов в зависимости от метода диагностики БЭН. Полученные результаты представлены в Таблице 2.

При диагностике БЭН методом МР методики скрининга MUST, NRS, NST, MST показали крайне низкую чувствительность и индекс точности диагноза БЭН. В лучшем случае вероятность установления правильного диагноза соотносилась с методикой MIS и составляла примерно 1/1. При диагностике БЭН методом ISRNM методики скрининга MUST, NRS, NST, MST, MIS также показали крайне низкую чувствительность, при этом индекс точности был существенно выше, хотя и не достигал приемлемых значений. Вместе с тем специфичность всех методик была весьма высока, за исключением MIS при методе диагностики БЭН ISRNM. То есть, использование практически любой методики скрининга позволяло скорее исключить, чем подтвердить диагноз БЭН.

При построении ROC-кривых для основных методик скрининга БЭН в зависимости от метода диагностики БЭН были получены результаты, представленные в Таблице 3.

Наиболее высокую предсказательную ценность для методик скрининга БЭН у ГД пациентов по дан-

ным ROC-анализа продемонстрировал MIS, но при этом площадь под ROC-кривой (AUC) не превышала 57 %, что свидетельствует также и о его недостаточной результативности.

В связи с неудовлетворительными результатами методик скрининга БЭН MUST, NRS, NST, MST, MIS, на втором этапе исследования нами была предпринята попытка разработки оригинальной методики скрининга БЭН.

Всем 645 пациентам были заданы по 20 вопросов, отражающих основные особенности патогенеза и клинических проявлений БЭН, с балльной оценкой каждого вопроса от 0 до 2. В схему также были включены основные антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела) и показатели компонентного состава тела, полученные методом БИМ (количество жировой и мышечной массы тела), лабораторные параметры (в том числе общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин, общий холестерин, абсолютное число лимфоцитов), уточнены данные анамнеза пациента (в том числе стаж гемодиализной терапии, терапия эритропоэтином, наличие гепатита и паратиреоидэктомии в анамнезе). Для оценки взаимосвязи всех переменных использовали

корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s), выраженный в виде тепловой корреляционной карты (см. Рисунок 1) [11].

После уточнения взаимосвязей на основе корреляционного анализа нами была сформирована методика скрининга БЭН, которую мы назвали "МЕГА-СКРИН". Данные представлены в Таблице 4.

В нее включены четыре вопроса, а также два рутинных лабораторных показателя нарушений нутриционного статуса (уровень альбумина сыворотки крови и абсолютное число лимфоцитов в крови), где каждый показатель имеет балльную оценку от 0 до 2. По итогам скрининга БЭН пациент может набрать максимально 12 баллов. Итоговая сумма баллов более 5 свидетельствует о высоком риске наличия БЭН

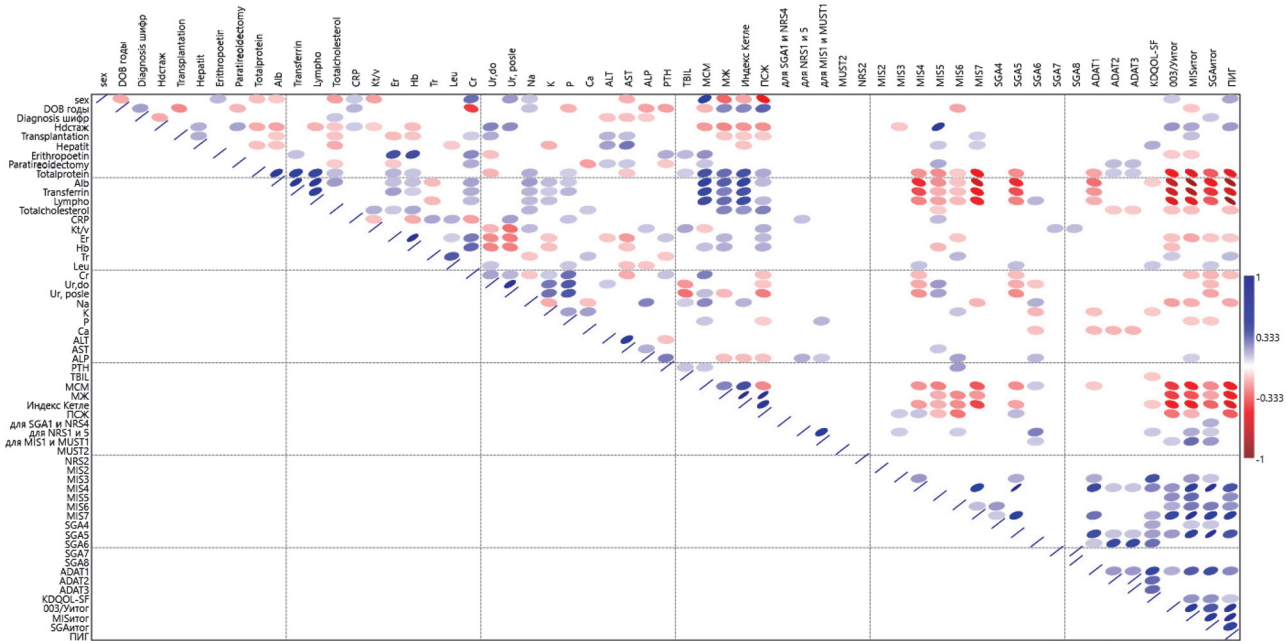


Рис. 1. Результат корреляционного анализа взаимосвязей всех исследуемых переменных с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s), выраженный в виде тепловой корреляционной карты

Fig. 1. The result of the correlation analysis of the interrelationships of all the studied variables with the calculation of the non-parametric Spearman correlation coefficient (R_s), expressed in the form of a thermal correlation map

Таблица 4 | Table 4

Шаблон методики скрининга БЭН у гемодиализных больных "МЕГАСКРИН"			
Template for screening methods for PEW in haemodialysis patients "MEGASKRIN"			
Показатель/баллы	0 баллов	1 балл	2 балла
В течение последних 4 недель, в какой степени вы были обеспокоены отсутствием аппетита?	Ничуть не обеспокоен	Несколько (умеренно) обеспокоен	Очень или крайне обеспокоен
Желудочно-кишечные симптомы (в том числе тошнота, рвота, отрыжка, боли в эпигастрии, диарея)	нет никаких желудочно-кишечных симптомов	иногда бывает тошнота или другие слабо выраженные желудочно-кишечные симптомы	выраженная тошнота, иногда возможна рвота или умеренные желудочно-кишечные симптомы
Функциональный потенциал (двигательная активность)	отличная функциональная способность, чувствую себя хорошо, нет ограничения двигательной активности	периодические трудности при обычной ходьбе или часто чувствую усталость	трудность при любой (даже минимальной) двигательной активности (поход в туалет, работа по дому)
Стаж диализной терапии	стаж гемодиализной терапии менее одного года	стаж гемодиализной терапии от 1 года до 5 лет	стаж гемодиализной терапии более 5 лет
Уровень альбумина в крови, г/л	более 40	40-38	менее 38
Абсолютное число лимфоцитов в крови, $10^9/л$	более 2	1.8-2.0	менее 1.8
Сумма баллов:			

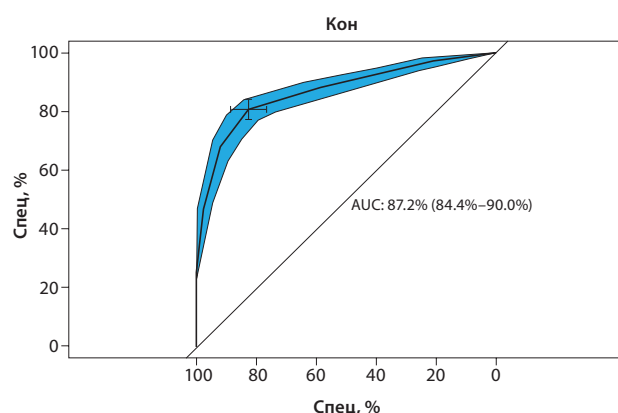


Рис. 2. Графический результат ROC-анализа для методики скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" у гемодиализных пациентов при диагностике БЭН методом МР

Fig. 2. Graphic result of ROC-analysis for the screening method of the "MEGASCRIN" PEW in haemodialysis patients in the diagnosis of PEW by the MR method

у данного пациента. При диагностике БЭН методом МР методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" продемонстрировала чувствительность на уровне 92% при специфичности 72,5%, индекс общей точности составил 76%. В то же самое время, при диагностике БЭН методом ISRNM чувствительность методики скрининга "МЕГАСКРИН" оказалась на уровне 71% при специфичности 92,5%, индекс общей точности составил 81%. Также ее результативность была проверена при помощи ROC-анализа (Рисунок 2).

При построении ROC-кривой для методики скрининга "МЕГАСКРИН" у ГД пациентов при диагностике БЭН методом ISRNM площадь под ROC-кривой (AUC) составила 92,6% (95% доверительный интервал 88,4–96,8%).

Обсуждение

Под скринингом принято понимать оценку риска развития патологического состояния тогда, когда классические его симптомы еще отсутствуют. При этом должны быть использованы технически простые, приемлемые для пациентов и персонала тесты, которые можно легко и быстро провести одновременно у большого числа лиц. Для этого обращают внимание, в первую очередь, на высокую чувствительность теста, чтобы не пропустить предполагаемое заболевание [12]. Положительный результат скрининга позволяет выделить группу риска, для обследования которой используют все возможные, иногда весьма дорогостоящие и/или трудозатратные методы диагностики. Таким образом, успешный скрининг выгоден как с экономической, так и непосредственно с медицинской точки зрения. Он позволяет отказаться от проведения таких процедур, которые не являются абсолютно необходимыми для данного пациента, что стабилизирует отношения

врач-больной и, в известной мере, может способствовать улучшению комплаентности последнего.

Пациенты, получающие лечение программным ГД, отличаются от многих других, в частности, тем, что принимают значительное число лекарственных препаратов и регулярно подвергаются многочисленным исследованиям в соответствии с современными протоколами ведения. Любое «дополнительное» исследование часто встречается пациентами негативно. Не исключено, что поздняя диагностика БЭН может быть связана с нежеланием врачей длительно объяснять пациенту целесообразность выполнения, например антропометрии. Мы считаем, что адекватный скрининг БЭН не менее важен, чем его диагностика, так как может позволить своевременно ее заподозрить и, соответственно, избежать ряда негативных исходов.

По данным нашего исследования при использовании «классических» методик скрининга БЭН, таких, как MUST, NRS, NST, MST, MIS у ГД-больных не удается получить приемлемую величину индекса точности диагноза. Вероятность ошибки и установление правильного диагноза БЭН примерно равны. В то же самое время, разработанная нами методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН", продемонстрировала индекс общей точности на уровне 80 % и практически не зависела от выбора метода диагностики БЭН. Результаты ROC-анализа также подтвердили приемлемую предсказательную ценность методики скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" у гемодиализных пациентов, значение площади под ROC-кривой (AUC) составило в среднем 87%.

Заключение

Для проведения скрининга БЭН у ГД пациентов использование «классических» методик MUST, NRS, NST, MST, MIS нецелесообразно в виду их низкой предсказательной ценности. Предлагаемая нами методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" обладает хорошими операционными характеристиками, не требует проведения специализированных дополнительных исследований, включает в себя только рутинные лабораторные показатели и обладает простотой выполнения. Она получена при обследовании ГД пациентов, поэтому не может быть распространена на лиц с ХБП, не получающих заместительную почечную терапию. Методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" может быть рекомендована к рутинному использованию при проведении скрининга БЭН у ГД пациентов для выявления пациентов, нуждающихся в углубленном обследовании с целью диагностики БЭН. Авторы выражают надежду на то, что принимают посильное участие в решении важной медико-социальной проблемы унификации подходов к скринингу БЭН у ГД больных.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы:

1. Mak R.H., Ikizler A.T., Kovesdy C.P. et al. Wasting in chronic kidney disease. J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011; 2 (1): 9-25. DOI: 10.1007/s13539-011-0019-5.
2. Ruperto M., Sánchez-Muniz F.J., Barril G. Predictors of protein-energy wasting in haemodialysis patients: a cross-sectional study. J. Hum. Nutr. Diet. 2016; 29 (1): 38-47. Doi: 10.1111/jhn.12276.
3. Perez Vogt B., Costa Teixeira Caramori J. Are Nutritional Composed Scoring Systems and Protein-Energy Wasting Score Associated With Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients? J. Ren Nutr. 2016; 26 (3):183-189. Doi: 10.1053/j.jrn.2015.11.003.
4. Kang S.S., Chang J.W., Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. Nutrients. 2017; 9 (4): pii: E399. Doi: 10.3390/nu9040399.
5. Sabatino A., Regolisti G., Karupiah T. et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Clin. Nutr. 2017; 36 (3): 663-671. Doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.007.
6. Ikizler T.A. A patient with CKD and poor nutritional status. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013; 8 (12): 2174-2182.
7. Gracia-Iguacel C., González-Parra E., Barril-Cuadrado G. et al. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. Nefrologia. 2014; 34 (4): 507-519. Doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.
8. Rodrigues J., Cuppari L., Campbell K.L., Avesani C.M. Nutritional assessment of elderly patients on dialysis: pitfalls and potentials for practice. Nephrol. Dial. Transplant. 2017; 32 (11): 1780-1789. Doi: 10.1093/ndt/gfw471.
9. Obi Y., Qader H., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2015; 18 (3): 254-262. Doi: 10.1097/MCO.0000000000000171.
10. Takahashi H., Inoue K., Shimizu K. et al. Comparison of Nutritional Risk Scores for Predicting Mortality in Japanese Chronic Hemodialysis Patients. J. Ren. Nutr. 2017; 27 (3): 201-206. Doi: 10.1053/j.jrn.2016.12.005.
11. Robin X., Turck N., Hainard A. et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. BMC Bioinformatics. 2011; 12: 77. Doi: 10.1186/1471-2105-12-77.
12. Riegelman R. K., Rinke M.L. Studying A Study and Testing a Test: Reading Evidence-based Health Research (6th ed.). (2013). Philadelphia: Lippincott/William & Wilkins. – 340p.

Дата получения статьи: 28.10.2018

Дата принятия к печати: 13.03.2019

Submitted: 28.10.2018

Accepted: 13.03.2019

Успешный опыт шестилетней терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома у ребенка Экулизумабом

Х.М. Эмирова^{1,2}, Е.М. Толстова¹, А.Л. Музуров^{2,3}, О.М. Орлова^{1,2}, И.Н. Лупан^{4,5}, А.М. Волянский⁶, Т.Ю. Абасеева², Т.Е. Панкратенко², Г.А. Генералова², Е.С. Столяревич¹, Е.Б. Ольхова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет" Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² ГБУЗ "Детская городская клиническая больница св. Владимира" ДЗМ, 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая 1/3

³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ ФГБОУ ВО Южно-уральский государственный медицинский университет МЗ России, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

⁵ МАУЗ Детская городская клиническая больница №1, 454071 Челябинск, ул. Горького, д. 28

⁶ ГБУЗ Челябинская областная детская клиническая больница, 454076, Челябинск, ул. Блюхера 42-А

Successful experience of six-year treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome in a child with Eculizumab

Kh.M. Emirova¹, E.M. Tolstova¹, A.L. Muzurov^{2,3}, O.M. Orlova^{1,2}, I.N. Lupan^{4,5}, A.M. Volyansky⁶, T.Y. Abaseeva², T.E. Pankratenko², G.A. Generalova², E.S. Stolyarevich¹, E.B. Olkhova^{1,2}

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow 127473, Russian Federation

² Children's City Clinical Hospital of St. Vladimir, 1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya Str., Moscow, 107014, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str., bld. 1, Moscow 125993, Russian Federation

⁴ South Ural State Medical University, 64 Vorovskogo Str., 454092 Ural Federal District, Chelyabinsk Region, Chelyabinsk, Russian Federation

⁵ Children's City Clinical Hospital №1, 28 Gorkogo Str., 454071 Chelyabinsk, Russian Federation

⁶ Chelyabinsk Regional Children's Hospital, 42-A Blucher Str., 454076 Chelyabinsk, Russian Federation

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, плазмотерапия, мутация CFH, экулизумаб

Резюме

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – ультраредкая патология, ассоциированная с неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента, при которой нарушается антикомплементарная защита эндотелия с развитием системной комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии. Неблагоприятный прогноз общей и почечной выживаемости при

Адрес для переписки: Эмирова Хадиза Маратовна
e-mail: kh.emirova@outlook.com

Corresponding author: Dr. Khadizha Emirova
e-mail: kh.emirova@outlook.com

аГУС без использования комплемент-блокирующих антител (*Экулизумаб*) очевиден. В этой статье представлено клиническое наблюдение пациентки с аГУС, манифестировавшим в возрасте 1 года 6 месяцев на 4 сутки после ревакцинации аттенуированной оральной вакциной против полиомиелита. Начало болезни характеризовалось развитием микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении, острого почечного повреждения. При генетическом исследовании был идентифицирован гетерозиготный генотип фактора H (с.3653G>A (p.Cys1218Tyr)) и 2 гетерозиготных генетических варианта (полиморфизмы) в том же гене (с.2016A>G; с.2808G>T). Выявлена мультигенная тромбофилия, представленная гомо- и гетерозиготными генотипами нескольких генов (PAI: 4G/4G; MTHFR: 677 C/T; MTRR: 66 A/G; MTR: 2756 A/G; FGB: -455 G/A; ITGA2: 807 T/T). Несмотря на достижение гематологической ремиссии тромботической микроангиопатии на фоне плазматерапии, функция почек не восстановилась. Тяжесть состояния была обусловлена диализ-потребной почечной недостаточностью (анурия), тяжелой артериальной гипертензией, развитием дилатационной кардиомиопатии с признаками недостаточности кровообращения (снижение фракции выброса до 42%). При нефробиопсии выявлен смешанный (гломерулярный и сосудистый) тип поражения, характерный для тромботической микроангиопатии, с вовлечением интерстиция и канальцев. Отсроченное начало терапии *Экулизумабом* позволило прекратить диализ, проводившийся более 10 месяцев, что до настоящего времени остается самым продолжительным периодом, после которого пациент с аГУС перестал нуждаться в заместительной почечной терапии. Лечение *Экулизумабом* при уже имеющемся хроническом повреждении почек обеспечило существенное улучшение их функции, поддержание стойкой ремиссии и повышение качества жизни пациентки с аГУС. Раннее начало терапии *Экулизумабом* у данной пациентки могли бы предотвратить необратимый склероз почек. В связи с подтвержденной генетической мутацией CFH девочка нуждается в пожизненной терапии *Экулизумабом*, отмена которого может спровоцировать рецидив аГУС, что сопряжено с риском жизнеугрожающих осложнений.

Abstract

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is an ultra-rare disease associated with uncontrolled activation of an alternative pathway of complement. Anti-complementary protection of the endothelium is disturbed by the development of systemic complement-mediated thrombotic microangiopathy. The unfavorable prognosis of overall and renal survival with aHUS without using complement-blocking antibodies (*Ecuzumab*) is obvious. Here we present a clinical case of a patient with aHUS manifested at the age of 18 months (on the 4th day after revaccination with an attenuated oral polio vaccine). The onset of the disease was characterized by the development of microangiopathic hemolysis, thrombocytopenia and acute renal damage. A genetic study identified the heterozygous genotype of factor H (c.3653G>A (p.Cys1218Tyr)) and 2 heterozygous genetic variants (polymorphisms) in the same gene (c.2016A>G; c.2808G>T). Multigenic thrombophilia was also detected. It was represented by homo- and heterozygous genotypes of several genes (PAI: 4G/4G; MTHFR: 677 C/T; MTRR: 66 A/G; MTR: 2756 A/G; FGB: 455 G/A; ITGA2: 807 T/T). Despite the achievement of hematological remission of thrombotic microangiopathy on the background of plasma therapy, kidney function has not recovered. The severity of the condition was caused by dialysis-related renal failure (anuria), severe hypertension, and development of dilated cardiomyopathy with signs of congestive heart failure (reduction in ejection fraction to 42%). Renal biopsy revealed a mixed (glomerular and vascular) type of lesion specific for thrombotic microangiopathy involving interstitial tissue and tubules. The delayed initiation of therapy with *Ecuzumab* allowed us to stop dialysis for more than 10 months. Up to date, this is the longest period after which a patient with aHUS did not require a renal replacement therapy. The treatment with *Ecuzumab*, with the already existing chronic kidney damage, provided a significant improvement in their function, maintaining stable remission and improving the quality of life of the patient with aHUS. Early initiation of *Ecuzumab* therapy in this patient could have prevented irreversible renal sclerosis. Due to the confirmed CFH genetic mutation, the girl needs lifelong therapy with *Ecuzumab*. Its cancellation can provoke aHUS relapse with the risk of life-threatening complications.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, plasma therapy, mutation CFH, *ecuzumab*

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – редкое хроническое системное заболевание, в 60-70% случаев ассоциированное с мутацией в генах белков-регуляторов альтернативного пути комплемента (АПК). В условиях гиперактивации

комплемента нарушается антикомплементарная защита эндотелия, что приводит к развитию системной комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (ТМА) [1].

Диагностируют аГУС на основе выявления симптомокомплекса ТМА (Кумбс-негативная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и органная дис-

функция) и исключения всех известных заболеваний и состояний, для которых она характерна. Известно, что доминирующим проявлением аГУС является поражение почек, однако 63% пациентов имеет как минимум одно экстрапочечное проявление системной ТМА [2-4]. Прогноз при аГУС неблагоприятный: высока вероятность летального исхода, у большинства пациентов вне зависимости от инициальных проявлений развивается терминальная почечная недостаточность и рецидивы болезни, а у 2/3 пациентов после трансплантации почки отмечается потеря трансплантата [5].

До последнего времени плазмотерапия рассматривалась в качестве терапии первой линии аГУС. С начала 2000-х годов был достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии аГУС и его лечении, что привело к появлению инновационных терапевтических направлений. Проведенные к настоящему времени исследования продемонстрировали высокую эффективность комплемент-блокирующего препарата *Экулизумаб* как у детей, так и у взрослых с аГУС в виде достижения гематологической ремиссии, улучшения, а в ряде случаев и восстановления функции почек [6, 7].

Приводим клиническое наблюдение, которое иллюстрирует первый в России опыт успешного применения *Экулизумаба* у ребенка с аГУС и длительной диализной терапией.

Клиническое наблюдение

Анамнез жизни: девочка (24.04.10 г.р.) от I беременности у матери 27 лет, I самостоятельных родов в срок. Вес при рождении 3020 г., рост 51 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Вакцинирована по календарю. С 3 мес. до 1 года отмечены колебания гемоглобина (Hb) от 9,9 до 11,4 г/дл, в связи с чем проводилась терапия препаратами железа. На первом году жизни перенесла 2 эпизода ОРВИ легкого течения. Обращал на себя внимание сниженный, избирательный аппетит у пациентки.

Анамнез заболевания: в возрасте 1 года 6 месяцев, через 4 дня после ревакцинации аттенуированной оральной вакциной против полиомиелита (25.10.11 г.) отмечена 3-кратная рвота без повышения температуры тела и изменения характера стула. 31.10.11 г. появились периферические отеки (век, голени), снижение диуреза. 03.11.11 г. ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии МАУЗ ДГКБ №1 г. Челябинска, где выявлено снижение диуреза до 1 мл/кг/час, отечный синдром, повышение АД до 135/100 мм рт.ст., анемия (Hb 4,6 г/дл), тромбоцитопения ($59,4 \times 10^9/\text{л}$), гиперазотемия (мочевина 22 ммоль/л, креатинин 129 мкмоль/л), протенинурия нефротического уровня (до 3,3 г/л). Диагностирован гемолитико-уремический синдром, проводились инфузии свежзамороженной плазмы (СЗП №6 из расчета

10-15 мл/кг/1 инфузию), стимуляция диуреза петлевыми диуретиками, терапия антикоагулянтами (гепарин 1000 Ед/сут), дезагрегантами. На 14-е сутки госпитализации в связи с выявленной протеинурией нефротического уровня начато лечение преднизолоном в дозе 2 мг/кг/24 ч, которое проводилось в течение 4 недель, с последующим переводом на альтернирующий режим в связи с отсутствием эффекта проводимой терапии. В течение 3 недель состояние девочки несколько улучшилось: был купирован отечный синдром, диурез увеличился до 1400-1600 мл/сут. На 26 сутки госпитализации (29.11.11 г.) диурез вновь уменьшился до 300 мл/сут, несмотря на некоторое снижение выраженности гиперазотемии (мочевина 15 ммоль/л, СКр 118 мкмоль/л) при сохраняющихся анемии (Hb 5,2-10,0 г/дл) и тромбоцитопении ($57-133 \times 10^9/\text{л}$). На 39-е сутки от момента госпитализации (12.12.11 г.) состояние ребенка резко ухудшилось: на фоне подъема АД до 180/120 мм рт.ст. отмечены появление пастозности лица и голеней, повторное снижение Hb (7,6 г/дл), нарастание азотемии (мочевина 30,6 ммоль/л, СКр 265 мкмоль/л) при нормальном количестве тромбоцитов ($184 \times 10^9/\text{л}$). В связи с ухудшением состояния и невозможностью по техническим причинам проведения плазмообмена 16.12.11 г. ребенок был переведен в Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа Детской городской клинической больницы святого Владимира г. Москвы.

При поступлении сохранялись анемия (Hb 6,4 г/дл), тромбоцитопения ($62 \times 10^9/\text{л}$), нарастали показатели азотемии (мочевина 42 ммоль/л, СКр 288 мкмоль/л), отмечено 2,5-кратное повышение уровня АДГ (792 Ед/л при N 81-234), снижение С3-фракции комплемента (79 мг/дл при N 90-207), признаки гиперкоагуляции по данным коагулограммы: протромбиновая активность по Квику 181% (N 71-105), фибриноген 3,54 г/л (N 2-4), РФМК 9,0 мг% (N до 4), Хагеман-зависимый фибринолиз 40 мин (N 5-12), Д-димер 690 нг/мл (N до 250).

На основании снижения активности ADAMTS 13 (61% при N 93-113) был отвергнут диагноз тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры, на основании отсутствия анти-CFH-антител исключена антигильная природа аГУС.

С целью оценки вклада дополнительных факторов, способствовавших развитию ТМА, пациентке было проведено исследование полиморфизма генов гемостаза, выявившее гомозиготные генотипы генов ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI:4G/4G) и тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2: 807 T/T), гетерозиготные генотипы генов фибриногена (FGB:455 G/A) и ферментов фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR: 677 C/T, метионинсинтазы-редуктазы (MTRR:66 A/G) и метионин-синтазы – MTR:2756 A/G), обуславливающие

склонность к гипергомоцистеинемии. Обнаружен повышенный уровень гомоцистеина – 27,3 мкмоль/л (N до 5 мкмоль/л).

По данным УЗИ: размеры почек немого больше возрастной нормы (правая почка 67×33 мм, левая – 70×41 мм, толщина паренхимы 15 мм с обеих сторон), паренхима с неравномерным повышением эхогенности и обеднением ренального кровотока, преимущественно в проекции кортикального слоя (V_{max} на МПА до 0,3 м/с); в просвете желчного пузыря визуализировался плотный осадок с акустической тенью, протяженностью до 14 мм.

Анамнестические данные (связь с вакцинацией, отсутствие диарей) и динамика клинико-лабораторных показателей (повторные эпизоды гемолиза, потребления тромбоцитов, сохраняющаяся диализ-зависимая почечная недостаточность, нормальный уровень антител к CFH, активность ADAMTS 13>10%) позволили установить у ребенка диагноз атипичного ГУС. Несмотря на проведение регулярных плазмообменов/инфузий СЗП, антикоагулянтной терапии, заместительную почечную терапию (сначала – продленная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ), затем – перитонеальный диализ (ПД), 28.12.11 г. на фоне присоединения ОРВИ отмечен новый рецидив аГУС в виде снижения Нв до 5,3 г/дл и тромбоцитов до 62×10^9 /л. Несмотря на небольшую продолжительность заболевания, данный эпизод был расценен как рецидив в связи со стабилизацией гематологических показателей к тому времени наблюдения (нормализация тромбоцитов, АДГ, отсутствие гемолиза) и развитием нового эпизода ТМА на фоне комплемент-активирующего состояния – ОРВИ. Хотя продолжающаяся плазмотерапия (плазмообмены – ПО, № 7) привела к достигнута гематологической ремиссии ТМА и стабилизации состояния, у девочки сохранялись диализ-зависимая почечная недостаточность и кризовое течение артериальной гипертензии (АД 150-180/100-120 мм рт.ст.), а по данным ЭхоКГ появились признаки дилатации левого желудочка и снижение фракции выброса (48-54% при N>60).

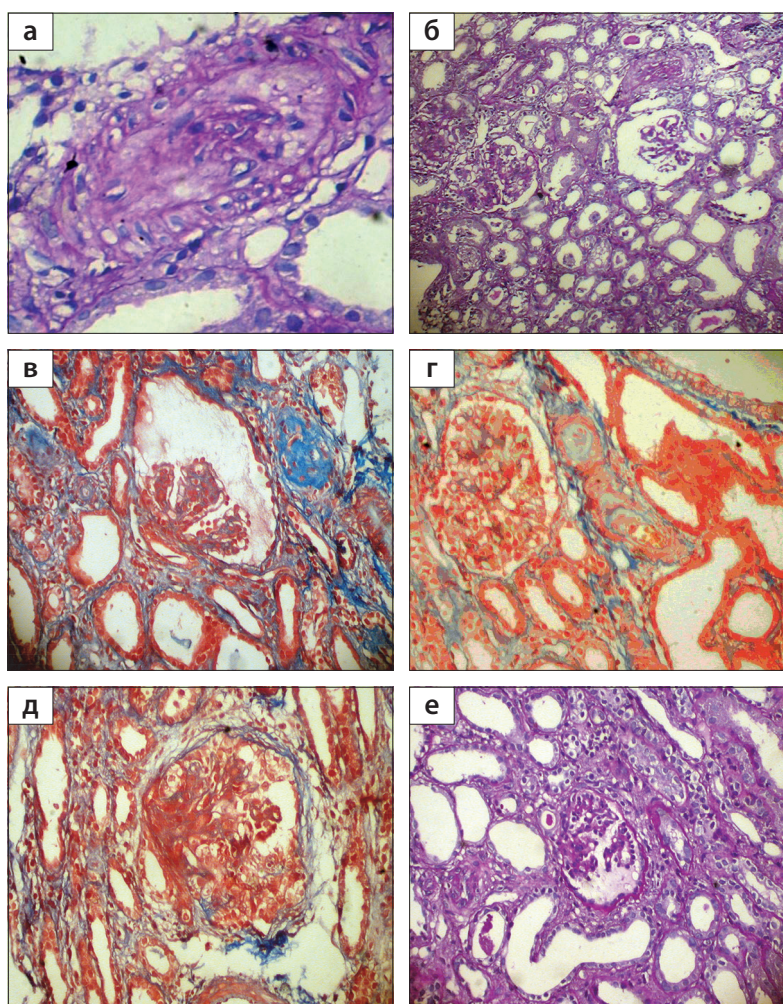


Рис. 1. Тромботическая микроангиопатия: артерия малого калибра с выраженным сужением просвета за счет расширения субэндотелиального пространства и склероза интимы (PAS-реакция, $\times 400$) (а); клубочки с небольшим расширением мезангия и сопутствующей мезангиальной пролиферацией, в других клубочках – ишемия капиллярных петель, выраженное повреждение канальцевого эпителия с диффузной либо фокальной утратой "щеточной каймы", некрозом отдельных тубулоцитов и слущиванием эпителиальных клеток в просвет канальцев (PAS-реакция, $\times 100$) (б); ишемия капиллярных петель клубочка, интерстициальный фиброз (окраска трихромом по Масону, $\times 200$) (в); артериола с расширением субэндотелиального пространства (окраска трихромом по Масону, $\times 200$) (г); капиллярные петли клубочка коллабированы, отмечается выраженная гипертрофия, пролиферация и вакуолизация эпителиальных клеток и образованием сегментарного клеточного псевдополупулюния (д); капиллярные петли клубочка покрыты кубическим эпителием, выраженное повреждение канальцевого эпителия с диффузной утратой "щеточной каймы" и некрозом отдельных тубулоцитов, ведущим к расширению просвета канальцев (е).

Fig. 1. Thrombotic microangiopathy: small caliber artery with a pronounced narrowing of the lumen due to the expansion of the subendothelial space and intimal sclerosis (PAS-reaction, $\times 400$) (a); glomeruli with little expansion of the mesangium and accompanying mesangial proliferation, in other glomeruli – ischemia of capillary loops, expressed damage tubular epithelium with diffuse or focal loss of "brush border" necrosis individual tubular epithelial cells and desquamation of epithelial cells into the lumen of the tubules (PAS-reaction $\times 100$) (b); ischemia of capillary loops of the glomerulus, interstitial fibrosis (stained with Mason's trichrome, $\times 200$) (b); arteriole with expansion of the subendothelial space (stained with Mason's trichrome, $\times 200$) (g); capillary loops of the glomerulus are collapsed, pronounced hypertrophy, proliferation and vacuolization of epithelial cells and the formation of a segmental crescent (d); glomerular capillary loops covered with cubic epithelium, pronounced damage to the tubular epithelium with diffuse loss of the brush border and necrosis of individual tubular epithelial cells, leading to an enlarged tubule lumen (e).

Для решения вопроса о продолжении ПО и прогнозе аГУС 16.01.12 г. проведена биопсия почки. В одном из 32 клубочков нефробиоптата выявлен сегментарный склероз капиллярных петлей в области сосудистого полюса, еще в одном – капиллярные петли коллабированы, отмечается выраженная гипертрофия, пролиферация и вакуолизация эпителиальных клеток с образованием сегментарного клеточного полулуния (псевдополулуния?). В 5 клубочках просвет капиллярных петлей резко сужен за счет набухания эндотелиальных клеток, в 2 из них определяются небольшие интраюмinalные тромбы.

В большинстве из оставшихся клубочков имеются признаки ишемии капиллярных петлей, стенки их утолщены, сморщены, имеются двойные контуры. Некоторые клубочки уменьшены в размерах, выглядят незрелыми (капиллярные петли покрыты кубическим эпителием). Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 20% площади паренхимы. Отдельные атрофичные канальцы расширены, содержат белковые цилиндры. Неспецифическая инфильтрация интерстиция воспалительными клетками в зонах склероза. Имеется одна артерия среднего калибра с небольшим локальным расширением субэндотелиального пространства. В артериолах и артериях малого калибра просвет сосудов резко сужен вплоть до полной окклюзии за счет набухания эндотелиальных клеток, инсудативных изменений, расширения субэндотелиального пространства и склероза интимы, в том числе по типу "луковой шелухи". При иммунофлюоресцентном исследовании не выявлено депозитов иммуноглобулинов классов IgG, IgA и IgM. Обнаружены отложения фибрина в интерстиции. Заключение: тромботическая микроангиопатия (рис. 1).

Проведение нефробиопсии осложнилось формированием псевдоаневризмы нижнего полюса левой почки (рис. 2).

За весь период пребывания в стационаре всего было отмечено 3 эпизода снижения показателей гемоглобина и тромбоцитов. Плазмотерапия позволила добиться нормализации гематологических показателей, однако состояние пациентки оставалось тяжелым. Тяжесть состояния была обусловлена формированием терминальной почечной недостаточности (анурия), тяжелой артериальной гипертензией, развитием дилатационной кардиомиопатии с признаками недостаточности кровообращения (снижение фракции выброса до 42%), потребовавшей назначения сердечных гликозидов (дигоксин). Кроме того, отмечались изменение пищевого поведения (резко сниженный и избирательный аппетит), задержка речевого развития, инверсия ночного сна.

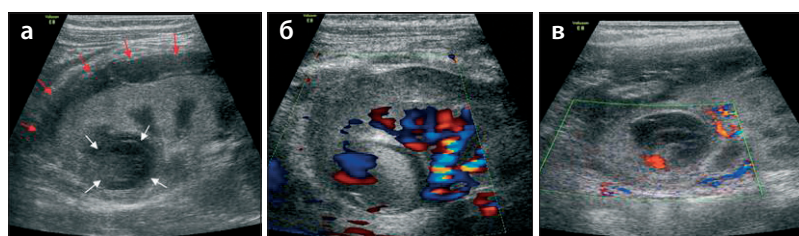


Рис. 2. Постбиопсийная псевдоаневризма в паренхиме левой почки: а – исследование в В-режиме: псевдоаневризма – между белыми стрелками, красными стрелками указана параренальная гематома; б, в – цветное доплеровское исследование, разные режимы: полость псевдоаневризмы, в основном, тромбирована, поток внутри полости псевдоаневризмы занимает небольшую часть ее объема.

Fig. 2. Pseudoaneurysm in the parenchyma of the left kidney after biopsy: a – B-mode image: pseudoaneurysm – between white arrows, red arrows indicate pararenal hematoma; b, c – color Doppler study, different modes: the pseudoaneurysm cavity is mainly thrombotic, the flow inside the pseudoaneurysm cavity takes up a small part of its volume.

Через 8 месяцев от начала заболевания и 6 месяцев проведения ЗПТ (анурия >180 суток) после предварительной вакцинации (13.04.12 г.) против менингококковой, гемофильной и пневмококковой инфекций была инициирована терапия *Экулизумабом* (10.06.12 г.). Перед введением препарата Нб составлял 10,8 г/дл, тромбоциты $252 \times 10^9/\text{л}$, АДГ 374,1 Ед/л, С3 64 мг/дл, СН50=4 U/ml.

Через 3 недели после начала комплемент-ингибирующей терапии у пациентки появилась моча до 140 мл/сут. Через 3 мес (конец сентября 2012 г.) диурез составлял 425 мл/сут, постепенно увеличиваясь до 700-900 мл. Перитонеальный диализ прекращен через 3,5 месяца от старта терапии *Экулизумабом* (12.10.12 г.) (рис. 3).

Переносимость препарата была удовлетворительной. Для обеспечения сосудистого доступа с целью продолжения инфузий *Экулизумаба* 04.10.13 г. в правое предсердие имплантирован венозный порт, который функционирует по настоящее время. За период лечения *Экулизумабом* ребенок дважды перенес ОРВИ и острую кишечную инфекцию, очаговую пневмонию, ветряную оспу. Острые инфекции не приводили к рецидивам аГУС и требовали изменения протокола лечения в виде отсроченного введения *Экулизумаба* (на 3-7 дней позже). Несмотря на это, при контрольном исследовании общая гемолитическая активность комплемента (СН50) даже через 3 недели после введения *Экулизумаба* оставалась нулевой, что свидетельствовало о полной блокаде активности комплемента.

Перед началом терапии *Экулизумабом* в клинике университета Неймегена имени святого Радбода Утрехтского (Нидерланды) проведен скрининг на генетические мутации *CFH*, *CFI*, *C3*, *MCP* и *CFB*. Результаты молекулярно-генетического исследования были получены через 2,5 года после инициации таргетной терапии. У пациентки выявлена гетерозиготная мутация *CFH* (экзон 23): с.3653G>A (p.Cys1218Tyr), а также гетерозиготные полиморфизмы *CFH* (с.2016A>G; с.2808G>T), не имеющие

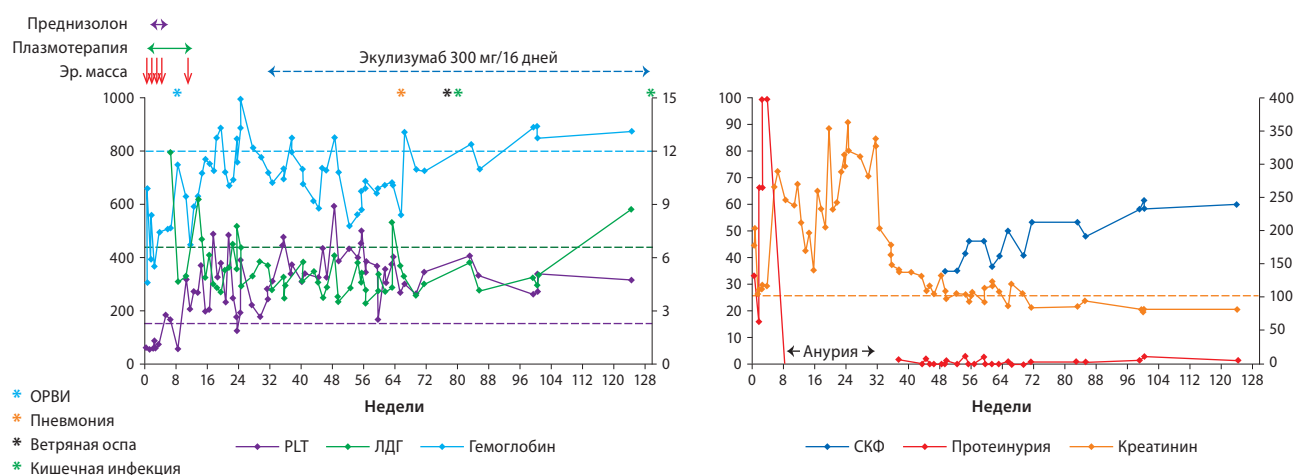


Рис. 3. Гематологические и параметры функции почки на фоне терапии аГУС.

По оси X – время в неделях от начала заболевания. Пунктирные горизонтальные линии соответствуют нижней границе нормы (тромбоциты, гемоглобин) или верхней границе нормы (ЛДГ, креатинин). PLT – тромбоциты, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

Fig. 3. Hematological and kidney function parameters during therapy of aHUS.

X axis – time in weeks from the onset of the disease. Dashed horizontal lines correspond to the lower limit of the norm (platelets, hemoglobin) or the upper limit of the norm (LDH, creatinine). PLT – platelets, LDH – lactate dehydrogenase, GFR – glomerular filtration rate, ARVI – acute respiratory viral infection.

прямой причинной связи с аГУС, но обнаруживающиеся у пациентов с этим заболеванием чаще, чем в здоровой популяции. Параллельно была проведена валидация генов комплемента у родителей ребенка: мутация *CFH*, выявленная у пациентки, обнаружена у здорового в настоящий момент отца девочки.

В ходе лечения *Экулизумабом* по 300 мг каждые 16 дней в течение 24 месяцев диурез увеличился до 900 мл/сут, существенно улучшился аппетит, появилась речь, улучшился сон, ребенок прибавил 4,2 кг, вырос на 15 см. Артериальная гипертензия, контролируемая блокаторами кальциевых каналов, стала менее выраженной (120-130/70-80 мм рт.ст.), отсутствуют новые рецидивы ТМА и потребность в плазматерапии. С 2013 г. девочка получает *Экулизумаб* по месту жительства (г. Челябинск). При обследовании в ДГКБ св. Владимира (Москва) 25.03.14 г.: Нб 13,1 г/дл; АДГ 580 Ед/л; тромбоциты $317 \times 10^9/\text{л}$, мочевина 11,0 ммоль/л, СКр 78,7 мкмоль/л, С3 68 мг/дл; С4 34,7 мг/дл; СН50=0; рСКФ по Шварцу 60 мл/мин/1,73 м², протеинурия 0,12 г/л, суточная экскреция белка 72 мг. Выявлена гиперренинемия от 25.03.14 г.: активность ренина плазмы (АРП) 425 нг/мл/час (0,5-5,9). С гипотензивной и нефропротективной целью назначен иАПФ (эналаприл). В динамике наблюдения от 12.07.16 г.: АРП сохранялась повышенной, но менее выраженной – 29,5 нг/мл/час.

При УЗИ почек с дуплексной доплерографией (ДДГ) сосудов от 26.03.14 г: размеры асимметрично ниже возрастной нормы: правая почка 62×26 мм, паренхима 8 мм, лоханка 4 мм; левая почка 55×27 мм, паренхима 9 мм. Структуры плохо дифференцированы, рисунок их нечеткий, кортико-медулярная

дифференцировка практически отсутствует. Паренхима значительно диффузно изменена: имеется выраженное неравномерное повышение эхогенности. С обеих сторон в паренхиме почек по ходу интра-лобарных и дуговых сосудов нитевидные эхогенные включения (единичные), расцениваемые как кальцифицированные стенки мелких интратренальных сосудов. Слева в нижнем фрагменте почки – кальцификат до 4 мм в диаметре (перенесенная постпункционная псевдоаневризма интратренальной артериальной ветви) и киста до 5 мм в диаметре с осадком в просвете. При ДДГ выявляется диффузное обеднение сосудистого рисунка почек, максимально выраженное в проекции кортикального слоя паренхимы. Сосудистый рисунок в проекции медулярного слоя паренхимы почки сохранен, умеренно обеднен. Скоростные показатели артериального кровотока на интратренальных сосудах снижены (V_{max} на МПА справа 0,46 м/сек, слева 0,38 м/сек). Показатели периферического сопротивления артериального ре-

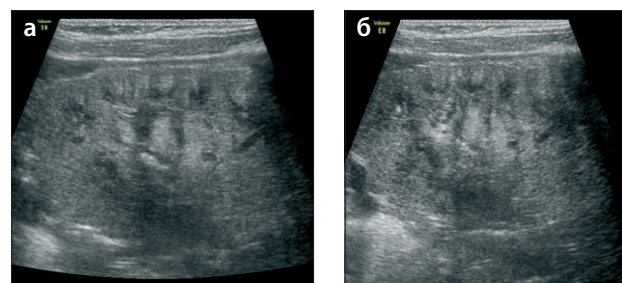


Рис. 4. УЗИ почек через 2,5 года от дебюта аГУС: а, б – исследования в В-режиме, правая и левая почки соответственно.

Fig. 4. Ultrasonography of the kidneys after 2.5 years from the debut of aHUS: a, b – studies in B-mode, right and left kidneys, respectively.

нального кровотока — в пределах возрастной нормы ($RI=0,66$), что на фоне ишемии кортикального слоя паренхимы при ДДГ может быть расценено как проявления интравенального артерио-венозного шунтирования крови (рис. 4).

При ЭхоКГ от 26.03.14 г. отмечена дилатация левого желудочка с нормализацией фракции выброса (63%). Межжелудочковая перегородка 6 мм, конечный диастолический размер левого желудочка 40 мм, конечный систолический размер левого желудочка 27 мм, градиент давления в легочной артерии 5,4 мм рт.ст., градиент давления в аорте 5,7 мм рт.ст. Диаметры корня аорты и легочной артерии не изменены. Стенки их не уплотнены. Признаков гипертрофии миокарда не выявляется. Движение межжелудочковой перегородки правильное. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка не снижена.

Выявленные в 2014 г. при УЗИ изменения почек сохраняются практически до настоящего времени, с ростом ребенка лишь несколько увеличились размеры левой почки (61×27 мм) при тех же размерах правой, контуры почек стали неровными, нечеткими. Остается также небольшая дилатация левого желудочка (конечный систолический размер левого желудочка 40 мм при $N<37$ мм) с нормальной фракцией выброса (76% при $N>60\%$); расширение аорты до 22 мм, по данным ЭхоКГ.

Венозный порт функционировал 5 лет 2 мес, но в декабре 2018 г. был удален из-за развития катетер-ассоциированного септического процесса (длительная фебрильная лихорадка с ознобами) со снижением Hb до 8,4 г/дл (при отсутствии шизоцитов), тромбоцитов до 74 тыс/мкл, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (n/y 26%), прирост АДГ до 925 Ед/л, креатинина до 120 мкмоль/л. Проводилась антибактериальная терапия карбопенемами без отчетливого эффекта. После забора крови из порт-катетера ребенок вновь стал фебрильно лихорадить, в связи с чем 12.12.2018 г. венозный порт был удален. При макроскопической оценке выявлены тромбы в проводнике и гематома за пределами порта. После удаления венозного порта состояние в короткие сроки нормализовалось: ребенок перестал лихорадить, Hb 11 г/дл, тромбоциты 413×10^9 /л, СОЭ 10 мм/час, СКр 78 мкмоль/л, мочевины 8,69 ммоль/л, АДГ 494 Ед/л, рСКФ по Шварцу 83,3 мл/мин/1,73 м².

Через 7 лет 3 мес (13.02.19 г.) от дебюта заболевания продолжается терапия *Экулизумабом*, длительность которой составила 6 лет 8 мес. За истекший срок признаков активности аГУС не отмечено, однако у пациентки сформировалась ХБП 2 ст., вторичная дилатационная кардиомиопатия (конечный систолический размер левого желудочка 45 мм при $N<38$ мм) с нормальной фракцией выброса левого желудочка (71%). Несмотря на продолжающуюся комбинированную гипотензивную терапию (блокаторы кальциевых каналов, иАПФ),

сохраняется артериальная гипертензия II степени (121-154/75-108 мм рт.ст.), в связи с чем была изменена гипотензивная терапия с применением блокатора медленных кальциевых каналов II поколения (амлодипин) и бета₁-адреноблокатор селективный (метопролол). Суточный диурез до 1 л. Физическое развитие девочки среднее, гармоничное (масса тела 23 кг, рост 122,8 см). Аппетит сохранен. Нервно-психическое развитие по возрасту. В анализах: Hb 12,7 г/дл, АДГ 234 Ед/л, тромбоциты 235×10^9 /л, мочевины 8,3 ммоль/л, СКр 95,8 мкмоль/л, С3 61 мг/дл; С4 19 мг/дл; рСКФ по Шварцу 62,4 мл/мин/1,73 м², протеинурии нет. По данным коагулограммы признаков активации гемостаза нет. При УЗИ размеры почек много ниже возрастной нормы (правая почка 69×25 мм, паренхима 8 мм; левая почка 63×26 мм, паренхима 9 мм). Структуры плохо дифференцированы, контуры неровные, нечеткие, сохранены. Паренхима с неравномерным выраженным повышением эхогенности. При ДДГ отмечается значительное обеднение кровотока, наиболее выраженное в проекции кортикального слоя паренхимы. Скоростные характеристики ренального кровотока снижены до 0,55 м/с на МПА, показатели периферического сопротивления артериального ренального кровотока в пределах нормы (0,55).

Таким образом, в ходе лечения *Экулизумабом* отмечено улучшение функции почек: исчезла потребность в диализной терапии, повысилась рСКФ. За весь период наблюдения на фоне продолжающейся терапии *Экулизумабом* (74 мес), несмотря на интеркуррентные инфекции, не отмечено ни одного рецидива аГУС. Однако в настоящее время имеют место органические поражения: ХБП 2 ст., дилатационная кардиомиопатия, что, по-видимому, может свидетельствовать в пользу прогрессирования ТМА. Важным фактором прогрессирования ХБП и кардиомиопатии служит артериальная гипертензия, полной коррекции которой не достигнуто, вероятно, в связи с обуславливающей ее высокой активностью ренина плазмы.

Обсуждение

Настоящее наблюдение представляет собой не только первый опыт успешного лечения аГУС *Экулизумабом*, но и пример долгосрочного использования комплемент-ингибирующей терапии в России.

В представленном нами случае диагноз аГУС не вызывал сомнений и был основан на классическом симптомокомплексе ТМА с рецидивирующей активностью и генетически подтвержденной природе заболевания (мутация *CFH*). Особенностью данного случая от момента дебюта явилось практически непрерывное рецидивирование микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопении, несмотря на своевременно начатую плазмотерапию. Заболе-

вание манифестировало после плановой ревакцинации живой аттенуированной вакциной против полиомиелита, которая используется только в РФ. Следует отметить, что на первом году жизни ребенка в рамках плановой вакцинации трижды использовали инактивированную вакцину против полиомиелита, однако ни разу признаки ТМА не появились.

аГУС является диагнозом исключения, который, в первую очередь, устанавливается после подтверждения отсутствия тяжелого дефицита ADAMTS 13 (<10%). По нашему мнению, выявленное у пациентки умеренное снижение активности фермента (61%) отражает его потребление в процессах микроциркуляторного тромбообразования, обусловленное расходом на расщепление сверхкрупных мультимеров фактора фон Виллебранда, экспрессированных на поверхности поврежденного в результате атаки комплемента эндотелия.

В последние годы установлена ключевая роль мутаций и полиморфизмов генов, кодирующих факторы системы комплемента, в индукции повреждения эндотелия при аГУС. Р. Warwicker et al. в 1998 г. впервые описал мутацию гена CFH, ассоциированную с аГУС [8]. Сегодня установлено, что мутации CFH, в большинстве своем гетерозиготные, являются при аГУС наиболее распространенными [5, 9]. У нашей пациентки выявлена гетерозиготная мутация, локализованная в 23 экзоне CFH (с.3653G>A (p.Cys1218Tyr)), кодирующем С-терминальную область молекулы белка, которая ответственна за обеспечение защитной функции комплемента на поверхности клетки. Наличие этой мутации нарушает регуляцию комплемента на мембране эндотелия, что в конечном итоге приводит к избыточной активации альтернативного пути, повреждению эндотелиальных клеток клубочков и микротромбообразованию. Следует подчеркнуть, что идентифицированная у ребенка миссенс-мутация (Cys to Tyr) ранее не была описана у больных с аГУС [5, 9, 10] (<http://evs.gs.washington.edu/EVS>). Кроме данной мутации, ассоциированной с развитием аГУС, у девочки были обнаружены также 2 гетерозиготных полиморфных генотипа CFH (с.2016A>G; с.2808G>T), которые уже известны при аГУС и, как полагают, могут влиять на тяжесть проявлений заболевания. В последние годы роль подобных полиморфных генотипов потенциальных генов в виде однонуклеотидных полиморфизмов и их сочетаний широко обсуждается в качестве фактора реализации аГУС. Установлен также вклад генетических аномалий в системе гемостаза у больных с аГУС, в частности, мутаций генов ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), тромбомодулина и диацилглицеролкиназы [11]. В нашем клиническом наблюдении при генетическом исследовании гемостаза выявлена мультигенная тромбофилия, представленная гомо- и гетерозиготными генотипами нескольких генов (PAI: 4G/4G; MTHFR: 677 C/T;

MTRR: 66 A/G; MTR:2756 A/G; FGB: -455 G/A; ITGA2: 807 T/T), сочетание которых обуславливает неадекватный фибринолиз, гиперагрегацию тромбоцитов и дополнительное повреждение сосудистой стенки за счет гипергомоцистеинемии, обнаруженной и у представленной пациентки. Генетически обусловленная тромбофилия может влиять на манифестацию заболевания, тяжесть течения ТМА, активацию локальной гиперкоагуляции и альтернативного пути комплемента, как ранее было показано на примере типичного ГУС [12].

Таким образом, мы полагаем, что синергичное взаимодействие комплемент-активирующего фактора (вакцинация) и комбинации генетических факторов риска – аномалий системы комплемента (мутации и полиморфизмы CFH) и системы гемостаза (полиморфизмы генов PAI-1, MTHFR, MTRR, MTR, FGB, ITGA2) привело к манифестации аГУС, что подтверждает справедливость гипотезы множественных ударов [1] в реализации комплемент-опосредованной ТМА.

Отсутствие технических возможностей проведения плазмообменов в регионе, где проживал ребенок, не позволило провести адекватную плазмотерапию в первые 6 недель заболевания, что, безусловно, внесло свой вклад в его прогрессирование. Тяжесть состояния пациентки усугублялась также кризовым течением артериальной гипертензии, нарастанием почечной недостаточности, потребовавшей длительного проведения заместительной почечной терапии.

В последующем, несмотря на усиление плазмотерапии за счет проведения плазмообменов, отмечен рецидив болезни при присоединении ОРВИ. После 7 сеансов ПО была достигнута гематологическая ремиссия ТМА, однако сохранялась диализ-зависимая почечная недостаточность (анурия). Ответ на лечение СЗП у нашей пациентки согласуется с данными международного регистра плазмотерапии у больных с аГУС (Intertional Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP), в соответствии с которыми только в 5% случаев у пациентов с мутациями CFH полностью восстанавливаются гематологические показатели и функция почек [3]. Проведенная для решения вопроса о целесообразности продолжения плазмотерапии и определения прогноза заболевания нефробиопсия выявила смешанный – гломерулярный и сосудистый – тип поражения, характерный для ТМА, а также вовлечение в процесс интерстиция и канальцев. Неблагоприятный почечный прогноз был очевиден – к моменту старта терапии Экулизумабом у пациентки, как нам казалось, развилась терминальная почечная недостаточность, поскольку длительность анурии составила к этому моменту более 180 дней.

Известно, что мутации CFH ассоциированы с неблагоприятным прогнозом уже в исходе первого эпизода заболевания: у 50-70% больных наблюдается

летальный исход, рецидив заболевания, развитие терминальной почечной недостаточности. Кроме того, у пациентов с мутацией CFH после трансплантации почки в 75-90% случаев наблюдается рецидив аГУС [3, 5].

В литературе имеются данные об использовании *Экулизумаба* после длительной плазмотерапии. Однако ранее описанные случаи характеризовались либо отсутствием нарушения функции почек до инициации комплемент-ингибирующей терапии, либо восстановлением её на фоне плазмообменов/инфузий СЗП [13, 14, 15]. Применение препарата, как оказалось, позволяет восстановить функцию почек даже при относительно недолгой диализной терапии. Так, в работе С.М. Legendre et al. четырем пациентам из пяти, получавшим диализ в течение 6-26 дней, после длительного лечения *Экулизумабом* удалось прекратить ЗПТ. У двух же пациентов, находящихся на диализе 119 и 128 дней, соответственно, использование комплемент-ингибирующей терапии не привело к улучшению почечной функции – пациенты продолжали быть диализ-зависимыми [6]. У 90% взрослых пациентов с ХБП, имеющих плазморезистентность/плазмозависимость, *Экулизумаб* поддерживал гематологическую ремиссию, несмотря на прекращение плазмотерапии, и был связан с небольшим, но достоверным увеличением рСКФ на 6-8 мл/мин/1,73 м² при однолетнем и двухлетнем наблюдениях [16, 17]. Эти факты подтверждают неэффективность лечения СЗП в отношении почечной ТМА, несмотря на гематологическую ремиссию, что имело место и в представленном нами наблюдении.

По данным литературы, до инициации терапии *Экулизумабом* самая большая продолжительность диализа (4 мес) описана у 7-месячной девочки с аГУС, имеющей мутацию в 23 экзоне CFH (с.3568T>C; p.Tyr1190His). Через месяц после начала таргетной терапии функция почек улучшилась (рСКФ 42 мл/мин/1,73 м²), и ребенок перестал нуждаться в диализе [18]. Аналогичная ситуация описана у пациентки 21 года, которая до начала терапии *Экулизумабом* находилась на диализе в течение 3,5 месяцев [19].

Проведенные к настоящему времени исследования, хотя и выполненные на относительно небольшом контингенте пациентов, позволили заключить, что, независимо от того, назначался ли *Экулизумаб* взрослым или детям, пациентам с прогрессирующей ТМА и тяжелым острым повреждением почек, требующим диализной терапии, или с более длительным течением заболевания, приведшим к очевидным признакам ХПН в результате резистентности к терапии СЗП, а также пациентам с плазмозависимостью, в подавляющем большинстве случаев (80-93%) лечение приводило к достижению гематологической ремиссии и улучшению функции почек (вплоть до исчезновения потребности в диализе) с ее полной нормализацией у некоторых больных [5, 6, 19].

Согласно данным проспективных исследований, показатели восстановления почечной функции оказались у детей выше, чем у взрослых: на 26 неделе лечения рСКФ увеличилась на 64 мл/мин/1,73 м² vs 29,3 мл/мин/1,73 м² соответственно. Только у 9% (2/22) детей и 12% (5/41) взрослых через год проведения терапии *Экулизумабом* сохранялась потребность в диализе [20, 21]. При этом число пациентов, у которых произошло восстановление функции почек, возрастало по мере увеличения продолжительности лечения *Экулизумабом*, что дает основания для продолжения терапии даже в случаях неудовлетворительного ответа на инициальный месячный курс [3].

Таким образом, имеющиеся данные дают основания рассматривать *Экулизумаб* как препарат первой линии для лечения педиатрических пациентов с аГУС и взрослых больных с рецидивом болезни, а также плазморезистентных или плазмозависимых [6, 7].

У представленной нами больной терапия *Экулизумабом*, начатая по жизненным показаниям через 8 месяцев (10.06.12 г.) от дебюта болезни, не только обеспечила полную гематологическую ремиссию ТМА, но и привела к восстановлению функции почек после более чем 180-дневной анурии. Появление диуреза отмечено после окончания индукционной фазы лечения, а через 3,5 мес ребенок перестал нуждаться в диализе, длительность которого к тому моменту составила 10 мес. Терапия *Экулизумабом* позволила также отказаться от плазмотерапии и предотвратить прогрессирование тяжелых проявлений системной ТМА. Позднее начало таргетной терапии у нашей больной было связано с отсутствием регистрации в России *Экулизумаба* как средства для лечения аГУС. Следует подчеркнуть, что в настоящее время продолжительность ЗПТ у представленной пациентки является наибольшей из тех, при которых применение *Экулизумаба* оказалось эффективным в отношении восстановления функции почек.

За весь период наблюдения (56 месяцев) в ходе лечения *Экулизумабом* не отмечено ни одного рецидива аГУС. При присоединении инфекций увеличивался интервал между введениями препарата, но при этом СН50 оставалась нулевой. В настоящее время у пациентки рСКФ (79,6 мл/мин/1,73 м²) соответствует ХБП 2 ст., нарушение функции почек не прогрессирует. Состояние девочки существенно улучшилось: ребенок стал интенсивно расти, прибавлять в весе, улучшился аппетит, речевое развитие по возрасту, нормализовался дневной и ночной сон.

Несмотря на существенное улучшение функции почек, у ребенка сохраняются трудно контролируемая артериальная гипертензия, обусловленная активацией локальной почечной РАС вследствие длительной ишемии почек, о чем свидетельствует стойко повышенная активность ренина плазмы, дилатационная кардиомиопатия. Можно полагать,

что своевременное назначение *Экулизумаба* позволило бы избежать не только тяжелого повреждения почек, но и развития сердечно-сосудистых осложнений в последующем, так как известно, что их риск определяется молекулярным дефектом. Известно, что у пациентов с мутациями *CFH*, *C3*, *CFB*, а также anti-*CFH* антителами сердечно-сосудистые расстройства особенно часты, причем они могут развиваться как в дебюте болезни, так и присоединиться позже [22]. В целом же острые или хронические сердечно-сосудистые осложнения наблюдаются при aГУС в 3-10% случаев [23].

Поражение сердца при aГУС ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [3, 4]. У нашей пациентки в момент острого эпизода ТМА была диагностирована дилатационная кардиомиопатия. Оказывается, увеличение объема полости левого желудочка и снижение фракции выброса у пациентов в период активности ТМА сопряжено с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности и смерти. Еще одним неблагоприятным прогностическим фактором у ребенка было удлинение интервала QT по ЭКГ, которое является предиктором фатальных нарушений ритма, что, в свою очередь, может привести к внезапной смерти больных. В последующем на фоне лечения *Экулизумабом* фракция выброса и интервал QT нормализовались, сохраняется дилатация левого желудочка.

Таким образом, мы полагаем, что вероятность восстановления функции почек, предотвращения или устранения органной дисфункции тем выше, чем раньше начата терапия *Экулизумабом*. Исходя из этого, можно предположить, что основной особенностью течения aГУС у представленной пациентки явилось достижение ремиссии заболевания вопреки сочетанию нескольких прогностически неблагоприятных факторов. Отсутствие у девочки рецидивов ТМА во время лечения *Экулизумабом*, несмотря на неоднократно перенесенные инфекции, активирующие комплемент, указывает на то, что используемая доза препарата была достаточной для блокирования терминального отдела комплемента.

Заключение

Таким образом, представленное наблюдение иллюстрирует высокую эффективность *Экулизумаба* в лечении комплемент-опосредованной ТМА даже в случае отсроченного начала терапии. Комплемент-ингибирующая терапия в данном случае позволила не только сохранить жизнь пациентке, но и с достижением длительной ремиссии заболевания существенно улучшить функцию почек и обеспечить хорошее качество жизни, что позволяет в настоящий момент снять вопрос о проведении трансплантации почки. В связи с подтвержденной генетической мутацией *CFH* девочка нуждается в пожизненной терапии *Экулизумабом*, отмена которого может спрово-

цировать рецидив aГУС, что сопряжено с риском жизнеугрожающих осложнений. Для определения эффективности комплемент-ингибирующей терапии и ее влияния на течение заболевания, а также оценки прогноза aГУС необходимо более продолжительное наблюдение.

Конфликт интересов

Столяревич Е.С., Эмирова Х.М., Музуров А.А., Панкратенко Т.Е. и Генералова Г.А. принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании "Алексин". Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

Conflict of interest

Stolyarevich, E.S. Emirova Kh.M., Muzurov A.L., Pankratenko T.E. and Generalova G.A. participate in educational events supported by Alexion Pharmaceuticals. Other authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G., Blasco M., Espinosa M., Grinyó J.M., et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015. 35 (5): 421-447.
2. Fakhour F., Zuber J., Frémeaux-Bacchi V., Loirat Cb. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2017. 390(10095): 681-696.
3. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2010. 5: 1844-1859.
4. Noris M., Remuzzi G. Cardiovascular complications in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nat. Rev. Nephrol*. 2014. 10: 174-180.
5. Caprioli J., Noris M., Brioschi S., Pianetti G., Castelletti F., Bettinaglio P. et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006. 108: 1267-1279.
6. Legendre C.M., Licht C., Muus P., Greenbaum L.A., Babu S., Bedrosian C. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2013. 368: 2169-81.
7. Wong E.K.S., Goodship T.H.J., Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Molecular Immunology*. 2013. 56 (3): 199-212.
8. Warwicker P., Goodship T.H., Donne R.L. et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1998. 53: 836-844.
9. Westra D., Volokhina E., van der Heijden E., Vos A., Huijgen M., Jansen J., et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010. 25: 2195-2202.
10. Schmidt C.Q., Herbert A.P., Kavanagh D., Gandy C., Fenton C.J., Blaum B.S., et al. A new map of glycosaminoglycan and C3b binding sites on factor H. *J. Immunol*. 2008. 181: 2610-2619.
11. Bu F., Moga T., Meyer N.C., et al. Comprehensive genetic

analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. 25(1): 55-64.

12. Пона А.В., Эмирова Х.М., Козловская Н.А., Зайцева О.В., Абасеева Т.Ю. Влияние генетической тромбофилии на тяжесть течения гемолитико-уремического синдрома у детей. *Клиническая нефрология.* 2015. 2(3): 33-40.

Popa A.V., Emirova H.M., Kozlovskaya N.L., Zayceva O.V., Abaseeva T.YU. Vliyanie geneticheskoy trombofilii na tyazhest' techeniya gemolitiko-uremicheskogo sindroma u detej. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2015. 2(3): 33-40.

13. Besbas N., Gulban B., Karpman D., Topaloglu R., Duzova A., Korkmaz E., Ozaltin F. Neonatal onset atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab. *Pediatr. Nephrol.* 2013. 28: 155-158.

14. Lapeyraque A.L., Frémeaux-Bacchi V., Robitaille P. Efficacy of eculizumab in a patient with factor-H-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2011. 26: 621-624.

15. Haller W., Milford D.V., Goodship T.H., Sharif K., Mirza D.F., McKiernan P.J. Successful isolated liver transplantation in a child with atypical hemolytic uremic syndrome and a mutation in complement factor H. *Am. J. Transplant* 2011. 10: 2142-2147.

16. Legendre C.M., Licht C., Muus P., et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013. 368: 2169-81.

17. Licht C., Greenbaum L.A., Muus P. et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015. 87: 1061-73.

18. Kim J.J., Waller S.C., Reid C.J. Eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome allows cessation of plasma exchange and dialysis. *Clin. Kidney J.* 2012 (5): 34-6.

19. Povey H., Vundru R., Junglee L. et al. Renal recovery with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome following prolonged dialysis. *Clin. Nephrol.* 2014;82(5): 326-31.

20. Greenbaum L.A., Fila M., Tsimaratos M., Ardissino G., Al-Akash S.I., Evans J., Henning P., Lieberman K.V., Maringhini S., Pape L., Rees L., Van De Kar N., Van De Walle J., Ogawa M., Bedrosian C.L., Licht C. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. 24: 821A-822A.

21. Fakbouri F., Hourmant M., Campistol Plana J.M., Cataland S.R., Espinosa M., Gaber A.O., Menne J., Minetti E.E., Provot F., Rondeau E., Ruggenti P.L., Weekers L.E., Ogawa M., Bedrosian C.L., Legendre C.M. Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy, and improves renal function in adult atypical hemolytic uremic syndrome patients: 1-Year Update. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. 25:751A.

22. Sallée M., Daniel L., Piercecchi M.D., Jaubert D., Frémeaux-Bacchi V., Berland Y., Burtsey S. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol. Dial. Transplant* 2010. 25: 2028-2032.

23. Patschan D., Witzke O., Dübbers U., Erbel R., Philipp T., Herget-Rosenthal S. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies – clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006. 21: 1549-1554.

Дата получения статьи: 04.04.2019

Дата принятия к печати: 14.05.2019

Submitted: 04.04.2019

Accepted: 14.05.2019



Дмитрий Владимирович Зверев

25.10.1944 – 11.06.2019

11 июня 2019 года после продолжительной болезни ушел из жизни Дмитрий Владимирович Зверев.

Не стало удивительного человека, который для всех нас оставил не просто светлую память. Он научил нас жить в нашей непростой профессии. Именно жить! Радоваться большому и малому. Помогать, даже когда это кажется почти невозможным. Протянуть руку коллеге и пациенту тогда, когда они в этом очень нуждаются. Улыбнуться именно в тот момент, когда кажется, что надежда на чудо вот-вот исчезнет. И очень серьезно обсуждать все, что касается состояния ребенка, потому что мелочей в педиатрии не бывает.

В 1968 году Дмитрий Владимирович окончил 2-ой МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова по специальности «педиатрия». Его однокурсники вспоминают – где бы ни появлялся студент Дмитрий Зверев, он становился душой компании: в институте, на «картошке», на футбольном поле, в походе. Уже во время учебы в институте он работал санитаром и медбратом в ЦКБ 4-го Главного управления при МЗ СССР, врачом скорой и неотложной помощи в г. Можайске.

В 1968 году Дмитрий Владимирович поступает в клиническую ординатуру на кафедре детской хирургии ЦИУ на базе ДГКБ им. И.В. Русакова, которой руководил выдающийся детский хирург Станислав Яковлевич Долецкий. По окончании ординатуры Дмитрий Владимирович с 1970 года работал детским хирургом, затем старшим лаборантом, младшим научным сотрудником кафедры детской хирургии ЦИУ. И уже тогда родилась мысль о создании совершенно нового для нашей медицины направления – экстренной нефрологии. Прикоснувшись к этой теме в начале профессионального пути, Дмитрий Владимирович ни на шаг не отступил от нового направления педиатрии: лечение детей с острой и хронической почечной недостаточностью. В первые годы

он работал практически один. Сутки напролет, забывая об отдыхе и еде, не отходя от маленьких пациентов с тяжелыми заболеваниями почек и не переставая строить планы создания специализированного отделения.

В 1976 году в ДГКБ им. И.В. Русакова создано первое в СССР отделение «искусственной почки» в составе отделения общей реанимации. С 1991 года отделение стало называться Центром гравитационной хирургии крови и гемодиализа. Оно стало первым в стране. А первым и бессменным его заведующим был Дмитрий Владимирович Зверев.

Он постоянно совершенствовался сам. Много читал, учился и работал в зарубежных клиниках, имеющих опыт лечения детей с почечной недостаточностью. Уверенный в успехе своего дела, он убеждал и коллег, и административных работников, что помощь детям с тяжелым почечным повреждением хоть и хлопотное дело, но, несомненно, перспективное. Почечная недостаточность у детей с этого момента перестала звучать как приговор.

В 1987 году увидела свет его диссертация на тему «Клиника и лечение острой стадии гемолитико-уремического синдрома у детей раннего возраста». Так появилась первая и уникальная в нашей стране работа по этой теме. А у Дмитрия Владимировича уже были соратники и ученики. Вслед за Учителем молодые врачи лечили тяжелейших пациентов и учились так же любить свое дело. Сотрудники Центра написали десятки кандидатских и одну докторскую диссертацию. У Дмитрия Владимировича не было профессорского диплома, но коллеги давно называют его «профессор Зверев». А созданное им отделение – «отделение Зверева».

Более 40 лет отделение оказывает экстренную помощь всем, кто в ней нуждается. Более 40 лет ежедневно раздаются звонки из самых разных уголков нашей страны. Никогда и никому не отказал Дмитрий Владимирович в помощи. Даже в самых тяжелых, почти безнадежных ситуациях Дмитрий Владимирович тщательно и подробно консультировал коллег, давал практические советы, строго спрашивал о выполнении алгоритма диагностики и лечения. Часто понимая, как тяжело коллегам и как срочно нужна помощь больному ребенку, согласовывал перевод в московский Центр детского диализа.

У Дмитрия Владимировича всегда было огромное количество новаторских идей. Их хватило бы на целый научно-исследовательский институт! Новый метод лечения почечной недостаточности – перитонеальный диализ – Дмитрий Владимирович первым из педиатров России овладел им сам и обучил не десятки и сотни врачей! Благодаря перитонеальному диализу, шанс выжить появился у самых маленьких пациентов – новорожденных с острым почечным повреждением. Дмитрий Владимирович внимательно изучал зарубежный опыт и не боялся первым применять на практике у детей с почечной недостаточностью новые прогрессивные методы медикаментозной терапии: лечение анемии и гиперпаратиреоза, нарушений роста и нутритивного статуса. Благодаря Дмитрию Владимировичу в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ святого Владимира первыми в стране стали применять таргетную терапию при

тяжелом орфанном заболевании – атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Смелость и высокий профессионализм руководителя дали возможность детям с атипичным ГУС в России выжить и, в большинстве случаев, восстановить функцию почек. А за этим последовали годы образовательных программ по всей стране для педиатров, нефрологов, реаниматологов. И как результат: при своевременной диагностике и лечении дети с аГУС выживают в 100% случаев.

Неослабевавший научный и практический профессиональный интерес Дмитрия Владимировича привел к тому, что московский Центр детского диализа знают во всем мире. С иностранными коллегами сложились профессиональные, а часто и дружеские отношения. Ежегодные российские и международные конгрессы, съезды, симпозиумы давно уже не обходятся без участия сотрудников Центра. Поездки с Дмитрием Владимировичем на эти мероприятия для всех сотрудников Центра превращались в настоящие праздники!

Общение с Дмитрием Владимировичем это всегда радость и открытие! Казалось, он знает всё. Когда речь идет и о медицине, и просто о жизни. Большой знаток и ценитель литературы, Дмитрий Владимирович легко и к месту цитировал классику. Как же теперь этого будет не хватать всем нам!

Первый среди лучших – это наш Дмитрий Владимирович! Врач высшей квалификационной категории по анестезиологии и реаниматологии, врач-нефролог, хирург-уролог, первый в нашей стране специалист по заместительной почечной терапии у детей, доцент кафедры педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член координационного совета Российского диализного общества, вице-президент объединения детских нефрологов, главный внештатный специалист по детскому диализу Департамента Здравоохранения г. Москвы. За коллективные и личные трудовые успехи Дмитрий Владимирович неоднократно был отмечен благодарностями, награжден медалью к 850-летию Москвы, почетной грамотой МЗ РСФСР. Труд всего коллектива, руководимого Дмитрием Владимировичем, представлен на премию Мэра Москвы.

Но в нашей памяти, прежде всего, останутся тысячи спасенных детских жизней, счастливые улыбки матерей и то, что стоит за ними – бессонные ночи, рабочие будни и праздники. Жизненный путь очень целеустремленного, ответственного, одаренного человека, не боявшегося идти вперед и вести за собой. Удивительная, известная многим, интуиция Дмитрия Владимировича приходила на помощь в самых тяжелых ситуациях. На самые сложные вопросы у него был ответ, который оказывался единственно верным. Глубокое знание дела, которому он служил, честное и справедливое отношение к коллегам, к маленьким пациентам и их родителям; «золотые» руки практикующего врача; мудрость учителя; умение дружить и любить – теперь это наша память и наше достоинство.

Благодарим за то, что выпало счастье быть рядом с Вами, дорогой Дмитрий Владимирович. Скорбим об утрате. Помним.



Кафедра нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова приглашает на учебу!

Обучение проводится на базе Московского городского нефрологического центра при ГKB № 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 2019 год

№ п/п	Наименование цикла	Вид обучения: ПП – профессиональная переподготовка, ПК – повышение квалификации, ПК сертиф. – повышение квалификации с сертификационным экзаменом	Контингент слушателей	Дата проведения
1	Нефрология	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 21.01.2019 по 30.04.2019
2	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф.	нефрологи	с 28.01.2019 по 26.03.2019
3	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 01.04.2019 по 13.04.2019
4	Актуальные вопросы нефрологии и диализа	ПК сертиф.	нефрологи	с 15.04.2019 по 15.05.2019
5	Нефрология	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 09.09.2019 по 16.12.2019
6	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф.	нефрологи	с 16.09.2019 по 11.11.2019
7	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 02.12.2019 по 14.12.2019
8	Клиническая морфология болезней почек	ПК (прерывистое проведение цикла: 2 раза в месяц, 6 часов в день № 12)	Нефрологи, терапевты, врачи лечебного профиля ЛПУ, педиатры, врачи специальности "патологическая анатомия"	с 20.03.2019 по 20.10.2019
9	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 11.11.2019 по 16.11.2019
10	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 18.11.2019 по 23.11.2019

По заявкам кафедры 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 тел./факс: 8-499-196-10-11, 8-499-196-19-51 **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 ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Десятская, 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.bikebov@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. Bikebov^{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 Bikebov, e-mail: boris.bikebov@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 200 до 300 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 ekstra-renal'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. Шилова. 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 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. Томила^{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. Десятская, 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

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 200-300 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 ekstra-renal'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., Scobble 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>.



Российское Диализное Общество аффилировано к ISN более 10 лет.

Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по региону "Новые Независимые Государства и Россия". В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана.

Состав региональной команды по ННГ&России:

Со-председатели

Абдузаппар Гаипов (Казахстан)

Елена Захарова (Россия)

Члены команды

Мехман Агаев (Азербайджан)

Антон Андрусев (Россия)

Борис Бикбов (Россия)

Ольга Воробьева (Россия)

Тинатин Давитая (Грузия)

Александр Земченков (Россия)

Мира Исаева (Киргизия)

Кайрат Кабулбаев (Казахстан)

Михаил Каган (Россия)

Олег Калачик (Беларусь)

Наталья Козловская (Россия)

Николай Колесник (Украина)

Кирилл Комиссаров (Беларусь)

Галина Орлова (Россия)

Ашот Саркисян (Армения)

Наталья Степанова (Украина)

Наталья Томиллина (Россия)

Светлана Фомина (Украина)

Ирма Чохонелидзе (Грузия)

Евгений Шилов (Россия)

Советники

Артур Коэн (США)

Норбер Лемер (Бельгия)

Ашгар Растегар (США)

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, проводимый ISN теперь ежегодно, состоится 26-30 апреля 2020 года в Абу Даби.

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.

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research

Председатель РДО
А.М. Андрусев



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, и ведению пожилых пациентов с ХБП:

<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>

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/>.

56 конгресс ERA-EDTA состоялся 13-16 июня 2019 года в Будапеште, очередной 57 конгресс пройдет 6-9 июня 2020 года в Милане. Более подробную информацию можно получить на сайте ERA-EDTA.



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>

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.

С переводом Рекомендаций по гепатиту С вы можете ознакомиться в этом номере.

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.