

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

T. 21 № 4 • 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
Л.В. Козловская
Т.В. Сергеева
А.В. Смирнов
Фернандо Каррера (Португалия)
Норбер Ламер (Бельгия)
Ашгар Растегар (США)
Владимир Тезар
(Чешская республика)

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

И.В. Островская – ответственный
секретарь редколлегии

Перепечатка опубликованных
в журнале материалов
производится только с разрешения
редакции и с обязательной
ссылкой на журнал.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
модулей и статей под рубрикой
"На правах рекламы".

400 Страница РДО

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

404 Тромботическая микроангиопатия после трансплантации
почки: что скрывается за морфологической картиной?
Обзор литературы
Е.И. Прокопенко

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

419 «Подводные камни» статистического анализа
и клинической интерпретации полученных оценок
на примере пациентов с хронической болезнью почек
Часть I: Оценка риска
А.Б. Зулькарнаев

430 «Подводные камни» статистического анализа
и клинической интерпретации полученных оценок
на примере пациентов с хронической болезнью почек
Часть II: Анализ выживаемости
А.Б. Зулькарнаев

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

442 Особенности клинико-инструментальной картины стеноза
почечной артерии трансплантата у пациента с хроническим
гуморальным отторжением
Н.И. Белавина, О.В. Манченко, Е.С. Иванова,
С.А. Бондаренко, Т.А. Бурулева, Л.Ю. Артюхина,
А.Е. Ванюков, Е.С. Столяревич, Н.Ф. Фролова

450 Успешное лечение и длительный мониторинг пациента
с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным
с хронической HCV-инфекцией
Клиническое наблюдение
И.Г. Ким, Н.Ф. Фролова, Е.В. Володина, Е.С. Столяревич,
О.Л. Подкорытова, О.М. Русейкина, А.А. Чумиков

458 Трансплантация почки от однояйцевого близнеца:
состояние вопроса и клиническое наблюдение
А.И. Сушков, Т.А. Астрелина, Е.В. Шестеро, В.А. Никитина,
А.С. Осташкин, Я.Г. Мойсюк

- 466 ТЕЗИСЫ XIV ОБЩЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ РДО
- 466 Хроническая болезнь почек
- 495 Заместительная почечная терапия
- 497 Гемодиализ
- 517 Перитонеальный диализ
- 518 Острое почечное повреждение
- 523 Аллотрансплантация почки
- 528 ИНФОРМАЦИЯ
- 530 Информация для авторов
- 536 Страница ISN
- 537 Страница ERA-EDTA
- 538 Страница KDIGO
- 540 Erratum

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

Рецензируемый научный журнал; включен в перечень ВАК для научных изданий РФ, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований с 2015 г., в список журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science (с 2016 г.) и в международную базу Scopus (с 2018 г.). С №4 2017 года каждая статья индексируется по Международной системе идентификации цифровых объектов с присвоением DOI.

Редакция журнала является членом Ассоциации Научных редакторов и издателей (АНРИ)

Телефон редакции:
(499) 196-10-11

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

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

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

Тираж 2000 экз.

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

Подписано в печать 25.12.19

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

V.M. Ermolenko

G.Ye. Gendlin

L.V. Kozlovskaya

T.V. Sergeeva

A.V. Smirnov

Fernando Carrera (Portugal)

Norbert Lameire (Belgium)

Asghar Rastegar (USA)

Vladimir Tezar (Czech Republic)

Editorial board

I.N. Bobkova

M.Y. Kagan

N.I. Kozlovskaya

L.S. Prikhodina

A.V. Sharshatkin

V.Yu. Shilo

E.M. Shilov

A.M. Shutov

E.S. Stoliarevich

A.N. Tsygin

O.A. Vorobieva

E.M. Zeltyn-Abramov

A.Y. Zemchenkov

I.V. Ostrovskaya

(Executive Board Secretary)

The reprint of the materials published in the Nephrology and Dialysis is possible only with the permission of the publisher with a mandatory reference to the journal.

The editorial board and publisher are not responsible for the content of the advertising modules and articles published "As advertising".

400 Russian Dialysis Society page

REVIEWS AND LECTURES

404 Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: what is behind the pathology pattern?

Review

E.I. Prokopenko

EDUCATIONAL MATERIALS

419 Pitfalls of statistical analysis and clinical interpretation of the estimates in patients with chronic kidney disease

Part I: Risk assessment

A.B. Zulkarnaev

430 Pitfalls of statistical analysis and clinical interpretation of the estimates of patients with chronic kidney disease

Part II: Survival analysis

A.B. Zulkarnaev

CASE REPORT

442 Peculiarities of clinical and instrumental presentation of transplant renal artery stenosis in a patient with chronic humoral graft rejection

N.I. Belavina, O.V. Manchenko, E.I. Ivanova, S.A. Bondarenko, T.A. Buruleva, L.U. Artyukhina, A.E. Vanyukov, E.S. Stolyarevich, N.F. Frolova

450 Successful treatment and long-term monitoring of patient with cryoglobulinemic vasculitis, associated with chronic HCV infection
Clinical observation

I.G. Kim, N.F. Frolova, E.V. Volodina, E.S. Stolyarevich, O.L. Podkorytova, O.M. Ruseikina, A.A. Chumikov

458 Kidney transplantation in identical twins: the state of art and a case report
A.I. Sushkov, T.A. Astrelina, E.V. Shestero, Y.G. Moysyuk

466	ABSTRACTS OF THE XIV CONFERENCE OF THE RUSSIAN DIALYSIS SOCIETY
466	Chronic Kidney Disease
495	Renal Replacement Therapy
497	Hemodialysis
517	Chronic ambulatory peritoneal dialysis – CAPD
518	Acute kidney injury
523	Kidney transplantation
528	ANNOUNCEMENTS
530	FOR AUTHORS
536	ISN page
537	ERA-EDTA page
538	KDIGO page
540	Erratum

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, Partiny per., 58 build. 3, room 11,

Moscow, 115093 Russia

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

www.bukivedi.com

info@bukivedi.com



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Захарова Елена Викторовна

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

Координационный совет:

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Анисимова А.И. (Якутск) | 16. Линева Н.Ю. (Н.Новгород) |
| 2. Бевзенко А.Ю. (Хабаровск) | 17. Липатов К.С. (Н. Новгород) |
| 3. Бобкова И.Н. (Москва) | 18. Навасардян А.С. (Самара) |
| 4. Вишневский К.А. (С.-Петербург) | 19. Орлова Г.М. (Иркутск) |
| 5. Гуревич А.К. (С.-Петербург) | 20. Петрова Н.Ю. (Саратов) |
| 6. Гуревич К.Я. (С.-Петербург) | 21. Сигал В.Е. (Казань) |
| 7. Дюбанова Г.А. (Новосибирск) | 22. Ткалич Л.М. (Томск) |
| 8. Ермоленко В.М. (Москва) | 23. Толкачев А.Н. (Смоленск) |
| 9. Захарова Е.В. (Москва) | 24. Томилина Н.А. (Москва) |
| 10. Зеленин К.Н. (Архангельск) | 25. Цыгин А.Н. (Москва) |
| 11. Земченков А.Ю. (С.-Петербург) | 26. Шило В.Ю. (Москва) |
| 12. Злоказов В.Б. (Екатеринбург) | 27. Шилов Е.М. (Москва) |
| 13. Ильин А.П. (Ульяновск) | 28. Шутов А.М. (Ульяновск) |
| 14. Козловская Л.В. (Москва) | 29. Ямпольский А.Ф. (Краснодар) |
| 15. Котенко О.Н. (Москва) | |

Исполнительный комитет:

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

Секретариат РДО:

Алпацкая Т.Н.
Водорезова А.В.

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 (поэтому целесообразно их делать размером не менее 250-300 знаков), 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: _____





ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

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

Глубокоуважаемые коллеги!

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

1. **Клинико-индустриальный симпозиум «Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»**
Дата проведения: 13 февраля 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
2. **Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному Дню Почки-2020 в Санкт-Петербурге**
Дата проведения: 12 марта 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., дом 56, СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница»
3. **Объединенная конференция, посвященная Всемирному Дню Почки 2020**
 - Московская городская научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы нефрологической помощи в сестринской практике»
 - II Общероссийская научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы сестринского дела в заместительной почечной терапии»
 - Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному Дню Почки 2020
«Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи»

Дата проведения: 12-13 марта 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Москва, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, 2-й Боткинский проезд
4. **XI научно-практическая конференция РДО в Приволжском Федеральном Округе**
«Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии»
Даты проведения: 24-25 апреля 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Саратов
5. **XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО и XIX Северо-Западная нефрологическая школа**
Даты проведения: 29-30 мая 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
6. **Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)**
Дата проведения: 31 мая 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
7. **II Региональная научно-практическая конференция РДО в Уральском Федеральном Округе**
Даты проведения: 4-5 декабря 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Екатеринбург
8. **Семинар в рамках программы образовательных посольств Международного общества нефрологов (EAP ISN)**
Даты проведения уточняются, сентябрь или ноябрь 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Москва, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, 2-й Боткинский проезд, дом 5
9. **XII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»**
Планируемые даты проведения: 5-6 декабря 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург, Сестрорецк

Председатель РДО

Захарова Е.В.

Контакты:

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

Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: что скрывается за морфологической картиной?

Обзор литературы

Е.И. Прокопенко

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

Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: what is behind the pathology pattern?

Review

E.I. Prokopenko

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

Ключевые слова: трансплантация почки, тромботическая микроангиопатия, токсичность ингибиторов кальци-нейрина, антитело-опосредованное отторжение, активация комплемента, атипичный гемолитико-уремический синдром, плазмообмен, экулизумаб

Резюме

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) ренального трансплантата – это клинико-морфологический феномен, характеризующийся специфическим повреждением гломерулярных капилляров и артерий среднего и малого калибра в виде отека эндотелиальных клеток, расширения субэндотелиального пространства с резким сужением просвета сосудов, в ряде случаев – с наличием тромбов. При хроническом течении ТМА формируется морфологическая картина "луковичной шелухи". ТМА трансплантированной почки развивается *de novo* или как возвратная патология, может быть системной или локализованной в трансплантате, но во всех случаях оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость реципиентов и трансплантатов. Для подтверждения ТМА ренального трансплантата необходимо морфологическое исследование, однако нефробиопсия не всегда помогает установить этиологию ТМА. Наиболее частыми причинами *de novo* ТМА являются токсичность ингибиторов кальцинейрина и антитело-опосредованное отторжение трансплантата, а возвратной ТМА – рецидив атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). Мутации генов, ответственных за синтез белков-регуляторов комплемента, играют важную роль не только при рецидиве аГУС после трансплантации почки (ТП), но и в немалой части случаев *de novo* ТМА.

Для лечения *de novo* ТМА применяется устранение причины ее развития, а также проведение плазмообмена с введением внутривенного иммуноглобулина. В отдельных случаях *de novo* ТМА с чрезмерной активацией системы комплемента, резистентных к стандартной терапии, целесообразно применение комплемент-блокирующей терапии. При возвратном аГУС после ТП у всех больных препаратом первой линии является экулизумаб. Если у пациента установлен диагноз аГУС и выявлен с помощью генетического тестирования и оценки особенностей течения заболевания высокий риск рецидива после ТП, необходима профилактика возврата заболевания – использование

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

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

"режима защиты эндотелия" и экулизумаба. В целом проблема ТМА после ТП требует дальнейшего изучения с разработкой надежных предикторов ее развития в трансплантате и новых подходов к профилактике и лечению.

Abstract

Thrombotic microangiopathy (TMA) of the renal transplant is a clinical and morphological phenomenon characterized by specific damage of glomerular capillaries and medium-small arteries in the form of endothelial cells edema, expansion of the subendothelial space with a sharp narrowing of the vessels lumen, in some cases with blood clots. In the chronic TMA, a morphological picture of the "onion peel" is formed. TMA of a transplanted kidney develops *de novo* or as a recurrent pathology, may be systemic or localized in the transplant, but in all cases decreases the survival of the recipients and grafts. Morphological examination is necessary to confirm TMA of a renal transplant, but kidney biopsy does not always help to establish the etiology of TMA. The most common causes of *de novo* TMA are the toxicity of calcineurin inhibitors and antibody-mediated transplant rejection, and recurrent TMA is a relapse of atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS). Mutations in the genes of complement regulatory proteins play an important role not only in the recurrent aHUS after kidney transplantation (KT), but also in some cases of *de novo* TMA.

To treat *de novo* TMA its causes should be eliminated. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin are also used. In some cases of *de novo* TMA with uncontrollable activation of the complement system, resistant to standard therapy, it is advisable to use complement-blocking therapy. In all patients with recurrent aHUS after KT the first-line therapy is eculizumab. If a patient is diagnosed with aHUS and identified as high risk of relapse after KT through genetic testing and assessing of clinical features, prevention of disease recurrence with "endothelial protection regimen" and eculizumab is necessary. In general, the problem of TMA after KT requires further studies with the development of reliable predictors of its development and new approaches to prevention and treatment.

Key words: kidney transplantation, thrombotic microangiopathy, CNI-toxicity, antibody-mediated rejection, complement activation, atypical HUS, plasma exchange, eculizumab

Введение

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) после трансплантации почки (ТП) является серьезным осложнением, снижающим выживаемость реципиентов и трансплантатов [1, 2]. Крупнейшее исследование эпидемиологии и исходов посттрансплантационной ТМА, включавшее 15870 реципиентов ренального трансплантата из базы данных USRDS, показало, что общая частота ТМА составила 5,6 эпизода на 1000 пациентов в год. Выживаемость трансплантатов в данном исследовании не анализировалась, а летальность пациентов была крайне высокой и достигала 50% в течение трех лет после установления диагноза ТМА [3]. В достаточно крупном одноцентровом исследовании (1549 реципиентов ренального трансплантата) частота *de novo* ТМА составила 1,1%, достоверных различий в выживаемости пациентов с и без ТМА не выявлено, но 4-летняя выживаемость трансплантатов оказалась значительно хуже в группе ТМА – 43,0% по сравнению 85,6% у пациентов без этого осложнения, $p=0,001$ [4].

Следует отметить, что ТМА – собирательное понятие, клинко-морфологический синдром, и причины его развития, особенности патогенеза и клинической манифестации, время возникновения и подходы к лечению могут существенно различаться как у пациентов с нативными почками, так и у больных, перенесших ТП [1, 5]. Объединяющим моментом практически для всех видов ТМА после

ТП является участие в патогенезе чрезмерной активации системы комплемента, хотя степень этого участия может быть разной.

Биопсия ренального трансплантата подтверждает наличие ТМА, но морфологические отличия при разных причинах ТМА трансплантированной почки отсутствуют или выражены минимально. При острой ТМА трансплантата любого происхождения в биоптате будет наблюдаться повреждение гломерулярных капилляров, артериол, артерий среднего и малого калибров в виде отека эндотелиальных клеток, расширения субэндотелиального пространства с резким сужением просвета сосудов, в ряде случаев – с наличием тромбов. При хронической ТМА наблюдается удвоение или даже формирование многослойности базальных мембран с расширением матрикса и клеточной пролиферацией, что ведет к появлению характерной картины "луковичной шелухи". По причине универсальности описанных изменений морфолог может оказать некоторую помощь клиницисту в установлении этиологии ТМА только в тех случаях, когда в биоптате имеются признаки еще какой-либо патологии, способной служить триггером или этиологическим фактором ТМА – например, нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина (ИК), гуморального отторжения, вирусного поражения трансплантированной почки и др. Но и в этих случаях характер исходной предрасположенности пациента к ТМА (генетический или приобретенный) остается неясным, если до ТП не проводилось гене-

тическое исследование с целью выявления мутаций, ответственных за нарушение регуляции активности альтернативного пути комплемента. Электронная микроскопия полезна в выявлении ТМА, ассоциированной с антитело-опосредованным отторжением [6].

Классификация тромботической микроангиопатии после трансплантации почки

Случаи ТМА после трансплантации подразделяются на две большие группы: 1) *de novo* ТМА – ТМА, которая впервые развивается после ТП у пациентов, не имеющих в пре-трансплантационном анамнезе признаков данного синдрома; 2) возвратная ТМА трансплантата, развивающаяся у больных, собственные почки которых утратили функцию из-за ТМА, например, при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС) [5]. К сожалению, у немалой доли больных, достигающих пятой стадии хронической болезни почек (ХБП), не выполняется биопсия нативных почек, более того, часть пациентов впервые обращается за медицинской помощью уже с тяжелой уремией, и по этой причине этиология терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) у них остается неясной. В отсутствие биопсии пациенты с ТМА собственных почек, в том числе достигшие терминальной ХПН, могут иметь диагноз "Гипертонический нефросклероз" или "Хронический гломерулонефрит" [2]. В данной ситуации очень сложно различить возвратную и *de novo* ТМА, а дифференциальная диагностика крайне важна, поскольку принципы лечения и прогноз для разных форм ТМА не одинаковы [7, 8]. Особенно актуально разграничение возвратной и *de novo* ТМА с учетом внедрения в трансплантологическую практику экулизумаба – препарата анти-С5 моноклональных антител, высокоэффективного в профилактике и лечении аГУС [9-12].

Считается, что в пользу возвратной ТМА обычно свидетельствует наличие анамнеза аГУС/ТМА, внезапность начала, системность поражения, тяжесть общего состояния пациента, выраженность гематологических симптомов и отсутствие явных триггеров ТМА [13]. Кроме того, при возврате ТМА, в отличие от *de novo* микроангиопатии, прогноз для восстановления функции почечного трансплантата хуже. Однако клиническая практика показывает, что перечисленные различия относительно, и при первых возникшей после трансплантации ТМА также может наблюдаться тяжелое ее течение с системным поражением и утратой функции трансплантата [14].

По-видимому, после ТП чаще встречается *de novo* ТМА. По оценкам одних авторов, частота *de novo* ТМА составляет около 1,5%, но другие исследователи сообщают о более высокой частоте данного осложнения – от 3 до 14% [15-17]. В уже упомяну-

том выше исследовании Reynolds J.C. et al. сообщается о выявлении в базе данных USRDS за период 1998-2000 гг. только 12 случаев возвратной ТМА по сравнению со 112 пациентами с *de novo* ТМА, хотя риск посттрансплантационной ТМА (возвратной) в 36,5 раз выше у пациентов с аГУС, чем у больных с другими причинами терминальной ХПН [3]. Очевидно, частота *de novo* ТМА недооценивается, при этом доля потерянных трансплантатов в течение двух лет после установки диагноза достигает 40% [17, 18].

De novo ТМА у реципиентов рениального трансплантата

ТМА после ТП может развиваться в любые сроки после операции, но наиболее часто встречается в первые 3-6 мес. после операции [7, 17, 19]. По всей видимости, развитие ТМА преимущественно в первые полгода после ТП объясняется максимальной интенсивностью иммуносупрессивной терапии в этот период, в том числе – наиболее высокими целевыми концентрациями ИК в крови.

После ТП возникает целый ряд триггерных факторов, которые способствуют развитию ТМА у пациентов с приобретенными или врожденными нарушениями регуляции активности альтернативного пути комплемента, но "сила" данных факторов и "интенсивность предрасположенности" могут варьировать от умеренных до чрезвычайно выраженных [20]. К числу причин появления *de novo* ТМА после трансплантации относятся:

- антитело-опосредованное (гуморальное) отторжение;
- иммуносупрессивные препараты определенных классов: ИК и mTOR-ингибиторы, по отдельности или при сочетанном применении;
- другие лекарственные препараты, например, анти-VEGF терапия, клопидогрел и др.;
- вирусные инфекции, вызванные CMV, BKV, парвовирусом B19, HCV и др.;
- генетические аномалии регуляции каскада комплемента;
- трансформация С3-гломерулопатии, приведшей к терминальной ХПН, в посттрансплантационный аГУС;
- ошибочное отсутствие диагноза ТМА собственных почек [1, 2, 21];
- наличие антифосфолипидных антител у реципиента [22];
- онкологические осложнения после ТП, особенно с обширным метастазированием [23].

Токсичность ИК и гуморальное отторжение служат наиболее частыми причинами *de novo* ТМА, однако не следует недооценивать роль генетической предрасположенности. Термин "*de novo* аГУС после ТП" используется в случае впервые развившейся после трансплантации ТМА у пациентов с другими

причинами поражения нативных почек (например, аномалиями развития мочевыделительной системы), но с обнаруженными в процессе обследования в связи с ТМА мутациями генов-регуляторов комплемента [7].

Взаимосвязь применения ингибиторов ИК и развития ТМА обнаружена давно. Считается, что в возникновении индуцированной ИК ТМА участвуют несколько патогенетических механизмов, а именно: вызванное циклоспорином и такролимусом повышение агрегации тромбоцитов, а также возрастание прокоагулянтного и фибринолитического потенциала на фоне повреждения эндотелия при ишемически-реперфузионном синдроме, гуморальном отторжении; продукция эндотелием микрочастиц, вызывающих активацию комплемента по альтернативному пути; вазоконстрикция артериол из-за нарушения баланса между сосудорасширяющими (простациклин и простагландин E₂) и сосудосуживающими (эндотелин и тромбоксан A₂) белками [24-27]. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что в развитии ИК-ассоциированной ТМА играют роль еще какие-то, возможно пока неизвестные, факторы. Например, подавляющее большинство пациентов после ТП получает ИК, а *de novo* ТМА возникает лишь у незначительной доли реципиентов, а отмена ИК далеко не всегда способствует разрешению микроангиопатии и восстановлению функции трансплантата [18, 28].

Развитие посттрансплантационной ТМА может быть связано и с применением mTOR-ингибиторов (сиролимуса и эверолимуса), хотя роль этой группы препаратов в патогенезе ТМА не однозначна. С одной стороны, эти иммуносупрессанты использовались в недавнем прошлом в качестве "терапии спасения" при уже развившейся ТМА с целью снижения экспозиции ИК [29, 30], с другой – использование mTOR-ингибиторов может нарушать восстановление поврежденного эндотелия за счет антипролиферативного и прокоагулянтного эффектов [31-33]. Ингибирование mTOR не только останавливает клеточный цикл и блокирует пролиферацию, но и приводит к снижению экспрессии в почечной ткани сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гибели эндотелиальных клеток-предшественников. Эти антиангиогенные эффекты, вероятно, вносят свой вклад в развитие ТМА [34, 35]. Недавно была высказана и отчасти подтверждена интересная гипотеза о взаимодействии VEGF и фактора H (CFH) – основного регулятора альтернативного пути активации комплемента. Keir L.S. et al. показали, что ингибирование VEGF лекарственными препаратами (достаточно широко применяющимися в онкологии и офтальмологии) уменьшает локальный синтез CFH и других регуляторов комплемента в сетчатке глаза и почечной ткани посредством подавления сигнального пути VEGFR2/PKC- α /CREB [36]. В эксперименте по-

доциты пациентов с aГУС и клетки пигментного эпителия сетчатки при возрастной макулярной дегенерации, несущие генетические варианты CFH, ассоциированные с вышеуказанными заболеваниями, под действием анти-VEGF препаратов демонстрировали более выраженную депозицию компонентов комплемента в сравнении с группой контроля [36]. Предполагается, что VEGF защищает от повреждения сетчатку и почки человека не только за счет сосудистого трофического действия, но и путем регуляции локального действия белков-регуляторов комплемента, прежде всего, фактора H. Результаты фундаментальных исследований повлияли и на клиническую практику: в настоящее время наличие диагноза aГУС считается противопоказанием к применению эверолимуса после ТП [37]. По-видимому, при наличии морфологически доказанной ТМА собственных почек неизвестной этиологии использования mTOR-ингибиторов после трансплантации тоже следует избегать, хотя однозначных доказательств такой тактики пока не получено.

Связь антитело-опосредованного отторжения ренального трансплантата и *de novo* ТМА понятна, поскольку эндотелиальные клетки являются хорошо известной мишенью аллоиммунного ответа организма [3]. Один из маркеров гуморального отторжения – свечение (или окрашивание при использовании иммунопероксидазного метода) компонента комплемента c4d в перитубулярных капиллярах трансплантата, обнаруживается у 16,2 % пациентов с ТМА, и, наоборот, при выраженной c4d-позитивности перитубулярных капилляров частота развития *de novo* ТМА достигает 55% [3, 18, 38]. Подчеркнем, что сочетание c4d-позитивности и признаки ТМА достоверно чаще встречается в случае выполнения биопсии в раннем послеоперационном периоде (первые 3 мес после ТП) по сравнению с поздними сроками [38]. Антитело-опосредованное отторжение само по себе связано с высоким риском потери трансплантированной почки, но выявление одновременно гуморального отторжения и ТМА делает прогноз для трансплантата еще более пессимистичным.

Вирусные инфекции также могут служить триггерами *de novo* ТМА после ТП, хотя подобные случаи встречаются и не часто. Описаны единичные клинические наблюдения посттрансплантационной ТМА, ассоциированной с активностью вируса гепатита С, ВК-вируса, парвовируса В19 [39-43]. Но наибольшую роль среди вирусных инфекций, способствующих развитию ТМА, играет, по-видимому, цитомегаловирусная (ЦМВ)-инфекция. Данное инфекционное осложнение оказывает значимое влияние на выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов за счет прямых и непрямых эффектов, именно поэтому профилактика ЦМВ-инфекции после ТП в группах высокого риска стала обязательной [44-46]. ТМА, ассоциированная с ЦМВ, развивается обычно

в первые недели и месяцы после ТП, хотя отмечены и случаи возникновения ЦМВ-зависимой ТМА в очень поздние сроки после операции – максимально через 25 лет [14, 19]. Описано небольшое число наблюдений *de novo* ТМА ренального трансплантата, ассоциированной с ЦМВ. Интересно, что рецидив ТМА у пациентов с диагностированным ранее аГУС также может провоцироваться ЦМВ-инфекцией [48]. В большинстве случаев отмечалась четкая временная связь развития ТМА и активной репликации вируса либо в виде первичной ЦМВ-болезни, либо в виде реактивации ЦМВ-инфекции, при этом разрешение ТМА наступало после противовирусной терапии (часто в сочетании с плазматерапией) при исчезновении ДНК ЦМВ из крови [14, 19, 47, 49]. В некоторых случаях может быть эффективной только противовирусная терапия, но иногда ее бывает недостаточно: описано успешное лечение посттрансплантационной рецидивирующей ТМА, связанной с ЦМВ-инфекцией, валганцикловиром в сочетании с экулизумабом у пациента с диабетической нефропатией нативных почек [50].

К редким причинам развития ТМА трансплантата можно отнести тяжелое ишемически-реперфузионное повреждение; острый посттрансплантационный дефицит металлопротеазы ADAMTS13, обычно характерный для тромботической тромбоцитопенической пурпуры; развитие *de novo* ТМА у пациентов с С3-гломерулопатией собственных почек, также связанной с активацией комплемента, но не на клеточной мембране, а в "жидкой фазе" (в циркуляции) [51-53].

ТП у пациентов с антифосфолипидным синдромом сопряжена с высоким риском ранней потери трансплантата из-за венозного или артериального тромбоза сосудистого анастомоза или ТМА [54]. Имеются описания развития *de novo* ТМА после ТП у больных с антифосфолипидными антителами, причем ТМА в этой ситуации нередко обладает резистентностью к лечению антикоагулянтами и плазмообменом (ПО) [55, 56].

Не следует забывать о том, что активация комплемента может участвовать в патогенезе и возвратной, и *de novo* ТМА после ТП, что подтверждается не только обнаружением мутаций генов, регулирующих активность системы комплемента у таких реципиентов, но и эффективностью комплемент-блокирующей терапии [7, 59, 60]. В часто цитируемой работе Le Quintrec M. et al. сообщается о выявлении мутаций генов *CFH* или *CFI* или обоих регуляторов системы комплемента у 29% пациентов с *de novo* ТМА [61].

Посттрансплантационная ТМА может поражать только трансплантат, при этом системные проявления поражения микроциркуляторного русла не наблюдаются, включая большинство признаков микроангиопатической гемолитической анемии. Как мы уже указывали выше, в данной ситуации только

биопсия ренального трансплантата позволяет поставить правильный диагноз. Некоторые авторы настоятельно рекомендуют обращать особое внимание даже на умеренное повышение АДГ в посттрансплантационном периоде и быстро принимать решение о биопсии пересаженной почки, если рост АДГ сочетается с дисфункцией трансплантата [62].

Прогноз *de novo* ТМА для реципиента и аллотрансплантата можно считать в целом неблагоприятным: около половины больных утрачивают трансплантат в первые два года после установления диагноза ТМА [16, 18]. Важным является вопрос, различаются ли исходы системной и локализованной в трансплантате ТМА. Schwimmer J. et al. выяснили, что краткосрочные исходы, безусловно, лучше в группе локализованной ТМА: пациенты с системной ТМА чаще требовали диализной терапии (54% по сравнению с 0%; $p=0,01$) и чаще теряли трансплантат (38% против 0%; $P<0,05$) [16]. При локализованной ТМА нередко наблюдался ответ на редукцию дозы ИК или на их конверсию, и пациенты обычно не требовали рутинного проведения ПО. К сожалению, отдаленные результаты одинаково плохие при обеих формах посттрансплантационной ТМА – и системной, и локальной [2, 4, 16].

Возвратная ТМА у реципиентов ренального трансплантата

Риск рецидива ТМА в ренальном трансплантате зависит от этиологии ТМА собственных почек, приведшей к развитию терминальной ХПН. Причинами возвратной ТМА могут быть следующие заболевания [2, 55]:

- аГУС;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- системная склеродермия;
- системная красная волчанка;
- антифосфолипидный синдром, первичный или вторичный.

Наиболее частой причиной возвратной ТМА (хотя и не самой частой – ТМА трансплантата в целом) является аГУС – редкое заболевание, связанное с неконтролируемой активацией системы комплемента по альтернативному пути на клеточной поверхности. Риск рецидива аГУС после ТП зависит от индивидуальных особенностей каждого пациента, включая характер генетических вариантов регуляторов комплемента или уровень антител к фактору H (при антительном аГУС), наличие рецидивов ТМА в анамнезе, спорадический или семейный характер заболевания [63-65]. Циркулирующие факторы регуляции активности комплемента факторы H и I синтезируются преимущественно в печени, и у пациентов с мутациями соответствующих генов *CFH* и *CFI*, после ТП продолжается выработка аномальных белков-регуляторов. По этой причине частота рецидивов аГУС после ТП у таких

Таблица 1 | Table 1

**Риск рецидива атипичного гемолитико-уремического синдрома после трансплантации почки
в зависимости от генетической аномалии**

**Risk of recurrence of the atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation
according to the genetic abnormality**

Ген, подвергшийся мутации	Локализация фактора	Функциональное воздействие на кодируемый белок	Частота мутации при аГУС, %	Частота возврата после ТП, %
<i>CFH</i>	Плазма	Потеря функции	20-30	75-90
<i>CFI</i>	Плазма	Потеря функции	2-12	45-80
<i>CFB</i>	Плазма	Усиление функции	1-2	100
<i>C3</i>	Плазма	Усиление функции	5-10	40-70
<i>MCP</i>	Мембрана	Потеря функции	10-15	15-20
<i>THBD</i>	Мембрана	Потеря функции	5	Описан 1 случай
Гомозиготная делеция <i>CFHR1</i> (3%-8%)	Циркуляция	Не определено	14-23 (> 90% у пациентов с антителами к фактору H)	Нет данных

Адаптировано по Salvadori et al. [77].

больных достигает 70-90% [63, 66, 67]. Напротив, протеин MCP, который является трансмембранным комплементарным регуляторным белком, синтезируется локально в клетках эндотелия почек. После трансплантации донорского органа эндотелиальные клетки ренального трансплантата способны продуцировать нормальный MCP, и, следовательно, вероятность рецидива ТМА у пациентов с аГУС и мутациями гена MCP зависит от того, есть ли какие-то дополнительные регуляторные дефекты активности комплемента [63, 67, 68]. Например, в исследовании Bresin et al. 22,6% пациентов с генетическими вариантами *MCP* имели мутации и в других генах комплемента, в то время как у больных с мутациями *CFH*, *CFB* или *C3* обнаружили дополнительные мутации только в 8-10% случаев [68].

В отличие от пациентов со STEC-ГУС (ранее именовавшимся типичным ГУС), у больных с аГУС исторические результаты ТП были неудовлетворительными: ТМА рецидивировала в аллотрансплантате в 60% случаев; при отсутствии специального лечения возврат аГУС приводил к потере трансплантата у 90% реципиентов, причем у 80% это происходило в течение первых 12 мес. после ТП [69]. По данным французского регистра, 5-летняя выживаемость почечных трансплантатов у взрослых пациентов с аГУС составила всего 51%, т.е. была слишком низкой для современной клинической трансплантологии [29]. При этом проведение плазмотерапии не увеличивало выживаемость трансплантатов. Попытки предотвратить рецидивы ТМА и улучшить результаты лечения пациентов с аГУС, вызванным мутациями генов *CFH*, *CFI*, *CFB* (кодируемые данными генами белки-регуляторы синтезируются печенью), и терминальной ХПН включали и комбинированную трансплантацию почки и печени. Однако первые подобного рода операции, выполненные без специальной подготовки (плазмотерапии и/или применения комплемент-блокирующих препаратов), сопровождались высокой ле-

тальностью. Основной причиной гибели пациентов было необратимое комплемент-опосредованное поражение трансплантированной печени, которая не успевала синтезировать достаточное количество нормальных регуляторов в организме, изначально незащищенном от неконтролируемой активации комплемента, и подвергнувшись действию мощных триггеров в виде самих перитрансплантационных факторов [70-72]. В последующем при комбинированной трансплантации печени и почки при аГУС начали использовать антиагреганты, антикоагулянты, ПО и/или экулизумаб, что привело к существенному улучшению результатов [73-75]. Но все же такие операции отошли на второй план после введения в клиническую практику профилактического использования экулизумаба после ТП у пациентов с аГУС, хотя и рассматриваются как вариант лечения у пациентов с субоптимальным ответом на комплемент-блокирующую терапию [76].

Риск развития возвратной ТМА при аГУС зависит, как мы уже отмечали, от характера генетической предрасположенности (Табл. 1).

Как видно из таблицы, наиболее неблагоприятны в плане рецидива аГУС после ТП мутации *CFH*, *CFI*, *CFB*, *C3*.

До недавнего времени считалось, что пациенты с аГУС имеют мутации генов, связанных исключительно с активацией комплемента по альтернативному пути. Однако было показано, что у больных с клинической картиной аГУС иногда обнаруживается мутация гена диацилглицеролкиназы ϵ (DGK ϵ), ответственная также за развитие нефропатии с нефротическим синдромом в раннем детском возрасте, при этом больные с данной мутацией не имеют признаков чрезмерной активации системы комплемента. Предполагается, что белок DGK ϵ играет ключевую роль в регуляции активности эндотелиальных клеток и предотвращении тромбоза сосудов почек, и поэтому мутация гена, кодирующего DGK ϵ , была внесена в список причин развития аГУС [78-80].

Значение данной мутации для развития рецидива аГУС после ТП пока недостаточно изучено, хотя Azukaitis K. et al. описали у пяти пациентов успешную ТП без возврата аГУС в посттрансплантационном периоде [79].

Триггеры рецидива аГУС в посттрансплантационном периоде во многом совпадают с причинами *de novo* ТМА после ТП – к ним можно отнести иммуносупрессивные препараты, анти-НЛА антитела, вирусные инфекции, тяжелое ишемически-реперфузионное повреждение ренального трансплантата [18, 81]. Каждый из этих факторов может действовать самостоятельно или в комплексе с другими, и, по-видимому, сочетанное воздействие активирующих комплемент состояний повышает риск возвратного аГУС. Описаны рецидивы аГУС в ренальном трансплантате, триггерами которых были беременность и роды, при этом профилактическое использование комплемент-блокирующей терапии в период гестации позволяло предотвратить возвратную ТМА [82, 83].

Поскольку риск возврата аГУС после ТП в значительной степени зависит от характера мутаций, генетическое тестирование на аГУС в период подготовки к операции абсолютным большинством специалистов признано обязательным. Диагностический алгоритм должен включать как минимум исследование генов *CFH*, *CFL*, *C3*, *CFB*, *THBD*, *CFHR1*, *CFHR5* и *DGKE*, гаплотипов *CFH-H3* и *MCP ggaac*, а также повторное определение титров антител к фактору Н при антительном аГУС [67, 84-87]. Возможными перспективными направлениями в этой области могут быть исследования вариаций числа копий (CNV — Copy number variation), гибридных генов и сложных геномных перестроек в области *CFH/CFHRs* [88-90].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), основным патогенетическим механизмом которой является дефицит металлопротеазы ADAMTS 13, – вторая важная причина возвратной ТМА ренального трансплантата. О риске рецидива ТМА после ТП при этом заболевании известно очень мало, но возвратная ТМА возможна, поскольку основная причина развития ТТП сохраняется и после трансплантации, особенно при врожденной ТТП [91, 92]. Волчаночный нефрит с антифосфолипидными антителами или без них ассоциирован с развитием ТМА у 5-10% больных с функционирующими нативными почками, при этом описана и возвратная ТМА ренального трансплантата в этой группе пациентов [55, 56, 93].

Лечение *de novo* ТМА после трансплантации почки

Из-за большого разнообразия причин *de novo* ТМА после ТП в каждом конкретном случае терапия должна подбираться индивидуально, в зависи-

мости от клинической ситуации. Безусловно, следует пытаться устранить этиологический фактор ТМА. В мировой литературе рассматривается также еще несколько возможных направлений лечения:

- коррекция поддерживающей иммуносупрессии,
- ПО в сочетании с введением внутривенного иммуноглобулина,
- назначение белатацепта – иммуносупрессанта, блокирующего костимулирующий сигнал активации Т-лимфоцитов (препарат не зарегистрирован в нашей стране),
- использование антикоагулянтов,
- применение комплемент-блокирующей терапии.

Снижение экспозиции ИК представляется логичным подходом, если препарат данной группы служит причиной посттрансплантационной ТМА, и действительно, имеются описания хорошего клинического ответа при переходе с одного ИК на другой или замене его на mTOR-ингибитор [17, 30, 94-96]. С другой стороны, такой подход эффективен не всегда: как мы уже отмечали выше, Satoskar A.A. et al. не обнаружили разницы в исходах ТМА ренального трансплантата у пациентов, которым продолжалась терапия ИК в прежних дозах или было выполнено снижение дозы (вплоть до отмены) этих иммуносупрессантов [18]. Следует отметить, что положительный эффект белатацепта при ТМА ренального трансплантата, описанный в единичных случаях и небольших сериях наблюдений, связан в основном с отменой главного "виновника" *de novo* ТМА – препарата из группы ИК [97-99].

Первые попытки применения ПО и внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при *de novo* ТМА трансплантата были экстраполяцией на новую клиническую ситуацию положительных результатов использования данного вида терапии у пациентов с ТТП и аГУС (до того, как ПО в лечении аГУС в значительной мере начал вытесняться экулизумабом) [100, 101]. Постепенно начал накапливаться практический опыт: в 2003 г. группа авторов из Детройта сообщила о результатах лечения ТМА ренального трансплантата с использованием временной отмены ИК в сочетании с ПО, и в данной серии наблюдений восстановление функции трансплантата наблюдалось в 80% случаев, а 20% трансплантатов все же были потеряны [19]. С учетом возможной активации комплемента при системной ТМА после ТП можно предположить, что эффективность ПО обусловлена удалением не только протромботических субстанций, но и мутантных факторов, регулирующих активность комплемента, а также введением с донорской плазмой нормально функционирующих белков-регуляторов [61]. Дополнительную пользу от ПО/ВВИГ можно получить при ТМА, ассоциированной с гуморальным отторжением, поскольку при этих видах лечения удаляются и связываются в циркуляции анти-НЛА антитела [102].

Если *de novo* (или возвратная) ТМА развивается у пациентов с антифосфолипидными антителами или на фоне других состояний, сопровождающихся гиперкоагуляцией, то необходимо использование прямых антикоагулянтов, преимущественно нефракционированного или низкомолекулярного гепарина [103].

Поскольку большая часть пациентов с посттрансплантационной ТМА демонстрирует признаки гиперактивации системы комплемента, с целью купирования данного осложнения патогенетически может быть оправдано применение комплемент-блокирующей терапии, по крайней мере, у тех пациентов, которые не отвечают на устранение причины *de novo* ТМА (антикризовое лечение, снижение экспозиции ИК, противовирусная терапия и т.д.) и ПО/ВВИГ [2, 63]. Эффективность экулизумаба (препарата моноклональных антител против C5-компонента комплемента) была продемонстрирована в описаниях отдельных клинических наблюдений и серий случаев резистентной к обычному лечению *de novo* ТМА, в том числе – после комбинированной трансплантации почки и поджелудочной железы, а также при ТМА, связанной с антитело-опосредованным отторжением ренального трансплантата [59, 60, 104-110]. С учетом высокой стоимости экулизумаба данный препарат не может быть использован у всех пациентов с *de novo* ТМА после ТП, однако определенная часть этих больных в нем, безусловно, нуждается. Как указывают в своей программной статье Abbas F. et al., назначение экулизумаба предпочтительно показано при ТМА на фоне гуморального отторжения, а также плазморезистентным и плазмозависимым реципиентам [1]. Безусловно, необходим поиск новых надежных биомаркеров неконтролируемой активации комплемента у пациентов с *de novo* ТМА после трансплантации, которые позволили бы четко выделить группу пациентов, нуждающихся в комплемент-блокирующей терапии.

Профилактика и лечение рецидива аГУС после трансплантации почки

Следует сразу уточнить, что все рекомендации по профилактике рецидива аГУС после ТП и его лечению основываются в большей степени на описаниях клинических случаев и мнении экспертов, а не на данных рандомизированных контролируемых исследований, что вообще характерно для орфанных заболеваний.

Поскольку активация комплемента запускается любым повреждением эндотелия (связанным с тяжелым ишемически-реперфузионным повреждением, высокими дозами ИК, вирусными инфекциями и т.д.), при ТП у пациентов с аГУС необходимо применять "режим защиты эндотелия". Меры по предупреждению эндотелиального повреждения начинаются еще на этапе нахождения пациента в листе

ожидания ТП и подбора пары "донор-реципиент" и продолжают во время и после трансплантации. Рекомендуется придерживаться следующих принципов [111]:

- проводить необходимую вакцинацию до включения в "лист ожидания",
- не выполнять АВО-несовместимые трансплантации и избегать трансплантации при наличии донор-специфических анти-HLA антител,
- использовать индукцию иммуносупрессии для снижения риска отторжения,
- избегать токсических уровней ИК; избегать использования ингибиторов mTOR,
- применять статины для дополнительной защиты эндотелия,
- избегать высокого уровня АД,
- проводить профилактику ЦМВ-инфекции в группах риска.

Однако даже при соблюдении всех этих принципов невозможно полностью предотвратить посттрансплантационные осложнения, большинство из которых являются комплемент-активирующими состояниями. Именно поэтому, как уже отмечалось выше, эффективная профилактика рецидива ТМА у пациентов с аГУС, перенесших ТП, стала возможна при появлении препарата, блокирующего активацию системы комплемента и предотвращающего образование мембраноатакующего комплекса C5b-9. Применение экулизумаба с целью предотвращения и лечения возвратного аГУС существенно улучшило исходы ТП. Совсем недавно появился систематический обзор и мета-анализ исходов ТП у пациентов с аГУС, получавших экулизумаб для профилактики или лечения возвратной комплемент-опосредованной ТМА [112]. В анализ были включены 18 статей (13 когортных исследований и 5 серий случаев), содержащих информацию о 380 взрослых реципиентах ренального трансплантата, страдающих аГУС, со средними сроками наблюдения после операции от 4 до 72 мес. В этой работе частота рецидивов ТМА и доля потерянных из-за ТМА трансплантатов у пациентов, получавших экулизумаб профилактически, были достаточно невелики и составили соответственно 6,3% и 5,5%. Это чрезвычайно актуально, потому что традиционно применявшаяся длительная профилактическая плазмотерапия не только сопровождалась нежелательными явлениями, но и не обладала достаточной эффективностью, допуская в ряде случаев развитие явного или субклинического рецидива аГУС [20, 113]. При антительном аГУС в качестве профилактики рецидива может быть полезным применение ритуксимаба – отдельно или в сочетании с ПО [114, 115].

Стратегия профилактики возвратной ТМА основана на оценке индивидуального риска рецидива аГУС в посттрансплантационном периоде с учетом генетических и клинических особенностей каждого пациента. Группа российских экспертов предложила

Таблица 2 | Table 2

**Группы риска рецидива атипичного гемолитико-уремического синдрома
и тактика терапии экулизумабом после трансплантации почки**

**Risk groups for the recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome
and tactics of eculizumab therapy after kidney transplantation**

Риск развития рецидива	Фактор риска	Длительность терапии экулизумабом
Высокий	Мутации <i>CFH</i> , <i>CFB</i> , <i>C3</i> , <i>CFH/CFHR1-5</i> , рецидивы аГУС в анамнезе, семейная форма аГУС	Введение экулизумаба в течение всего срока функционирования трансплантата
Средний	Изолированные мутации <i>CFI</i> , мутации с неизученными эффектами, неидентифицированные мутации, персистирующие низкие титры анти <i>FN</i> -антител	Через 12 мес. после ТП может быть предпринята контролируемая попытка отмены в отсутствие даже субклинических рецидивов
Низкий	Изолированные мутации <i>MCP</i> , нулевые титры анти <i>FN</i> -антител в течение длительного времени	После ТП этим пациентам можно не проводить специальной профилактики экулизумабом

Адаптировано по Каабак М.М. с соавт. [116].

следующую градацию групп риска (в целом совпадающую с рекомендациями KDIGO) и тактику профилактического применения экулизумаба (Табл. 2) [65, 116]:

Как видно из таблицы, ТП без сопутствующей профилактики безопасна в отношении риска рецидива только при изолированной мутации *MCP* или нулевых титрах антител к фактору Н (если ранее был доказан антительный характер аГУС). Следует обратить внимание, что пациенты, у которых не выявлены мутации регуляторов комплемента или обнаружены мутации с неизученным влиянием на функцию белка, должны быть отнесены к группе среднего риска, требующей проведения хотя бы временной профилактики рецидива [65, 116].

Продолжительность комплемент-блокирующей терапии после ТП и возможность ее прекращения – это наиболее сложный вопрос. Если говорить о пациентах аГУС в целом, то результаты крупного многоцентрового наблюдательного исследования, в которое вошли 93 получавших экулизумаб пациента, показали, что при длительном наблюдении 55% больных продолжали получать препарат, а у 45% его отменили. Однако у половины прекративших комплемент-блокирующую терапию лечение пришлось инициировать вновь из-за развития повторных эпизодов ТМА [10]. Частота манифестации ТМА на фоне прекращения введения экулизумаба была выше у пациентов с диагнозом аГУС, установленным ранее достижения 18-летнего возраста, с выявленными генетическими/аутоиммунными аномалиями системы комплемента, повторными эпизодами ТМА до начала специфического лечения [10]. Предсказать развитие событий после ТП и, соответственно, оценить возможность прекращения лечения сложнее из-за дополнительных триггеров, появляющихся в посттрансплантационном периоде. В уже упомянутом заключительном документе согласительной конференции экспертов KDIGO дана достаточно общая формулировка: "Пациенты с аГУС после ТП, особенно потерявшие первый трансплантат, не являются хорошими кандидатами на отмену экулизумаба" [65]. Таким образом,

окончательное решение – отменять таргетное лечение или продолжать – остается в настоящее время за клиницистом, который во время проведения комплемент-блокирующей терапии и особенно после ее отмены должен проводить тщательный мониторинг клинико-лабораторных показателей пациента с целью не пропустить возможное начало рецидива ТМА и избежать развития тяжелых осложнений. При развитии минимальной дисфункции трансплантата показана немедленная биопсия, даже в отсутствие явных признаков микроангиопатического гемолиза, поскольку, как уже было сказано, не исключается развитие ТМА, локализованной только в трансплантате [62].

Во время лечения экулизумабом в некоторых обстоятельствах (например, при инфекционных осложнениях, хирургических операциях) применяемая доза может оказаться недостаточной для эффективной блокады комплемента. В этих случаях, а также при попытках увеличить интервалы между введениями или снизить дозу препарата, рекомендовано дополнительное обследование: оценка СН50 (общей гемолитической активности комплемента) – целевой уровень менее 10%, АН50 (гемолитической активности альтернативного пути) – целевой уровень менее 10%, исследование концентрации экулизумаба в крови – целевое значение более 100 мкг/мл [65]. Но в определенных клинических ситуациях, например, при лечении пациентов с гуморальным отторжением или рецидивом аГУС описаны уровни экулизумаба в крови выше 500 мкг/мл, а более низкие значения (<500 мкг/мл) считались основной причиной недостаточной эффективности терапии [117–119]. Таким образом, в вопросах фармакокинетического мониторинга при лечении экулизумабом (его необходимости, целевых концентраций препарата) полной ясности пока нет, как и в понимании того, нужна ли всем пациентам с аГУС полная блокада комплемента для предотвращения рецидива [120, 121].

При возникновении рецидива аГУС после ТП и развитии *de novo* аГУС (ТМА с мутациями генов комплемента, впервые выявленными после трансплантации) показана достаточно высокая эффек-

тивность экулизумаба, особенно при раннем начале терапии [60, 108, 113]. Ренальный трансплантат, по-видимому, еще менее устойчив к комплемент-опосредованному повреждению, чем собственные почки, поэтому откладывание начала таргетной терапии даже на незначительный срок может привести к неполному восстановлению или потере функции трансплантированного органа [113, 122, 123]. Профилактическое применение экулизумаба в группах риска рецидива аГУС более эффективно, чем лечение развившегося рецидива: если частота потерь трансплантата из-за ТМА в группе профилактического применения экулизумаба составила 5,5%, то у реципиентов, получавших препарат по поводу возвратного аГУС, этот показатель достиг 22,5% [112].

Проблему лечения *de novo* и возвратной ТМА после ТП нельзя пока считать решенной. Исследования в этой области идут по нескольким основным направлениям: синтез высокоочищенных продуктов "виновных" генов, разработка новых ингибиторов C5 и создание ингибиторов C3-конвертазы, но пока очень небольшое число препаратов достигло третьей фазы клинических исследований [124-126].

Заключение

ТМА трансплантированной почки – клинико-морфологический феномен, имеющий многообразные причины, и развивающийся *de novo* или как возвратная патология. В обеих ситуациях ТМА оказывает выраженное негативное влияние на выживаемость реципиентов и ренальных трансплантатов, особенно при несвоевременной диагностике. Наиболее частыми причинами ТМА, впервые развивающейся после ТП, являются токсичность ИК и анти-тело-опосредованное отторжение трансплантата, а возвратной ТМА – рецидив аГУС. Мутации генов, ответственных за синтез белков-регуляторов комплемента, играют важную роль не только при рецидиве аГУС после ТП, но и в части случаев *de novo* ТМА.

Для лечения *de novo* ТМА применяется устранение причины ее развития (снижение экспозиции ИК, лечение вирусной инфекции, отторжения и т.д.), проведение ПО с введением ВВИГ, а также введение антикоагулянтов у пациентов с антифосфолипидными антителами или другими гиперкоагуляционными состояниями. Гепаринотерапия применяется и при возвратной ТМА на фоне антифосфолипидного синдрома. В отдельных случаях *de novo* ТМА, сопровождающихся чрезмерной активацией системы комплемента и не отвечающих на стандартную терапию, целесообразно применение комплемент-блокирующего препарата. При возвратном и *de novo* аГУС после ТП в настоящее время препаратом первой линии является экулизумаб, который должен быть назначен как можно быстрее после установления диагноза, поскольку от этого зависит эффек-

тивность лечения. У пациентов с установленным диагнозом аГУС и высоким риском рецидива после ТП акцент делается на профилактику возврата заболевания путем применения "режима защиты эндотелия" и блокаторов комплемента. В целом проблема своевременной диагностики и лечения ТМА после ТП требует дальнейшего изучения с разработкой надежных предикторов ее развития в трансплантате и новых подходов к профилактике и лечению.

Прокопенко Е.И. участвовала в качестве лектора в образовательных программах компаний "Алексин Фарма" и "Генериум"

Prokopenko E.I. participated as a lecturer in the educational programs of the companies " Alexion Pharma" and "Generium"

Список литературы

1. Abbas F, Kossi M.E., Kim J.J. et al. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: Current insights in de novo and recurrent disease. World J. Transplant. 2018; 8(5): 122-141. DOI: 10.5500/wjt.v8.i5.122
2. Garg N., Rennke H.G., Pavlakis M., Zandi-Nejad K. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. Transplant. Rev. (Orlando) 2018; 32: 58-68. DOI: 10.1016/j.trre.2017.10.001
3. Reynolds J.C., Agodoa L.Y., Yuan C.M., Abbott K.C. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. Am. J. Kidney Dis. 2003; 42: 1058-1068. DOI: 10.1016/j.ajkd.2003.07.008
4. Caires R.A., Marques I.D.B., Repizo L.P. et al. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: clinical features, treatment, and long-term patient and graft survival. Transplant. Proc. 2012; 44: 2388-2390. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.07.039
5. Nadasdy T. Thrombotic microangiopathy in renal allografts: the diagnostic challenge. Curr. Opin. Organ Transplant. 2014; 19: 283-292. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000074
6. Broecker V., Bardsley V., Torpey N. et al. Clinical-pathological correlations in post-transplant thrombotic microangiopathy. Histopathology. 2019 Mar 9. DOI: 10.1111/his.13855
7. Devresse A., de Meyer M., Aydin S. et al. De novo atypical haemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. Case Rep. Nephrol. 2018; 2018:1727986. DOI: 10.1155/2018/1727986
8. Asif A., Nayer A., Haas C.S. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. J. Nephrol. 2017; 30: 347-362. DOI: 10.1007/s40620-016-0357-7
9. Krid S., Roumenina L.T., Beury D. et al. Renal transplantation under prophylactic eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome with CFH/CFHR1 hybrid protein. Am. J. Transplant. 2012; 12(7): 1938-1944. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04051.x
10. Menne J., Delmas Y., Fakhouri F. et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. BMC Nephrol. 2019;

20(1):125. DOI: 10.1186/s12882-019-1314-1

11. Riddell A., Goodship T., Bingham C. Prevention of recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome post renal transplant with the use of higher-dose eculizumab. *Clin. Nephrol.* 2016; 86(10): 200-202. DOI: 10.5414/CN108808

12. Hasegawa D., Saito A., Nino N. *et al.* Successful treatment of transplantation-associated atypical hemolytic uremic syndrome with eculizumab. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2018; 40(1): e41-e44. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000862

13. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G. *et al.* An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015; 35(5): 421-47. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005

14. De Keyser K., Van Laecke S., Peeters P., Vanholder R. De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss. *Am. J. Nephrol.* 2010; 32(5): 491-496. DOI: 10.1159/000321328

15. Langer R.M., Van Buren C.T., Katz S.M., Kahan B.D. De novo hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation in patients treated with cyclosporine-sirolimus combination. *Transplantation.* 2002; 73: 756-760. DOI: 10.1097/00007890-200203150-000

16. Schwimmer J., Nadasdy T.A., Spitalnik P.F. *et al.* De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: a comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 471-479. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50058

17. Zarifian A., Meleg-Smith S., O'donovan R. *et al.* Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int.* 1999; 55: 2457-2466. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00492.x

18. Satoskar A.A., Pelletier R., Adams P. *et al.* De novo thrombotic microangiopathy in renal allograft biopsies-role of antibody-mediated rejection. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1804-1811. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03178.x

19. Karthikeyan V., Parasuraman R., Shah V. Outcome of plasma exchange therapy in thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 1289-1294. DOI: 10.1046/j.1600-6143.2003.00222.x

20. Zuber J., Le Quintrec M., Morris H. *et al.* Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant. Rev. (Orlando).* 2013; 27(4):117-125. DOI: 10.1016/j.trre.2013.07.003

21. Blosser C.D., Bloom R.D. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017; 26(6): 501-508. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000358

22. Tsuchimoto A., Matsukuma Y., Ueki K. *et al.* Thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibody in a kidney transplant recipient with polycythemia. *CEN Case Reports.* 2019; 8:1-7. DOI: 10.1007/s13730-018-0354-x

23. Vilayur E., de Malmanche J., Trevillian P., Ferreira D. Metastatic lung adenocarcinoma-associated thrombotic microangiopathy in a renal transplant recipient. *BMJ Case Rep.* 2018; 11(1): pii: e226707. DOI: 10.1136/bcr-2018-226707

24. Sabin G., Akay O.M., Bal C. *et al.* The effect of calcineurin inhibitors on endothelial and platelet function in renal transplant patients. *Clin. Nephrol.* 2011; 76: 218-225. PMID: 2188859

25. Tomasiak M., Rusak T., Gacko M., Stelmach H. Cyclosporine enhances platelet procoagulant activity. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 1750-1756. DOI: 10.1093/ndt/gfl836

26. Renner B., Klawitter J., Goldberg R. *et al.* Cyclosporine induces endothelial cell release of complement-activating microparticles. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 1849-1862. DOI: 10.1681/ASN.2012111064

27. Hořková L., Málek I., Kopkan L., Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol. Res.* 2017; 66(2):167-180. PMID: 27982677

28. Mulgaonkar S., Kaufman D.B. Conversion from calcineurin inhibitor-based immunosuppression to mammalian target of rapamycin inhibitors or belatacept in renal transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2014; 28: 1209-1224. DOI: 10.1111/ctr.12453

29. Le Quintrec M., Zuber J., Moulin B. *et al.* Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 663-675. DOI: 10.1111/ajt.12077

30. Cortina G., Trojer R., Waldegger S. *et al.* De novo tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy in the early stage after renal transplantation successfully treated with conversion to everolimus. *Pediatr. Nephrol.* 2015; 30: 693-697. DOI: 10.1007/s00467-014-3036-8

31. Keller K., Daniel C., Schöcklmann H. *et al.* Everolimus inhibits glomerular endothelial cell proliferation and VEGF, but not long-term recovery in experimental thrombotic microangiopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 2724-2735. DOI: 10.1093/ndt/gfl340

32. Nava F., Cappelli G., Mori G. *et al.* Everolimus, cyclosporine, and thrombotic microangiopathy: clinical role and preventive tools in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2014; 46: 2263-2268. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.07.062

33. Baas M.C., Gerdes V.E., Ten Berge I.J. *et al.* Treatment with everolimus is associated with a procoagulant state. *Thromb. Res.* 2013; 132: 307-311. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.07.004

34. Sartelet H., Toupance O., Lorenzato M. *et al.* Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *Am. J. Transplant.* 2005; 5(10): 2441-2447. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01047.x

35. Miriuka S.G., Rao V., Peterson M. *et al.* mTOR inhibition induces endothelial progenitor cell death. *Am. J. Transplant.* 2006; 6(9):2069-2079. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01433.x

36. Keir L.S., Firth R., Aponik L. *et al.* VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(1):199-214. DOI: 10.1172/JCI86418

37. Pascual J., Diekmann F., Fernández-Rivera C. *et al.* Recommendations for the use of everolimus in de novo kidney transplantation: False beliefs, myths and realities. *Nefrologia.* 2017; 37(3): 253-266. DOI: 10.1016/j.nefro.2016.11.007

38. Meehan S.M., Kremer J., Ali F.N. *et al.* Thrombotic microangiopathy and peritubular capillary C4d expression in renal allograft biopsies. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 395-403. DOI: 10.2215/CJN.05870710

39. Baid-Agrawal S., Farris A.B. 3rd, Pascual M. *et al.* Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy.

Kidney Int. 2011; 80: 879-885. DOI: 10.1038/ki.2011.194

40. Waldman M., Kopp J.B. Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients. Nat. Clin. Pract. Nephrol. 2007; 3: 540-550. DOI: 10.1038/ncpneph0609

41. Petrogiannis-Haliotis T., Sakoulas G., Kirby J. et al. BK-related polyomavirus vasculopathy in a renal-transplant recipient. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1250-1255. DOI: 10.1056/NEJ-Moa010319

42. Ardalan M.R., Shoja M.M., Tubbs R.S., Jayne D. Parvovirus B19 microepidemic in renal transplant recipients with thrombotic microangiopathy and allograft vasculitis. Exp. Clin. Transplant. 2008; 6:137-143. PMID: 18816241

43. Esmaili H., Mostafidi E., Ardalan M. et al. BK virus nephropathy is not always alone. J. Renal. Inj. Prev. 2015; 5(1):12-16. DOI: 10.15171/jrip.2016.03

44. Večerić-Haler Ž., Bizjak B., Romozi K., Arnol M. Expanded valganciclovir prophylaxis in kidney transplant recipients is associated with lower incidence of cytomegalovirus infection. Clin. Nephrol. 2017 Suppl. 1; 88(13):126-130. DOI: 10.5414/CNP88FX27

45. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. et al.; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018; 102(6): 900-931. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.

46. Прокопенко Е.И., Шчербакова Е.О., Ватазин А.В. и др. Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиrom у пациентов с трансплантированной почкой. Клиническая нефрология. 2013; 5: 37-41.

Prokopenko E.I., Shcherbakova E.O., Vatazin A.V. i dr. Rezultaty profilaktiki citomegalovirusnoj infekcii valgancikloviro-m u pacientov s transplantirovannoj pochkoj. Klinicheskaja nefrologija. 2013; 5: 37-41.

47. Waiser J., Budde K., Rudolph B. et al. De novo hemolytic uremic syndrome postrenal transplant after cytomegalovirus infection. Am. J. Kidney Dis. 1999; 34: 556-560. DOI: 10.1053/AJKD03400556

48. Olie K.H., Goodship T.H. Verlaak R. et al. Posttransplantation cytomegalovirus induced recurrence of atypical hemolytic syndrome associated with a factor H mutation: successful treatment with intensive plasma exchanges and ganciclovir. Am. J. Kidney Dis. 2005; 45:e12-e15. PMID: 15696434

49. Jeejeebhoy F.M., Zaltzman J.S. Thrombotic microangiopathy in association with cytomegalovirus infection in a renal transplant patient: a new treatment strategy. Transplantation. 1998; 65(12):1645-1648. DOI: 10.1097/00007890-199806270-00018

50. Java A., Edwards A., Rossi A. et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: case report and review of the literature. Transpl. Int. 2015; 28(9):1121-1125. DOI: 10.1111/tri.12582

51. de Vries D.K., van der Pol P., van Anken G.E. et al. Acute but transient release of terminal complement complex after reperfusion in clinical kidney transplantation. Transplantation. 2013; 95: 816-820. DOI: 10.1097/TP.0b013e31827e31c9

52. Ulinski T., Charpentier A., Colombat M. et al. From humoral rejection to generalized thrombotic microangiopathy--role of acquired ADAMTS13 deficiency in a renal allograft recipient. Am. J. Transplant. 2006; 6: 3030-3036. DOI: 10.1111/j.1600-61

43.2006.01574.x

53. Lory N., Rioux-Leclercq N., Lombard M.L. et al. Three kidneys, two diseases, one antibody? Nephrol. Dial. Transplant. 2011; 26: 3811-3813. DOI: 10.1093/ndt/gfr436

54. González-Moreno J., Callejas-Rubio J.L., Ríos-Fernández R., Ortego-Centeno N. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies and solid organ transplantation. Lupus. 2015; 24(13):1356-1363. DOI: 10.1177/0961203315595129

55. Barbour T.D., Crosthwaite A., Chow K., Finlay M.J. Antiphospholipid syndrome in renal transplantation. Nephrology (Carlton). 2014; 19(4):177-185. DOI: 10.1111/nep.12217

56. Geethakumari P.R., Mille P., Gulati R., Nagalla S. Complement inhibition with eculizumab for thrombotic microangiopathy rescues a living-donor kidney transplant in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. Transfus. Apher. Sci. 2017; 56(3): 400-403. DOI: 10.1016/j.transci.2017.02.007

57. Chew C.G., Bannister K.M., Mathew T.H. et al. Thrombotic microangiopathy related to anticardiolipin antibody in a renal allograft. Nephrol. Dial. Transplant. 1999; 14: 436-438.

58. Ruffatti A., Marson P., Valente M. et al. Plasma exchange in a patient with primary antiphospholipid syndrome undergoing kidney transplantation. Transpl. Int. 2007; 20: 475-477.

59. Chandran S., Baxter-Lowe L., Olson J.L. et al. Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation--a case report. Transplant. Proc. 2011; 43(5): 2097-2101. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.02.064

60. Shochet L., Kanellis J., Simpson I. et al. De novo thrombotic microangiopathy following simultaneous pancreas and kidney transplantation managed with eculizumab. Nephrology (Carlton). 2017; 22 Suppl 1: 23-27. DOI: 10.1111/nep.12936

61. Le Quintrec M., Lionet A., Kamar N. et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. Am. J. Transplant. 2008; 8: 1694-1701. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02297.x

62. Rolla D., Fontana I., Ravetti J.L. et al. De novo post-transplant thrombotic microangiopathy localized only to the graft in autosomal dominant polycystic kidney disease with thrombophilia. J. Renal. Inj. Prev. 2015; 4(4):135-138. DOI: 10.12861/jrip.2015.28

63. Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. Am. J. Transplant. 2010; 10: 1517-1523. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03156.x

64. Salameh H., Abu Omar M., Alhariri A. et al. Adult post-kidney transplant familial atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report and literature review. Am. J. Ther. 2016; 23(4): e1110-1115. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000133

65. Goodship T.H., Cook H.T., Fakhouri F. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017; 91(3): 539-551. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.005

66. Goicoechea de Jorge E., Tortajada A., García S.P. et al. Factor H competitor generated by gene conversion events associates with atypical hemolytic uremic syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 2018; 29(1): 240-249. DOI: 10.1681/ASN.2017050518

67. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic

syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1676-1687. DOI: 10.1056/NEJMra0902814

68. *Bresin E., Rurali E., Caprioli J. et al.* Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24(3): 475-486. DOI: 10.1681/ASN.2012090884

69. *Bresin E., Daina E., Noris M. et al.* Outcome of renal transplantation in patients with non-Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: prognostic significance of genetic background. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 1(1): 88-99. DOI: 10.2215/CJN.00050505

70. *Saland J.M., Ruggenti P., Remuzzi G.; Consensus Study Group.* Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20(5): 940-949. DOI: 10.1681/ASN.2008080906

71. *Koskinen A.R., Tukiainen E., Arola J. et al.* Complement activation during liver transplantation-special emphasis on patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Transplant.* 2011; 11(9): 1885-1895. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03612

72. *Loirat C., Saland J., Bitzan M.* Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med.* 2012; 41(3 Pt 2): e115-135. DOI: 10.1016/j.lpm.2011.11.013

73. *Tran H., Chaudhuri A., Concepcion W. et al.* Use of eculizumab and plasma exchange in successful combined liver-kidney transplantation in a case of atypical HUS associated with complement factor H mutation. *Pediatr. Nephrol.* 2014; 29(3): 477-480. DOI: 10.1007/s00467-013-2630-5

74. *Gonzales E., Ulinski T., Habes D. et al.* Long-term successful liver-kidney transplantation in a child with atypical hemolytic uremic syndrome caused by homozygous factor H deficiency. *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31(12): 2375-2378. DOI: 10.1007/s00467-016-3511-5

75. *Szymczak M., Kaliciński P., Kowalewski G. et al.* Combined liver-kidney transplantation in children: single-center experiences and long-term results. *Transplant. Proc.* 2018; 50(7): 2140-2144. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.04.061

76. *Coppo R., Bonaudo R., Peruzzi R.L. et al.* Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr. Nephrol.* 2016; 31(5): 759-768. DOI: 10.1007/s00467-015-3278-0

77. *Salvadori M., Bertoni E.* Complement related kidney diseases: recurrence after transplantation. *World J. Transplant.* 2016; 6: 632-645. DOI: 10.5500/wjt.v6.i4.632

78. *Epand R.M., So V., Jennings W. et al.* Diacylglycerol kinase-ε: properties and biological roles. *Front. Cell Dev. Biol.* 2016; 4: 112. DOI: 10.3389/fcell.2016.00112

79. *Azuke K., Simkova E., Majid M.A. et al.* The phenotypic spectrum of nephropathies associated with mutations in diacylglycerol kinase ε. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 3066-3075. DOI: 10.1681/ASN.2017010031

80. *Jokiranta T.S.* HUS and atypical HUS. *Blood.* 2017; 129(21): 2847-2856. DOI: 10.1182/blood-2016-11-709865

81. *Ruggenti P.* Post-transplant hemolytic-uremic syndrome. *Kidney Int.* 2002; 62: 1093-1104. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00543.x

82. *Garlo K., Dressel D., Savic M. et al.* Successful eculizumab treatment of recurrent postpartum atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Clin. Nephrol. Case Stud.* 2015; 3: 8-13. DOI: 10.5414/CNCS108491

83. *Duval A., Olagne J., Cognard N. et al.* Pregnancy in a kidney transplant woman under treatment with eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome: is it safe? *Kidney Int. Rep.* 2019; 4: 733-739. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.12.014

84. *Noris M., Caprioli J., Bresin E. 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(10): 1844-1859. DOI: 10.2215/CJN.02210310

85. *Frémeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. et al.* Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 554-562. DOI: 10.2215/CJN.04760512

86. *Lemaire M., Frémeaux-Bacchi V., Schaefer F. et al.* Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat. Genet.* 2013; 45: 531-536. DOI: 10.1038/ng.2590

87. *Bresin E.* Genetics of aHUS and transplant recurrence. *G. Ital. Nefrol.* 2015; 32 Suppl. 64. pii: gin/32.S64.3. PMID: 26479051

88. *Venables J.P., Strain L., Routledge D. et al.* Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med.* 2006; 3: e431. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030431

89. *Valoti E., Alberti M., Tortajada A. et al.* A novel atypical hemolytic uremic syndrome-associated hybrid CFHR1/CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 209-219. DOI: 10.1681/ASN.2013121339

90. *Challis R.C., Arango G.S., Wong E.K. et al.* A de novo deletion in the regulators of complement activation cluster producing a hybrid complement factor H/complement factor H-related 3 gene in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 1617-1624. DOI: 10.1681/ASN.2015010100

91. *Lam K., Martlew V., Walkinshaw S. et al.* Successful management of recurrent pregnancy-related thrombotic thrombocytopenia purpura in a renal transplant recipient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25(7): 2378-2380. DOI: 10.1093/ndt/gfq228

92. *Mise K., Ubara Y., Matsumoto M. et al.* Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years: a case report. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 156. DOI: 10.1186/1471-2369-14-156

93. *Song D., Wu L.H., Wang F.M. et al.* The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15(1): R12. DOI: 10.1186/ar4142

94. *Kais H., Nourredine C., Raoudha B.* Treatment of tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy in renal transplant recipient with fresh frozen plasma: A case report. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2006; 17:58-61. PMID: 17297539

95. *Franco A., Hernandez D., Capdevilla L. et al.* De novo hemolytic-uremic syndrome/thrombotic microangiopathy in renal transplant patients receiving calcineurin inhibitors: role of sirolimus. *Transplant. Proc.* 2003; 35: 1764-1766. DOI: 10.1016/S0041-1345(03)00614-6

96. *Epperla N., Hemauer K., Hamadani M. et al.* Impact of treatment and outcomes for patients with posttransplant drug-associated thrombotic microangiopathy. *Transfusion.* 2017; 57: 2775-2781. DOI: 10.1111/trf.14263

97. *Ashman N., Chapagain A., Dobbie H. et al.* Belatacept as maintenance immunosuppression for postrenal transplant de

novo drug-induced thrombotic microangiopathy. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 424-427. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02482.x

98. Koppula S., Yost S.E., Sussman A. et al. Successful conversion to belatacept after thrombotic microangiopathy in kidney transplant patients. *Clin. Transplant.* 2013; 27: 591-597. DOI: 10.1111/ctr.12170

99. Merola J., Yoo P.S., Schaub J. et al. Belatacept and eculizumab for treatment of calcineurin inhibitor-induced thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: case report. *Transplant. Proc.* 2016; 48(9): 3106-3108. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.04.005

100. Bell W.R., Braine H.G., Ness P.M., Kickler T.S. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 398-403. DOI: 10.1056/NEJM199108083250605

101. Scully M., Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br. J. Haematol.* 2014; 164(6): 759-766. DOI: 10.1111/bjh.12718

102. Burton S.A., Amir N., Asbury A. et al. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: a clinical practice survey. *Clin. Transplant.* 2015; 29(2):118-123. DOI: 10.1111/ctr.12491

103. Choi J.Y., Jung J.H., Shin S. et al. Living donor renal transplantation in patients with antiphospholipid syndrome: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(46): e5419. DOI: 10.1097/MD.0000000000005419

104. Wilson C.H., Brown A.L., White S.A. et al. Successful treatment of de novo posttransplant thrombotic microangiopathy with eculizumab. *Transplantation.* 2011; 92: e42-e43. DOI: 10.1097/TP.0b013e318230c0bd

105. Stegall M.D., Divan T., Raghavaiah S. et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 2405-2413. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03757.x

106. Safa K., Logan M.S., Batal I. et al. Eculizumab for drug-induced de novo posttransplantation thrombotic microangiopathy: A case report. *Clin. Nephrol.* 2015; 83: 125-129. DOI: 10.5414/CN108163

107. Ikeda T., Okumi M., Unagami K. et al. Two cases of kidney transplantation associated thrombotic microangiopathy successfully treated with eculizumab. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21 Suppl. 1: 35-40. DOI: 10.1111/nep.12768

108. Dedhia P., Govil A., Mogilishetty G. et al. Eculizumab and belatacept for de novo atypical hemolytic uremic syndrome associated with CFHR3-CFHR1 deletion in a kidney transplant recipient: a case report. *Transplant. Proc.* 2017; 49: 188-192. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.11.008

109. González-Roncero F., Suñer M., Bernal G. et al. Eculizumab treatment of acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: case reports. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2690-2694. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.038

110. Chebade H., Rotman S., Matter M. et al. Eculizumab to treat antibody-mediated rejection in a 7-year-old kidney transplant recipient. *Pediatrics.* 2015; 135: e551-e555. DOI: 10.1542/peds.2014-2275

111. Claes K.J., Massart A., Collard L. et al. Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin. Belg.* 2018; 73(1):

80-89. DOI: 10.1080/17843286.2017.1345185

112. González-Suárez M.L., Thongprayoon C., Mao M.A. et al. Outcomes of kidney transplant patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2019; 8(7). pii: E919. DOI: 10.3390/jcm8070919

113. Zuber J., Le Quintrec M., Krid S. et al.; French Study Group for Atypical HUS. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 3337-3354. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x

114. Kwon T., Dragon-Durey M.A., Macher M.A. et al. Successful pretransplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 2088-2090. DOI: 10.1093/ndt/gfn063

115. Waters A.M., Pappworth I., Marchbank K. et al. Successful renal transplantation in factor H autoantibody associated HUS with CFHR1 and 3 deficiency and CFH variant G2850T. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 168-172. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02870.x

116. Каабак М.М., Молчанова Е.А., Нестеренко И.В. и др. Резолюция междисциплинарного совета экспертов. Трансплантация почки у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом: клинические и организационно-методические аспекты ведения пациентов. *Клиническая нефрология.* 2018; 3: 8-14.

Kaabak M.M., Molchanova E.A., Nesterenko I.V. i dr. Rezolucija mezhdisciplinarnogo soveta jekspertov. Transplantacija pochki u pacientov s atipichnym gemolitiko-uremicheskim sindromom: klinicheskie i organizacionno-metodicheskie aspekty vedenija pacientov. *Klinicheskaja nefrologija.* 2018; 3: 8-14.

117. Gatault P., Brachet G., Ternant D. et al. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: rationale for an individualized dosing schedule. *MAbs.* 2015; 7(6): 1205-1211. DOI: 10.1080/19420862.2015.1086049

118. Webling C., Amon O., Bommer M. et al. Monitoring of complement activation biomarkers and eculizumab in complement-mediated renal disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 187: 304-315. DOI: 10.1111/cei.12890

119. Macia M., de Alvaro Moreno F., Dutt T. et al. Current evidence on the discontinuation of eculizumab in patients with atypical hemolytic uraemic syndrome. *Clin. Kidney J.* 2017; 10(3): 310-319. DOI: 10.1093/ckj/sfw115

120. Ardissino G., Tel F., Sgarbanti M. et al. Complement functional tests for monitoring eculizumab treatment in patients with atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33(3): 457-461. DOI: 10.1007/s00467-017-3813-2

121. Wijnsma K.L., Ter Heine R., Moes D.J.A.R. et al. Pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics of eculizumab, and possibilities for an individualized approach to eculizumab. *Clin. Pharmacokinet.* 2019; 8(7): 859-874. DOI: 10.1007/s40262-019-00742-8

122. Matar D., Naqvi F., Racusen L.C. et al. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014; 98(11):1205-1212. DOI: 10.1097/TP.0000000000000200

123. Walle J.V., Delmas Y., Ardissino G. et al. Improved renal

recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J. Nephrol.* 2017; 30(1):127-134. DOI: 10.1007/s40620-016-0288-3

124. Zhang Y., Nester C.M., Holanda D.G. *et al.* Soluble CR1 therapy improves complement regulation in C3 glomerulopathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 1820-1829. PMID: 23907509 DOI: 10.1681/ASN.2013010045

125. Zhang Y., Shao D., Ricklin D. *et al.* Compstatin analog Cp40 inhibits complement dysregulation in vitro in C3 glomerulopathy. *Immunobiology.* 2015; 220: 993-998. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.04.001

126. Paixão-Cavalcante D., Torreira E., Lindorfer M.A. *et al.* A humanized antibody that regulates the alternative pathway convertase: potential for therapy of renal disease associated with nephritic factors. *J. Immunol.* 2014; 192: 4844-4851. DOI: 10.4049/jimmunol.1303131

127. Harris C.L. Expanding horizons in complement drug discovery: challenges and emerging strategies. *Semin. Immunopathol.* 2018; 40(1): 125-140. DOI: 10.1007/s00281-017-0655-8

Дата получения статьи: 23.09.2019

Дата принятия к печати: 20.10.2019

Submitted: 23.09.2019

Accepted: 20.10.2019

«Подводные камни» статистического анализа и клинической интерпретации полученных оценок на примере пациентов с хронической болезнью почек

Часть I: Оценка риска

А.Б. Зулькарнаев

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

Pitfalls of statistical analysis and clinical interpretation of the estimates in patients with chronic kidney disease

Part I: Risk assessment

A.B. Zulkarnaev

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

Ключевые слова: отношение шансов, отношение рисков, распространенность заболевания, инцидентность, плотность инцидентности, логистическая регрессия, оценка риска, статистика

Резюме

Отношение рисков (ОР) и отношение шансов (ОШ) – широко распространенные методы оценки сопряженности фактора риска и исхода. ОШ является косвенным выражением ОР и позволяет судить о полярности изменения абсолютного риска и его статистической значимости, но часто дает искаженное представление о кратности изменения риска под воздействием анализируемого фактора (как правило, ОШ "переоценивает" ОР). В случае маргинальной частоты исходов менее 10% оценка ОШ очень близка к ОР. Поэтому нередко при проведении мета-анализов, посвященных факторам риска редких заболеваний, за ОР принимают ОШ, в иных случаях оценка ОР может быть получена из ОШ при наличии точных данных о распространенности заболевания или риске в неэкспонированной группе.

Несмотря на то, что ОР более наглядно, наиболее часто для оценки связи фактора риска и исхода используют ОШ. Этому есть несколько объяснений. ОШ универсально: в отличие от ОР, ОШ можно оценить не только при когортном исследовании, но и исследовании "случай-контроль". ОШ значительно удобнее, поскольку позволяет получить обратные оценки не только по отношению к фактору риска, но и по отношению к исходу.

Однофакторный анализ, не учитывающий влияние различных вмешивающихся факторов (которые не являются непосредственной целью анализа) может приводить к смещенной оценке (примером может служить парадокс Симпсона).

*Адрес для переписки: Зулькарнаев Алексей Батыргараевич
e-mail: 7059899@gmail.com*

*Corresponding author: Dr Alexey B. Zulkarnaev
e-mail: 7059899@gmail.com*

Чтобы преодолеть эту проблему, применяют многофакторный анализ. Одним из наиболее часто применяемых видов многофакторного анализа является логистическая регрессия. Как в случае когортных исследований, так и исследований "случай-контроль" в исходе применения этого метода связь факторов риска и исходов оценивается при помощи выражения ОШ. В статье представлен способ конверсии скорректированного ОШ в ОР (а также границ доверительного интервала) и приведены примеры.

Следует помнить, что и ОР, и ОШ при непосредственной эмпирической оценке носят кумулятивный характер, не предполагают цензурированных наблюдений, не учитывают влияние ковариат и время наблюдения. Если субъекты исследования имеют разное время наблюдения, то связь фактора риска и исхода можно проанализировать путем вычисления интенсивности, с которой происходят события. Этот показатель известен как плотность инцидентности (заболеваемости) и представляет отношение количества событий к суммарному времени наблюдения пациентов. Отношение таких оценок в двух группах может быть интерпретировано как относительный риск. Получить скорректированное значение рисков для различных факторов можно при помощи регрессии Пуассона, в которой анализируется влияние предикторов на интенсивность наступления событий.

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту оценок ОШ и ОР, каждая из них обладает особенностями интерпретации. Необходимо владеть базовыми знаниями об особенностях ОШ и ОР, чтобы адекватно и в полной мере овладеть информацией, приводимой в научных публикациях и использовать ее в клинической практике.

Abstract

The risk ratio (RR) and odds ratio (OR) are widespread methods of assessment of risk factor and outcome contingency. OR is an indirect evaluation of RR. It gives the representation polarity of absolute risk changes and its statistical significance, but often gives a distorted view of the risk multiplicity under the influence of the analyzed risk factor (as a rule, OR "overestimates" the RR). In a case of the marginal frequencies of outcomes less than 10% of the assessment of OR is very close to RR value. Therefore, often when conducting meta-analyses of the risk factors for rare diseases, the OR is taken for OR, in other cases, the RR can be estimated from the OR with accurate data on the disease prevalence or the risk in the unexposed group.

Although the RR is more obvious, the OR is most often used to assess the relationship of the risk factor and outcome. There are several explanations for this. OR is universal: unlike RR, OR can be assessed not only in a cohort study, but also in a case-control study. OR is much more convenient because it allows one to get inverse estimates not only concerning the risk factor, but also concerning the outcome.

Univariate analysis, which does not take into account the influence of various confounders (factors which are not the direct purpose of the analysis), can lead to a biased assessment (an example is the Simpson paradox).

To overcome this problem, multivariate analysis is used. One of the most commonly used types of multivariate analysis is logistic regression. As in the case of cohort studies, and case-control studies the relationship between risk factors and outcomes is assessed using the expression OR. The article presents a method for converting adjusted OR to RR (as well as the limits of the confidence interval) and provides examples.

It should be remembered that both RR and OR, with a direct empirical assessment, are cumulative, do not imply censored observations, do not take into account the influence of covariates and the time of observation. If the subjects of the study have different observation times, the relationship between the risk factor and the outcome can be analyzed by calculating the intensity of events. This indicator is known as incidence density and represents the ratio of the number of events to the total time of observation of patients. The ratio of such assessments in the two groups can be interpreted as relative risk. The adjusted risk value for various factors can be obtained using the Poisson regression, which analyzes the influence of predictors on the intensity of the occurrence of events.

Thus, despite the seeming simplicity of the OR and RR estimates, each of them has features of interpretation. It is necessary to possess basic knowledge about the OR and RR features to adequately and fully understand the information given in scientific publications and use it in clinical practice.

Key words: odds ratio, risk ratio, disease prevalence, incidence, incidence density, logistic regression, risk assessment, statistics

Введение

Важность предварительного планирования исследования, выбора оптимального его дизайна и корректность статистической обработки результатов не вызывают сомнений. В основном внимание авторов, рецензентов работ и редакторов научных журналов сосредоточено именно на этих аспектах исследований. Используя авторитетные источники, читатель, как правило, избавляет себя от риска получить недостоверную информацию, а также — от необходимости знать тонкости проведения статистического анализа. Однако необходимость верно истолковать приведенные в публикации данные все же остается за читателем. Неправильная интерпретация содержащейся в публикации информации может исказить, а зачастую — и полностью извратить их смысл.

В современных медицинских исследованиях выбор оптимальных конечных точек — основополагающий фактор, во многом определяющий объективность научного изыскания и клиническую значимость его результатов. Наиболее важными из изучаемых исходов в медицине в целом и нефрологии и трансплантологии в частности является смерть пациента. Если исследователь делает вывод, что определенный фактор влияет на риск исхода, то возникает необходимость измерить, насколько сильно меняется риск.

Наиболее наглядным методом оценки вероятности определенного исхода является непосредственное вычисление риска события, который представляет собой отношение количества субъектов с исходом к общему количеству наблюдаемых субъектов (N умерших / (N умерших + N выживших)). Поскольку риск представляет собой вероятность, его значение лежит в интервале от нуля до единицы. Если вычислить отношение риска события в одной группе к риску в другой группе, получим значение относительного риска — ОР ("risk ratio"). Чем больше этот показатель отличается от единицы (т.е. $ОР \rightarrow 0$ или $\rightarrow \infty$), тем сильнее признак сопряжен с исходом. Однако в некоторых случаях непосредственная оценка относительного риска невозможна (например, в исследованиях "случай-контроль"). В таких случаях в качестве меры сопряженности определенного фактора (например — наличия какого-то бинарного маркера или признака — вид диализной терапии до трансплантации — перитонеальный диализ или гемодиализ) и исхода, представляющего интерес, вычисляют шансы события. Риск события не следует путать с шансами наблюдать событие. Шансы можно определить как отношение количества субъектов с исходом к количеству субъектов, у которых данный исход не наступил (N умерших / N выживших). Если соотнести шансы исхода в группе, подверженной действию фактора риска, к шансам в группе, не подверженной ему, будет получена оценка сопряжен-

ности фактора и исхода, именуемая отношением шансов — ОШ ("odds ratio").

Отличительной особенностью ОШ и ОР является то, что эти оценки не учитывают время наблюдения и применяются в тех случаях, когда субъекты наблюдались в течение одинакового времени или время наблюдения не играет роли.

По данным обзора опубликованных когортных исследований [1], авторы примерно трети когортных исследований в качестве меры сопряженности приводят скорректированные значения ОШ, полученные в многофакторной логистической регрессии. При этом в 40% из них ОШ отличаются от ОР более чем на 20%. Среди публикаций, в которых представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований, 5% содержат скорректированные значения ОШ (полученные также и в результате использования логистической регрессии). При этом доля исследований, где ОШ превышает ОР более чем на 20%, составляет примерно две трети [2].

Нередко ОШ интерпретируется как ОР. Часто это не совсем верно, поскольку дает весьма искаженное представление о кратности изменения риска под воздействием определенного фактора. ОШ является наиболее распространенной мерой силы сопряженности факторов риска и исхода [3-5]. Несмотря на неэквивалентность ОШ и ОР, обе эти оценки являются абсолютно приемлемыми. Основные проблемы возникают именно с их интерпретацией [6].

Интерпретации ОШ и ОР имеет несколько особенностей.

1. Соответствие ОШ и ОР. Важно помнить, что отношение шансов в большинстве случаев "переоценивает" относительный риск: $ОШ > ОР$ в случае, если $ОР > 1$ и $ОШ < ОР$, если $ОР < 1$. Однако поскольку изменения ОШ и ОР всегда однонаправленны и свидетельствуют об увеличении или снижении риска, можно сказать, что ОШ — это косвенная оценка относительного риска.

Таким образом, если в публикации в качестве меры сопряженности фактора риска и исхода используется ОШ и эта связь статистически значима, то можно сказать, что фактор значительно влияет на риск, а также — сделать вывод о полярности его изменения (риск уменьшается, если $ОШ < 1$ и риск увеличивается, если $ОШ > 1$). Тем не менее изолированная оценка ОШ не позволяет непосредственно судить о кратности изменения риска. ОШ может в несколько раз превышать ОР в зависимости от истинной распространенности заболевания в исследуемой популяции [7, 8]. При этом зависимость между ОР и ОШ нелинейная.

ОШ редко равно ОР. Можно сказать, что $ОШ \approx ОР$, когда количество субъектов с исходом в обеих группах мало ($< 10\%$). Иными словами, ОШ стремится к ОР при частоте исходов, стремящейся к 0 [9].

Нужно помнить, что указание в публикации ОШ вместо ОР не меняет качественного вывода об из-

менении риска (статистически значимом или незначимом), но нередко дает читателю существенно искаженную количественную оценку кратности изменения риска. Если в качестве меры сопряженности фактора риска и исхода используется ОШ (например, $ОШ=3,5$), то интерпретировать такую оценку можно так: фактор риска увеличивает **риск** исхода, **ОШ=3,5** (но не ОР!).

2. ОШ, ОР и дизайн исследования. Исследователя (как и практикующего врача) в первую очередь интересует ОР, т.е. кратность изменения риска (вероятности) интересующего исхода в зависимости от наличия определенного фактора риска. Тем не менее, наиболее распространенным показателем сопряженности фактора риска и исхода является отношение шансов. На это есть несколько причин. Одной из основных является тот факт, что ОШ можно определить, как при когортном исследовании, так и при дизайне "случай-контроль".

Возможность оценки ОР и ОШ или только ОШ, главным образом, определяется дизайном исследования, а именно – способом формирования групп. В случае когортного исследования формируется группа больных из соответствующей целям исследования популяции (генеральной совокупности), а затем в ней обособляются группы больных, подверженных фактору риска и не подверженных ему. После этого анализируется частота интересующих исследователя исходов. Другим вариантом может быть формирование групп в зависимости от наличия или отсутствия фактора риска. Такими факторами могут выступать как естественные факторы (например, наличие или отсутствие определенного маркера), так и искусственные (например, вид терапии). Общим и ключевым условием в данном случае будет то, что анализ проводится по схеме "от воздействия (или фактора риска) к исходу". Такой дизайн позволяет непосредственно оценить и ОШ, и ОР.

Если же группы были сформированы по принципу "есть исход / нет исхода", то такой дизайн известен как "случай-контроль". Это исследование проводится по схеме "от исхода к воздействию (или фактору риска)". При таком дизайне исследования непосредственная оценка ОР невозможна, (оценка будет крайне чувствительна к соотношению

групп, которое выбирается исследователем произвольно), и в качестве меры сопряженности фактора риска и исхода следует использовать устойчивую оценку – ОШ.

Продemonстрируем влияние особенностей формирования групп на результаты оценки связи фактора риска и исхода: ОШ и ОР. В исследовании, проведенному по дизайну "случай-контроль" авторы проанализировали факторы риска развития хронической болезни почек 5 стадии (ХБП 5) среди пациентов с IgA-нефропатией [10]. Было включено 77 пациентов с ХБП 5 ("случаи") и 77 пациентов, у которых ХБП 5 не развилась ("контроли"). Одним из предполагаемых факторов риска была артериальная гипертензия. В результате анализа авторы получили следующую таблицу сопряженности – таблица 1.

Таблица 1 | Table 1

Пример таблицы сопряженности, в исследовании "случай-контроль", соотношение групп один к одному (а/г – артериальная гипертензия)

An example of contingency table in the case-control study, the ratio of groups 1:1.
"a/r" – arterial hypertension

Осложнения	Группа 1	Группа 2	Σ
	M (а/г есть)	$\bar{M}$ (а/г нет)	
D (ХБП 5)	40	37	77
$\bar{D}$ (ХБП 5 нет)	13	64	77
Σ	53	101	154

Было установлено, что артериальная гипертензия значительно увеличивает риск развития ХБП 5: $ОШ 5,322$ [95%ДИ 2,526; 11,214], $p < 0,001$. Тот факт, что авторы приводят в статье все необходимые данные может вызвать соблазн подсчитать и ОР:

Риск $D|M=40/53 \approx 0,76$

Шансы $D|M=40/13 \approx 3,08$

Риск $D|\bar{M}=37/101 \approx 0,37$

Шансы $D|\bar{M}=37/64 \approx 0,58$

ОР (риск $D|M$ /риск $D|\bar{M}$) $\approx 2,06$ ОШ (шансы $D|M$ /шансы $D|\bar{M}$) $\approx 5,32$

Соотношение пациентов в группах в данном случае было один к одному. Однако соотношение групп выбирается автором произвольно (в соответствии с определенными обстоятельствами, наиболее значимым из которых является изучение факторов риска редких заболеваний). Предположим, что авторы из-

Таблица 2 | Table 2

Пример таблицы сопряженности, в исследовании "случай-контроль", соотношение групп два к одному (слева) и один к четырем (справа), (а/г – артериальная гипертензия)

An example of contingency table in the case-control study, the ratio of groups 2:1 (left) and 1:4 (right),
"a/r" – arterial hypertension

Соотношение групп 2:1				Соотношение групп 1:4			
Осложнения	Группа 1	Группа 2	Σ	Осложнения	Группа 1	Группа 2	Σ
	M (а/г есть)	$\bar{M}$ (а/г нет)			M (а/г есть)	$\bar{M}$ (а/г нет)	
D (ХБП 5)	80	74	154	D (ХБП 5)	40	37	77
$\bar{D}$ (ХБП 5 нет)	13	64	77	$\bar{D}$ (ХБП 5 нет)	52	256	308
Σ	93	138	231	Σ	92	293	385

менили бы соотношение групп на два к одному или один к четырем. Это дало бы им следующие таблицы сопряженности – таблица 2.

По аналогии с расчетами, приведенными выше, нетрудно подсчитать, что при соотношении групп два к одному ОР (риск $D|M$ / риск $D|\bar{M}$) = $(80/13)/(74/64) = 1,6$, ОШ = $(80/93)/(74/138) = 5,32$, а при соотношении групп один к четырем ОР = $(40/92)/(37/293) = 3,44$, ОШ = $(40/52)/(37/256) = 5,32$. Таким образом, оценка ОР значительно меняется, в то время как оценка ОШ остается неизменной.

Изменение соотношения групп сопровождается пропорциональным изменением количества субъектов, подверженных и не подверженных фактору риска в определенной группе. Поскольку, их доли остаются примерно одинаковыми, вполне естественно ожидать, что оценки ОР и ОШ останутся прежними. Однако это не так, поскольку происходит существенно непропорциональное изменение рисков в экспонированной группе (т.е. у пациентов, подверженных фактору риска) и неэкспонированных (и, соответственно, ОР). Иными словами, изменение соотношения групп с исходом и без исхода (в исследовании "случай-контроль") сопровождается пропорциональным изменением долей по строкам, в то время как вычисление абсолютных рисков проводится "по столбцам", а затем риск в экспонированной группе соотносится с риском в неэкспонированной группе (вычисление ОР).

Вопреки расхожему мнению, для того, чтобы оценка ОШ была близка к истинному значению ОР, группы должны быть не эквивалентными по численности, а соотношение их должно быть близко к популяционному, что крайне редко наблюдается в исследованиях "случай-контроль". Необходимо заметить, что, когда целью работы является оценка распространенности маркера (какого-либо признака) среди пациентов с определенным заболеванием и без него, а не исследование частоты исходов у субъектов с определенным признаком (факторов риска и маркером) и без него, исследования "случай-контроль" имеют безусловное преимущество перед когортными исследованиями (например, при исследовании чувствительности, специфичности и подобных оценок). В то же время, есть исследования, в которых изучается определенная популяция пациентов и субъекты включаются без учета того, являются ли они носителем определенного признака (фактора риска или протективного фактора) и заболевания ("исход"). В случае, если суммарные доли (или частоты) субъектов с исходом и носителей признака соответствуют популяционным, это позволяет получить любые оценки сопряженности фактора риска и исхода. Суммарные доли субъектов с исходом и носителей признака нередко именуются маргинальными частотами, от английского "margins" – края (имеются в виду "края" таблицы сопряженности).

Как правило, исследование "случай-контроль" используется, когда сложно обеспечить репрезентативную для генеральной совокупности выборку, например, из-за маленькой популяционной частоты заболевания. Примером может служить анализ результатов трансплантации почки у больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) по сравнению с иными причинами хронической болезни почек (ХБП), поскольку распространенность этого заболевания даже в общей популяции находится в интервале 1-9 на млн населения (по данным сайта Orphanet, ORPHA:2134, ICD-10: D58.8 [11]). Очевидно, что набрать выборку с приемлемой репрезентативностью при когортном дизайне исследования практически невозможно. В этом случае анализируют частоту осложнений в группе аГУС и в группе больных с иными причинами ХБП, при этом соотношение групп далеко от популяционных. Тем не менее, поскольку заболевание очень редкое, оценка ОШ будет очень близка к истинному значению ОР.

Необходимо помнить, что нужно четко представлять себе распространенность в какой популяции следует учитывать в контексте конкретного исследования. Например, распространенность сахарного диабета 2 типа среди лиц старше 18 лет в общей популяции составляет примерно от 7,3 [12] до 8,5% [13]. Если анализируется эта популяция, то с определенной погрешностью ОШ можно интерпретировать как ОР, т.к. распространенность заболевания менее 10%. Однако если, например, анализируется связь определенного фактора риска и сахарного диабета у больных ХБП, то необходимо учитывать, две особенности: распространенность диабета в этой популяции выше, чем в общей популяции и, по данным разных источников, эта оценка подвержена значительной вариабельности (по данным анализа, проведенного в Московской области, доля пациентов ХБП с диабетом составляет 23% [14], по данным российского регистра – 13,8% [15], по данным отчета ERA-EDTA – 23% [16], по данным USRDS – 38,5% [17]). В этом случае, вероятнее всего, оценки ОШ и ОР будут существенно различаться.

Таким образом, интерпретация ОШ как ОР должно быть **осознанным** решением читателя.

Располагая точными данными о популяционной частоте заболевания P_D (или интересующего исхода), можно вычислить ОР даже в случае исследования дизайна "случай-контроль". Конверсия ОШ в ОР проводится по формуле [18]:

$$ОР \approx \frac{ОШ}{(1 - P_D) + P_D \times ОШ} \quad (1)$$

Например, при анализе сопряженности ХБП и аллельного полиморфизма гена CCR5 у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа, установлено, что гомозиготные носители аллеля А имеют ОШ развития ХБП 6,17 по сравнению с геноти-

пами GA и AA [19]. Исследование имело дизайн "случай-контроль": были сформированы группы по принципу "есть ХБП / нет ХБП". По результатам масштабного популяционного исследования известно, что примерно 50% пациентов сахарным диабетом 2 типа имеют признаки ХБП [20]. Учитывая распространенность ХБП 50% в этой популяции, можно подсчитать ОР ХБП при носительстве AA-аллельного варианта гена CCR5 по формуле 1: $ОР \approx 1,72$ (при ОШ=6,17).

Очевидно, что достоверность этой оценки непосредственным образом зависит от точности P_D . Следует заметить, что такие опосредованные оценки проводятся только в случае, если распространённость заболевания известна с приемлемой точностью. Возможность косвенной оценки ОР по ОШ весьма полезна с практической точки зрения. Тем не менее, данные о распространенности многих заболеваний подвержены значительной вариабельности и, как следствие, результаты конверсии ОШ в ОР могут обладать низкой достоверностью. [8, 21]

Из-за потенциальных проблем сходимости значений ОШ и ОР, а также опасности неверной интерпретации оценок, было предложено помимо оценки ОШ приводить и значение ОР, а также абсолютных рисков, когда это возможно [5].

3. Обратные оценки по отношению к фактору риска. С практической точки зрения бывает полезно получить обратные оценки ОР и ОШ. Их можно вычислить, даже не располагая информацией об абсолютном риске (шансах) в каждой из групп, для этого достаточно получить обратное значение этих оценок. Гипотетическим примером может быть оценка относительного риска развития осложнений в процессе катетеризации центральных вен с ультразвуковой (УЗ) навигацией при пункции вен и без нее. В результате исследователь получает таблицу сопряженности 2×2 – таблица 1. Группы были сформированы в зависимости от наличия фактора риска (использование или неиспользование УЗ навигации).

Таблица 3 | Table 3

Пример таблицы сопряженности, отражающей частоту развития осложнений в группах с использованием и без использования УЗ навигации при катетеризации центральных вен и без нее

An example of the contingency table that shows the frequency of complications in the groups with the use of ultrasound navigation during catheterization of central veins and without it

Осложнения	Группа 1	Группа 2	Σ
	M (УЗ навигация есть)	$\bar{M}$ (УЗ навигации нет)	
D (осложнение есть)	2	4	6
$\bar{D}$ (осложнения нет)	23	21	44
Σ	25	25	50

Опустим вопрос статистической значимости и сосредоточимся на оценках ОР и ОШ. Вычислим риски развития осложнений при условии использования УЗ навигации ($D|M$) и при условии, что она не применялась ($D|\bar{M}$). В рассматриваемом гипотетическом примере риск осложнений при использовании УЗ навигации примерно в два раза меньше, чем без нее, а ОШ составит $\approx 0,457$.

Риск $D|M=2/25=0,08$

Шансы $D|M=2/23 \approx 0,087$

Риск $D|\bar{M}=4/25=0,16$

Шансы $D|\bar{M}=4/21 \approx 0,191$

ОР (риск $D|M$ /риск $D|\bar{M}$)=0,5 ОШ (шансы $D|M$ /шансы $D|\bar{M}$) $\approx 0,457$

В данном случае оценки ОР и ОШ достаточно близки (ОР=0,5, ОШ $\approx 0,457$), что характерно для небольшой частоты исходов $((2+4)/50=0,12)$.

Чтобы получить ОР и ОШ развития осложнений в группе 2 (где УЗ навигация не использовалась) по отношению к группе 1 (где она применялась), т.е. обратные оценки по отношению к фактору риска (в приведенном примере группы меняются местами), необходимо вычислить обратные значения: ОР (риск $D|\bar{M}$ /риск $D|M$)=1/0,5=2, ОШ (шансы $D|\bar{M}$ /шансы $D|M$)=1/0,457 $\approx 2,191$. То есть, риск осложнений в два раза **выше**, если УЗ навигация **не используется**.

4. Обратные оценки по отношению к исходу.

Несмотря на то, что ОШ дает лишь косвенное представление об ОР, привлекательность использования ОШ в качестве меры сопряженности фактора риска и исхода состоит еще и том, что эта оценка инвариантна по отношению к исходу (в отличие от ОР). Иными словами, что бы автор не считал исходом (наличие или отсутствие заболевания, осложнения), читатель может получить обратную оценку ОШ (эта оценка постоянна).

Вычислим ОР и ОШ того, что осложнение **не случится** в группе, где УЗ применялась по отношению к группе, где она не **использовалась**:

Риск $\bar{D}|M=23/25=0,92$

Шансы $\bar{D}|M=23/2=11,5$

Риск $\bar{D}|\bar{M}=21/25=0,84$

Шансы $\bar{D}|\bar{M}=21/4=5,25$

ОР (риск $\bar{D}|M$ /риск $\bar{D}|\bar{M}$)=1,095 ОШ (шансы $\bar{D}|M$ /шансы $\bar{D}|\bar{M}$) $\approx 2,191$

При необходимости, можно легко получить и обратную (по отношению к фактору риска) оценку, то есть ОР и ОШ того, что осложнение **не случится** в группе, где УЗ **не применялась**, по отношению к группе, где она **использовалась**. В этом случае ОР (риск $\bar{D}|\bar{M}$ /риск $\bar{D}|M$) составит $\approx 0,913$, а ОШ (шансы $\bar{D}|\bar{M}$ /шансы $\bar{D}|M$) так же $\approx 0,457$ (см. пункт 2).

Таким образом, использование ОШ позволяет получить обратную оценку как по отношению к исходу, так и к фактору риска даже в том случае, если авторы публикации не приводят значения абсолютных шансов. Такая симметрия ОШ очень полезна и нередко используется на практике. Эта особенность ОШ позволяет адаптировать оценку к конкретной ситуации. В то же время при использовании ОР, если читатель не располагает информацией о частотах в таблице сопряженности, он может получить

только обратную оценку по отношению к фактору риска (в нашем случае – обратную оценку по отношению к группе), но не к исходу.

Также необходимо помнить, что "вероятность" и "риск" в данном контексте тождественны, однако, когда речь идет о негативном факторе, используется термин "риск" ("риск, что осложнение произойдет"), когда речь идет о протективном факторе, *используется* термин "вероятность" ("вероятность, что осложнение *не произойдет*").

5. Наглядность ОШ и ОР. В случае редких исходов и значительно несбалансированной матрицы (маргинальная частота исходов $<10\%$), помимо обозначенной особенности (ОШ $\approx$ ОР), нужно также помнить, что оценка ОР может "скрывать" значительное изменение абсолютного риска исхода.

Так, в нашем гипотетическом примере (таблица 3) ОР развития осложнений при использовании УЗ навигации по отношению к группе, где она **не применялась** (риск $D|M$ / риск $D|\bar{M}$), составило по 0,5, а ОШ $\approx$ 0,457. Таким образом, использование УЗ навигации позволяет в два раза снизить риск осложнений при катетеризации центральных сосудов. Если же автор ставил своей целью оценить относительный риск того, что осложнение **не произойдет** в группе, где **использовалась** УЗ навигация, по отношению к группе, где она **не применялась** (риск $\bar{D}|M$ / риск $\bar{D}|\bar{M}$), то ОР $\approx$ 1,095, а ОШ $\approx$ 2,191. Очевидно, что в данном случае оценка ОР менее наглядна, чем ОШ, и "скрывает" факт того, что истинная частота осложнений в группе, где УЗ навигация не использовалась, в два раза больше, чем в той группе, где она применялась. Поэтому, помимо оценки ОР, полезно знать значения абсолютного риска в группах, а в идеальном случае – иметь и всю таблицу сопряженности.

6. ОШ, ОР и логистическая регрессия. Еще одной причиной популярности ОШ является тот факт, что этот показатель является результатом применения логистической регрессии – мощного метода анализа, позволяющего получить скорректированную оценку вероятности бинарного исхода.

При изучении причинно-следственных связей определенного исхода и факторов риска в реальных условиях клинических исследований практически невозможно сформировать настолько однородную группу, чтобы полностью исключить влияние вмешивающихся факторов, которые не представляют непосредственного интереса. Например, метаболизм исследуемого препарата может различаться у пациентов разных рас [22] или возрастных групп [23, 24]. Это может дать существенно искаженную оценку результатов терапии, даже если группы формально сопоставимы по этим признакам. В некоторых случаях вмешивающиеся факторы (роль которых не является непосредственной целью анализа), могут полностью изменить (или даже обратить) результаты (примерами могут служить парадокс Симп-

сона (Юла-Симпсона) [25-27] или феномен Уилла-Роджерса [28, 29]).

В большинстве случаев исход будет результатом совокупного действия нескольких факторов, главными и наиболее сильными из которых исследователь считает изучаемые им факторы риска. При этом оценить уникальное влияние каждого из них на риск исхода не представляется возможным. Чтобы преодолеть это ограничение, применяют многофакторный анализ, позволяющий получить скорректированную оценку.

Так, например, при начале гемодиализа (ГД) риск смерти существенно возрастал, если он был начат с использованием центрального венозного катетера (ЦВК) даже при условии последующей успешной конверсии на артериовенозную фистулу (АВФ) по сравнению с пациентами, которые начали ГД уже с функциональной АВФ в **однофакторном** анализе. Однако после коррекции на другие факторы риска, наиболее существенными из которых являются коморбидный фон и причина ХБП, эти риски различались статистически незначимо [14]. При дальнейшем анализе установлено, что причиной увеличения риска смерти в случае начала ГД через ЦВК является худший коморбидный фон: пациенты, у которых ГД был начат через ЦВК, изначально были в худшем состоянии по сравнению с больными, начавшими ГД через АВФ, а доля пациентов с внеплановым началом ГД была значительно больше. Таким образом, это позволило более тщательно изучить связь сосудистого доступа на момент начала ГД и риска смерти с учетом иных факторов риска. Многофакторный анализ в данном случае позволил сравнить группы больных (начало ГД через ЦВК с конверсией на АВФ и начало ГД через АВФ), значительно различающихся по одному из показателей (коморбидный фон).

Логистическая регрессия позволяет оценить совокупное влияние набора факторов риска на исход – качественную (в традиционном варианте логистической регрессии – бинарную) зависимую переменную (также именуемую откликом, от английского "response"). В результате это позволяет получить вероятность исхода у конкретного пациента, определяемую индивидуальным значением предикторов. Помимо этого, метод также позволяет оценить непосредственный вклад определенного фактора риска при фиксированном значении других факторов.

Основным формальным относительным недостатком в данном случае является то, что в исходе логистической регрессии вклад каждого из предикторов оценивается при помощи отношения шансов, а не отношения рисков (ОШ представляет собой экспоненту регрессионных коэффициентов; иногда оценка обозначается как "*exp β* "; если в статье приводится " *β* ", то для того чтобы получить ОШ, нужно вычислить экспоненту) как в когортных исследо-

ваниях, так и в исследованиях "случай-контроль". Была предложена модифицированная логистическая регрессия со специальными макрофункциями [30], которая позволяет получить ОР в качестве меры влияния предикторов на зависимую переменную (вероятность исхода). Тем не менее, этот метод используется редко. Чаще всего применяется конверсия ОШ, полученных в исходе применения логистической регрессии, в ОР.

Например, в когортном исследовании острое почечное повреждение (ОПП) увеличивало риск смерти при внебольничной пневмонии у иммунокомпетентных пациентов, $ОШ=6,54, p=0,003$ [31]. В многофакторной модели логистической регрессии скорректированное ОШ составило 5,93, $p=0,022$, что свидетельствует о том, что ОПП остается значимым фактором риска даже с учетом иных факторов. Дизайн исследования, а также приведенные в статье данные позволяют подсчитать также и ОР в **однофакторном** анализе. Чтобы получить скорректированное в многофакторном анализе, применим формулу 1. В случае **когортного** исследования в качестве P_D используют частоту исходов в неэспонированной группе: умерло 43 из 168 пациентов, не имеющих ОПП. Если $P_D \approx 0,256$, то ОР по формуле 1 составит $\approx 2,62$. Очень полезно, что эта формула также может быть использована для вычисления границ 95% доверительного интервала, скорректированного ОР: ОШ 5,93 [95%ДИ 1,29; 27,22] $\rightarrow$ ОР 2,62 [95%ДИ 1,2; 3,53].

Нужно быть внимательным при анализе того, можно ли получить верную оценку P_D для фактора риска, для которого планируется вычислить скорректированную оценку ОР. Например, в одном из когортных исследований определено скорректированное ОШ развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с инфарктом миокарда, перенесших первичное чрескожное эндоваскулярное вмешательство, для фактора риска "возраст более 75 лет" [32]. В работе указано общее количество больных, у которых развилась контраст-индуцированная нефропатия (72 пациента из 334). Однако из данных, приведенных в работе, нельзя сделать вывод о риске этого осложнения среди больных моложе 75 лет. В связи с этим конвертировать ОШ в ОР для этого фактора риска нельзя.

Также нужно помнить, что при проведении вычислений по формуле 1 в случае исследования, построенного по дизайну "случай-контроль", в качестве P_D принимают распространенность заболевания в исследуемой популяции.

Надо признать, такая практика конверсии ОШ в ОР, в частности в нефрологии – не редкость [33–35], в том числе и при проведении мета-анализов [36–38].

7. ОР и время наблюдения. Следует также помнить, что и ОШ, и ОР при непосредственной эмпирической оценке носят кумулятивный характер, не предполагают наличие цензурированных наблю-

дений и не учитывают время наблюдения. Такой подход применим, когда проводится разовая оценка или все пациенты наблюдаются в течение одинакового времени, или время наблюдения не играет роли (и **сознательно** игнорируется). В рассматриваемом гипотетическом примере время наблюдения не играет роли (поскольку оценивается риск развития осложнений непосредственно в процессе катетеризации) и сознательно не учитывается.

Одним популярным способом не учитывать время наблюдения является стандартизация его для всех наблюдений. Например, оценка связи вида сосудистого доступа на момент начала гемодиализа и летальность через 5 лет наблюдения. Пациенты, наблюдение за которыми по каким-то причинам было утрачено (помимо события интереса – в данном случае – смерти), исключаются из анализа.

Если же такие пациенты включаются в анализ и продолжительность наблюдения не может быть проигнорирована, то оценка ОР может быть получена в результате анализа интенсивности наступления событий. В этом случае количество эпизодов (события интереса) относят к суммарному времени наблюдения пациентов в группах. Однако в отличие, например, от широко распространенного метода анализа – регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, такой анализ является однофакторным (т.е. учитывает только один фактор риска, связь с исходом которого предполагается оценить, и на основе которого проведена стратификация на группы) и не позволяет получить скорректированные оценки риска. При этом некоторым сходством оценок инцидентности и hazard ratio (которая является результатом применения регрессионной модели Кокса) является то, что в обоих случаях количество событий (оценка инцидентности) или вероятность события (регрессия Кокса) отнесены ко времени, а значит, представляют собой интенсивность событий.

Вернемся к первому примеру из пункта 6: 488 пациентов, начавших ГД, наблюдаются с целью сравнительной оценки риска смерти в случае начала ГД с функциональной АВФ и начала ГД с использованием ЦВК с последующей успешной конверсией на АВФ [13]. Медиана времени наблюдения составила 38 месяцев, интерквартильный размах от 19 до 48. 336 из этих пациентов начали ГД через АВФ, суммарное время наблюдения составило 12346 пациенто-месяцев, умерло 95 пациентов. 152 пациента начали ГД через ЦВК, суммарное время наблюдения составило 3220 пациенто-месяцев, умерло 75 пациентов. Таким образом, интенсивность событий в случае начала ГД через АВФ составила $95/12346 \approx 0,0077$ на 1 пациенто-мес. Для удобства эту оценку умножают на число, кратное 10, т.е. $0,0077 \cdot 1000 = 7,7$ на 1000 пациенто-месяцев. Тогда при начале ГД через ЦВК интенсивность составит $75/3220 \cdot 1000 \approx 23,3$ на 1000 пациенто-месяцев.

Отношение полученных оценок (отношение инцидентностей "incidence rate ratio" – IRR) в двух группах можно интерпретировать как относительный риск. В данном случае нескорректированное значение $IRR=23,3/7,7\approx 3,03$ (однофакторный анализ). Таким образом, внеплановое начало ГД с использованием ЦВК увеличивает риск смерти в 3,03 раза по отношению к началу ГД с использованием АВФ (напомним, что в многофакторной модели этот фактор уже не был сопряжен со значимым увеличением риска смерти). Получить скорректированное значение рисков для различных факторов можно при помощи регрессии Пуассона, в которой анализируется влияние предикторов на интенсивность наступления событий.

Весьма удобно, что при использовании этих оценок событие может наступить более одного раза: например, можно оценить относительный риск инфекционных осложнений при использовании туннельного ЦВК и не-туннельного. Причем учитывать не первый (или, например, наиболее тяжелый эпизод), а общее их количество у каждого больного. Очевидно, что в данном случае время наблюдения играет очень важную роль, так как предписанное максимальное время использования туннельного ЦВК значительно выше, чем не-туннельного.

Эти оценки интенсивности наступления событий часто именуют плотностью инцидентности (заболеваемости) – "incidence density", реже – инцидентностью – "incidence rate". Следует всегда четко представлять, о каком показателе идет речь, т.к. под термином "incidence rate" в эпидемиологии чаще понимают число новых случаев болезни по отношению к численности группы риска за определенный, фиксированный для всех субъектов, период времени. Также следует помнить, что этот показатель отличается от распространенности ("prevalence") и включает в себя только **новые** случаи, т.е. не учитывает случаи, которые произошли до начала анализируемого периода. Иными словами, инцидентность оценивает средний риск (вероятность) **заболеть**, но не риск **"быть больным"**. Например, на 31.12.2015 г. в России заместительную почечную терапию (ЗПТ) методами гемодиализа и перитонеального диализа получали 44136 пациентов, а распространенность (prevalence) составила 301,2 пациента на млн населения. При этом инцидентность (incidence rate) за 2015 год составила 58,2 пациента на млн населения (всего 8529 человек) [39].

Плотность инцидентности ("incidence density"), в свою очередь, позволяет оценить средний риск события (исхода) в случае, если время наблюдения за каждым из субъектов существенно различается.

Заключение

Таким образом, несмотря на кажущуюся простоту оценок ОИ и ОР, каждая из них обладает особен-

ностями интерпретации. Необходимо владеть базовыми знаниями об особенностях ОИ и ОР, чтобы адекватно и в полной мере овладеть информацией, приводимой в научных публикациях и использовать ее в клинической практике.

Автор не имеет конфликта интересов

The author declares no conflict of interest

Список литературы

1. Knol M.J., Duijnboven R.G., Grobbee D.E. *et al.* Potential misinterpretation of treatment effects due to use of odds ratios and logistic regression in randomized controlled trials. PLoS One. 2011;6(6):e21248.
2. Janani L., Mansournia M.A., Nourijeylani K. *et al.* Statistical Issues in Estimation of Adjusted Risk Ratio in Prospective Studies. Arch Iran Med. 2015 Oct;18(10):713-9. DOI: 0151810/AIM.0012.
3. Nurminen M. To use or not to use the odds ratio in epidemiologic analyses? Eur J Epidemiol. 1995;11(4):365-71.
4. McNutt L.A., Wu C., Xue X. *et al.* Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. Am J Epidemiol. 2003;157(10):940-3.
5. Guyatt G.H., Oxman A.D., Santesso N. *et al.* Grade guidelines 12. Preparing summary of findings tables?binary outcomes. J Clin Epidemiol 2012; 69: 158-172.
6. Deeks J.J., Higgins J.P.T., Altman D.G. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. The Cochrane Collaboration; 2011.
7. Balasubramanian H., Ananthan A., Rao S. *et al.* Odds ratio vs risk ratio in randomized controlled trials. Postgrad Med. 2015; 127(4):359-67. DOI: 10.1080/00325481.2015.1022494.
8. Shrier I., Steele R. Understanding the relationship between risks and odds ratios. Clin J Sport Med. 2006; 16(2):107-10.
9. Рубанович А.В., Хромов-Борисов Н.Н. Теоретический анализ показателей предсказательной эффективности бинарных генетических тестов. Экологическая генетика. 2013; 11(1): 77-90.
10. Rubanovich A.V., Khromov-Borisov N.N. Theoretical analysis of the predictability indices of the binary genetic tests. Russian Journal of Genetics: Applied Research. 2013; 11(1): 77-90.
11. Huang P.P., Shu D.H., Su Z. *et al.* Association between lifestyle, gender and risk for developing end-stage renal failure in IgA nephropathy: a case-control study within 10 years. Ren Fail. 2019;41(1):914-920. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1635029.
12. The portal for rare diseases and orphan drugs. [Internet] <https://www.orpha.net/>
13. IDF Diabetes Atlas – ed 8 (Database on the Internet) 2017. [Internet] <http://www.idf.org/>
14. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P. *et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375(9733):2215-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
15. Зилькарнаев А.Б., Фоминых Н.М., Карданахи-

ивили З.Б. Сосудистый доступ и выживаемость пациентов на гемодиализе: особенности причинно-следственной связи. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(2):49-58. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-49-58.

Zulkarnaev A.B., Fominykh N.M., Kardanakhishvili Z.B. Vascular access and survival of patients with hemodialysis: features of cause-effect relationship. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2019;21(2):49-58. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-49-58

15. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. Нефрология и диализ. 2015; 17(3, приложение): 5-111. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.

Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 1998-2013 Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]. 2015; 17 (3, supplement): 5-111. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.

16. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015. 2017; [Internet] <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2015.pdf>

17. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report. Volume 2 – End-stage Renal Disease (ESRD) in the United States: 1 • Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities 2016; [Internet] <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>

18. Zhang J., Yu K.F. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. JAMA. 1998;280(19):1690-1.

19. Buraczynska M., Zukowski P., Wacinski P. et al. Chemotactic cytokine receptor 5 gene polymorphism: relevance to microvascular complications in type 2 diabetes. Cytokine. 2012 May;58(2):213-7. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.01.007.

20. Parving H.H., Lewis J.B., Ravid M. et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. Kidney Int. 2006; 69(11):2057-63.

21. Grant R.L. Converting an odds ratio to a range of plausible relative risks for better communication of research findings. BMJ. 2014;348:f7450. DOI: 10.1136/bmj.f7450.

22. Sanghavi K., Brundage R.C., Miller M.B. et al. Genotype-guided tacrolimus dosing in African-American kidney transplant recipients. Pharmacogenomics J. 2017; 17(1):61-68. DOI: 10.1038/tpj.2015.87.

23. Jacobson P.A., Schladt D., Oetting W.S. et al. Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. Am J Transplant. 2012;12(12):3326-36. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04232.x.

24. Peeters L.E.J., Andrews L.M., Hesselink D.A. et al. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. Pharmacol Res. 2018;130:303-307. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.02.031.

25. Kievit R.A., Frankenhuys W.E., Waldorp L.J. et al. Simpson's paradox in psychological science: a practical guide. Front

Psychol. 2013;4:513. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00513..

26. Hanley J.A., Theraulot G. Simpson's paradox in meta-analysis. Epidemiology. 2000;11(5):613-4.

27. Altman D.G., Deeks J.J. Meta-analysis, Simpson's paradox, and the number needed to treat. BMC Med Res Methodol. 2002;2:3.

28. Gofrit O.N., Zorn K.C., Steinberg G.D. et al. The Will Rogers phenomenon in urological oncology. J Urol. 2008;179(1):28-33.

29. Albertsen P.C., Hanley J.A., Barrons G.H. et al. Prostate cancer and the Will Rogers phenomenon. J Natl Cancer Inst. 2005;97(17):1248-53.

30. Wacholder S. Binomial regression in GLIM: estimating risk ratios and risk differences. Am J Epidemiol. 1986;123(1):174-84.

31. Sangmuang P., Lucksiri A., Katip W. Factors Associated with Mortality in Immunocompetent Patients with Hospital-acquired Pneumonia. J Glob Infect Dis. 2019;11(1):13-18. DOI: 10.4103/jgid.jgid_33_18.

32. Park S.H., Jeong M.H., Park I.H. et al. Effects of combination therapy of statin and N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol. 2016;212:100-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.009.

33. Shah P.K., Yan P.L., Daww C.A. et al. Emergency Department Switching and Duplicate Computed Tomography Scans in Patients With Kidney Stones. Urology. 2018;114:41-44. DOI: 10.1016/j.urology.2018.01.013.

34. Muduma G., Odeyemi I., Smith-Palmer J. et al. Budget impact of switching from an immediate-release to a prolonged-release formulation of tacrolimus in renal transplant recipients in the UK based on differences in adherence. Patient Prefer Adherence. 2014;8:391-9. DOI: 10.2147/PPA.S60213.

35. Muduma G., Shaw J., Hart W.M. et al. Cost utility analysis of immunosuppressive regimens in adult renal transplant recipients in England and Wales. Patient Prefer Adherence. 2014;8:1537-46. DOI: 10.2147/PPA.S69461.

36. Yang Y., George K.C., Luo R. et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. BMC Nephrol. 2018;19(1):374. DOI: 10.1186/s12882-018-1161-5.

37. Shang W., Li L., Ren Y. et al. History of kidney stones and risk of chronic kidney disease: a meta-analysis. PeerJ. 2017;5:e2907. DOI: 10.7717/peerj.2907.

38. Crowley M.J., Diamantidis C.J., McDuffie J.R. et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017;166(3):191-200. DOI: 10.7326/M16-1901.

39. Томилина Н.А., Андрусов А.М., Перегудова Н.Г. и соавт. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, часть первая. Нефрология и диализ. 2017; 19(4, приложение):1-95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.

Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G. et al.

Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010-2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society", Part 1. Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]. 2017; 19(4, supplement):1-95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95

Дата получения статьи: 22.07.2019

Дата принятия к печати: 12.11.2019

Submitted: 22.07.2019

Accepted: 12.11.2019

DOI:

«Подводные камни» статистического анализа и клинической интерпретации полученных оценок на примере пациентов с хронической болезнью почек

Часть II: Анализ выживаемости

А.Б. Зулькарнаев

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

Pitfalls of statistical analysis and clinical interpretation of the estimates of patients with chronic kidney disease

Part II: Survival analysis

A.B. Zulkarnaev

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

Ключевые слова: анализ выживаемости, статистика, трансплантация почки, выживаемость реципиентов, лист ожидания, причинно-специфический риск, процедура Каплана-Мейера, модель пропорциональных рисков Кокса, регрессионная модель Файн и Грей, конкурирующий риск

Резюме

Анализ выживаемости – один из самых распространенных методов статистического анализа. При мнимой простоте этот анализ имеет определенные подводные камни. Существуют разные подходы, каждый из которых требует соблюдения ряда условий и своеобразной клинической интерпретации.

Риск смерти можно проанализировать при помощи непосредственного измерения относительного риска или косвенной его оценке при помощи отношения шансов. Однако эти показатели носят кумулятивный характер, не предполагают цензурированных наблюдений, не учитывают время наблюдения и влияние ковариат.

Наиболее распространенными методами анализа в условиях цензурированных наблюдений являются процедуры Каплана-Мейера (которая позволяет эмпирически оценить вероятность пережить определенное время – функцию выживаемости) и Нельсона-Алена (которая позволяет оценить функцию кумулятивного риска). Оба этих метода не требуют априорной информации о виде функции выживаемости, однако они позволяют оценить влияние на выживаемость (или риск) только одного категориального предиктора, не имеют возможности провести коррекцию на ковариаты и основаны на предположении о неинформативном цензурировании. Использование этих методов в условиях конкурирующих рисков дает заведомо предвзятую оценку выживаемости.

Наиболее распространенным методом анализа выживаемости при наличии конкурирующих рисков является причинно-специфическая модель пропорциональных рисков Кокса. Использование этого метода целесообразно, когда целью исследователя является изучение причинно-следственной связи различных факторов и определенного исхода. Однако важно правильно интерпретировать результаты такого анализа: он позволяет оценить риск конкретного события среди пациентов, ко-

Адрес для переписки: Зулькарнаев Алексей Батыргараевич
e-mail: 7059899@gmail.com

Corresponding author: Dr Alexey B. Zulkarnaev
e-mail: 7059899@gmail.com

которые дожили до определенного момента и не подверглись ни одному из конкурирующих событий. Поскольку конкурирующие события игнорируются (цензурируются), непосредственно оценить влияние ковариат на их частоту невозможно.

Альтернативой может быть набирающая популярность регрессионная модель конкурирующих рисков Файн и Грей. Этот метод моделирует влияние ковариат на функцию кумулятивной инцидентности и может быть применен, когда целью исследователя является не изучение этиологических ассоциаций, а оценка вероятности каждого из событий – т.е. индивидуальный прогноз.

Таким образом, анализ выживаемости может быть проведен при помощи разных методов. Каждый из них не является универсальным, а предназначен для определенных задач, имеет свои преимущества, недостатки и ограничения. Использование оптимального в каждом конкретном случае подхода обеспечит наибольшую объективность исследования.

Abstract

Survival analysis is one of the most widely used methods of statistical analysis. With an imaginary simplicity, this analysis has certain pitfalls. There are different approaches, each of which requires compliance with certain assumptions and a peculiar clinical interpretation.

The risk of death can be analysed by directly measuring the relative risk or indirectly assessing it using an odds ratio. However, these estimates are cumulative, do not involve censored observations and do not take into account the time of observation and the impact of covariates.

The most common methods of analysis in a case of censored observation are the Kaplan-Meier procedure (which is empirically estimate the probability of surviving a certain time – survival function) and the Nelson-Allen (which is estimate the cumulative hazard function). Both of these methods do not require a priori information about the shape of survival function, however, they allow to estimate the impact on survival (or risk) of only one categorical predictor, cannot correct covariates and are based on the assumption of uninformative censoring. The use of these methods in a case of competing risks gives a deliberately biased assessment of survival.

The most widely used method of survival analysis in the presence of competing risks is a cause-specific Cox proportional hazards model. The use of this method is advisable when the researcher aims to study the causal relationship of various factors and a certain outcome. However, it is important to interpret the results of such analysis correctly: it allows to assess the risk of a particular event among patients who have lived to a certain time-point and have not undergone any of the competing events. Because competing events are ignored (censored), it is not possible to directly assess the impact of covariates on their frequency.

An alternative may be the increasingly popular Fine and gray competing risks regression model. This method simulates the impact of covariates on the cumulative incidence function and can be applied when the aim of the researcher is not to study the etiological associations, but to estimate the probability of each of the events – i.e. an individual forecast.

Thus, the survival analysis can be performed using different methods. Each of them is not universal, and was designed for specific purposes, has its advantages, disadvantages and limitations. The use of the optimal approach in each case will provide the most objective analysis.

Key words: *survival analysis, statistics, kidney transplant, recipient's survival rate, waiting list, cause-specific risk, Kaplan-Meier procedure, Cox proportional hazards model, Fine and Gray competing risk regression model*

Введение

Весьма распространенным является случай, когда при оценке риска смерти пациенты находятся под наблюдением разное время, а часть из них – выпадают из-под наблюдения по причинам, которые не являются "событием интереса" (цензурированные наблюдения). В результате непосредственная оценка отношения рисков или отношения шансов невозможна (она априори будет неадекватна). В этом случае используют один из статистических методов, известных под общим названием "анализ выживаемости", реализуемых по принципу анализа распределения времени до наступления события ("time-to-event").

В статистике, как и в любой науке, существуют определенные проблемы и разногласия. Например, разные подходы к определению границ доверительного интервала [1-3] или оценке качества подгонки регрессионных моделей [4, 5], активно обсуждаются сильные и слабые стороны байесовского и фреквентистского подходов к проверке статистических гипотез [6, 7]. Но, как показывает практика, основные сложности, с которыми сталкиваются потребители научной продукции, связаны не столько с проблемами статистического анализа, сколько с неправильной интерпретацией полученных оценок.

Концептуальная привлекательность методов изучения выживаемости, а также широкая их доступность сделали этот вид анализа очень популярным. Однако

интуитивная интерпретация анализа выживаемости, оценки риска неблагоприятных исходов и сопряженных с ним факторов таит в себе коварство мнимой простоты. Мы рассмотрим основные проблемы анализа выживаемости и особенности интерпретации полученных оценок. С целью наиболее полного раскрытия темы для большей наглядности мы приведем основные формулы рассматриваемых оценок и опишем их смысл для большей доступности.

Оценки Каплана-Мейера и Нельсона-Аалена. При наличии неполных (цензурированных) наблюдений, когда продолжительность наблюдения за субъектами различается или исследователь располагает достоверной информацией лишь об определенном периоде наблюдения, наиболее популярным методом является процедура Каплана-Мейера [8]. Оценка функции выживаемости проводится по формуле:

$$S(t) = \prod_{T_i < t} \left(1 - \frac{D_i}{N_i}\right) \quad (1)$$

где $S(t)$ – функция выживаемости от времени, T_i – момент наступления события, N_i – количество наблюдаемых пациентов на этот момент времени, D_i – количество умерших в момент T_i .

Значение этой функции в определенный момент времени можно интерпретировать как вероятность P , что событие **не произойдет** по прошествии времени t (т.е. $S(t) = P(T \geq t)$), иными словами – вероятность пережить определенное время. Важным обстоятельством является то, что значение этой функции можно трактовать как риск (= вероятность). А значит, исследователь может оценить относительный риск, если проводит сравнительный анализ выживаемости в двух группах. Тем не менее необходимо учитывать, что в условиях цензурированных наблюдений абсолютный риск, как правило, бывает завышен. Поскольку оценка Каплана-Мейера представляет собой *вероятность*, ее значение лежит в интервале от нуля до единицы.

Противоположной по смыслу является кумулятивная функция отказов – “cumulative failure function” (функция риска события) $F(t) = 1 - S(t)$, которая также может быть эмпирически оценена в результате применения процедуры Каплана-Мейера. Значение этой функции представляет собой вероятность P , что к моменту t событие **произойдет**, т.е. $F(t) = P(T < t)$. Не стоит путать значение функции $F(t)$, полученную в результате оценки по методу Каплана-Мейера, со значением **кумулятивного** риска Нельсона-Аалена (Nelson–Aalen) [9, 10]. Этот метод достаточно часто применяется при оценке риска. Оценка проводится по формуле:

$$H(t) = \sum_{T_i < t} \frac{D_i}{N_i} \quad (2)$$

где $H(t)$ – функция кумулятивного риска от времени, T_i – момент наступления события, N_i – количество

наблюдаемых пациентов на этот момент времени, D_i – количество умерших в момент T_i .

Как следует из формулы 2, значение этой функции представляет собой кумулятивный (накопленный) риск наступления события к моменту времени T_i , иными словами – сумму рисков наступления события в момент T_i и во все предыдущие моменты от начала наблюдения. Таким образом, значение этой функции может превышать единицу, что несколько затрудняет интуитивную интерпретацию.

Если функция выживаемости (также, как и обратная ей – функция отказов) хорошо известна и легко интерпретируема, то с интерпретацией функций риска $b(t)$ и кумулятивного риска $H(t)$ могут возникнуть сложности. При этом обе эти функции достаточно часто используются в публикациях [11-17], в связи с чем очень важно верно интерпретировать эти оценки.

Различия значений функции отказов $F(t)$ и кумулятивного риска $H(t)$ хорошо заметны на примере таблицы 1, где также представлены значения функции интенсивности риска $b(t)$ (т.е. частоты исходов в определенный интервал времени) и функции выживаемости $S(t)$ в моменты времени $t=0, 1, 2 \dots 10$.

Будем считать, что время дискретно, а после наступления события пациент полностью выбывает из исследования (примером такого события может быть смерть пациента). Видно, что в момент времени $t=1$ мы наблюдали 100 пациентов, произошло 3 события, и один пациент выпал из-под наблюдения в интервале между $t=1$ и $t=2$. Тогда мгновенная интенсивность риска $b(t=1) = 3/100 = 0,03$. По формулам, приведенным выше (формулы 1 и 2), определим $H(t)$, $S(t)$ и $F(t)$. В следующий момент времени $b(t=2) = 4/(100-1-3) = 0,042$. Кумулятивный риск $H(t=2)$ представляет сумму мгновенного риска (интенсивности наступления событий) в момент $t=1$ и $t=2$: $0,03 + 0,042 = 0,072$. Таким же образом найдем значения функций для других значений t .

Полученные в таблице 1 значения $b(t)$, $H(t)$, $S(t)$ и $F(t)$ в момент $t=10$ можно интерпретировать так:

$b(t=10) = 0,211$ – **в момент** $10 \leq t < 11$ риск события составит 0,211;

$H(t=10) = 1,122$ – **к моменту** $10 \leq t < 11$ у случайно выбранного субъекта в среднем ожидается 1,122 события, если бы субъект мог бы испытать событие более одного раза (в нашем случае, если бы пациент умер и в тот же миг воскрес);

$S(t=10) = 0,297$ – вероятность, что к моменту $10 \leq t < 11$ у случайно выбранного субъекта событие не произойдет (если событие может произойти более одного раза, то точнее сказать – **не произойдет ни разу**), составляет 0,297;

$F(t=10) = 0,703$ – вероятность, что к моменту $10 \leq t < 11$ у случайно выбранного субъекта произойдет **одно или более** событий составляет 0,703.

В контексте анализа **выживаемости** значение функции $H(t)$ трудно интуитивно интерпретиро-

Таблица 1 | Table 1

Значения функций интенсивности риска $h(t)$, кумулятивного риска $H(t)$, выживаемости $S(t)$ и риска $F(t)$ в случае, если пациенты выбывают из-под наблюдения после наступления события или в результате цензурирования

The values of hazard function $h(t)$, the cumulative hazard function $H(t)$, survival function $S(t)$ and failure function $F(t)$ in case patients drop out from observation after the event or as the result of censoring

Время наблюдения	N субъектов под наблюдением	N цензурированных наблюдений	N событий	$h(t)$	$H(t)$	$S(t)$	$F(t)$
0	100	0	0	0	0	1	0
1	100	1	3	0,030	0,030	0,970	0,030
2	96	3	4	0,042	0,072	0,930	0,070
3	89	2	6	0,067	0,139	0,867	0,133
4	81	6	5	0,062	0,201	0,813	0,187
5	70	3	7	0,100	0,301	0,732	0,268
6	60	5	8	0,133	0,434	0,634	0,366
7	47	4	6	0,128	0,562	0,553	0,447
8	37	4	5	0,135	0,697	0,479	0,521
9	28	3	6	0,214	0,911	0,376	0,624
10	19	4	4	0,211	1,122	0,297	0,703
Всего		35	54	1,122			

Таблица 2 | Table 2

Значения функций интенсивности риска $h(t)$, кумулятивного риска $H(t)$, выживаемости $S(t)$ и риска $F(t)$ в случае, если пациенты не выбывают из-под наблюдения после наступления события

The values of hazard function $h(t)$, the cumulative hazard function $H(t)$, survival function $S(t)$ and failure function $F(t)$ in case in case patients do not drop out of the follow-up after the event

Время наблюдения	N субъектов под наблюдением	N цензурированных наблюдений	N событий	$h(t)$	$H(t)$	$S(t)$	$F(t)$
0	100	0	0	0	0	1	0
1	100	0	20	0,200	0,200	0,800	0,200
2	100	0	20	0,200	0,400	0,640	0,360
3	100	0	20	0,200	0,600	0,512	0,488
4	100	0	20	0,200	0,800	0,410	0,590
5	100	0	20	0,200	1,000	0,328	0,672
6	100	0	20	0,200	1,200	0,262	0,738
7	100	0	20	0,200	1,400	0,210	0,790
8	100	0	20	0,200	1,600	0,168	0,832
9	100	0	20	0,200	1,800	0,134	0,866
10	100	0	20	0,200	2,000	0,107	0,893
Всего		0	200	2,000			

вать. Гораздо легче интерпретировать значение $H(t)$, когда событие может произойти более одного раза. Предположим для простоты, что значение $h(t)$ постоянно и составляет 0,2 и пациенты не выбывают из-под наблюдения даже после наступления события, т.е. событие может произойти более одного раза (например, развитие криза отторжения трансплантата), при этом цензурированных пациентов не было (все пациенты наблюдались от момента $t=0$ до $t=10$). Тогда мы получим таблицу со следующими данными – таблица 2.

Интерпретировать полученные значения в момент $t=10$ значительно проще:

$h(t=10) = 0,2$ – в момент $10 \leq t < 11$ (как и в остальные моменты) риск события составит 0,2;

$H(t=10) = 2$ – к моменту $10 \leq t < 11$ у случайно выбранного субъекта ожидается 2 события;

$S(t=10) = 0,107$ – вероятность, что к моменту $10 \leq t < 11$ у случайно выбранного субъекта событие не произойдет ни разу, составляет 0,107;

$F(t=10) = 0,893$ – вероятность, что к моменту $10 \leq t < 11$ у случайно выбранного субъекта произойдет одно или более событий составляет 0,893.

Немного пожертвовав точностью формулировки в пользу ее доступности, можно сказать, что в среднем на каждого из ста субъектов придется по два события, но вероятность, что событие не случится ни разу у конкретного субъекта, составляет 0,107.

Видно, что при малых значениях t значения $F(t)$ и $H(t)$ весьма близки, однако не стоит их путать

(это особенно легко сделать, если значение $H(t)$ менее единицы). Важно помнить, что кумулятивный риск не может быть непосредственно истолкован как вероятность (в отличие от $S(t)$ и $F(t)$). Независимо от того, возможен ли такой вариант событий, кумулятивный риск должен интерпретироваться в контексте, допускающем повторные события [18].

Нужно помнить, что оценка интенсивности наступления событий, такие как плотность инцидентности и мгновенный риск $h(t)$ (instantaneous hazard rate) несут важную информацию и позволяют существенно дополнить кумулятивные оценки (выживаемость $S(t)$, вероятность события $F(t)$, кумулятивный риск $H(t)$). К информации о вероятности или накопленном риске события в некоторый момент добавляется информация о риске события в определенный интервал времени без учета риска в предыдущие моменты. Например, нескорректированная выживаемость пациентов, начавших гемодиализ (ГД) с использованием артериовенозной фистулы (АВФ), через год составила 0,881, через два года – 0,827, через три года – 0,782, через четыре года – 0,698 [19]. Выживаемость больных с центральным венозным катетером (ЦВК) в эти же сроки составила 0,672, 0,491, 0,414 и 0,373, соответственно. При этом мгновенный риск в течение первого года составил в группе больных с АВФ 0,0105, в течение второго года – 0,0053, в течение третьего года – 0,0047, в течение четвертого года – 0,0095, а в группе больных с ЦВК – 0,0326, 0,0259, 0,0143, 0,0085, соответственно. Таким образом, выживаемость в группе ЦВК оказалась значительно ниже, чем в группе АВФ, что вполне ожидаемо. Интересно проанализировать оценки мгновенного риска в этих группах. Видно, что в группе АВФ отмечается наибольшая интенсивность событий (смертей) в течение первого года, затем этот показатель значительно снижается. Также из оценок $h(t)$ следует, что различия в выживаемости между группами АВФ и ЦВК обусловлены более высоким темпом событий в течение первых трех лет в группе ЦВК. На четвертом году, после начала ГД, показатели мгновенного риска в группах АВФ и ЦВК оказались сопоставимы. Это вполне объяснимо: очевидно, в группе ЦВК к этому времени остаются в живых пациенты, которые обладают большим функциональным резервом, более приверженные лечению и т.д. Примечательно, что в группе АВФ показатель $h(t)$ на четвертом году оказался даже несколько выше (заметим, что статистически значимых различий мы не отметили), что можно объяснить, например, негативным влиянием функционирующей АВФ на сердечно-сосудистую систему и постепенным формированием синдрома сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом на фоне увеличивающейся объемной скорости кровотока по фистуле.

Метод Нельсона-Аалена позволяет непосредственно оценить кумулятивный риск. Но значе-

ние кумулятивного риска может быть получено и из оценки Каплана-Мейера: $H(t) = -\ln \{S(t)\}$, соответственно обратную операцию можно провести по формуле $S(t) = \exp \{-H(t)\}$. Значения, рассчитанные на основе оценок Каплана-Мейера и Нельсона-Аалена, асимптотически эквивалентны [20]. Владеть этими методами очень полезно. Например, если кумулятивный риск острого отторжения почечного трансплантата через год после трансплантации при концентрации такролимуса в крови менее 4 нг/мл (протокол иммуносупрессии с низкой целевой концентрацией) составляет 0,58 [21], то какова вероятность, что к этому сроку у случайно выбранного реципиента из этой же популяции случится один или более кризов? Ответ получить очень просто:

$$\begin{aligned} F(t) &= 1 - S(t) = 1 - \exp \{-H(t)\} = 1 - \\ &= 1 - \exp \{-0,58\} = 0,44 \text{ т.е. } 44\%. \end{aligned}$$

Методы Каплана-Мейера и Нельсона-Аалена имеют одни и те же преимущества, недостатки и ограничения, а именно: оба метода позволяют эмпирически оценить выживаемость, вероятность события и кумулятивный риск; допускают неполные наблюдения; являются непараметрическими. Но при этом оба метода позволяют оценить влияние на выживаемость только одного категориального предиктора (например, стратификация – высокая/низкая концентрация такролимуса) и не дают возможности получить скорректированную оценку риска [20, 22, 23]. Также не следует забывать о необходимости соблюдения условия о неинформативном цензурировании. Суть этого заключается в том, что причина цензурирования не должна влиять на вероятность наблюдать интересующий исследователя исход. Это условие выполнить сложнее, чем может показаться с первого взгляда.

Рассмотрим эту проблему на примере больных в листе ожидания трансплантации почки. Использование этого примера позволяет обозначить основные сложности оценки риска в клинической практике: наличие цензурированных наблюдений и конкурирующих рисков (возможно три взаимоисключающих исхода – причины выбытия из листа ожидания: трансплантация, смерть, исключение по причине ухудшения коморбидного фона).

Например, если исследователь получит оценку вероятности трансплантации у больных, находящихся в листе ожидания, к определенному сроку при помощи метода Каплана-Мейера или Нельсона-Аалена, то она будет актуальна не для всего пула больных, а только для тех, кто не умрет и не будет исключен из листа ожидания (поскольку такие наблюдения будут цензурированы, т.е. больные, у которых произойдут эти события будут исключены из анализа). В этом случае смерть и удаление пациента из листа ожидания исключает возможность трансплантации, т.е. они являются конкурирующими событиями [24]. Следует всегда помнить о возможности наличия конкурирующих рисков при анализе работ (даже если

о них не сообщается напрямую), чтобы адекватно оценить ее выводы. Для этого необходимо критически оценивать дизайн исследования: включали ли авторы в исследование пациентов, у которых наступило конкурирующее событие, или такие пациенты были исключены из него, и анализ проводится лишь на основе тех наблюдений, где произошло (или не произошло) "событие интереса". Вместе с тем, нередко можно встретить работы, в которых при оценке выживаемости трансплантата наблюдения цензурируются в случае смерти реципиента ("death-censored graft survival") [25-27]. Если целью такого исследования является выявление факторов риска, то такая оценка может быть правомочна. Однако, если целью исследования является определение риска (вероятности) определенного исхода (т.е., например, возможность индивидуального прогноза по результатам регрессионного анализа), то информативное цензурирование приведет к смещению и предвзятой оценке. Вместе с тем, цензурирование конкурирующих событий может быть полезно в некоторых случаях при исследовании причинно-следственных связей [28].

В публикациях, описывающих результаты анализа выживаемости, как правило, приводят значение функции выживаемости $S(t)$ или функции отказов $F(t)$ с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) на определенных временных точках. Например, через выживаемость через пять лет после начала ГД у пациентов с АВФ составила 61% [95% ДИ 51,8; 71,9], а у пациентов с ЦВК – 31,6% [95% ДИ 21,4; 41,4]. Другой часто используемой оценкой является расчет медианы времени выживания. Данная оценка может быть получена двумя способами. В первом случае исследователь определяет медиану и интерквартильный размах для времен дожития всех субъектов. Однако такой подход применим только в том случае, если не было цензурированных наблюдений (как по причине того, что у некоторых субъектов событие еще не произошло, так и по причине наступления конкурирующего события). Иными словами, если событие произошло у всех субъектов в течение анализируемого периода времени. Поскольку время наступления события у цензурированных наблюдений не определено, вычисление медианы времени выживания даст искаженную оценку. Более правильным подходом является вычисление медианы дожития (median survival), т.е. момента времени, когда событие произойдет у 50% субъектов. Данная оценка представляет собой время и для нее, как правило, указывается 95% ДИ. Очевидно, что эта оценка может быть получена только в случае, если функция выживаемости примет значения 50% или менее. Например, в указанном выше примере, выживаемость через 5 лет после начала ГД у пациентов с сахарным диабетом составила 34,2% [95% ДИ 18,8; 50,3] если сосудистым доступом была АВФ и 20,5% [95% ДИ 7,3; 38,5] у получавших ГД через

ЦВК. При этом медиана дожития для пациентов с АВФ составила 50 [95% ДИ 44,1; 55,9] месяцев, а для пациентов с ЦВК – 17 [95% ДИ 11,3; 22,7] месяцев.

Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Одним из наиболее широко распространенных методов многофакторного анализа, позволяющим получить скорректированную оценку риска, является регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса [29].

Регрессионная модель Кокса позволяет определить (предсказать) расчетное время T до наступления события по значениям набора переменных (предикторов). Выживаемость (или функция отказов) в этом случае моделируется через функцию мгновенного риска $b(t)$ (hazard function, instantaneous hazard rate), зависящую от времени.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (3)$$

Формально значение этой функции можно определить как вероятность P того, что время наступления события T у субъекта лежит в интервале от t до $t + \Delta t$, при условии T больше или равно t , отнесенное к длине этого интервала Δt . Иными словами, значение этой функции можно трактовать как вероятность, что событие произойдет в течение малого промежутка времени (Δt) **при условии, что событие не наступило ранее** ($t \leq T < t + \Delta t | T \geq t$). То есть эта вероятность относится только к тем пациентам, которые дожили до определенного момента t . Значение этой функции, предположим, 0,3 можно интерпретировать как "вероятность умереть в определенном интервале времени ($t + \Delta t$) для тех пациентов, которые доживут до этого момента (t), составляет 30%", **но не как** "для каждого из пациентов, наблюдаемых в момент t_0 , вероятность умереть в интервале $t + \Delta t$ составляет 30%". Почувствуйте разницу.

Несмотря на то что эти вычисления, как правило, остаются за кулисами тех результатов, которые выводят статистические пакеты, для правильной интерпретации полученных результатов важно понимать, на основе каких расчетов получена оценка.

В общем виде уравнение регрессионной модели Кокса можно представить как:

$$(t) = h_0(t) \times e^{\sum \beta_i \times X_i} \quad (4)$$

Из формулы видно, что функция риска раскладывается на два сомножителя. Первый ($h_0(t)$) – базовая функция мгновенного риска, отражающая некий естественный риск, одинаковый для всех наблюдений. При этом $b(t) = h_0(t)$, когда все независимые переменные равны нулю (поскольку $e_0 = 1$). Эта функция не зависит от ковариат, а зависит только от времени. Второй сомножитель ($e^{\sum \beta_i \times X_i}$) – коэффициент, зависящий от ковариат, но не зависящий от времени. Он представляет собой экспоненту

суммы произведений ковариат и соответствующих коэффициентов. Таким образом, этот метод оценивает два компонента: эффект времени и эффект регрессоров (независимых предикторов). Поскольку определен только вид связи с предикторами (логлинейный), но не делается никаких предположений о базовой функции риска, регрессия Кокса (в традиционном ее варианте) является полупараметрической. Вместе с тем, если функция риска может быть описана каким-либо параметрическим распределением, то метод можно считать параметрическим [30].

$$\begin{aligned} h(t | x = 1) &= h_0(t) \times e^{\beta \times x} \\ h(t | x = 0) &= h_0(t) \times e^{\beta \times x} \end{aligned} \quad (5)$$

Регрессионная модель Кокса подразумевает мультипликативную зависимость между функцией риска $h_0(t)$ и логлинейной функцией ковариат. Это предположение называют гипотезой о пропорциональности рисков, которая является одним из концептуальных допущений этого метода (это отражено даже в названии метода "модель **пропорциональных** рисков Кокса"). Для двух субъектов, которые в равной степени подвержены риску события (базовые риски равны) и отличаются только значением ковариат (которые не зависят от времени), в любой момент времени риски наступления события должны быть пропорциональны [31]. Иными словами: (по формуле 4) функции риска для этих двух субъектов пропорциональны по отношению к базовому риску с коэффициентом $e^{\sum \beta_i \times X_i}$ [32]. Таким образом, если предположение о пропорциональности верно, можно оценить размер эффекта предикторов без учета функции базового риска. В качестве меры относительного риска выступает hazard ratio (HR), представляющее собой частное:

$$HR = \frac{h_0(t) \times e^{\beta \times 1}}{h_0(t) \times e^{\beta \times 0}} = \frac{e^{\beta \times 1}}{e^{\beta \times 0}} = e^{\beta} \quad (6)$$

В случае, если предиктор – категориальная переменная (например – пол или вид заместительной почечной терапии – трансплантация почки, гемодиализ, перитонеальный диализ), то значение HR представляет собой отношение одного уровня этого предиктора к определенному референсному уровню (такая оценка проводится для всех уровней предиктора, исключая референсный, значение HR для которого равно единице). Это значение можно интерпретировать как кратность изменения риска при фиксированном значении остальных ковариат (например, во сколько раз увеличивается риск смерти, если пациент находится на гемодиализе по сравнению с трансплантацией почки). Очевидно, что бремя выбора адекватного референсного уровня категориального предиктора ложится на исследователя. Если предиктор представлен метрической или ординальной (порядковой) переменной, то HR отражает кратность изменения риска на единицу изменения переменной.

Если предположение о пропорциональности нарушено, то использование модели Кокса приведет к смещенной оценке. Как видно из формулы 4, функция, описывающая влияние ковариат, не подразумевает зависимости от времени. Если ковариаты зависят от времени и предположение о пропорциональности нарушено, то возможно применение регрессии Кокса с ковариатами, зависящими от времени [33]. Эта практика широко распространена. Если, например, анализируется связь набора факторов риска (предикторов модели) и риска смерти (исход), то возраст более критично связан с вероятностью исхода непосредственно после операции (что связано в первую очередь с риском оперативного вмешательства), а также в отдаленные сроки послеоперационного периода (поскольку пожилые реципиенты априори имеют меньшую ожидаемую продолжительность жизни по естественным причинам). Включение этого фактора как зависящую от времени ковариату делает зависимость от времени значительно слабее, что в большинстве случаев повышает качество анализа.

Связь предиктора и риска не обязательно должна быть линейной. Важно, чтобы риски были пропорциональны для разных уровней предиктора на разных временных точках. В другом рассмотренном примере (сосудистый доступ) [19] фактор "тип сосудистого доступа" также был значительно связан со временем, при этом интенсивности событий у пациентов с АВФ и ЦВК значительно различались. Это можно объяснить несколькими обстоятельствами: начало ГД действительно очень тревожный и напряженный этап в жизни пациента с хронической болезнью почек (ХБП). При этом факторы риска, действующие на пациентов в группах ЦВК и АВФ, несколько различаются по силе и составу: плановое/внеплановое начало ГД, коморбидный фон, структура причин ХБП, риск инфекционных осложнений и др. Интенсивность риска смерти $h(t)$ у пациентов с АВФ была максимальна в течение первого года после начала ГД, а затем значительно снижалась и постепенно возрастала к концу пятого года (не достигая значений первого года). У пациентов с ЦВК интенсивность риска была значительно выше, чем у пациентов с АВФ, затем она монотонно снижалась, достигая значения этого показателя у пациентов с АВФ. Таким образом, отмечалась сильная (статистически значимая) зависимость этого предиктора от времени. Это нарушало одно из основных условий применимости метода. Включение в регрессионную модель этого фактора как зависящую от времени ковариату позволило провести многофакторный анализ с приемлемым качеством модели.

Помимо указанных двух предположений (о пропорциональности рисков и логлинейной связи с предикторами), модель Кокса может быть применена только при соблюдении еще ряда условий. Одним

из них является предположение о независимости предикторов: объясняющие переменные не должны сильно коррелировать друг с другом. Мультиколлинеарность предикторов может привести к смещенным оценкам. Как правило, корреляция считается сильной и должна учитываться при коэффициентах корреляции более 0,7-0,8. На практике эта потенциальная проблема встречается достаточно часто, поскольку многие показатели сильно взаимосвязаны.

Есть разные способы устранения мультиколлинеарности: исключить одну из переменных (определив какая из них более важная по смыслу или обеспечивает лучшее качество модели) [34], однако часто это бывает неприемлемо, поскольку важна каждая из этих переменных. Также можно вычислить какую-то третью переменную. Например, широко распространена практика включения в регрессионную модель среднего артериального давления, но не систолического и диастолического одновременно [35], т.к. очевидно, что эти показатели будут коррелированы. Кроме того, при появлении данной проблемы можно предварительно провести факторный анализ [36, 37], заменить коррелирующие две (или больше) переменные на одну искусственную и включить ее в регрессионную модель [38]. Например, включение в многофакторную регрессионную модель фактора, оценивающего риск диабетической нефропатии – "гликемического фактора", который объединяет сильно коррелирующие между собой показатели: концентрацию глюкозы в плазме натощак, гликозилированный гемоглобин и гликозилированный сывороточный белок [39].

Также возможно включение в модель взаимодействия факторов. Однако последние два варианта могут существенно затруднить **клиническую** интерпретацию результатов анализа, а также делают невозможным оценку индивидуального влияния определенных составных факторов риска, даже если факторная нагрузка их компонентов определена. Тем не менее, возможность определения вероятности исхода сохраняется). Например, при расчете выживаемости реципиентов после трансплантации важными факторами риска являются срок ожидания трансплантации, возраст и коморбидный фон. Очевидно, что по мере увеличения возраста и ухудшения коморбидного фона постепенно (и можно даже предположить, что линейно) будет возрастать риск смерти реципиента. При этом, по мере увеличения срока ожидания коморбидный фон будет ухудшаться (а значит, риск смерти – возрастать) с большим темпом у пожилых пациентов по сравнению с молодыми [40]. Таким образом, даже эти три фактора порождают необходимость включения в регрессионную модель их взаимодействия с соответствующими коэффициентами. Добавление такого важного фактора, как наличие или отсутствие сахарного диабета еще в большей мере усложняет анализ (очевидно, что ухудшение коморбидного фона у пациентов

с диабетом происходит с большим темпом, чем у пациентов без диабета). Если проанализировать регрессионное уравнение, применяемое для расчета показателя ожидаемой продолжительности жизни после трансплантации (estimated post transplant survival) в современной системе распределения донорских почек в США [41], то можно заметить, что несколько слагаемых как раз представлены взаимодействием факторов.

Наблюдения должны быть независимыми. Это допущение может быть нарушено, если наблюдения группируются на основе какого-то неучтенного признака. Иногда такие кластеры могут породить многоуровневую иерархическую структуру. Например, наблюдения могут группироваться в зависимости от исследовательского центра. Причем в одних центрах могут накапливаться больные в более тяжелом состоянии (что очень актуально для России, учитывая неоднородность доступности нефрологической и трансплантологической помощи в разных регионах). Другим источником кластеризации может быть наличие зависимых наблюдений (в случае повторных измерений). В случае, если кластеризация присутствует в явном виде и объяснима, то могут применяться более сложные многоуровневые регрессионные модели: например, иерархические модели или модели со смешанными (фиксированными и случайными) эффектами.

В реальной практике достаточно редко все допущения метода соблюдаются спонтанно и не требуется никаких преобразований. Авторы обычно ограничиваются визуальным анализом остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals) и мартингалных остатков (martingale residuals). Однако, если в статье вообще не приводится сведений о проверке допущений метода, необходимо отнестись к публикации с настороженностью.

В отличие от метода Каплана-Мейера регрессия Кокса моделирует функцию риска, а не выживаемость, но на ее основе можно получить скорректированную оценку выживаемости.

"Hazard" часто переводят как "риск". Такой перевод легче для понимания и нередко довольно близок к истине, тем не менее, не стоит полностью отождествлять эти понятия. Поскольку вероятность в данном случае отнесена ко времени, полученная оценка представляет собой по сути интенсивность. Hazard ratio, в свою очередь, это косвенная оценка относительного риска, которая представляет собой отношение значений двух интенсивностей. [42-44]

Анализ выживаемости при наличии конкурирующих рисков. Как и методы Каплана-Мейера и Нельсона-Аалена, регрессионная модель Кокса также имеет в своей основе предположение о неинформативном цензурировании, а значит, является заведомо предвзятой оценкой выживаемости в условиях наличия конкурирующих рисков. Оценки, полученные в результате применения регрессии Кокса,

учитывающей "смертность от всех причин" – "all cause mortality" (формула 3), относятся ко всему пулу больных, доживших до определенного момента. В свою очередь, при применении **причинно-специфической** регрессионной модели Кокса учитывается только событие интереса $D=k$ (например, смерть от определенной причины) – "cause-specific mortality", тогда как в случае наступления других (конкурирующих) событий, наблюдения цензурятся. Таким образом, полученные оценки относятся к пациентам, которые дожили до определенного момента **и не подверглись ни одному из конкурирующих событий** (например, исключению из листа ожидания или трансплантации) [27]:

$$h_k^{cs}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, D = k | T \geq t)}{\Delta t} \quad (7)$$

Одним из способов учесть конкурирующие события – это использование композитных конечных точек, которые объединяют несколько событий, наступление любого из которых может выступать в качестве события интереса. Использование композитных конечных точек позволяет уменьшить потребный объем выборки или время наблюдения и оценить совокупную связь с несколькими событиями [45]. Тем не менее этот метод не лишен недостатков. Интерпретация таких клинических исследований может быть сложной задачей, поскольку невозможно адекватно апостериорно оценить риск наступления каждого конкретного события.

Также необходимо учитывать, что некоторые события могут наступать раньше и таким образом маскировать те, что в большинстве своем наступают позднее, если пациент выбывает из исследования после наступления любого из событий [46, 47]. Чтобы избежать потери информации о последующих событиях, которые также могут представлять определенный интерес, могут быть использованы иерархические модели, что, в свою очередь, усложняет исследование [48].

Помимо этого, нельзя забывать, что несмотря на то, что такой подход не требует соблюдения допущения о независимости конкурирующих событий, он предполагает, что конкурирующие события имеют сходную природу или генез и равнозначны по направленности и силе эффекта [47]. Это допущение иногда не соблюдается. Например, в результате многофакторного анализа (методом пропорциональных рисков Кокса), оценивающего взаимосвязь между показателем панель-реактивных антител (PRA) и составной конечной точкой выбытия из листа ожидания – трансплантации или смерти в листе ожидания, можно прийти к парадоксальному выводу, что высокие значения PRA сопряжены с меньшим риском выбытия из листа [49]. Это даже можно объяснить новой политикой распределения органов UNOS [50], которая действительно позволила повысить вероятность трансплантации у высоко-сен-

сибилизированных кандидатов [51]. Тем не менее, в данном исследовании [49] это было вызвано объединением двух противоположных взаимоисключающих событий в одну композитную конечную точку. При анализе рисков с учетом конкурирующих событий увеличение PRA было сопряжено с ростом риска смерти и снижением риска выбытия из листа ожидания **по причине трансплантации**. При этом размер эффекта на риск второго события был значительно больше, чем на риск первого.

Вопрос использования оптимальных композитных конечных точек – краеугольный камень клинических исследований – активно обсуждается, в том числе и в нефрологии [46, 52-55].

Перспективным методом, популярность которого прошлые годы росла, является регрессионная модель конкурирующих рисков Файн и Грей (Fine J.P., Gray R.J.) [56]. В данном методе вероятность P события k у случайно выбранного субъекта определяется как вероятность события в промежутке времени $t \leq T < t + \Delta t$ среди субъектов, у которых еще не произошло событие интереса (k), **включая и тех пациентов, у которых произошло конкурирующее событие** [27]:

$$h_k^{sd}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, D = k | T \geq t \cup \{T < t, D \neq k\})}{\Delta t} \quad (8)$$

Поскольку пациенты, у которых произошли конкурирующие события, не цензурятся, а сохраняются в анализе (их присутствие смягчается постепенно уменьшающимся весовым коэффициентом), конкурирующие события оказывают непосредственное влияние на коэффициенты регрессии. Это позволяет моделировать функцию кумулятивной инцидентности (cumulative incidence function), на основе которой можно получить вероятность конкретного события в определенный момент времени с учетом значения предикторов. Иными словами, этот метод, в отличие от регрессионной модели Кокса, позволяет сделать индивидуальный прогноз для каждого отдельного субъекта, учитывая его персональные характеристики [57].

В условиях конкурирующих рисков метод Файн и Грей дает более адекватную оценку вероятности события интереса. Например, при оценке по методу Каплана-Мейера (оценивается только одно событие интереса, конкурирующие события цензурятся), через 10 лет нахождения в листе ожидания риск смерти составил 80,4% [95%ДИ 77,9; 88,6], исключения из листа – 77,9% [95%ДИ 65,4; 88,2], трансплантации – 63,6% [95%ДИ 58,3; 69]. Будет ли такая оценка верна при попытке оценить риски у пациента, который включен в лист ожидания (т.е. сделать приблизительный прогноз для пациента)? Конечно, нет. Такая оценка будет актуальна для только гипотетической ситуации, когда других событий, кроме события интереса произойти не может. Интерпретировать такую оценку можно так: среди пациентов, кото-

рым будет выполнена трансплантация, вероятность трансплантации через 10 лет в листе ожидания составляет 63,6%; среди пациентов, которые умрут, находясь в листе ожидания, вероятность смерти через 10 лет составляет 80,4% и т.д. Если мы допускаем, что в изучаемой группе субъектов могут произойти конкурирующие события, то нужно помнить, что маргинальная вероятность, что у больного произойдет любое из нескольких событий (каждое из которых может произойти только один раз), представляет собой сумму вероятностей всех событий и эта сумма не может превышать единицу (100%).

Существенное преимущество метода Файн и Грей перед оценкой Каплан-Мейера – это аддитивный характер функций кумулятивной инцидентности: совокупная вероятность всех событий разделяется на составляющие ее вероятности каждого события. Это дает более сбалансированную оценку риска в присутствии конкурирующих событий, а также имеет более простую клиническую интерпретацию. Кумулятивная инцидентность выбытия через 10 лет нахождения в листе ожидания, оцененная при помощи метода Файн и Грей, дает следующие вероятности: 30,9% [95%ДИ 27,7; 34,2] для смерти, 18,2% [95%ДИ 15,5; 21,1] – для исключения и 49,4% [95%ДИ 46; 52,6%] – для трансплантации [58]. И эта оценка будет актуальной для всех больных, включенных в ожидания.

Так же, как и регрессия Кокса, данный метод является полупараметрическим, предполагает пропорциональность рисков, независимость наблюдений и отсутствие сильной коррелированности предикторов.

Несмотря на то что два этих метода несколько похожи, они имеют в своей основе разные принципы, дают различные по смыслу оценки и, следовательно, требуют разной интерпретации. Регрессионная модель Кокса главным образом фокусируется на влиянии ковариат **на риск конкретного события**, регрессионная модель Файн и Грей – **на вероятности каждого из событий** при определенном значении ковариат. Конкурирующие события неразрывно связаны и являются результатом совокупного действия ряда факторов. При этом определенный фактор может влиять на риск конкурирующего события, не влияя непосредственно на риск события интереса. Тем не менее, это опосредованно повлияет на восприятие инцидентности всех событий. Если конкурирующие события цензурируются, то это должно быть **осознанным** выбором исследователя на основе стоящих перед ним задач. Таким образом, регрессия Кокса может быть методом выбора при исследовании причинно-следственных связей, в то время как регрессия Файн и Грей – при исследовании вероятности определенного исхода.

Регрессионная модель Файн и Грей приобретает все большую популярность, в том числе и в трансплантологии [49, 59-66].

Заключение

Анализ выживаемости пациентов может быть проведен при помощи разных методов. Каждый из них не является универсальным, а предназначен для определенных задач, имеет свои преимущества, недостатки и ограничения, а также – особенности клинической интерпретации результатов. Использование оптимального в каждом конкретном случае подхода обеспечит наибольшую объективность исследования.

Работы были выполнены с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МД-2253.2018.7.

Автор не имеет конфликта интересов

The author declares no conflict of interest

Список литературы

1. Erdoğan S., Gülban O.T. Alternative Confidence Interval Methods Used in the Diagnostic Accuracy Studies. Comput Math Methods Med. 2016; 2016:7141050. DOI: 10.1155/2016/7141050.
2. du Prel J.B., Hommel G., Röhrig B. et al. Confidence interval or p-value?: part 4 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 2009; 106(19):335-9. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0335.
3. Braschel M.C., Svec I., Darlington G.A. et al. A comparison of confidence interval methods for the intraclass correlation coefficient in community-based cluster randomization trials with a binary outcome. Clin Trials. 2016; 13(2):180-7. DOI: 10.1177/1740774515606377.
4. Pulkstenis E., Robinson T.J. Goodness-of-fit tests for ordinal response regression models. Stat Med. 2004 Mar 30;23(6):999-1014.
5. Fagerland M.W., Hosmer D.W. A goodness-of-fit test for the proportional odds regression model. Stat Med. 2013 Jun 15;32(13):2235-49. DOI: 10.1002/sim.5645.
6. Carlin B.P., Hong H., Shamliyan T.A. et al. Case Study Comparing Bayesian and Frequentist Approaches for Multiple Treatment Comparisons. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. Report No.: 12(13)-EHC103-EF. AHRQ Methods for Effective Health Care.
7. Bennett M.M., Crowe B.J., Price K.L. et al. Comparison of Bayesian and frequentist meta-analytical approaches for analyzing time to event data. J Biopharm Stat. 2013;23(1):129-45. DOI: 10.1080/10543406.2013.737210.
8. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958; 53(282):457-481
9. Hobbs B.P. On nonparametric hazard estimation. J Biom Biostat. 2015;6. pii: 232. DOI: 10.4172/2155-6180.1000232
10. Xian Liu. Survival Analysis: Models and Applications. John Wiley & Sons, 2012
11. Li Y., Schaubel D.E., He K. Matching methods for obtain-

ing survival functions to estimate the effect of a time-dependent treatment. *Stat Biosci.* 2014; 6(1):105-126.

12. *Kenah E.* Nonparametric survival analysis of infectious disease data. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 2013; 75(2):277-303.

13. *Commenges D., Letenneur L., Joly P. et al.* Modelling age-specific risk: application to dementia. *Stat Med.* 1998; 17(17):1973-88.

14. *Bratt O., Drevin L., Akre O. et al.* Family History and Probability of Prostate Cancer, Differentiated by Risk Category: A Nationwide Population-Based Study. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108(10). pii: djw110. DOI: 10.1093/jnci/djw110.

15. *Röder M.A., Brasso K., Christensen I.J. et al.* Survival after radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer: a population-based study. *BJU Int.* 2014; 113(4):541-7. DOI: 10.1111/bju.12065.

16. *Gavrilova N.S., Gavrilov L.A.* Mortality Trajectories at Extreme Old Ages: A Comparative Study of Different Data Sources on U.S. Old-Age Mortality. *Living 100 Monogr.* 2014; 2014. pii: <https://www.soa.org/Library/Monographs/Life/Living-To-100/2014/mono-li14-3a-gavrilova.pdf>.

17. *Ghosh D.* Proportional hazards regression for cancer studies. *Biometrics.* 2008; 64(1):141-8.

18. *Cleves M., Gould W.W., Marchenko Y.V.* An Introduction to Survival Analysis Using Stata, Revised Third Edition. Stata Press, 2016

19. *Зилькарнаев А.Б., Фоминых Н.М., Карданахшвили З.Б.* Сосудистый доступ и выживаемость пациентов на гемодиализе: особенности причинно-следственной связи. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019;21(2):49-58. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-49-58

Zulkarnaev A.B., Fominykh N.M., Kardanakhshvili Z.B. Vascular access and survival of patients with hemodialysis: features of cause-effect relationship. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019;21(2):49-58. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-2-49-58

20. *Saranya, Karthikeyan.* A Comparison study of Kaplan Meier and NelsonAalen methods in survival analysis. *International journal for research in emerging science and technology.* 2(11): 34-38

21. *Gaynor J.J., Ciancio G., Guerra G. et al.* Lower tacrolimus trough levels are associated with subsequently higher acute rejection risk during the first 12 months after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2016;29(2):216-26. DOI: 10.1111/tri.12699

22. *Stel V.S., Dekker F.W., Tripepi G. et al.* Survival analysis I: the Kaplan-Meier method. *Nephron Clin Pract.* 2011; 119(1):c83-8. DOI: 10.1159/000324758

23. *Colosimo E., Ferreira F., Oliveira M. et al.* Empirical comparisons between Kaplan-Meier and Nelson-Aalen survival function estimators. *J. Stat. Comput. Simul.* 2002; 72(4): 299-308. DOI: 10.1080/00949650212847

24. *Wolbers M., Koller M.T., Stel V.S. et al.* Competing risks analyses: objectives and approaches. *Eur Heart J.* 2014; 35(42):2936-41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu131

25. *van Londen M., Aarts B.M., Deetman P.E. et al.* Post-Transplant Hypophosphatemia and the Risk of Death-Censored Graft Failure and Mortality after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1301-1310. DOI:

10.2215/CJN.10270916

26. *Eide I.A., Halden T.A.S., Hartmann A. et al.* Associations Between Posttransplantation Diabetes Mellitus and Renal Graft Survival. *Transplantation.* 2017;101(6):1282-1289. DOI: 10.1097/TP.0000000000001259

27. *Austin PC, Lee DS, Fine JP.* Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation.* 2016; 133(6):601-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719

28. *Taber D.J., Gebregziabher M., Payne E.H. et al.* Overall Graft Loss Versus Death-Censored Graft Loss: Unmasking the Magnitude of Racial Disparities in Outcomes Among US Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2017;101(2):402-410. DOI: 10.1097/TP.0000000000001119

29. *Cox D.R.* Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B.* 1972; 34(2): 187-220

30. *Gao H., Liu Y., Zhang T. et al.* Parametric proportional hazards model for mapping genomic imprinting of survival traits. *J Appl Genet.* 2013; 54(1):79-88. DOI: 10.1007/s13353-012-0120-2

31. *Austin P.C., Lee D.S., Fine J.P.* Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation.* 2016; 133(6):601-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719

32. *Cameron A.C., Trivedi P.K.* Microeconometrics: Methods and Applications. Cambridge University Press, 2005

33. *Austin P.C.* Generating survival times to simulate Cox proportional hazards models with time-varying covariates. *Stat Med.* 2012; 31(29):3946-58. DOI: 10.1002/sim.5452

34. *Tang Y., Chen J., Huang K. et al.* The incidence, risk factors and in-hospital mortality of acute kidney injury in patients after abdominal aortic aneurysm repair surgery. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1):184. DOI: 10.1186/s12882-017-0594-6.

35. *Kaufmann K.B., Baar W., Silbach K. et al.* Modifiable Risk Factors for Delayed Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Prog Transplant.* 2019: 1526924819855357. DOI: 10.1177/1526924819855357.

36. *Rodríguez Castellanos F.E., Domínguez Quintana F., Soto Abraham V. et al.* Classification of Acute Rejection Episodes in Kidney Transplantation: a Proposal Based on Factor Analysis. *Iran J Kidney Dis.* 2018; 12(2):123-131.

37. *Almutary H., Douglas C., Bonner A.* Multidimensional symptom clusters: an exploratory factor analysis in advanced chronic kidney disease. *J Adv Nurs.* 2016; 72(10):2389-400. DOI: 10.1111/jan.12997.

38. *Ob J.H., Thor M., Olsson C. et al.* A Factor Analysis Approach for Clustering Patient Reported Outcomes. *Methods Inf Med.* 2016; 55(5):431-439.

39. *Zheng W., Chen L.* Factor analysis of diabetic nephropathy in Chinese patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2011; 5(3):130-6. DOI: 10.1016/j.dsx.2012.02.018.

40. *Bouaoun L., Villar E., Ecochard R., Couchoud C.* Excess risk of death increases with time from first dialysis for patients on the waiting list: implications for renal allograft allocation policy. *Nephron Clin Pract.* 2013; 124(1-2):99-105. DOI: 10.1159/000355549

41. OPTN.transplant.hrsa.gov [Internet]. OPTN policies (last updated 10/01/2019). 2019. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf

42. *Olivier J., May W.L., Bell M.L.* Relative effect sizes for measures of risk. *Communications in Statistics – Theory and Methods*. 2017; 46(14): 6774-6781. DOI: 10.1080/03610926.2015.1134575
43. *Brody T.* Clinical Trials, 2nd ed. Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, and FDA and ICH Guidelines. Academic Press, 2016
44. *Sedgwick P., Joeke K.* Interpreting hazard ratios. *BMJ*. 2015;351:h4631 DOI: 10.1136/bmj.h4631
45. *Sankoh A.J., Li H., D'Agostino R.B. Sr.* Use of composite endpoints in clinical trials. *Stat Med*. 2014; 33(27):4709-14. DOI: 10.1002/sim.6205
46. *Srinivas T.R., Ho B., Kang J. et al.* Post hoc analyses: after the facts. *Transplantation*. 2015;99(1):17-20. DOI: 10.1097/TP.0000000000000581
47. *Rauch G., Rauch B., Schüler S. et al.* Opportunities and challenges of clinical trials in cardiology using composite primary endpoints. *World J Cardiol*. 2015; 7(1):1-5. DOI: 10.4330/wjc.v7.i1.1
48. *Dong G., Li D., Ballerstedt S. et al.* A generalized analytic solution to the win ratio to analyze a composite endpoint considering the clinical importance order among components. *Pharm Stat*. 2016;15(5):430-7. DOI: 10.1002/pst.1763
49. *Sapir-Pichhadze R., Pintilie M., Tinckam K.J. et al.* Survival Analysis in the Presence of Competing Risks: The Example of Waitlisted Kidney Transplant Candidates. *Am J Transplant*. 2016 Jul;16(7):1958-66. DOI: 10.1111/ajt.13717
50. *Chopra B., Sureshkumar K.K.* Changing organ allocation policy for kidney transplantation in the United States. *World J Transplant*. 2015; 5(2):38-43. DOI: 10.5500/wjt.v5.i2.38
51. *Hahn A.B., Mackey M., Constantino D. et al.* The new kidney allocation system does not equally advantage all very high cPRA candidates – A single center analysis. *Hum Immunol*. 2017; 78(1):37-40. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.10.010
52. *Monchaud C., Marin B., Estenne M. et al.* Consensus conference on a composite endpoint for clinical trials on immunosuppressive drugs in lung transplantation. *Transplantation*. 2014;98(12):1331-8. DOI: 10.1097/TP.0000000000000235
53. *Weldegiorgis M., de Zeeuw D., Heerspink H.J.* Renal end points in clinical trials of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24(3):284-9. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000118
54. *White C.A., Siegal D., Akbari A. et al.* Use of kidney function end points in kidney transplant trials: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(6):1140-57. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.08.015.
55. *Weldegiorgis M., de Zeeuw D., Dwyer J.P. et al.* Is Chronic Dialysis the Right Hard Renal End Point To Evaluate Renoprotective Drug Effects? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(10):1595-1600. DOI: 10.2215/CJN.09590916.
56. *Fine J.P., Gray R.J.* A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496-509
57. *Andersen P.K., Geskus R.B., de Witte T. et al.* Competing risks in epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int J Epidemiol*. 2012 Jun;41(3):861-70. DOI: 10.1093/ije/dyr213
58. *Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Степанов В.А.* Анализ выживаемости пациентов в листе ожидания трансплантации почки с позиции конкурирующих рисков. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2019;21(1):35-4 DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-35-455.
59. *Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Stepanov V.A.* Survival analysis of patients in the waiting list for kidney transplantation in terms of competing risks. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019;21(1):35-45. DOI: 10.15825/1995-1191-2019-1-35-45
60. *Arce C.M., Lenihan C.R., Montez-Rath M.E. et al.* Comparison of longer-term outcomes after kidney transplantation between Hispanic and non-Hispanic whites in the United States. *Am J Transplant*. 2015;15(2):499-507. DOI: 10.1111/ajt.13043
61. *Arce C.M., Goldstein B.A., Mitani A.A. et al.* Differences in access to kidney transplantation between Hispanic and non-Hispanic whites by geographic location in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(12):2149-57. DOI: 10.2215/CJN.01560213
62. *Kim H., An J.N., Kim D.K. et al.* Elderly Peritoneal Dialysis Compared with Elderly Hemodialysis Patients and Younger Peritoneal Dialysis Patients: Competing Risk Analysis of a Korean Prospective Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131393. DOI: 10.1371/journal.pone.0131393
63. *Sapir-Pichhadze R., Pintilie M., Tinckam K. et al.* Survival Analysis in the Presence of Competing Risks: The Example of Waitlisted Kidney Transplant Candidates. *Am J Transplant*. 2016; 16(7):1958-66. DOI: 10.1111/ajt.13717.
64. *van Geloven N., le Cessie S., Dekker F.W. et al.* Transplant as a competing risk in the analysis of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32(suppl_2):ii53-ii59. DOI: 10.1093/ndt/gfx012.
65. *Noordzij M., Leffondré K., van Stralen K.J. et al.* When do we need competing risks methods for survival analysis in nephrology? *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(11):2670-7. DOI: 10.1093/ndt/gft355.
66. *Kiberd B.A., Tennankore K.K.* Lifetime risks of kidney donation: a medical decision analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(8):e016490. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016490.
67. *Naik A.S., Sakhuja A., Cibrik D.M. et al.* The Impact of Obesity on Allograft Failure After Kidney Transplantation: A Competing Risks Analysis. *Transplantation*. 2016; 100(9):1963-9. DOI: 10.1097/TP.0000000000000983.

Дата получения статьи: 22.07.2019

Дата принятия к печати: 12.11.2019

Submitted: 22.07.2019

Accepted: 12.11.2019

Особенности клинико-инструментальной картины стеноза почечной артерии трансплантата у пациента с хроническим гуморальным отторжением

Н.И. Белавина¹, О.В. Манченко¹, Е.С. Иванова¹, С.А. Бондаренко¹, Т.А. Бурулева¹, Л.Ю. Артюхина¹, А.Е. Ванюков¹, Е.С. Столяревич^{1,2}, Н.Ф. Фролова¹

¹ ГБУЗ "ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы"
123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Россия

² Кафедра нефрологии ФДПО ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Россия

Peculiarities of clinical and instrumental presentation of transplant renal artery stenosis in a patient with chronic humoral graft rejection

N.I. Belavina¹, O.V. Manchenko¹, E.I. Ivanova¹, S.A. Bondarenko¹, T.A. Buruleva¹, L.U. Artyukhina¹, A.E. Vanyukov¹, E.S. Stolyarevich^{1,2}, N.F. Frolova¹

¹ Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str, Moscow, 123182, Russian Federation

² Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld 1, Moscow, 127473, Russian Federation

Ключевые слова: трансплантация почки, стеноз почечной артерии трансплантата, дисфункция почечного трансплантата, атеросклеротическое поражение почечной артерии трансплантата, цветное дуплексное сканирование

Резюме

Сосудистые осложнения после трансплантации почки (ТП) встречаются в 5-10% случаев. Среди них самым распространенным (до 75%) является стеноз почечной артерии трансплантата (СПАТ). Основные клинико-инструментальные особенности сформированного СПАТ: трудно-контролируемая артериальная гипертензия (АГ) и прогрессирующая дисфункция аллографта. Своевременная хирургическая коррекция СПАТ приводит к существенному регрессу дисфункции почечного трансплантата и стабилизации состояния пациента. Метод выбора коррекции – чрескожное эндоваскулярное вмешательство (ЧЭВ) с проведением баллонной ангиопластики и/или стентированием почечной артерии трансплантата (ПАТ).

Представлено клиническое наблюдение пациента с быстро прогрессирующей дисфункцией трансплантата на фоне стабильного АД. По данным нефробиопсии верифицировано хроническое гуморальное отторжение. Среди вероятных причин дисфункции исключалась токсичность ингибиторов кальцинейрина вследствие случайной передозировки циклоспорина. Первоначально СПАТ, как возможная причина дисфункции аллографта, не обсуждался. В рамках диагностического поиска было проведено цветное дуплексное сканирование почечного трансплантата: выявлены прямые доплерографические признаки стеноза дистального сегмента ПАТ (в отсутствие косвенных) и множественных стенозов сегментарных артерий. Полученные данные были подтверждены методом МСКТ-ангиографии: диагностирован тяжелый СПАТ (более 85%) и мультифокальное

Адрес для переписки: Белавина Наталья Ивановна
e-mail: ezelty@mail.ru

Corresponding author: Dr. Belavina Natalya
e-mail: ezelty@mail.ru

атеросклеротическое поражение сегментарных артерий. Проведено ЧЭВ со стентированием ПАТ. В ближайшем послеоперационном периоде функция трансплантата значительно улучшилась и оставалась стабильной весь период наблюдения. Успешное ЧЭВ и активная нефропротекция перед повторными введения контрастного вещества обеспечили сохранность аллографта, позволили избежать лечения программным гемодиализом и включить пациента в лист ожидания на повторную ТП. Правильная интерпретация особенностей доплерографической картины СПАТ в отсутствие АГ у пациента с прогрессирующей дисфункцией почечного трансплантата позволили определить направление диагностического поиска и оптимальную лечебную стратегию.

Abstract

Vascular complications after renal transplantation occur with an incidence of 5% to 10%. Among them, transplant renal artery stenosis (TRAS) is the most common (up to 75%). The basic clinical and instrumental features of formed TRAS are refractory arterial hypertension (AH) and progressive kidney transplant (KT) dysfunction. Well-timed surgical correction of TRAS resulted in significant regression of renal transplant dysfunction and led to stabilization of the patient's condition. The procedure of choice is percutaneous transluminal angioplasty (PTA) including balloon angioplasty and direct stenting of transplant renal artery (TRA).

A clinical case of rapidly progressing allograft dysfunction in a patient with stable blood pressure is presented. Among possible causes of KT dysfunction, an accidental overdose of calcineurin inhibitors was excluded. Initially, TRAS as a possible cause of allograft dysfunction was not discussed. Color Doppler ultrasound of KT was performed within the diagnostic search. Direct Doppler signs of distal TRAS and multiple stenoses of segmental arteries were detected. Obtained data were confirmed by CT-scan angiography: severe TRAS (more than 85%) and multifocal atherosclerotic lesion of segmental arteries were diagnosed. After that PTA with TRA stenting was performed. KT function significantly improved in the early postoperative period and remained stable during the entire observation period. Successful PTA and active nephroprotective support before repeated contrast media introduction ensured KT safety prevented the start of hemodialysis. The patient was included in transplant list. Correct interpretation of peculiar doppler sings of TRAS in the absence of AH in a patient with rapidly progressing allograft dysfunction allowed to choose the right diagnostic search and optimal treatment strategy.

Key words: kidney transplantation, transplant renal artery stenosis, kidney graft dysfunction, atherosclerotic disease, color doppler ultrasound

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия;
ВУ – время ускорения;
ГДФ – гемодиализация;
МСКТ-ангиография – мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография;
НПА – наружная подвздошная артерия;
ПАТ – почечная артерия трансплантата;
ПВТ – почечная вена трансплантата;
ПСС – пиковая систолическая скорость;
СПАТ – стеноз почечной артерии трансплантата;
ТП – трансплантация почки;
ЦДС – цветное дуплексное сканирование;
ЧЭВ – чрескожное эндоваскулярное вмешательство;
АН – arterial hypertension;
АТ – acceleration time;
CDUS – color doppler ultrasonography;
КТ – kidney transplant;
PSV – peak systolic velocity;
PTA – percutaneous transluminal angioplasty;
RI – resistive index;
TRA – transplant renal artery;
TRAS – transplant renal artery stenosis;

Введение

Сосудистые осложнения после трансплантации почки (ТП) составляют от 5 до 10% их общего количества, являясь частой причиной потери аллографта [1]. К ним относятся: тромбозы почечной артерии трансплантата (ПАТ) и почечной вены трансплантата (ПВТ), стенозы почечной артерии трансплантата (СПАТ) и ПВТ, артериовенозные фистулы, псевдоаневризмы, диссекции сосудов и инфаркты трансплантата. Наиболее частым (до 75%) сосудистым осложнением считается СПАТ, встречаемость которого, по разным литературным данным, варьирует от 1 до 23% [2]. Отличительной особенностью сосудистых осложнений ТП в целом и СПАТ – в частности, является возможность их хирургической коррекции.

В большинстве случаев диагноз устанавливается через 3-24 месяца после операции, но СПАТ может развиваться в любой период после ТП [3, 4]. В зависимости от времени формирования принято условное деление на ранние (до 2 мес) и поздние (спустя 2 мес) СПАТ. Наиболее частые причины развития ранних стенозов – интраоперационные проблемы, причины поздних СПАТ многообразны

и до конца не изучены (сосудистая ишемия на уровне *vasa vasorum*, хроническое отторжение трансплантата, цитомегаловирусная инфекция, прогрессирование атеросклеротического поражения сосудистого русла донора и/или реципиента и др.) [5, 6]. Возможна различная локализация СПАТ:

- 1) на уровне подвздошно-почечного сегмента (стенотоз подвздошной артерии проксимальнее отхождения ПАТ);
- 2) непосредственно в зоне анастомоза почечной артерии (ПА) с наружной подвздошной артерией (НПА) (приблизительно половина от общего количества);
- 3) на протяжении ПА дистальнее анастомоза [7].

Гемодинамически значимый СПАТ – весомая причина развития трудно контролируемой артериальной гипертензии (АГ) и потери функции почечного аллотрансплантата у трансплантированных пациентов.

Клиническое наблюдение

Пациент Н., 52 лет. В возрасте 14 лет диагностирован хронический гломерулонефрит. С 2000 г. – терминальная ХПН, лечение программным гемодиализом (ГД). В 2002 г. выполнена аллотрансплантация трупной почки, функция трансплантата немедленная. В течение последующих 14 лет у пациента на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии (метилпреднизолон, циклоспорин, микофеноловая кислота) функция трансплантата была стабильна. С 2016 г. отмечалось повышение креатинина до 160–220 мкмоль/л, протеинурия 0,6–1,03 г/сутки. В 2017 г. выполнена биопсия трансплантата, по результатам которой диагностирована острая и хроническая трансплантационная гломерулопатия

с диффузным свечением С4d на периферии капиллярных петель и фокальным – на перитубулярных капиллярах (по данным иммунофлюоресценции), имелись также признаки хронической нефротоксичности ингибиторов кальцинейрина, небольшой интерстициальный фиброз с атрофией канальцев и выраженный артериосклероз (Рис. 1А, Рис. 1В). При исследовании анти-НЛА-антител выявлены антитела к 2 классу в высоком титре (MFI-9325) и положительные МСА. Планировалось лечение острого гуморального отторжения, однако, в связи с развитием рецидивирующей грибковой пневмонии, антигуморальная терапия не проводилась. Пациент прошел курс лечения амфотерицином В с последующим приемом вориконазола в течение 10 месяцев. В дальнейшем (2017–2018 гг.) проводилось повторное введение иммуноглобулина в качестве антигуморальной терапии. В 2018 г. отмечался рост креатинина крови до 268–280 мкмоль/л. В июле 2019 г. в течение 10 дней пациент ошибочно принимал двойную дозу циклоспорина. На этом фоне выявлено повышение креатинина до 320 мкмоль/л, в связи с чем госпитализирован в 1 нефрологическое отделение ГKB № 52.

При поступлении состояние средней тяжести, умеренно выраженные периферические отеки, по органам – без существенных находок. АД 130/80 мм рт.ст. (на уровне привычных цифр). Диурез 1500 мл/сутки. Лабораторно: креатинин 452 мкмоль/л, мочевины 36,4 ммоль/л, K^+ 6,0 ммоль/л, Na^+ 138 ммоль/л. Концентрация циклоспорина C_0 144 нг/мл (в пределах терапевтических значений на данном сроке ТП). Суточная протеинурия 0,21 г/с. УЗИ трансплантата: размеры 116×40×53 (мм), толщина паренхимы 14 мм, кор-

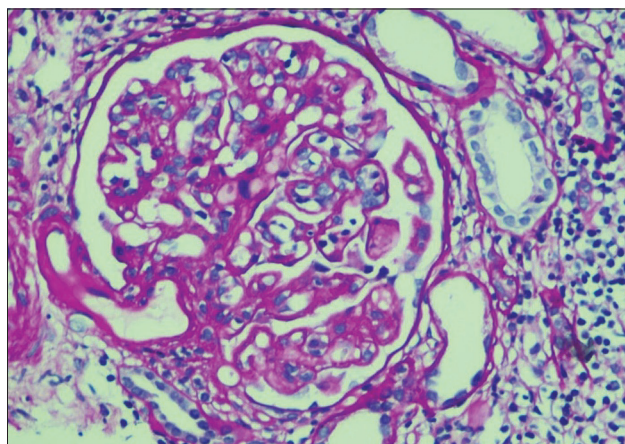


Рис. 1А. Острая и хроническая трансплантационная гломерулопатия: клубочек с мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, явлениями гломерулита. Стенки капиллярных петель утолщены, имеются двойные контуры. Окраска PAS-реакция, ×200.

Fig. 1A. Acute and chronic transplant glomerulopathy: glomerulus with mesangial and endocapillary hypercellularity. The walls of capillary are thickened and double-contoured. PAS stain, ×200.

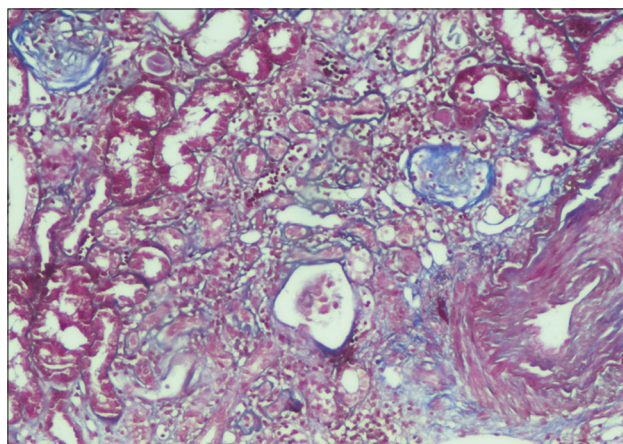


Рис. 1В. Артерия среднего калибра с гипертрофией мышечного слоя, выраженным артериосклерозом и гиперэластозом. Два клубочка полностью склерозированы. Окраска трихромом по Массону, ×100.

Fig. 1B. Medium size artery with smooth muscle hypertrophy, marked arteriosclerosis and hyperelastosis. Two glomeruli are completely sclerosed. Masson's trichrome stain, ×100.

тико-медуллярная дифференцировка сглажена, в проекции паренхимы – единичная киста небольших размеров.

В отделении проводилась инфузионная гипокалиемическая терапия, продолжена иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном и циклоспорином, микофеноловая кислота отменена в связи с эпизодом диарей на догоспитальном этапе.

В качестве диагностической концепции причины дисфункции трансплантата рассматривалась токсичность ингибиторов кальцинейрина вследствие случайной передозировки. Однако концентрации циклоспорина С0 за время наблюдения в отделении находились в пределах референсных значений, но у пациента наблюдалось дальнейшее прогрессирование дисфункции почечного трансплантата (нарастание креатинина до 464 мкмоль/л). Для окончательного определения жизнеспособности аллографта было проведено цветное дуплексное сканирование (ЦДС) сосудов трансплантата.

Результаты ЦДС сосудов почечного трансплантата

В режиме цветного картирования сосудистый рисунок умеренно равномерно обеднен, представлен артериальным и венозным компонентами, слабо прослеживается до коркового слоя. Проекция предполагаемого анастомоза ПЛАТ

с НПА – без особенностей. В проекции дистального отдела ПЛАТ (в области ворот) определяется зона алайзинга, в режиме импульсно-волновой доплерографии – прирост пиковой систолической скорости (ПСС) с 180 см/с до 300 см/с, поток турбулентный (Рис. 2А). На фоне в целом сниженных скоростных характеристик интрапаренхиматозного кровотока регистрируются локальные приросты ПСС в проекции некоторых сегментарных артерий – с 40 см/с до 200 см/с (Рис. 2В). Показатели индекса резистивности междольевых артерий (RI) – в пределах нормы (0,66-0,68) (Рис. 2С). Для подтверждения гемодинамически значимого СПЛАТ рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии (МСКТ-ангиографии).

С целью минимизации нефротоксического действия контрастного препарата после имплантации центрального венозного катетера в качестве временного сосудистого доступа был проведен сеанс гемодиализа (ГДФ) после исследования.

Результаты МСКТ-ангиографии

Почечный трансплантат кровоснабжается двумя артериями. Устье и ствол основной почечной артерии не изменены, в месте бифуркации артерии на 2 полюсные ветви определяются циркулярные смешанные атероматозные бляшки, распространяющиеся на обе ветви на протяжении около 15 мм, значительно сужающие просветы артерий до 1-2 мм (степень стенозирования составляет

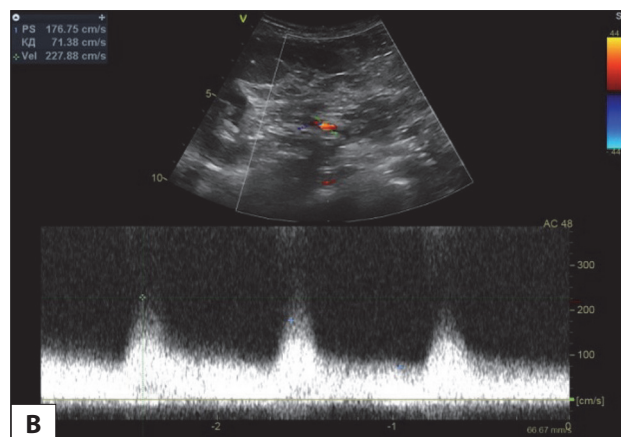
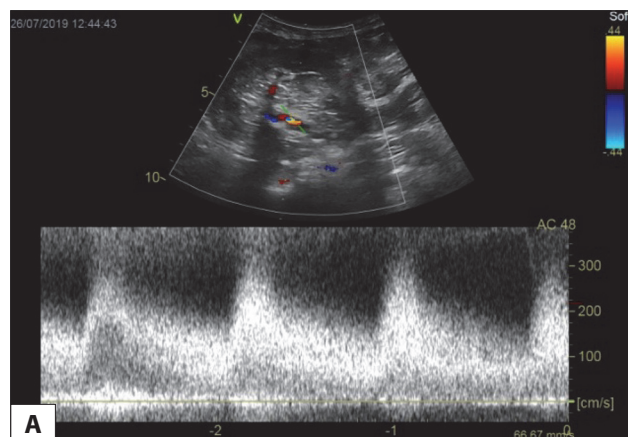


Рис. 2А. ЦДС. ПСС в ПАТ 300 см/с (дистальный сегмент ПАТ)

Fig. 2A. Color Doppler Ultrasonography (CDUS). Peak systolic velocity (PSV) in the TRA – 300 cm/s (distal segment)

Рис. 2В. ЦДС. ПСС в одной из сегментарных артерий трансплантата ок 200 см/с

Fig. 2B. CDUS. PSV in the segmental renal artery about 200 cm/s

Рис. 2С. ЦДС. ПСС в междольевой артерии 20 см/с; RI 0,68; ВУ 0,08 с

Fig. 2C. CDUS. PSV in the interlobar renal artery 20 cm/s; RI 0,68; AT (acceleration time) 0,08 s

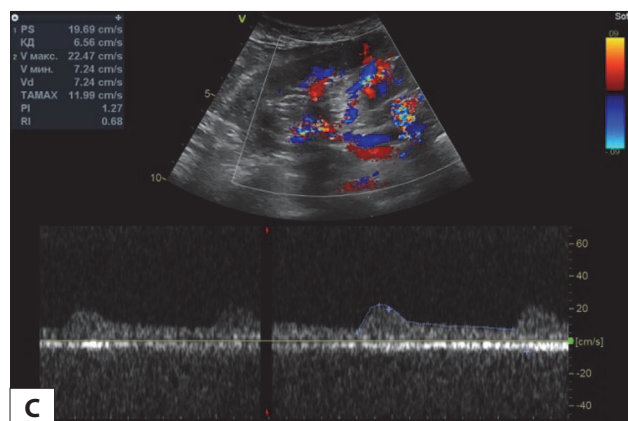




Рис. 3А. КТ-ангиография. Тяжелый СПАТ – более 85%

Fig. 3A. CT-scan angiography. Severe TRAS – more than 85%

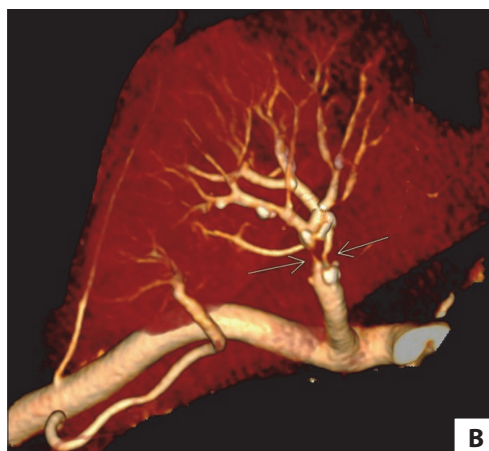


Рис. 3В. МСКТ-ангиография. 3D-реконструкция.

Стеноз дистального сегмента ПАТ и ее бифуркации (стрелки), мультифокальное атеросклеротическое поражение сосудистого русла трансплантата

Fig. 3B. CT-scan angiography. 3D-reconstruction.

TRAS (distal segment and bifurcation), multifocal atherosclerotic lesion of allograft vascular bed

80-85% по критериям NASCET). Атероматозные массы распространяются также на сегментарные ветви, умеренно сужая их просветы (не более 30-50%) (Рис. 3А; Рис. 3В). Добавочная артерия входит в паренхиму нижнего сегмента АТП, до деления на сегментарные ветви не изменена, возле устьев ветвей точечные обызвествленные бляшки.

Таким образом был подтвержден гемодинамически значимый СПАТ и принято решение о чрескожном эндоваскулярном вмешательстве (ЧЭВ). С целью минимизации нефротоксического эффекта контрастного препарата пациенту также был проведен сеанс ГДФ после ЧЭВ

Результаты прямой ангиографии и ЧЭВ

Выявлен стеноз в средней трети артерии почечного трансплантата – около 90% в месте бифуркации верхней и нижней полюсных артерий (Рис. 4А). Проводниковый катетер JR4 установлен в устье ПАТ. 1-й проводник проведен в дистальный отдел верхней полюсной артерии почечного трансплантата. 2-ой проводник проведен в дистальный отдел нижней полюсной артерии почечного трансплантата. Баллонными катетерами 2,75×15 и 2,75×15 выполнена кинизг-дилатация устья верхней и нижней полюсных артерий давлением 12 и 12 атм. Стент STBRIG 4,0×18 имплантирован в среднюю

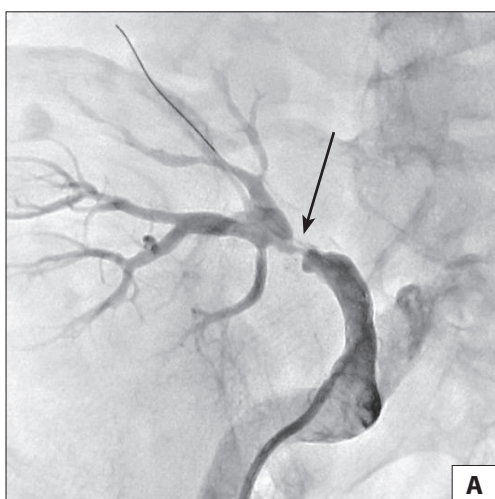


Рис. 4А. До ЧЭВ. Ангиограмма, подтверждающая наличие тяжелого стеноза дистального отдела ПАТ (стрелка)

Fig. 4A. Before PTA. Angiogram confirming severe distal TRAS (arrow)

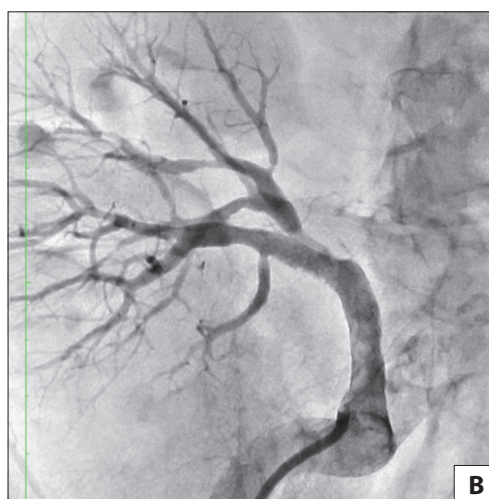


Рис. 4В. Ангиограмма после ЧЭВ

Fig. 4B. Angiogram after PTA

треть артерии трансплантата давлением 14 атм. Баллонным катетером 4,0×18 мм выполнена постдилатация в средней трети стента давлением 18 атм. Процедура завершена, на контрольной ангиографии кровотоки по артерии трансплантата удовлетворительный, зон диссекции не выявлено (Рис. 4В).

В течение недели после стентирования ПАТ наблюдалось постепенное снижение креатинина крови до 287 мкмоль/л. При плановом контроле через месяц уровень креатинина крови составил 290 мкмоль/л, что фактически соответствовало его привычному уровню в течение последнего года.

При повторном ЦДС трансплантата отмечалась положительная динамика: ПСС в проекции установленного стента – 1,5 м/с (Рис. 5А). В режиме ЦДК несколько улучшился сосудистый рисунок, увеличились скоростные показатели интрапаренхиматозного кровотока, но выросли показатели индексов, характеризующих уровень периферического сосудистого сопротивления – RI до 0,8-0,9 (Рис. 5В).

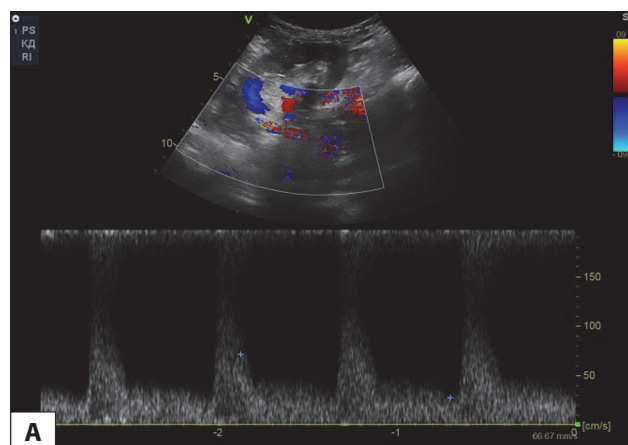


Рис. 5А. ЦДС (после ЧЭВ). ПСС в ПАТ 140 см/с (дистальный сегмент ПАТ)

Fig. 5A. CDUS (after PTA). PSV in the TRA 140 cm/s (distal segment TRA)

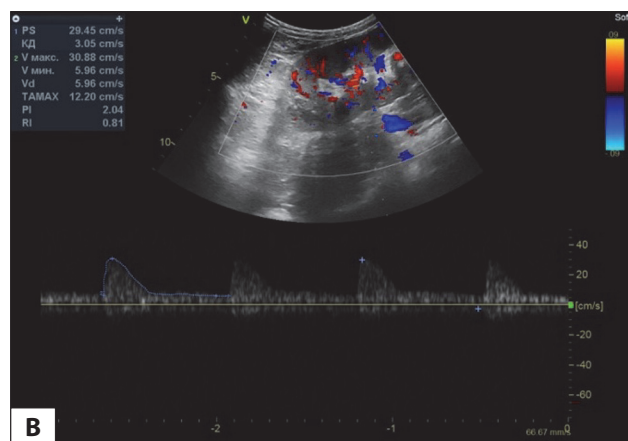


Рис. 5В. ЦДС (после ЧЭВ). ПСС в междолевой артерии 30 см/с; RI 0,81; ВУ 0,03 с

Fig. 5B. CDUS (after PTA). PSV in the interlobar artery 30 cm/s; RI 0,81; AT 0,03 s

Обсуждение

Представленный случай, закончившийся значительным улучшением функции почечного трансплантата, имел ряд клинических и диагностических особенностей. Так, традиционным сценарием, при котором принято исключать СПАТ, считается появление у пациента АГ, рефрактерной к медикаментозной терапии, на фоне сохранной функции почечного трансплантата или в сочетании с его дисфункцией, не имеющей четкого объяснения [2]. Предполагается, что приблизительно у 12% трансплантированных пациентов причиной АГ является функционально значимый СПАТ [14]. Тем не менее, устойчивое представление, что СПАТ обязательно проявляется трудно-контролируемой АГ, является ошибочным, поскольку его развитие может сопровождаться нормальным или парадоксально сниженным АД. Единственным клиническим проявлением данного состояния может быть ничем не объяснимая потеря функции почечного трансплантата, вплоть до острой его дисфункции, особенно на фоне приема и-АПФ или БРА. [9]. Данный клинический случай демонстрирует отсутствие АГ при наличии тяжелого СПАТ у пациента с верифицированным по результатам нефробиопсии хроническим гуморальным отторжением.

В контексте проблемы выявляемости СПАТ метод ЦДС сосудов почечного трансплантата является диагностической модальностью первой линии и обладает высокой эффективностью. Важными его достоинствами являются неинвазивность, отсутствие необходимости введения нефротоксичных контрастных веществ и применения рентгеновского облучения. Кроме того, ЦДС не требует больших финансовых затрат по сравнению с другими визуализирующими методиками. Тем не менее, метод является операторо-зависимым, результаты исследования напрямую определяются квалификацией и уровнем "насмотренности" специалиста [4].

ЦДС почечного аллографта – ультразвуковая методика, в которую входит цветное картирование сосудов (начиная с НПА и заканчивая сосудами паренхимы) и их доплерографическая оценка. Чувствительность и специфичность ЦДС в диагностике СПАТ составляет 87-94% и 86-100%, соответственно [4, 10]. Выделяют прямые и косвенные признаки гемодинамически значимого СПАТ. К прямым относятся: выявление при цветовом картировании алайзинг-эффекта в зоне стенотического фрагмента сосуда [24], увеличении ПССПАТ более 200 см/с (по другим данным – более 220-250 см/с), соотношение ПССПАТ/ПССНПА, превышающее 1,8 (2,0), турбулентность потока в проекции стенотического сегмента (спектральное расширение) [22-24].

К косвенным признакам СПАТ относятся: регистрация на участках, расположенных дистальнее стенотического сегмента, паттерна доплеровской

кривой "tardus" (медленный) и "parvus" (маленький), соответствующего пост-стенотической вазодилатации дистального русла трансплантата. Количественными характеристиками спектральной кривой "tardus et parvus" являются увеличение времени ускорения (ВУ) $\geq 0,1$ с и снижение RI $< 0,5$ в интрапаренхимальных артериях [20, 21].

Доплерографическая диагностика СПАТ у пациентов с дисфункцией почечного трансплантата имеет ряд особенностей. Так, наличие хронической дисфункции аллографта может привести к неверной трактовке некоторых параметров. Например, при снижении скоростных показателей интрапаренхиматозного кровотока (менее 40 см/с в сегментарных артериях) ПСС в проекции стенотического сегмента может не достигать необходимых диагностических значений (не превышать 180-200 см/с) [12]. С другой стороны, при проведении исследования трансплантата у пациентов с хронической дисфункцией наблюдается повышение RI [11, 12, 13], что может нивелировать косвенные доплерографические признаки пост-стенотической вазодилатации (регистрации спектральной кривой "tardus et parvus") в случае наличия гемодинамически значимого СПАТ. Анализ параметров спектральной кривой кровотока в некоторых сегментарных и междолевых артериях нашего пациента до проведения стентирования ПАТ не достигал критериев "tardus et parvus". В частности, значения RI регистрировались в диапазоне 0,66-0,68, ВУ-0,06-0,08 с. После проведения успешного ЧЭВ нормализация функции почечного аллографта сопровождалась парадоксальным увеличением RI до 0,8-0,9.

Неоднозначность доплерографической картины определялась также и регистрацией множественных фокусов с локальными гемодинамическими сдвигами – не только на уровне основного ствола ПАТ в проекции ворот трансплантата, но и на уровне некоторых сегментарных артерий. Подобные интрапаренхиматозные стенозы, согласно литературным данным [16] и собственному опыту клиники, могут наблюдаться у пациентов с хроническим гуморальным отторжением почечного трансплантата с выраженным сосудистым компонентом. Последнее в сочетании с отсутствием классических доплерографических признаков гемодинамически значимого СПАТ обусловило необходимость проведения МСКТ-ангиографии.

Метод МСКТ-ангиографии остается признанным "золотым" стандартом диагностики СПАТ и определения процента его стенозирования. Кроме того, объемная 3D реконструкция позволяет получить прямую визуализацию сосудов в оптимальной проекции [19]. Исследование непродолжительно по времени и, теоретически, операторо-независимо. Тем не менее, в сложных случаях требуется нестандартный подход к оценке СПАТ, что подразумевает наличие опыта специалиста. Результаты МСКТ-

ангиографии нашего пациента выявили, помимо тяжелого дистального СПАТ, наличие мультифокального атеросклеротического поражения сосудистого русла трансплантата, подтвердили данные ЦДС трансплантата и позволили выставить окончательные показания к проведению ЧЭВ.

Оптимальным методом хирургической коррекции СПАТ признана баллонная ангиопластика и/или стентирование ПА [4, 6]. Технический успех вмешательства более 90%, клинический – более 80% [15], при последующем наблюдении рестеноз ПАТ может диагностироваться приблизительно у 10% пациентов [2]. ЧЭВ подтвердило наличие тяжелого гемодинамически значимого дистального СПАТ и закончилось успешной реваскуляризацией.

Заключение

Представленное наблюдение является иллюстрацией персонализированного подхода и успешной работы команды нефрологов-трансплантологов, врачей ультразвуковой и лучевой диагностики, эндоваскулярных хирургов.

Правильная оценка нестандартной клинико-инструментальной картины помогла разобраться в причинах нарастающей дисфункции трансплантата и выбрать оптимальную лечебную тактику. Примененная нефропротективная стратегия позволила избежать нефротоксического эффекта двукратного введения контрастного вещества и обеспечила сохранность аллографта. Восстановление функции трансплантата до привычного уровня его дисфункции позволило пациенту выиграть время и встать в лист ожидания на повторную ТП, отодвинув казавшийся неминуемым гемодиализ.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declares no conflict of interest

Список литературы

1. Ghazanfar A., Tavakoli A., Augustine T. et al. Management of transplant artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transpl* 2011; 26: 336-343. doi: 10.1093/ndt/gfq393.
2. Fervenza F.C., Lafayette R.A., Alfrey E.J. et al. Renal artery stenosis in kidney transplants. *Am J Kidney Dis*. 1998; 31: 142-148, doi:10.1053/ajkd.1998.v31.pm9428466.
3. Roberts J.P., Ascher N.L., Fryd D.S. et al. Transplant renal artery stenosis. *Transplantation*. 1989; 48: 580-583.
4. Bruno S., Remuzzi G., Ruggenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(1): 134-141. doi: 10.1097/01.asn.0000099379.61001.f8.
5. Khaja M.S., Matsumoto A.H., Saad W.E. Complications of transplantation. Part 1: renal transplants. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014; 37(5): 1137-1148. doi: 10.1007/s00270-014-0851-z.
6. Audard V., Matignon M., Hemery F. et al. Risk factors and

long-term outcome of transplant renal artery stenosis in adult recipients after treatment by percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Transplant.* 2006; 6(1): 95-99. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01136.x

7. *Jordan M.L., Cook G.T., Cardella C.J.* Ten years of experience with vascular complications in renal transplantation. *Journal of Urology.* 1982; 128(4): 689-692. doi: 10.1016/s0022-5347(17)53136-5.

8. *Kolofonsi C., Stefanidis K., Cokkinos D.D. et al.* Ultrasonographic features of kidney transplants and their complications: an imaging review. *ISRN Radiol.* 2013: 480862 doi: 10.5402/2013/480862.

9. *Curtis J.J., Luke R.G., Whelchel J.D. et al.* Inhibition of angiotensin-converting enzyme in renal-transplant recipients with hypertension. *N Engl J Med* 1983; 308: 377-381. doi: 10.1056/NEJM198302173080707.

10. *Loubeyre P., Abidi H., Cahen R., Tran Minh V.A.* Transplanted renal artery: detection of stenosis with color Doppler US. *Radiology.* 1997; 203(3):661-665.

11. *Granata A., Clementi S., Londrino F. et al.* Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound. *J Ultrasound.* 2014; 18(2): 101-107. doi:10.1007/s40477-014-0085-6.

12. *Spatola L., Andrulli S.* Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up. *J Ultrasound.* 2016; 19(4): 243-250. doi:10.1007/s40477-016-0201-x.

13. *Granata A., Di Nicolò P., Scarfia V.R. et al.* Renal transplantation parenchymal complications: what Doppler ultrasound can and cannot do. *J Ultrasound.* 2015; 18:109-116 doi: 10.1007/s40477-014-0118-1.

14. *Mangray M., Vella J.P.* Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 331-341. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.10.048.

15. *Leonardou P., Gioldasi S., Pappas P.* Transluminal angioplasty of transplanted renal artery stenosis: a review of the literature for its safety and efficacy. *J Transplant.* 2011; 2011:693820. doi:10.1155/2011/693820.

16. *Rajan D.K., Stavropoulos S.W., Shlansky-Goldberg R.D.* Management of transplant renal artery stenosis. *Semin Intervent Radiol.* 2004; 21(4): 259-269. doi: 10.1055/s-2004-861560.

17. *Baxter G.M., Ireland H., Moss J.G. et al.* Colour Doppler ultrasound in renal transplant artery stenosis: which Doppler index? *ClinRadiol* 1995; 50: 618-622. doi: 10.1016/s0009-9260(05)83291-x.

18. *Li J.C., Ji Z.G., Cai S. et al.* Evaluation of severe transplant renal artery stenosis with Doppler sonography. *J Clin Ultrasound.* 2005; 33:261-269. doi: 10.1002/jcu.20129.

19. *Sun I.O., Hong Y.A., Kim H.G. et al.* Clinical usefulness of 3-dimensional computerized tomographic renal angiography to detect transplant renal artery stenosis. *Transplant Proc* 2012; 44: 691-693. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.12.007.

20. *de Morais R.H., Muglia V.F., Mamere A.E. et al.* Duplex Doppler sonography of transplant renal artery stenosis. *J Clin Ultrasound.* 2003; 31: 135-141. doi: 10.1002/jcu.10147.

21. *Granata A., Fiorini F., Andrulli S. et al.* Doppler ultrasound and renal artery stenosis: an overview. *J Ultrasound* 2009; 12: 133-43. doi:10.1016/j.jus.2009.09.006.

22. *Snider J.F., Hunter D.W., Moradian G.P. et al.* Transplant renal artery stenosis: evaluation with duplex sonography. *Radiology* 1989; 172: 1027-1030. doi: 10.1148/172.3.1027.

23. *Taylor K.J., Morse S.S., Rigsby C.M.* Vascular complications in renal allografts: detection with duplex Doppler US. *Radiology.* 1987; 162:31-38. doi: 10.1148/radiology.162.1.3538150.

24. *Tublin M.E., Dodd G.D. III.* Sonography of renal transplantation *Radiol Clin North Am.* 1995; 33: 447-459.

Дата получения статьи: 25.09.2019

Дата принятия к печати: 17.11.2019

Submitted: 25.09.2019

Accepted: 17.11.2019

DOI:

Успешное лечение и длительный мониторинг пациента с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией

Клиническое наблюдение

И.Г. Ким^{1,2}, Н.Ф. Фролова², Е.В. Володина¹, Е.С. Столяревич^{2,3}, О.Л. Подкорытова²,
О.М. Русейкина¹, А.А. Чумиков^{1,2}

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

Successful treatment and long-term monitoring of patient with cryoglobulinemic vasculitis, associated with chronic HCV infection

Clinical observation

I.G. Kim^{1,2}, N.F. Frolova², E.V. Volodina¹, E.S. Stolyarevich^{2,3}, O.L. Podkorytova²,
O.M. Ruseikina¹, A.A. Chumikov^{1,2}

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

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

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

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, смешанная криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит

Резюме

Хроническая инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV), характеризуется не только развитием гепатита с тяжелыми печеночными осложнениями в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и не менее серьезными внепеченочными проявлениями, среди которых наиболее частой признается смешанная криоглобулинемия (СКГ). Клинической манифестацией СКГ является криоглобулинемический васкулит (КГВ), нередко протекающий с развитием мембранопролиферативного гломерулонефрита. Одним из важных компонентов современного подхода к лечению КГВ остается противовирусная терапия. Однако элиминация HCV не всегда сопровождается клинической и иммунологической ремиссией васкулита.

В настоящей публикации демонстрируется клинический случай длительного течения HCV-ассоциированного КГВ, дебютировавшего в 2004 г. поражением кожи с последующим присоединением в 2009 г. криоглобулинемического гломерулонефрита, а в 2014 г. – патологии легких, нервной системы и суставов. Проведение терапии кортикостероидами в 2009 г. и 2013 г. вызывало лишь кратковременную клиническую ремиссию заболевания. Течение гепатита С (генотип 1) характе-

Адрес для переписки: Ким Ирина Геннадьевна
e-mail: kig21@rambler.ru

Corresponding author: Irina Kim
e-mail: kig21@rambler.ru

ризовалось низкой клинической активностью при высокой вирусной нагрузке и в динамике сопровождалось нарастанием выраженности фиброза печени. Этиотропное лечение интерфероном и рибавирином, применявшееся в неадекватных дозах противовирусных препаратов из-за развития нежелательных явлений, было неэффективным. И только применение комбинации патогенетической терапии с использованием моноклональных антител к CD20 и противовирусного лечения современными препаратами прямого действия (асунапревир 200 мг/сут и даклатасвир 60 мг/сут) позволило добиться к 2015 г. устойчивого вирусологического ответа и клинической ремиссии заболевания. Однако, несмотря на элиминацию криоглобулинов, которая была впервые констатирована лишь спустя 12 недель после завершения ПВТ, не удалось достигнуть полной нормализации иммунологических показателей: в течение более 4 последующих лет наблюдения сохраняется высокий уровень ревматоидного фактора (РФ) в крови и низкая концентрация С4 компонента комплемента. Прогностическое значение персистирования этих нарушений с учетом возможного риска прогрессирования процесса лимфопролиферации до настоящего времени остается не ясным и требует дальнейшего наблюдения и анализа.

Abstract

Chronic HCV infection is characterized not only by severe hepatic complications, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma but also by equally serious extrahepatic manifestations. Mixed cryoglobulinemia (MC) is the most common extrahepatic complication of chronic HCV infection. Clinical manifestation of MC is cryoglobulinemic vasculitis (CV), often occurring with the development of membranoproliferative glomerulonephritis. Antiviral therapy remains an important component of the modern approach to the treatment of CV. However, the elimination of the virus is not always accompanied by clinical and immunological remission of vasculitis.

This publication demonstrates a clinical case of severe CV associated with HCV infection, which debuted in 2004 with skin lesions, followed by the addition in 2009 cryoglobulinemic glomerulonephritis, and in 2014 lesions of the lungs, nervous system and joints. Corticosteroid therapy in 2009 and 2013 caused only short-term clinical remission of the disease. Hepatitis C (genotype 1) was characterized by low clinical activity with high viral load and was accompanied by an increase in the severity of liver fibrosis in dynamics. Antiviral treatment with interferon and ribavirin, used in inadequate doses of drugs due to the development of adverse events, was ineffective.

Only the use of a combination of pathogenetic therapy using monoclonal antibodies to CD20 and antiviral treatment with modern direct-acting drugs (asunaprevir 200 mg/day and daclatasvir 60 mg/day) made it possible to achieve a sustained virological response and clinical remission of the disease by 2015. However, despite the elimination of cryoglobulins, which was first detected only 12 weeks after the completion of antiviral therapy, it was not possible to achieve full normalization of immunological parameters: for more than 4 years of follow-up, a high blood level of rheumatoid factor (RF) and a low concentration of the C4 component of the complement remained.

The prognostic value of these disorders taking into account the possible risk of progression of the lymphoproliferation process remains unclear to date and requires further observation and analysis.

Key words: *chronic HCV infection, mixed cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis*

Хроническое инфицирование вирусом гепатита С (HCV) характеризуется не только тяжелыми печеночными осложнениями в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и не менее серьезными внепеченочными проявлениями, такими как смешанная криоглобулинемия, В-клеточная неходжкинская лимфома, мембранопролиферативный гломерулонефрит, заболевания щитовидной железы (тиреоидит и папиллярный рак), сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания и др. [1, 2, 3, 4]. Известно, что HCV, обладая гепато- и лимфотропностью, вызывает как инфекционно-воспалительные, так и аутоиммунные процессы, а при длительном воздействии стимулирует онкогенез, в частности, лимфопролиферативные заболевания [1, 3, 5].

Смешанная криоглобулинемия (СКГ) является одним из частых внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции, а ее клиническая манифестация в виде криоглобулинемического васкулита (КГВ) представляет собой наиболее яркую иллюстрацию сочетания вышеперечисленных воспалительных, лимфопролиферативных и иммунокомплексных реакций. Отличительной особенностью криоглобулинемии является продукция специфических анормальных белков (криоглобулинов), подвергающихся преципитации в условиях охлаждения и обладающих способностью к растворению при последующем нагревании до уровня температуры тела.

Клинические проявления КГВ зависят от локализации криоглобулинемических комплексов, которые чаще всего откладываются в сосудах мел-

Таблица 1 | Table 1

Данные лабораторного обследования (август 2009 г.)

Laboratory data (August 2009)

Параметры	Рсг, мкмоль/л	СКФ мл/мин/м ² (СКД-EPI)	Рур, ммоль/л	Общ. белок/ альбумин, г/л	Холестерин, ммоль/л	АЛТ/АСТ, Ед/л	ГГТ/ЩФ Ед/л	С4 (N 10-40)	Криогло- булины
Значения	131,0	41	15,7	56,0/28,9	6,4	26,6/41,0	101,3/233,0	9,0	4+

кого и среднего калибра с возможным вовлечением в патологический процесс кожи, почек, периферической нервной системы, суставов и реже – легких, сердца и желудочно-кишечного тракта. Патология почек при КГВ наблюдается почти у 30% больных. Развитие гломерулонефрита (ГН) обусловлено субэндотелиальным и мезангиальным отложением криоглобулинов в клубочке. Клиническая картина проявляется нефритическим синдромом с протеинурией различной степени выраженности [1, 6, 7, 8], вплоть до развития нефротического синдрома [9]. Криоглобулинемический ГН может протекать как относительно доброкачественно, так и в виде быстропрогрессирующего процесса с развитием почечной недостаточности [10, 11]. Прогноз при HCV-ассоциированном КГВ достаточно серьезный: выживаемость больных через 5 и 10 лет после диагностики заболевания снижается соответственно до 75% и 63% [6, 12].

Учитывая накопленный к настоящему времени опыт лечения КГВ, наиболее эффективным признается комплексный подход, включающий этиотропную (противовирусную) и патогенетическую терапию [13, 14, 15, 16]. Современная противовирусная терапия (ПВТ) с применением препаратов прямого действия позволяет добиться элиминации HCV у 95-100% больных [17, 18]. Однако достижение устойчивого вирусологического ответа (авиремия, сохраняющаяся через 12 недель после завершения лечения) при КГВ, как оказалось, далеко не всегда сопровождается развитием иммунологического (исчезновение криоглобулинов) и клинического ответов [18, 19].

В настоящей публикации демонстрируется клиническое наблюдение тяжелого течения и успешного лечения КГВ с поражением почек, ассоциированного с хронической HCV-инфекцией.

Больная С., 1965 г.р., поступила в клинику в августе 2009 г. с жалобами на уменьшение количества мочи, массивные отеки и слабость.

Известно, что с 2004 года периодически отмечала появление мелкоточечных геморрагических высыпаний на коже голеней и стоп, оставлявших следы в виде пигментации. С того же времени беспокоили онемение, боль и ощущение холода в пальцах, транзиторные отеки ног. АД не измеряли, анализы мочи не производились.

В 2006 году впервые зарегистрировано повышение АД до 170/80 мм рт.ст. Анализы крови и мочи были нормальными. Креатинин плазмы крови 73 мкмоль/л, мочевины 4,9 ммоль/л. Диагноз оста-

вался неясным. Получала гипотензивную терапию блокаторами кальциевых каналов. В июле 2009 года на фоне сливных геморрагических высыпаний появились выраженные отеки ног; АД повысилось до 200/120 мм рт.ст. Через месяц отеки выросли до уровня анасарки, и больная была госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ №52. Протеинурия достигала уровня 5,0 г/сут, эритроциты покрывали все п/зрения, Hb 81 г/л, СОЭ 52 мм/час. Прочие лабораторные показатели представлены в Таблице 1.

Тогда же были впервые выявлены антитела к HCV и РНК-HCV (+++). HBsAg и антитела к ВИЧ не обнаружены.

По данным УЗИ: печень повышенной эхогенности, не увеличена в размерах, поверхность ровная, ткань однородная. Желчный пузырь грушевидной формы, стенки тонкие, протоки не расширены. Поджелудочная железа уплотнена. Селезенка не увеличена. Левая почка 116×43 мм, правая почка 115×44 мм. Паренхима с обеих сторон 16 мм. ЧАС не расширена.

С диагностической целью была выполнена биопсия почки. В нефробиоптате 37 клубочков; среди них склерозированных нет. Клубочки увеличены в размерах, выглядят гиперклеточными за счет выраженной эндокапиллярной пролиферации. В большинстве клубочков капиллярные петли неравномерно утолщены, много двойных контуров. В просвете отдельных капиллярных петель определяются интралюминальные фуксинофильные депозиты по типу "гиалиновых тромбов". Синехии с капсулой Боумена. Минимальный очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Имеются интерстициальные "пенистые клетки". Очаговая лимфоцитарная инфильтрация интерстиция. Артерии и артериолы – без особенностей. Иммунофлюоресценция: IgM – гранулярно в мезангии и по периферии капиллярных петель ++; IgG – то же, что IgM +, C3 – то же, что IgM ++, IgA – нет, c1q – не обнаружен, фибрин – нет, каппа и лямбда – то же, что IgM ++.

Заключение: криоглобулинемический гломерулонефрит.

Клинический диагноз: Криоглобулинемический васкулит с поражением кожи и почек (криоглобулинемический гломерулонефрит; комбинация нефритического и нефротического синдромов. ХБП СЗБ), ассоциированный с хроническим гепатитом С с репликацией вируса и низкой клинической активностью. Синдром Рейно.

Таблица 2 | Table 2

Данные лабораторного обследования (март 2013 г.)

Laboratory data (March 2013)

Параметры	Рсг, мкмоль/л	СКФ мл/мин/м ² (CKD-EPI)	Рur, ммоль/л	Общ. белок/ альбумин, г/л	Холестерин, ммоль/л	АЛТ/АСТ, Ед/л	ГГТ/ЩФ Ед/л	РФ, Ед/мл	С4 (N 10-40)	Криогло- булины
Значения	80,0	75,0	7,0	48,0/20,0	6,1	93,7/65,2	133,4/207,0	97	7,4	4+

Таблица 3 | Table 3

Данные лабораторного обследования (январь 2014 г.)

Laboratory data (January 2014)

Параметры	Рсг, мкмоль/л	СКФ мл/мин/м ² (CKD-EPI)	Рur, ммоль/л	Общ. белок/ альбумин, г/л	Холестерин, ммоль/л	АЛТ/АСТ, Ед/л	ГГТ/ЩФ Ед/л	РФ, Ед/мл	С4 (N 10-40)	Криогло- булины
Значения	165,0	31,0	11,2	48,0/26,0	6,8	28,5/25,0	133,4/207,0	190,1	4,0	4+

В октябре 2009 г. была начата патогенетическая терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сут с однократным введением эндоксана в дозе 800 мг в/в. Цитостатик в последующем не применялся из-за вызванного им транзиторного повышения активности печеночных энзимов.

На фоне проведенного лечения наблюдалось обратное развитие нефротического синдрома со снижением протеинурии до 1,7-0,9 г/сут, выраженности гематурии – до 40-50 в п/з, а также нормализация показателей креатинина, мочевины, уровня гемоглобина и СОЭ. К сентябрю 2010 г. доза преднизолона в результате постепенного снижения составила 15 мг ч/д. К январю 2011 г. была достигнута полная ремиссия гломерулонефрита (анализы мочи нормализовались), преднизолон был отменен. Однако сохранялась криоглобулинемия (4+) и эпизодически рецидивировали геморрагические высыпания на голенях.

В марте 2011 г. пациентка обследована по поводу хронической HCV-инфекции: вирусная нагрузка составила $1,3 \times 10^7$ МЕ/мл, генотип HCV 1b, АЛТ и АСТ оставались в пределах нормы. По данным УЗИ впервые была выявлена гепатоспленомегалия. Выполнена пункционная биопсия печени: картина ХГС, 10 баллов по Knodell, A3F2 по шкале METAVIR.

С июня по 2011 г. по март 2012 г. проводилась ПВТ ХГС с применением комбинации пегинтерферона альфа-2а (пегасис) 180 мг/нед и рибавирина 1200 мг/сут. На фоне лечения развилась панцитопения, потребовавшая сначала коррекции дозы противовирусных препаратов, а затем – их досрочной отмены. Как следствие, лечение оказалось неэффективным.

В марте 2013 г. развилось обострение КГВ с рецидивом кожных высыпаний, нефритического и нефротического синдромов. Суточная протеинурия составляла 6 г, эритроциты в моче покрывали все п/з. Нб снизился до 100 г/л, СОЭ 40 мм/ч, АД повышалось до 180/100 мм рт.ст. Другие данные обследования представлены в Таблице 2.

По результатам эластографии печени констатировано нарастание выраженности фиброза – F3 (11,4 кПа) по шкале METAVIR.

Была возобновлена терапия преднизолоном в дозе 40 мг/сут, на фоне которой отмечалась положительная динамика в виде нормализации АД, регрессирования отёков и кожных высыпаний. Протеинурия снизилась до 0,3 г/сут, уменьшилась выраженность гематурии. Спустя 2 месяца было начато снижение дозы преднизолона, а еще через месяц (в июле 2013 г.) пациентка самостоятельно прекратила прием препарата.

Очередное обострение васкулита в январе 2014 г. проявилось повышением температуры тела до 38 °С, геморрагическими высыпаниями, артралгиями, нарушением походки и парезом правой руки. Отмечались отеки ног и повышение до АД 200/100 мм рт.ст. Протеинурия достигала 7,0 г/сут, микрогематурия 116 кл/мкл. Нб 77 г/л, лейкоциты 3,4 тыс, лимфоциты 28%, СОЭ 56 мм/час. Прочие лабораторные данные представлены в Таблице 3.

КТ легких: двусторонний гидроторакс. Легочный интерстиций уплотнен, невыраженный фиброз верхушки правого легкого. Гидроперикард минимальный. Данных о лимфоаденопатии нет.

КТ органов брюшной полости: жировой гепатоз печени. Некалькулезный холецистит. Жировая дистрофия поджелудочной железы. Асцит. Гепатоспленомегалия.

Клинический диагноз: криоглобулинемический васкулит с поражением кожи, суставов, легких, нервной системы и почек (криоглобулинемический гломерулонефрит, комбинация нефритического и нефротического синдромов, ХБП СЗБ), ассоциированный с хроническим гепатитом С с высокой вирусной нагрузкой (генотип 1b) в стадии фиброза 3 по шкале METAVIR. Анемия. Синдром Рейно.

В связи с активностью КГВ была назначена патогенетическая терапия преднизолоном в дозе 30 мг/сут и ритуксимабом по 375 мг/м² в нед. (№ 4). Проведено 5 сеансов плазмаобмена с объемом замещения 2,0 л и введением 125 мг метипреда в/в.



Рис. 1. Этапы лечения

Fig. 1. The stages of the treatment

На фоне проведенного лечения наблюдалось значительное улучшение общего состояния, регресс симптомов полинейропатии, кожных высыпаний, нормализация температуры тела, а также – рентгенологической картины в легких. Исчезли отеки и артралгии, АД 130 и 80 мм рт.ст. Протеинурия снизилась до 1,86, а в последующем до 0,36 г/сут; уменьшилась выраженность микрогематурии. СКФ повысилась до 81 мл/мин (концентрация креатинина 75,8 мкмоль/л, мочевины 8,4 ммоль/л). Нб 121 г/л (на фоне применения препаратов эритропоэтина и железа), лейкоциты $7,3 \times 10^9$ /л, лимфоциты 16%, тромбоциты 298×10^9 /л, СОЭ 10 мм/ч. Билирубин общ. 7,9 мкмоль/л, АЛТ 28,5, АСТ 37,0 Ед/л.

На момент окончания патогенетической терапии: вирусная нагрузка составляла $2,2 \times 10^6$ МЕ/мл, криоглобулины 4+, РФ 219 Ед/мл, С4 компонент комплемента 1 мг/дл.

С 30 марта 2015 г. в течение 24 недель в рамках программы "раннего индивидуального доступа" был проведен курс ПВТ ХГС комбинацией асунапревира 200 мг/сут и даклатасвира 60 мг/сут. Переносимость препаратов была удовлетворительная (эпизод тошноты и рвоты на 2-й неделе был купирован приемом церукала).

Через 4 недели лечения достигнута авиремия, сохранявшаяся через 12 и 24 недели после окончания ПВТ. Констатирован устойчивый вирусологический ответ, а также незначительное уменьшение плотно-

сти паренхимы печени по данным эластографии (10,2 кПа). В анализе мочи – белка нет, мочевого осадок в норме. Суточная протеинурия – 0,2 г. Этапы лечения представлены на Рисунке 1.

Несмотря на достигнутую вирусологическую и клиническую ремиссию, у пациентки выявлялись криоглобулинемия (2+), высокие значения ревматоидного фактора и низкие концентрации С4 компонента комплемента. Исчезновение криоглобулинов было впервые констатировано только спустя 12 нед. после завершения ПВТ (Табл. 4).

При контрольном обследовании в апреле 2019 г., по-прежнему, сохранялись авиремия и полная клиническая ремиссия КГВ (Табл. 4). Анализ мочи в норме. Суточная протеинурия – 0,1 г. Нб 127 г/л, лейкоц. – 3,3 тыс, тромбоц. – 187 тыс, СОЭ – 9 мм/час.

По данным эластографии печени определялось дальнейшее улучшение показателей ее эластичности (9,8 кПа), что соответствовало стадии фиброза (F) 2-3 по шкале METAVIR.

Таким образом, у пациентки с длительным анамнезом КГВ, ассоциированного с хронической HCV-инфекцией, на фоне иммуносупрессивной терапии с применением кортикостероидов и ритуксимаба была достигнута полная клиническая ремиссия васкулита и гломерулонефрита, а после курса ПВТ произошла элиминация вируса и криоглобулинов. Однако сохраняется высокий уровень РФ и низкая концентрация С4 компонента комплемента.

Таблица 4 | Table 4

Данные лабораторного обследования (декабрь 2015 г. и апрель 2019 г.)

Laboratory data (December 2015 and April 2019)

Параметры	Рсг, мкмоль/л	СКФ мл/мин/м ² (СКД-ЕРІ)	Рур, ммоль/л	Общ. белок/альбумин, г/л	АЛТ/АСТ, Ед/л	ГГТ/ЩФ, Ед/л	РФ, Ед/мл	С4 (N 10-40)	Криоглобулины
11.12.2015 (УВО 12 нед.)	75,4	87	7,2	67,0/43,3	29,0/33	22,5/103,0	142,0	0,2	отр.
17.04.2019	51,8	100	4,9	68,1/44,0	16/26	14,0/150,0	87,0	0,8	отр.

Обсуждение

Смешанная криоглобулинемия, как уже отмечалось выше, является наиболее частым внепеченочным осложнением хронической HCV-инфекции, которое диагностируется у 50-70% пациентов с ХГС [20]. В подавляющем большинстве случаев СКГ протекает бессимптомно и только у 5-15% больных проявляется в виде КГВ [2, 20, 21, 22]. В свою очередь, маркеры HCV у больных с КГВ выявляются в 80%-90% случаев [22, 23, 24].

При хронической HCV инфекции в соответствии с классификацией, предложенной J. Brouet и соавт. 1974 [25], как правило, выявляются II и реже III типы СКГ. II тип обычно представлен моноклональными IgM с активностью ревматоидного фактора и поликлональными IgG, тогда как III тип – поликлональными IgM также с активностью РФ и поликлональными IgG.

Вопрос о патогенетических механизмах развития КГВ до конца не ясен. Общеизвестно, что заболевание инициируется активацией В-лимфоцитов вирусными частицами как прямо, так и опосредованно. В первом случае стимуляция В-лимфоцита вызывается вирусом или его белками, которые связываются с клеткой через специфические рецепторы, такие как CD81, scavenger-рецепторы, C1q-R глобулярные домены, В-клеточные рецепторы (BCR) и гликозаминогликаны [1, 22]. Опосредованное влияние осуществляется через цитокины, продуцируемые антиген-представляющими клетками после их контакта с вирусными частицами или вирусным белком "core". Результатом такой стимуляции оказывается клональная экспансия В-лимфоцитов, запрограммированных на синтез IgM с активностью РФ. Последние, соединяясь с IgG и вирусной частицей или "core"-белком вируса формируют иммунные комплексы и активируют через C1q компонент систему комплемента, а также хемотаксис лейкоцитов и моноцитов, вызывая повреждение эндотелиоцитов сосудов мелкого и реже среднего калибров [26].

Связь клинического ответа васкулита с развитием авиремии вследствие ПВТ, признается большинством исследователей еще со времени применения интерфероновых режимов [19, 27]. Вместе с тем, несмотря на возросшую частоту элиминации HCV после внедрения в клиническую практику противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), заметного увеличения случаев клинического и иммунологического ответов не произошло [28, 29, 30]. Было показано, что клинический и, в особенности, иммунологический ответы, как правило, отстают от вирусологического ответа [17, 18, 19, 31, 32]. В частности, отмечалось, что при устойчивом вирусологическом ответе (УВО), достигающем 96%, частота клинического и иммунологического ответов составляла лишь 67% и 29%, соответственно, и была сопоставима с результатами лечения интер-

фероном и рибавирином [18, 19]. Данное обстоятельство, по мнению некоторых авторов, может свидетельствовать о продолжающейся продукции антител с активностью РФ, формирующих криоглобулинемический комплекс, даже после прекращения вирусной стимуляции В-лимфоцитов. Таким образом, не исключается вероятность преодоления в процессе лимфопролиферации некой "точки невозврата", после которой теряется ее антиген-зависимость [2, 22].

В настоящее время остается неясной возможность развития рецидивов васкулита или В-клеточной неходжкинской лимфомы при сохраняющейся криоглобулинемии после успешной ПВТ. Информация об обострениях КГВ в ранние сроки после ПВТ представлена в единичных сообщениях, причем рецидивы заболевания наблюдались как после интерферонотерапии [33, 34], так и в случае лечения ПППД [35]. Важно отметить, что у одного из больных с обострением васкулита в условиях достигнутой авиремии, РНК HCV определялась в криопреципитате. Это согласуется с имеющимися данными о более высокой концентрации вируса в криопреципитате по сравнению с сывороткой крови [23, 35, 36, 37]. Таким образом, нельзя исключить, что причиной резидуальной криоглобулинемии после элиминации HCV из крови является его персистенция во внепеченочных очагах (криопреципитат, периферические мононуклеары), определяемое некоторыми авторами как "оккультная" HCV-инфекция. В связи с этим для выявления подобных внепеченочных очагов локализации вируса представляются целесообразными дополнительные исследования, результаты которых могут стать основанием для изменения режимов ПВТ у таких пациентов.

В нашем наблюдении представлен случай длительного течения HCV-ассоциированного КГВ, который дебютировал поражением кожи с последующим присоединением криоглобулинемического гломерулонефрита и патологии других органов. На фоне проводимой патогенетической терапии кортикостероидами удавалось добиться лишь кратковременной клинической ремиссии заболевания. Этиотропная терапия интерфероном и рибавирином оказалась неэффективной в связи с применением неадекватных доз противовирусных препаратов вследствие развития нежелательных явлений. В отличие от большинства исследователей, наблюдавших развитие клинического ответа после назначения сочетанной иммуносупрессивной и ПВТ, у нашей пациентки последнее тяжелое обострение КГВ удалось купировать с помощью патогенетической терапии. В результате была достигнута полная клиническая ремиссия васкулита, в том числе и гломерулонефрита, который при этом заболевании в наименьшей степени подвержен обратному развитию.

Последующее лечение ХГС современными ПППД позволило добиться УВО, который в насто-

ящее время признается критерием клинического выздоровления у пациентов без выраженного фиброза печени и внепеченочных проявлений заболевания. В нашем случае авиремия сохранялась более 3,5 лет и сопровождалась улучшением показателей эластографии печени.

Особенностью клинического течения заболевания стало длительное персистирование высокого уровня РФ и низкой концентрации С4 компонента комплемента в условиях УВО и раннего исчезновения криоглобулинов. Трактовка этого феномена представляется затруднительной, поскольку такого рода наблюдения в литературе практически отсутствуют, а при определении иммунологического ответа обычно ориентируются на результаты выявления криоглобулинов, игнорируя такие важные параметры оценки состояния иммунитета, как РФ и комплемент.

В связи с этим остается открытым вопрос об отдаленном прогнозе у таких пациентов с учетом возможного риска прогрессирования процесса лимфопротиферации. Для ответа на него требуются дальнейшие наблюдения и анализ клинического опыта.

Авторы не имеет конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D., et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(3):327-343. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.327.
2. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*. 2015;49(6):1345-1360. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035.
3. Зубкин М.А., Червинко В.И., Овчинников Ю.В. и соавт. Хроническая HCV-инфекция; взгляд интерниста (I Часть). *Терапевтический архив*. 2016; 88(10): С. 105-113.
Zubkin M.L., Chervinko V.I., Ovchinnikov YU.V. i soavt. Hronicheskaya HCV-infekciya; vzglyad internista (I Chast'). *Terapevticheskij arhiv*. 2016; 88(10): S. 105-113.
4. Зубкин М.А., Червинко В.И., Овчинников Ю.В. и соавт. Хроническая HCV-инфекция; взгляд интерниста (II Часть). *Терапевтический архив*. 2016, №11, С.141-151.
Zubkin M.L., Chervinko V.I., Ovchinnikov YU.V. i soavt. Hronicheskaya HCV-infekciya; vzglyad internista (II Chast'). *Terapevticheskij arhiv*. 2016; №11 С.141-151.
5. Zignego A., Gragnani L., Piluso A., et al. Virus-driven autoimmunity and lymphoproliferation: the example of HCV infection. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015;11(1):15-31doi: 10.1586/1744666X.2015.997214.
6. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. Cryoglobulinemia Vasculitis. *The American Journal of Medicine*. 2015;128(9):950-955. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.02.017.
7. Мухин Н.А., Козловская А.В., Малышко Е.Ю. Криоглобулинемический нефрит, ассоциированный с хронической инфекцией вируса гепатита С. *Терапевтический архив*. 2000;6:1-5.
Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Malysbko E.Yu. Cryoglobulinemic nephritis associated with chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Archives*. 2000; 6:1-5. (In Russ.).
8. Tampaki M, Koskinas J. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(35): 12372-12380. doi: 10.3748/wjg.v20.i35.12372.
9. Козловская А.В., Тэгай С.В., Малышко Е.Ю. и соавт. Поражение почек, ассоциированное с вирусами гепатитов В и С. *ConsiliumMed*. 2002; 4. № 7:337-341
Kozlovskaya L.V., Tegai S.V., Malysbko E.Yu., et al. HBV- and HCV-associated renal impairment. *ConsiliumMed*. 2002;T. 4. № 7:337-341. (In Russ.).
10. Лысенко А.В., Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Диагностика и лечение нефрита при HBV и HCV инфекции, включая нефрит при криоглобулинемическом васкулите. Национальные клинические рекомендации по лечению гломерулонефритов. / Под редакцией Шиловой Е.М. сборник клинических рекомендаций. – М.: "Белый ветер", 2015; 229-247.
Lysenko L.V., Gordovskaya N.B., Korotchaeva Yu.V. Diagnosis and treatment of HBV- and HCV-associated nephritis, incl. nephritis with cryoglobulinvasculitis. *National Clinical Recommendations for Treatment of Glomerulonephritis.* / ed.by E.Shilov clin.recommendations collection. – M. "Bely veter", 2015; 229-247. (In Russ.).
11. Fabrizi F, Martin P, Cacoub P, et al. Treatment of hepatitis C-related kidney disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015; 16(12): 1815-1827. doi: 10.1517/14656566.2015.1066333.
12. Terrier B, Semoun O, Saadoun D, et al. Prognostic factors in patients with hepatitis C virus infection and systemic vasculitis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;63(6):1748-1757. doi: 10.1002/art.30319.
13. Dammaco F, Tucci FA, Lauletta G, et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. *Blood*. 2010;116(3):343-353. doi: 10.1182/blood-2009-10-245878.
14. Мухин Н.А., Козловская А.В., Милованова Л.Ю. и соавт. HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит с тяжелым поражением почек и развитием В-клеточной лимфомы. Современные возможности изменения прогноза с помощью моноклональных антител к CD20 и противовирусной терапии. *Клиническая нефрология*. 2011;2:61-69.
Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Milovanova L.Yu., et al. HCV-associated cryoglobulinvasculitis with severe renal impairment and development of B-cell lymphoma. Modern possibilities of changing forecast by using CD20 monoclonal antibodies and anti-viral therapy. *Clinical nephrology*. 2011;2:61-69. (In Russ.).
15. Ignatova T, Chernova O, Novikov P, Moiseev S. HCV-associated cryoglobulinaemic vasculitis: triple/dual antiviral treatment and/or rituximab? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(9):e58. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205997.
16. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia.

Blood. 2010;116(3):326-334. doi: 10.1182/blood-2009-10-248518

17. 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(5): 1473-82. doi: 10.1002/hep.28753

18. Zubkin M. L., Abdurakhmanov D. T., Sagalova O. I., et al. Persistent mixed cryoglobulinemia after successful antiviral treatment of chronic hepatitis C virus infection: What's the next? (Персистирование смешанной криоглобулинемии после успешной противовирусной терапии хронической HCV-инфекции: что дальше?). // SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. Scand J Gastroenterol. 2018; 53(7): 883-884.

19. Ивашкин В.Т., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г. и соавт. Режимы противовирусной терапии, содержащие даклатовир, при смешанной криоглобулинемии, ассоциированной с хронической инфекцией вирусом гепатита С (мультицентровое исследование в рамках программы индивидуального доступа). *Клиническая медицина*. 2018;96(9):820-826.

Ivashkin V.T., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., et al. Modes of antiviral therapy, containing gaclatasvir, when mixed cryoglobulinemia associated with chronic infection with hepatitis C virus (multicenter study in the framework of individual access). *Clinical Medicine*. 2018;96(9):820-826. (In Russ.).

20. Ferri, C., Ramos-Casals, M., Zignego, A., et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmunity Reviews*, 2016,15(12), 1145-1160. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.006

21. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia-vasculitis: VASCUVALDIC study. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2015;0:1-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208339.

22. Dammaco F, Racanelli V, Russi S, Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review. *Clinical and Experimental Medicine*. 2016; 1-10. doi: 10.1007/s10238-016-0410-9.

23. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992 Nov 19; 327(21):1490-5.

24. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med*. 1992 Oct 1;117(7):573-7.

25. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *American Journal of Medicine*. 1974; 57(5): 775-788. doi: 10.1016/0002-9343(74)90852-3.

26. 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(5):1237-44. doi: 10.1002/hep.510250529.

27. Gragnani L., Fognani E., Piluso A., et al. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*. 2015; 61(4): 1145-53. doi: 10.1002/hep.27623.

28. Degasperis E., Aghemo A., Colombo M. Treatment of Ex-

trahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus. *Clin Liver Dis*. 2017; 21(3): 631-43. doi: 10.1016/j.cld.2017.03.015.

29. Emery JS, Kuczyński M, La D, Almarazooqi S, et al. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Aug;112(8):1298-1308. doi: 10.1038/ajg.2017.49.

30. Boglione L., Cusato J., Pinna SM, et al. Role of ribavirin in the treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with interferon-free regimens. *Arch Virol*. 2018 Jan 9. doi: 10.1007/s00705-017-3684-7.

31. Bonnici M., Lens S., Londono M.C., 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: 575-83. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158.2017

32. Червинко В.И., Овчинников Ю.В., Крюков Е.В. и соавт. Возможности современной противовирусной терапии при лимфопролиферативных заболеваниях, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией // Военно-медицинский журнал. 2017; 9: 20-25.

Chervinko V.I., Ovchinnikov YU.V., Kryukov E.V. i soavt. Vozmozhnosti sovremennoy protivovirusnoy terapii pri limfoproliferativnykh zabolevaniyakh, associirovannykh s hronicheskoy HCV-infekciey // Voenno-medicinskij zhurnal. 2017; 9: 20-25.

33. Levine J.W., Gota C., Fessler B.J., et al. Persistent cryoglobulinemic vasculitis following successful treatment of hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2005; 32: 1164-7;

34. Landau D-A., Saadoun D., Halfon P., et al. Relapse of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis in patients with sustained viral response. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(2): 604-11. doi: 10.1002/art.23305.

35. Chowdhury and Tsen A. Recurrent Mixed Cryoglobulinemia Despite Sustained Virologic Response to Treatment: A Case Report. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):301-304. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.041.

36. Bichard P, Ounanian A, Girard M, et al. High prevalence of hepatitis C virus RNA in the supernatant and the cryoprecipitate of patients with essential and secondary type II mixed cryoglobulinemia. *J Hepatol*. 1994;21(1):58-63.

37. Cacoub P, Fabiani FL, Musset L, et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Am J Med*. 1994;96(2):124-132. doi: 10.1016/0002-9343(94)90132-5.

Дата получения статьи: 10.10.2019

Дата принятия к печати: 15.11.2019

Submitted: 10.10.2019

Accepted: 15.11.2019

DOI:

Трансплантация почки от однояйцевого близнеца: состояние вопроса и клиническое наблюдение

А.И. Сушков^{1,2}, Т.А. Астрелина², Е.В. Шестеро¹, В.А. Никитина², А.С. Осташкин², Я.Г. Мойсюк¹

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

² ФГБУ Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Россия

Kidney transplantation in identical twins: the state of art and a case report

A.I. Sushkov^{1,2}, T.A. Astrelina², E.V. Shestero¹, Y.G. Moysyuk¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 61/2, Shchepkina Str., Moscow, Russia, 129110

² State Research Center Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 23, Marshal Novikov Str., Moscow, Russia, 123098

Ключевые слова: трансплантация почки, однояйцевые близнецы, короткие tandemные повторы

Реферат

Трансплантация почки, при которой в качестве донора выступает однояйцевый близнец пациента, исключает развитие отторжения трансплантата. Несмотря на то, что в такой ситуации возможен полный отказ от назначения иммуносупрессивных препаратов, по данным зарубежных исследователей более 70% пациентов получали иммуносупрессию на момент выписки, а у 33% терапию продолжали спустя год после операции. Ключевыми вопросами при планировании пересадки почки от близнеца следует считать подтверждение монозиготности близнецов, оценку рисков для донора и выбор стратегии иммуносупрессивной терапии.

Рождение в один день, одинаковый пол, идентичные группы крови, отсутствие несовпадений по А-, В- и DR локусам главного комплекса гистосовместимости (HLA) – обязательные, но недостаточные для подтверждения монозиготности признаки при планировании родственной трансплантации. Всему вышеперечисленному с вероятностью около 16% могут соответствовать разнояйцевые однополые сиблинги.

В геноме человека широко распространен тип полиморфизма ДНК, который представляет собой tandemно расположенные блоки из 2-10 нуклеотидов с высоким уровнем гетерозиготности. Они легко поддаются генотипированию, а идентичность их вариантов у двух близнецов доказывает их монозиготность.

В представленном наблюдении, прежде чем минимизировать и далее отменить иммуносупрессию пациентам был выполнен анализ коротких tandemных повторов ДНК. Через 1,5 года после операции, из которых последние 9 месяцев реципиент не принимает иммуносупрессию функция трансплантата удовлетворительная, лабораторные признаки отторжения или рецидива IgA-нефропатии отсутствуют.

Abstract

Kidney transplantation among two identical twins precludes graft rejection. Despite this fact, according to recent reports, more than 70% of recipients received immunosuppression at the discharge and 33% therapy was continued a year after transplant. The key issues in planning a renal transplant from twins are confirmation of monozygosity, risk assessment for the donor and choice of immunosuppressive strategy.

Адрес для переписки: Александр Игоревич Сушков

Тел.: +7 (916) 177-89-24 e-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Corresponding author: Alexander Sushkov

e-mail: sushkov.transpl@gmail.com

Same date of birth, gender, identical blood groups, and A-, B- DR- HLA antigens are mandatory, but insufficient to confirm monozygosity when planning transplantation. All of the above with a 16% probability may correspond to dizygotic twins.

A type of DNA polymorphism consisted of tandemly arranged blocks of 2 to 10 nucleotides with a high level of heterozygosity, is widespread in the human genome. They are easy to genotype, and the identity of their variants in two twins proves monozygosity.

In the presented case, before minimizing and further discontinuation of immunosuppression, donor and recipient were analyzed for short tandem DNA repeats. 1.5 years after transplant, of which the recipient does not receive immunosuppression for the last 9 months, the graft function is stable and there are no laboratory signs of rejection or IgA-nephropathy recurrence.

Key words: *kidney transplantation, monozygotic twins, microsatellite repeats*

Введение

Пересадка почки, выполненная 23 декабря 1954 года группой врачей под руководством Joseph Murray в бостонской клинике Peter Bent Brigham, открыла эру современной клинической трансплантации органов. Несмотря на то, что в течение двух предшествующих этому событию десятилетий трансплантации органов проводились не только рамках экспериментальных работ, но и в клинике без последующей иммуносупрессии, именно эта операция вошла в историю медицины как первая успешная. Пересаженная почка функционировала длительное время – реципиент прожил 9 лет без потребности в диализе и скончался в результате инфаркта миокарда. Трансплантат был получен от однояйцевого брата-близнеца пациента – генетическая идентичность донора и реципиента исключила реакцию отторжения, что во многом и определило успех операции.

В наши дни, когда количество ежегодно выполняемых в мире трансплантаций почки приближается к 90 тысячам [1], проблема длительного функционирования органа не менее актуальна, несмотря на современную иммуносупрессивную терапию, а различные варианты отторжения трансплантата, обусловленные тканевой несовместимостью, по-прежнему являются одной из главных причин утраты пересаженных органов. Таким образом, и сегодня наличие у пациента потенциального донора близнеца представляется идеальным вариантом выполнения трансплантации. В теории это действительно так, однако практическое планирование и выполнение такой пересадки неизбежно ставит ряд вопросов, ответы на которые не всегда очевидны:

- результаты каких исследований необходимы и достаточны для доказательства монозиготности (генетической идентичности) близнецов?
- имеются какие-либо дополнительные риски для донора, имеющего однояйцевого близнеца с хронической болезнью почек? Требуется ли дополнительное обследование потенциального донора?
- необходимо ли назначение иммуносупрессивных препаратов после пересадки от однояйце-

вого близнеца? Если да, то в каких случаях и чем определяется выбор схемы?

Подготовка к трансплантации почки от возможного однояйцевого близнеца заставила нас обратиться к литературе прежде, чем принять решение о выполнении операции.

Подтверждение монозиготности

Однояйцевые близнецы развиваются из одной яйцеклетки, оплодотворенной одним сперматозоидом. Традиционно они считаются генетически идентичными, но практически всегда имеющими фенотипические различия, обусловленные факторами окружающей среды и эпигенетической изменчивостью. Частота появления однояйцевых близнецов составляет около 1 случая на 250 новорожденных [2].

Рождение в один день, одинаковый пол, идентичные группы крови, отсутствие несовпадений по A-, B- и DR-локусам главного комплекса гистосовместимости (HLA) – обязательные, но недостаточные для подтверждения монозиготности признаки при планировании родственной трансплантации. Всему вышперечисленному могут соответствовать и разнояйцевые однополые сиблинги. Наиболее достоверным клиническим критерием однояйцевости является наличие у близнецов общей плаценты [3], однако часто эта информация не документирована или не доступна, а объективно восстановить ее либо крайне трудно, либо невозможно в принципе. В связи с этим интересны результаты исследования Krishnan et al. [4], в котором авторы анализировали записи регистра Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) о трансплантациях почки от живого донора, выполненных в США с 1987 по 2006 год. Для идентификации возможных однояйцевых пар донор-реципиент требовалось совпадение следующих параметров: возраст, пол, раса, группа крови, HLA-фенотип. Указанным критериям соответствовали 194 пары. Не исключая возможности случайного совпадения данных параметров у некоторых неодна-йцевых пар, авторы, произведя соответствующие расчеты, установили, что вероятность ошибочного признания пары монозиготной составляет 16%. В статье подчеркивается, что такая вероятность

ошибки очень велика для принятия решения о полном отказе от иммуносупрессии, с чем невозможно не согласиться.

В ряде публикаций последних лет, посвященных трансплантации органов между близнецами, для определения монозиготности предлагается использовать анализ коротких tandemных повторов (short tandem repeats, STR) [4-6]. STR представляют собой широко распространенный в геноме человека тип полиморфизма ДНК и состоят из tandemно расположенных блоков из 2-10 нуклеотидов, характеризуются высоким уровнем гетерозиготности, а их генотипирование легко поддается автоматизации [7]. STR-анализ также широко используется для анализа генетического сцепления, изучения генетических процессов в популяциях, идентификации личности в криминалистике, установлении отцовства и т.д. Именно такой метод был использован нами. Расширенное генотипирование, использующееся при трансплантации костного мозга, также может служить инструментом для подтверждения монозиготности. Следует учитывать, что отсутствие несовпадений между донором и реципиентом при стандартном HLA-типировании, выполняемом при пересадке органов, не означает однойцевости близнецов – как известно, в 25% случаев dizиготные близнецы будут иметь одинаковые результаты теста.

Оценка рисков для донора-близнеца

Риски, связанные с нефрэктомией, для живого донора, имеющего однойцевого близнеца, нуждающегося в пересадке почки складываются из трех компонентов: риск интра- и послеоперационных хирургических осложнений, риск развития почечной дисфункции в отдаленном послеоперационном периоде и риск манифестации того же, что и у реципиента почечного заболевания. Первые два компонента универсальны для каждого живого донора, их оценка проводится на основании результатов общепринятого набора предоперационных инструментальных и лабораторных исследований, а решение о возможности донорства почки принимается независимо от генетической связи с потенциальным реципиентом. При обследовании любого родственного донора и последующем ведении, на наш взгляд, оптимально руководствоваться клиническими рекомендациями KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors [8]. Глава 14 этих рекомендаций посвящена предоперационному обследованию потенциального живого донора на наличие наследственных заболеваний почек. Обсуждаются такие болезни как аутосомно-доминантный поликистоз, атипичный гемолитико-уремический синдром, синдром Альпорта, болезнь Фабри, семейная форма фокального и сегментарного гломерулосклероза (ФСГС),

аутосомно-доминантная тубуло-интерстициальная болезнь почек. Наследственные заболевания с рецессивным типом наследования в семейном анамнезе (цистиноз, некоторые формы ФСГС), как правило, не рассматриваются как противопоказание к донорству. Скрининг донора на ряд известных мутаций, ассоциированных с некоторыми наследственными заболеваниями, может быть включен в план обследования. Однако эти исследования не определяются как обязательные – вероятно, из-за сложности клинической интерпретации как положительного, так и отрицательного результатов. Принципиальным является максимально подробный сбор семейного анамнеза потенциального донора. В сочетании с результатами лабораторных и инструментальных исследований это в подавляющем большинстве случаев позволяет идентифицировать наследственное заболевание и отказаться от нефрэктомии.

Интерес представляют результаты масштабной работы Muzaale и соавт. [9], в которой изучалась когорта из 96217 живых доноров почки, оперированных в США с апреля 1994 г. по ноябрь 2011 г. Целью исследования была оценка риска развития терминальной ХБП после донорства почки. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,15$), 15-летняя кумулятивная частота терминальной ХБП у родственных доноров была вдвое выше, чем у неродственных доноров: 0,34% и 0,15%, соответственно. Авторы не выделяли подгрупп среди родственных доноров в зависимости от генетической близости по отношению к реципиенту, поэтому сделать какие-либо по этому поводу не представляется возможным. При обсуждении рисков предстоящей операции с потенциальным донором почки полезными будут следующие результаты этого исследования: расчетные риски развития терминальной ХБП в течение жизни составляет 90 на 10000 доноров, 326 на 10000 необследованных людей, не являющихся донорами и 14 на 10000 среди здоровых обследованных людей, не ставшими донорами почки.

Вопрос о целесообразности выполнения биопсии почки потенциальному донору дискуссионен. Современные рекомендации предполагают биопсию в двух случаях: если при лабораторном обследовании обнаружены отклонения (микрогематурия, протеинурия и т.п.), однако в этой ситуации результат морфологического исследования скорее будет определять лечебную тактику в отношении обследуемого, а не решение о нефрэктомии, от которой следует отказаться. Другая ситуация – исключение болезни в семьях с аутосомно-рецессивным вариантом синдрома Альпорта. Биопсия выполняется если у потенциального донора нет гипертензии и протеинурии и нормальная скорость клубочковой фильтрации. При нормальной морфологической картине обследуемый считается здоровым и может выступить в качестве донора почки.

Таким образом, на сегодняшний день объективных данных о большем донорском риске, связанном с нефрэктомией для трансплантации монозиготному реципиенту-близнецу, нет.

Иммуносупрессия

Доказанная генетическая идентичность сиблингов означает, что иммунная система реципиента воспринимает пересаженный орган как "свой", субстрата для реакции отторжения нет, а, следовательно, потребность в назначении иммуносупрессивных препаратов отсутствует. С позиции трансплантационной иммунологии такая операция аналогична аутотрансплантации. Отказ от назначения иммунодепрессантов значительно снижает риск (по сравнению с реципиентами, получающими иммуносупрессию) специфических осложнений: инфекций, онкологических заболеваний, метаболических нарушений, а также исключает токсические побочные эффекты препаратов. Однако по данным Krishnan et al. [4] 71% реципиентов почки от донора однояйцевого близнеца на момент выписки из клиники получали иммуносупрессивную терапию (61% – глюкокортикостероиды, 31% – ингибитор кальциневрина). Спустя три года после пересадки 33% пациентов по-прежнему получали иммуносупрессию, а у 13% применялся трехкомпонентный протокол. Схожие результаты были получены и в ретроспективном анализе Kessaris и соавт. [10]. Такой диссонанс между теорией и реальной клинической практикой не может не вызывать удивления, однако имеет ряд объяснений. Назначение глюкокортикостероидов незамедлительно после реперфузии трансплантата и в раннем послеоперационном периоде целесообразно для профилактики неспецифического иммунного повреждения трансплантата, развивающегося в ответ на ишемическую и реперфузионную травмы органа, выброс провоспалительных цитокинов [11]. Есть данные о том, что оксидативный стресс, который переживает трансплантат, может приводить к перестройке ДНК донора и изменять нормальную экспрессию генов, что в ряде случаев может иметь существенное значение для исхода трансплантации [12]. Другой предпосылкой для назначения и длительного приема иммуносупрессивной терапии может быть профилактика рецидива в трансплантате аутоиммунных или системных заболеваний (гломерулонефриты, системная красная волчанка и т.д.). При этом убедительных аргументов в пользу такой стратегии нет. В группе пациентов, получивших почечный трансплантат от однояйцевого близнеца (объединенные данные центров США и Великобритании, $n = 122$) было показано, что назначение иммуносупрессивной терапии для профилактики рецидива исходного заболевания не влияет на выживаемость трансплантатов. Авторы полагают, что реальный риск рецидива ниже

предполагаемого, а назначение иммунодепрессантов в этом случае часто избыточно [10]. Еще одним поводом для назначения и сохранения иммуносупрессии может быть следование протоколу лечения, принятому в конкретном центре трансплантации, если в нем отдельно не выделяется ситуация пересадки почки от донора-близнеца. В актуальных международных рекомендациях вопрос назначения иммуносупрессии в такой ситуации либо не обсуждается вовсе – European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018 [13], United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation [14], либо как в KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients [15] ограничивается одной фразой: "Все реципиенты почки для предотвращения отторжения нуждаются в назначении иммуносупрессивных препаратов, за исключением, возможно, трансплантации между идентичными близнецами".

В отсутствии результатов рандомизированных контролируемых исследований и рекомендаций, сформулированных на принципах доказательной медицины, вопрос относительно назначения иммуносупрессии, выбора препаратов и доз решается каждым центром по-своему.

Клиническое наблюдение

Пациентка С.Н., 46 лет в декабре 2017 года обратилась в МОН ИКП им. М.Ф. Владимирского для консультации по вопросу трансплантации почки. Из анамнеза известно, что в 2012 году отметила потемнение мочи, при обследовании выявлена протеинурия до 2,2 г/сут, микрогематурия – 80 н/зр, уровень сывороточного креатинина в пределах референсных значений. Установлен диагноз: хронический гломерулонефрит гематурического типа. Биопсия почки не выполнялась. Также выявлена мультифокальная форма тромбофилии. Далее в течение пяти лет наблюдалась у нефролога, получала консервативную нефропротективную терапию. К августу 2017 года хроническая болезнь почек соответствовала 5 стадии при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI 2009 – 14 мл/мин/1,73 м².

Родная сестра-близнец пациентки выразила желание выступить в качестве донора почки. После проведения стандартного набора исследований абсолютных противопоказаний к донорству и трансплантации выявлено не было. Обе сестры имели ожирение: реципиент – 2 степени (индекс массы тела 36 кг/м²), донор – 3 степени (индекс массы тела 45 кг/м²). Морбидное ожирение донора рассматривалось как относительное противопоказание к донорству. При этом артериальное давление потенциального донора не превышало 130/70 мм рт.ст. без приема гипотензивных препаратов, пациентка имела нормальный гликемический и липидный профиль, СКФ = 96 мл/мин/1,73 м² и нормальный анализ мочи. Кроме того, не было получено никаких данных в пользу наследственного характера заболевания у потенциального

реципиента, а также за возможную скрытую болезнь почек у ее сестры — потенциального донора. Принято решение выполнить операцию.

Несмотря на то, что пациентки имели одинаковую группу крови, идентичные результаты HLA типирования по локусам A, B, DR, DQ без достоверной информации о том, имели ли они при родах одну плаценту, считать их однойцевыми близнецами было невозможно. Поэтому при выборе стартовой схемы иммуносупрессивной терапии решено использовать общепринятый трехкомпонентный протокол (такролимус, микофеноловая кислота, глюкокортикостероиды) с индукцией базиликсимабом, а дальнейшие изменения проводить с учетом результата STR-анализа, который на момент пересадки известен не был.

15 января 2018 года донору выполнена мануально-ассистированная нефрэктомия слева, реципиенту — нефрэктомия справа и трансплантация почки в правую подвздошную область. Несмотря на избыточную массу тела пациентов и связанные с этим технические трудности интраоперационных осложнений не было. Послеоперационный период протекал гладко. Функция трансплантата немедленная.

Ретроспективно, при гистологическом исследовании удаленной почки реципиента (световая микроскопия, окраски: гематоксилин-эозин, ППЖ-реакция, трихром по Массону) обнаружено, что препарат содержит шесть клубочков, из которых три полностью склерозированы, а еще в двух определяются участки сегментарного склероза капиллярных петель. Оставшийся клубочек увеличен

в размерах, выглядит гиперклеточным за счет выраженной мезангиальной и сегментарной пролиферации. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные.

Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофированные канальцы занимают более 50% почечной паренхимы. В зонах склероза отмечается диффузно-очаговая инфильтрация, преимущественно лимфоцитарная. Большое количество интерстициальных "пенистых клеток". Многие атрофичные канальцы содержат белковые цилиндры по типу "щитовидной почки". Сохранные канальцы гипертрофированы. Также отмечен слабовыраженный артериосклероз, артериолы — без особенностей.

При иммунофлюоресцентном анализе фиксации IgG, IgM, C1q, C3, Каппа, фибриногена — не обнаружено; IgA — в мезангии (+), Lambda (+)

Заключение: IgA-нефропатия с картиной диффузного склерозирующего гломерулонефрита. Нефросклероз.

Гистологическое исследование трансплантата: при световой микроскопии (окраски: гематоксилин — эозин, ППЖ-реакция, трихром по Массону) обнаружено, что из 59 клубочков, содержащихся в препарате, один полностью склерозирован. Остальные клубочки немного увеличены в размерах, без пролиферативных изменений. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Минимальный очаговый фиброз интерстиция, занимающий не более 10% площади паренхимы. Артерии и артериолы — без особенностей.

При иммунофлюоресцентном анализе фиксации IgG, IgA, IgM, C1q, C3, Каппа, Lambda, фибриногена — не обнаружено.

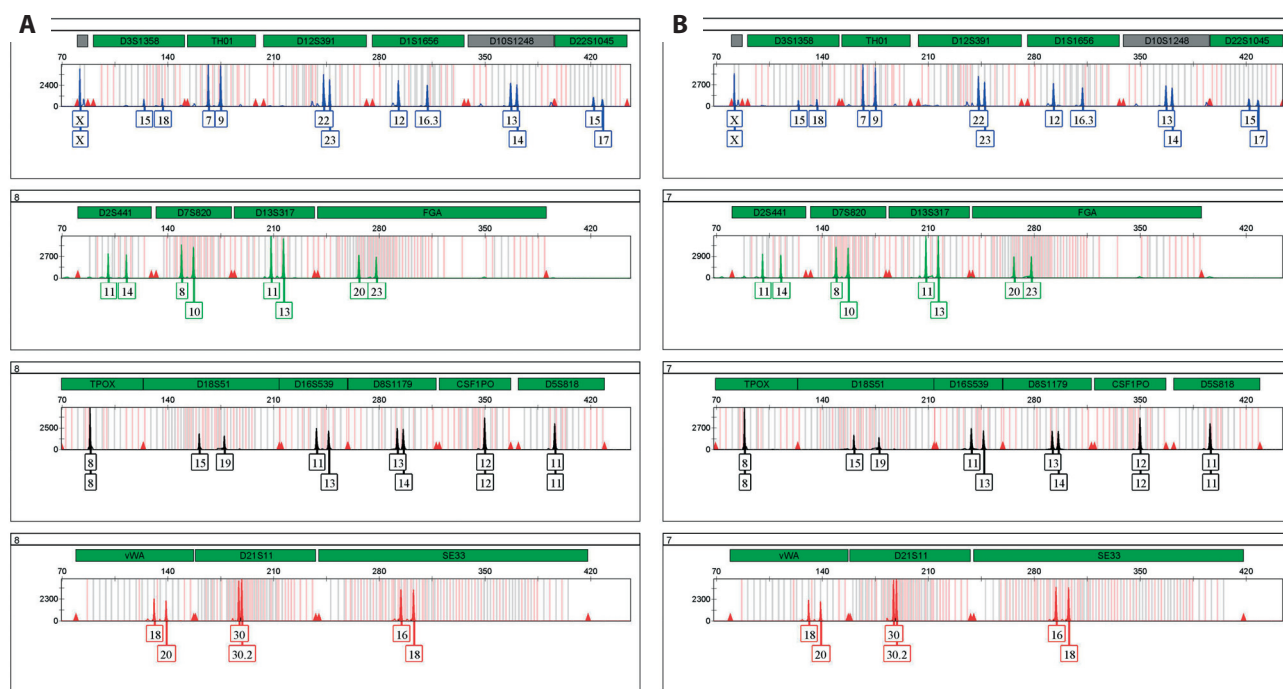


Рис. 1. Электрофореграммы разделения продуктов мультиплексной реакции донора (А) и реципиента (В).

По оси абсцисс — размер фрагментов в п.н., по оси ординат — условные единицы флуоресценции

Fig. 1. Electrophoregrams of the multiplex reaction products separation of the donor (A) and the recipient (B).

X-axis: fragments size (base pairs); Y-axis: units of fluorescence

Заключение: данных за гломерулярную патологию нет.

Через две недели после операции СКФ донора – 66 мл/мин/1,73 м², реципиента – 56 мл/мин/1,73 м², пациентки выписаны из клиники и перешли под амбулаторное наблюдение.

Спустя три месяца после операции получен результат STR-анализа: для подтверждения монозиготности близнецов был использован метод мультиплексной амплификации коротких tandemных повторов с несвязанными аутосомными локусами. Анализ результатов проводили методом капиллярного электрофореза с лазер-индуцированной флуоресцентной детекцией на генетическом анализаторе ABI PRISM, APPLIED BIOSYSTEMS, (США). Генотипирование 19-ти STR маркеров (13 локусов стандартной панели CODIS (Системы Комбинированного Индекса ДНК), 5 – ENFSI (Европейской Сети Институтов Криминалистики), а также одного дополнительного высокополиморфного локуса, SE33) и локуса амелогенина человека проводили с использованием набора реагентов "CORDIS Plus" (Гордиз, Россия). На основе полученных электрофореграмм, демонстрирующих полное совпадение всех 19-ти аутосомных STR маркеров и локуса амелогенина половых хромосом (Рис. 1А и В), было сделано заключение об идентичности генетических признаков близнецов, что доказывает монозиготность донора и реципиента (Рис. 1).

Учитывая такой результат, стабильную функцию трансплантата было начато постепенное снижение дозы иммунодепрессантов. К концу третьего месяца

после трансплантации были отменены метил-преднизолон и микофеноловая кислота. Одновременно остановлен профилактический прием валганцикловира и котримоксазола. Монотерапия такролимусом продолжена еще в течение полугода с плавным снижением суточной дозы препарата и регулярным контролем функции пересаженной почки. При суточной дозе 1 мг и концентрации такролимуса в крови 0,8 нг/мл на сроке 9 месяцев после трансплантации иммуносупрессия полностью отменена (Рис. 2).

Значения основных лабораторных параметров донора и реципиента приведены в Таблице 1. На момент подготовки публикации после пересадки прошло 1,5 года, из них последние 9 месяцев реципиент не принимает иммуносупрессивную терапию. Функция трансплантата стабильная: СКФ – 71 мл/мин/1,73 м², белка в суточной пробе мочи не обнаружено. После отмены иммуносупрессии отмечено увеличение концентрации гемоглобина с 90 г/л до 128 г/л при последнем контроле. Соблюдение пациентом медицинских рекомендаций позволило добиться значимого снижения веса до 80 кг (на момент пересадки – 98 кг), в чем немаловажную роль могла сыграть и отмена глюкокортикостероидов.

Заключение

Трансплантация почки между однояйцевыми близнецами – редкая, однако не уникальная клиническая ситуация. Ключевым моментом для принятия решения об отказе от иммуносупрессивной терапии

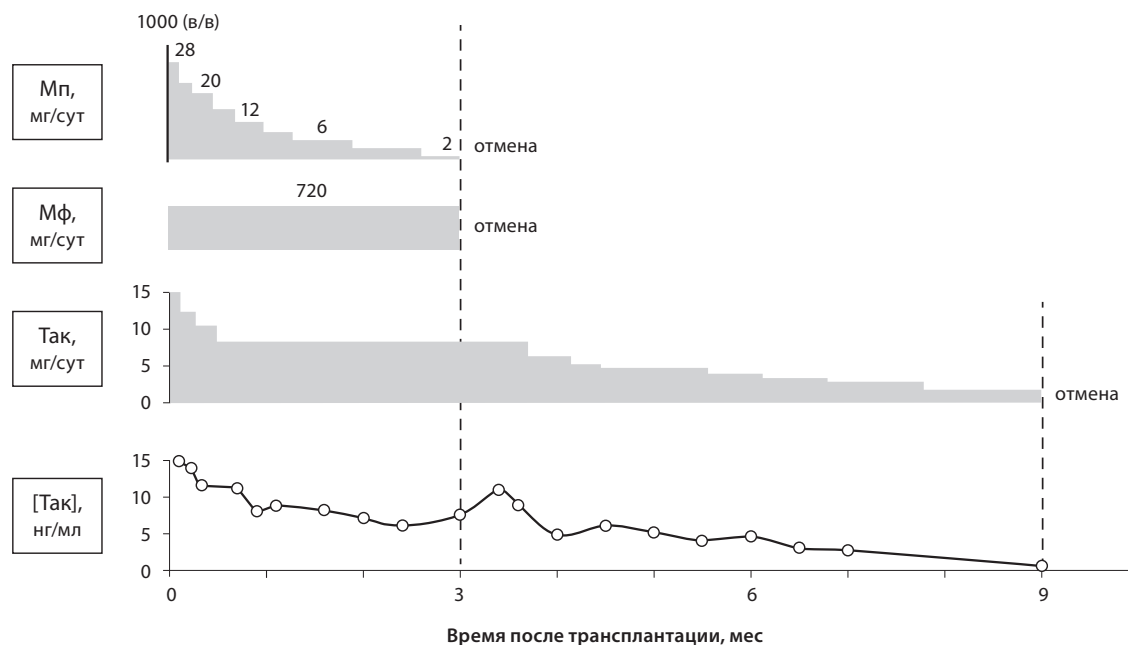


Рис. 2. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки от донора однояйцевого близнеца.

Мп – метилпреднизолон, Мф – микофеноловая кислота, Так – такролимус

Fig. 2. Immunosuppressive regimen after kidney transplantation from identical twin.

Mp – methylprednisolone, Mf – mycophenolic acid, Tak – tacrolimus

Таблица 1 | Table 1

Результаты основных лабораторных исследований реципиента и донора до операции (10.01.2018), при выписке (29.01.2018) и при последнем амбулаторном визите (30.07.2019)

Donor and recipient lab values before surgery (10.01.2018), at the discharge (29.01.2018) and at last follow-up examination (30.07.2019)

Лабораторные параметры	Реципиент			Донор		
	До операции	При выписке	Последний визит	До операции	При выписке	Последний визит
Биохимический и общий анализ крови						
Креатинин, мкмоль/л	320	111	85	66	89	78
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	14	51	71	96	67	79
Мочевина, ммоль/л	13,3	6,2	3,5	3,8	3,5	3,7
Мочевая к-та, ммоль/л	312	267	258	246	274	252
Глюкоза, ммоль/л	5,2	5,4	5,1	5,5	5,7	5,3
Общий белок, г/л	65	67	74	78	77	76
Альбумин, г/л	32	33	34	36	35	36
Холестерин, ммоль/л	4,6	4,6	4,1	3,9	5,2	4,1
Триглицериды, ммоль/л	1,3	1,0	1,2	1,1	1,1	1,0
Гемоглобин, г/л	93	92	128	140	126	142
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,16	2,93	3,82	4,43	4,24	4,51
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,9	11,3	7,0	5,2	9,5	6,2
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	249	303	321	243	408	370
Анализ мочи						
Отн. плотность	1,006	1,014	1014	1016	1013	1015
pH	5,0	6,0	5,5	5,5	5,5	5,5
Белок, г/л	2,2	0,126	abs	abs	0,1	abs
Глюкоза, ммоль/л	5,6	abs	abs	abs	abs	abs
Эритроциты в п/зр	40-50	1-2	0-1	1-2	1-2	0-1
Лейкоциты в п/зр	10-12	1-2	1-2	1-2	1-2	0-1
Эпителий в п/зр	1-2	abs	abs	abs	abs	abs

или ее отмене после уже выполненной операции является подтверждение монозиготности близнецов. Объективным и наиболее достоверным методом представляется анализ коротких tandemных повторов ДНК (STR-анализ) донора и реципиента. Такое исследование не является рутинным и не входит в диагностический арсенал центров трансплантации органов. Для его выполнения требуется взаимодействие со специализированными лабораториями, что и было выполнено в представленном клиническом наблюдении. Прекращение иммуносупрессивной терапии без проведения генетического теста, подтверждающего монозиготность, по нашему мнению, представляет неоправданный риск для реципиента.

В случае, если сиблинги действительно являются однояйцевыми близнецами, то спектр возможных вариантов назначения иммуносупрессии очень широк: от полного отказа до применения стандартного трехкомпонентного протокола с индукцией. В приведенном наблюдении мы придерживались относительно консервативной стратегии: до получения результата STR-анализа не рассматривали эту родственную пару как однояйцевых близнецов, а после подтверждения монозиготности (к исходу третьего месяца после пересадки) ступенчато снизили дозу глюкокортикоидов до полной отмены и остановили прием

микофенолатов, полагая, что отмена именно этих компонентов принесет большую пользу пациентке, учитывая имеющееся ожирение и сохраняющуюся анемию. Ретроспективно анализируя это наблюдение, мы склоняемся к мнению, что продолжение монотерапии такролимусом в течение последующих шести месяцев было избыточным. Постепенное, длительное снижение дозы было обусловлено опасениями пациентки быстрой отмены препарата, а также осторожным подходом, наблюдающего ее нефролога.

На сегодняшний день нет данных, что риск развития болезни почек у донора-близнеца после операции выше, чем у доноров иной степени родства. Поэтому для принятия решения об операции и при последующем наблюдении целесообразно следовать актуальным международным рекомендациям. Интраоперационно может быть выполнена "нулевая" биопсия трансплантата – ее результат может быть полезен для последующего ведения родственной пары.

Благодарности

Авторы выражают благодарность и глубокую признательность д.м.н. Екатерине Сергеевне Столяревич за проведенное гистологическое исследование.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Organ Donation and Transplantation Activities 2016. Global Observatory on Donation and Transplantation. <http://www.transplant-observatory.org/download/2016-activity-data-report/>
2. Hall JG. Twins and twinning. *Am J Med Genet.* 1996 Jan 22;61(3):202-4. Review. PubMed PMID: 8741863.
3. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009 May 15;151C(2):110-27. doi: 10.1002/ajmg.c.30212.
4. Krishnan N, Buchanan PM, Džebisashvili N, Xiao H, Schnitzler MA, Brennan DC. Monozygotic transplantation: concerns and opportunities. *Am J Transplant.* 2008 Nov;8(11):2343-51. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02378.x. Epub 2008 Sep 19. PubMed PMID: 18808409.
5. Day E, Kearns PK, Taylor CJ, Bradley JA. Transplantation between monozygotic twins: how identical are they? *Transplantation.* 2014 Sep 15;98(5):485-9. doi: 10.1097/TP.0000000000000274.
6. Rao Z, Huang Z, Song T, Lin T. A lesson from kidney transplantation among identical twins: Case report and literature review. *Transpl Immunol.* 2015 Sep;33(1):27-9. doi: 10.1016/j.trim.2015.07.004.
7. Gymrek M. A genomic view of short tandem repeats. *Curr Opin Genet Dev.* 2017 Jun;44:9-16. doi: 10.1016/j.gde.2017.01.012.
8. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Baker MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation.* 2017 Aug;101(8S Suppl 1):S1-S109. doi: 10.1097/TP.0000000000001769.
9. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, Segev DL. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA.* 2014 Feb 12;311(6):579-86. doi: 10.1001/jama.2013.285141.
10. Kassaris N, Mukherjee D, Chandak P, Mamode N. Renal transplantation in identical twins in United States and United Kingdom. *Transplantation.* 2008 Dec 15;86(11):1572-7. doi: 10.1097/TP.0b013e31818bd83d.
11. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002 Apr 12;296(5566):301-5. PubMed PMID: 11951032.
12. Pratt JR, Parker MD, Affleck LJ, Corps C, Hostert L, Michalak E, Lodge JP. Ischemic epigenetics and the transplanted kidney. *Transplant Proc.* 2006 Dec;38(10):3344-6. PubMed PMID: 17175268.
13. Rodríguez Faba O, Boissier R, Budde K, Figueiredo A, Taylor CF, Hevia V, Lledó García E, Regele H, Zakari RH, Olsburgh J, Breda A. European Association of Urology Guidelines on Renal Transplantation: Update 2018. *Eur Urol Focus.* 2018 Mar;4(2):208-215. doi: 10.1016/j.euf.2018.07.014.
14. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. Fourth Edition. March 2018. British Transplantation Society. https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.

Дата получения статьи: 12.08.2019

Дата принятия к печати: 20.10.2019

Submitted: 12.08.2019

Accepted: 20.10.2019

DOI:

ТЕЗИСЫ XIV ОБЩЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ РДО

ABSTRACTS OF THE XIV CONFERENCE OF THE RUSSIAN DIALYSIS SOCIETY

Хроническая болезнь почек Chronic Kidney Disease

Факторы риска прогрессирования микроангиопатии у детей с сахарным диабетом 1 типа

А.Н. Абдуллаев¹, Н.С. Журавлева^{1,2} (jurnas178@yandex.ru), И.О. Зайкова^{1,2}, Л.Г. Черных², Ю.А. Коновалова¹

¹ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО ОДКБ, Екатеринбург, Россия

Risk factors for the progression of microangiopathy in children with type 1 diabetes

A.N. Abdullaev¹, N.S. Zhuravleva^{1,2} (jurnas178@yandex.ru), I.O. Zaykova^{1,2}, L.G. Chernykh², Yu.A. Konovalova¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Ural state medical university" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia

² State Autonomous Healthcare Institution Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

Декомпенсация сахарного диабета первого типа (СД1) и появление диабет-ассоциированных осложнений остаются насущной междисциплинарной проблемой, которая сказывается на прогнозе и качестве жизни пациентов. Разработка протективного комплекса воздействий у таких детей неоспоримо важна. Для осуществления данной задачи необходимо понимать факторы, обуславливающие развитие осложнений, их патогенез.

Цель работы. Оценить влияние экспозиционных характеристик как факторов декомпенсации СД1 и возникновения диабет-ассоциированными осложнений.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 30 историй болезни детей, наблюдавшихся в эндокринологическом отделении ОДКБ г. Екатеринбурга в 2017-2018 гг. Критерии включения: установленный диагноз СД1, результаты исследований: сосудов глазного дна с помощью фундус-камеры, общего анализа мочи (ОАМ), пробы по Зимницкому (с корректировкой относительной плотности на глюкозурию (ОПМ), суточного белка мочи. Об-

следуемые пациенты были разделены на подгруппы по возрасту: 1-ая группа – подростки – 19 человек (12 девочек, 7 мальчиков), Ме 16 лет (12; 17 лет), 2-ая группа – дети – 11 человек (8 девочек, 3 мальчика), Ме – 7 лет (6; 8 лет). Фиксировались: анамнез заболевания (дебют, стаж СД1), уровень азотемии по результатам биохимического анализа крови; показатели компенсации СД1 (HbA1c), наличие диабет-ассоциированных осложнений (ангиопатия сосудов сетчатки, полинейропатия, нефропатия); а также были рассчитаны СКФ по формуле Шварца, альбумин-креатининовое соотношение мочи (АКС). Полученные данные представлены в виде медианы с указанием 25 и 75 квартилей (Ме (Q25; Q75)). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью ПО Statistica 10 с использованием χ^2 критерия Пирсона и U-критерия Манна-Уитни, с достоверностью различий при $P < 0,05$. Для выявления зависимости между переменными использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs).

Результаты. Декомпенсация СД1 ($HbA1c \geq 7,5\%$) определялась у большинства детей (72,3%) и всех

Таблица 1

Характеристика исследуемых параметров в зависимости от возраста детей

Показатель	Дети, Ме (Q25; Q75)	Подростки, Ме (Q25; Q75)	p
Стаж диабета, лет	7 (5; 12)	5 (2; 6)	<0,05
Возраст дебюта СД1, лет	7 (4; 12)	4 (2; 5)	<0,05
НbA1c, %	11,5 (9,3; 12,3)	7,9 (6,7; 9,6)	<0,05
Доза инсулина, ед/кг	1,27 (1,08; 1,5)	0,99 (0,78; 1,35)	0,08

подростков (100%). Установлена достоверная прямая корреляционная зависимость уровня НbA1c от стажа и возраста дебюта СД1 ($r_s=0,6$; $p<0,05$) (табл. 1).

Установлено, что у 90% детей и 52,6% подростков с СД1 среди сосудистых осложнений наиболее часто выявлялась ангиопатия сосудов сетчатки ($p<0,05$). Диабетическая полинейропатия чаще диагностирована у подростков (52,63%) и лишь у одного ребёнка ($p<0,05$).

При подсчёте АКС микроальбуминурия (МАУ) зарегистрирована у 8 пациентов (26,6%) – 1 ребёнка и 7 подростков, что свидетельствует о развитии доклинической стадии диабетической нефропатии и требует дополнительного диагностического поиска. При этом глюкозурия чаще наблюдалась у мальчиков (70,0%), у девочек – в 30,0%; случаев ($p=0,07$).

Была обнаружена зависимость между уровнем НbA1c и нарушением концентрации функции почек. Так, среди детей с самыми высокими показателями НbA1c наблюдалась гипостенурия с монотонностью колебаний ОПМ за сутки ($p<0,05$). Подобные изменения сочетались с глюкозурией, длительным стажем СД1. Так, при гипостенурии Ме стажа – 7 лет (6; 12), при гиперстенурии 3 года, при норме – 5 лет ($p=0,3$). Значительный разброс уровня гликемии в течение суток значением имел связь с гипостенурией (Ме – 18,7 ммоль/л (17,8; 18,8)). Полученные данные требуют дальнейшего исследования для понимания факторов риска формирования и прогрессирования диабетической нефропатии у детей.

Выводы

1. Достоверная прямая корреляция между уровнем НbA1c; стажем и возрастом дебюта СД1 у детей ($r_s=0,6$; $p<0,05$). Декомпенсация СД1 ассоциируется с развитием сосудистых осложнений.
2. Раннее выявление МАУ, нарушения функции осмотического концентрирования почек у детей с СД1 позволяет провести патогенетическую терапию на доклинической стадии диабетической нефропатии и отсрочить развитие ХПН.

Трудности диагностики врожденных нефропатий

А.Г. Агаронян, Т.В. Вашурина, О.А. Зробок, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, П.В. Ананьин, О.В. Комарова, Т.С. Вознесенская, А.Н. Цыгин

ФГАУ "НМИЦ Здоровья детей" Минздрава РФ, Москва, Россия

Difficulties in diagnosis of congenital nephropathies

A.G. Agaronian, T.V. Vashurina, O.A. Zrobok, S.V. Dmitrienko, A.B. Ryaposova, P.V. Ananin, O.V. Komarova, T.S. Voznesenskaya, A.N. Tsygin

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. Особенности течения и клинических проявлений атипичного гемолитико-уремического синдрома изучены недостаточно. В связи с этим требуется описание симптомов, которые должны вызвать настороженность в отношении данного заболевания.

Цель исследования. Описать клинический случай необычного дебюта атипичного гемолитико-уремического синдрома.

Пациенты и методы. До возраста 8 месяцев изменений в анализах мочи зафиксировано не было. Впервые в возрасте 8 месяцев на фоне фебрильной инфекции мочевых путей выявлена протеинурия до 3 г/л, микрогематурия, анемия средней тяжести, сопровождавшиеся появлением мелкопятнистой

сыпи на теле. Аналогичные симптомы рецидивировали через месяц на фоне фебрильной лихорадки, при этом отмечалось нарастание протеинурии с развитием симптомокомплекса нефротического синдрома, анемии тяжелой степени, присоединением артериальной гипертензии. В нефрологическое отделение ФГАУ "НМИЦ Здоровья детей" ребенок впервые госпитализирован в январе 2019 г. При обследовании определялась протеинурия нефротического уровня (белок/креатинин 485 мг/ммоль) в отсутствии гипоальбуминемии (альбумин 43,6 г/л). Функция почек по клубочковой фильтрации оставалась сохранной (сыв.креатинин 33 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу 95 мл/мин). Пациенту была проведена диагностическая нефробиопсия, установившая мор-

фологическую картину диффузного мезангиального склероза, что не противоречит диагнозу нефротического синдрома. Учитывая данные гистологического исследования, выполнено молекулярно-генетическое исследование, выявившее гетерозиготную мутацию в гене *CFH*. Однако в связи с тем, что отсутствовали лабораторные признаки тромботической микроангиопатии, было принято решение о динамическом наблюдении. С нефропротективной целью была назначена терапия эналаприлом. В дальнейшем, в течение 5 месяцев, зафиксировано 3 эпизода острого почечного повреждения (стадия I по 1 эпизоду, и F-2 и -3 по *pRIFLE*), сопровождавшиеся развитием Кумбс-негативной анемии тяжелой степени (с нарастанием АДГ, концентрация непрямого билирубина не повышалась), тромбоцитопении. По последнему эпизоду наблюдалась гипокомплементемия по C3 компоненту комплемента, что свидетельствует о комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии. Исследована концентрация ADAMS-13 – показатель в норме (102,6%). Количество пшеницы в мазке крови не определялись. Вместе с тем, с марта 2019 г. наблюдалось присоединение тяжелой артериальной гипертензии, с периодическими подъемами до 180-200/100 мм рт.ст., несмотря на проводимую комбинированную антигипертензивную терапию. При повторной госпитализации в июле 2019 г. наблюдалась протеинурия субнефротического уровня, гематурия в отсутствии гипопроteinемии, гипокомплементемия по C3-компоненту комплемента (0,4 г/л), повышение АДГ до 423 ЕД/л. Скорость клубочковой фильтрации по Шварцу соответствовала хронической болезни почек 3 стадии (креатинин 60 мкмоль/л, рСКФ 52,6 мл/минуту), вместе с тем определялись лабораторные признаки симптомокомплекса хронической почечной недостаточности 1 стадии (анемия легкой степени, вторичный гипер-

паратиреоз, гиперфосфатемия, метаболический ацидоз).

Результаты. Рецидивирующие эпизоды комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии (Кумбс-негативная анемия тяжелой степени, тромбоцитопения, повышение АДГ) в сочетании с острым почечным повреждением, наличие гетерозиготной мутации в гене *CFH* позволили пересмотреть диагноз в пользу атипичного гемолитико-уремического синдрома, в связи с чем была начата специфическая биологическая терапия препаратом anti-C5 Экулизумабом. Родителям пациента также проведено молекулярно-генетическое исследование, аналогичная нуклеотидная замена выявлена у матери пробанда. На фоне терапии (2 введения) отмечается положительная динамика в отношении почечной недостаточности (креатинин снизился со 116 до 49 мкмоль/л, СКФ повысилась с 28 мл/минуту до 68,6 мл/минуту) и купирования лабораторных признаков тромботической микроангиопатии (гемоглобин до 162 г/л, тромбоцитов 290 тыс., АДГ 245 ЕД/л). Учитывая тяжелую резистентную артериальную гипертензию, скорректирована антигипертензивная терапия, продолжена терапия фуросемидом 3 мг/кг/сут, карведилолом 0,6 мг/кг/сут, амлодипином 0,6 мг/кг/сут, индапамидом 0,2 мг/кг/сут, доксазозином 0,3 мг/кг/сут, назначен эналаприл 0,25 мг/кг/сут и миноксидил в начальной дозе 0,2 мг/кг/сут (с разрешения врачебной комиссии), на этом фоне отмечается стабилизация АД на уровне 130/70 мм рт.ст.

Заключение. В связи неблагоприятным прогнозом в отношении почечной недостаточности атипичный гемолитико-уремический синдром требует пристального внимания специалистов и более углубленного изучения симптомов для своевременной диагностики и назначения специфической терапии.

Частота вторичной подагры при терминальной почечной недостаточности

Риофрио Андраде К.¹, Н.К. Фонарев², Г.М. Орлова¹ (vicgal@yandex.ru)

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Москва

² Иркутская государственная областная клиническая больница, Иркутск, Москва

The prevalence of secondary hyperuricemia in chronic kidney disease

Riofrio Andrade K.¹, N.K. Fonarev², G.M. Orlova¹ (vicgal@yandex.ru)

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

Актуальность. Гиперурикемия (ГУЕ) и хроническая болезнь почек (ХБП) – взаимообусловленные патологические процессы. Нарушения пуринового

обмена, наряду с классическим подагрическим артритом, могут вызвать поражение почек: нефролитиаз, хронический уратный тубуло-интерстициаль-

ный нефрит, острую мочекислую блокаду. В свою очередь, ХБП и снижение почечной функции способствуют увеличению гиперурикемии. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что ГУЕ является одним из факторов риска смерти пациентов с ХБП, в первую очередь от сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, гиперурикемия, развившаяся у пациентов с ХБП, способствует дальнейшему прогрессированию почечной недостаточности за счет прогрессирования гломерулосклероза, интерстициального фиброза и артериолопатии. Между тем, сведений о распространенности ГУЕ у больных с ХБП, о частоте бессимптомной ГУЕ и о факторах, ассоциированных с развитием симптомов вторичной подагры, недостаточно. Уточнение этих данных весьма актуально, так как позволит определить группу пациентов с ГУЕ с высоким риском прогрессирования ХБП, развития сердечно-сосудистой патологии и смертности; акцентировать внимание врачей-нефрологов на профилактику смертности путем воздействия на обмен мочевой кислоты.

Цель исследования. Установить частоту, клинические ассоциации и факторы риска развития вторичной подагры у больных с терминальной почечной недостаточностью.

Материалы и методы. В исследование включено 58 пациентов с ХБП 5 стадии до начала заместительной почечной терапии. Все пациенты подвергнуты стандартному обследованию с определением мочевой кислоты в крови. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием on-line калькуляторов, различия между группами признавались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Гиперурикемия обнаружена у 45 (77,6%) больных с ХБП 5 стадии. Среди них мужчин 21 (46,6%). Средний возраст пациентов с ГУЕ $57,2 \pm 10,35$ лет, без ГУЕ – $58,2 \pm 13,87$ лет, $p > 0,05$. Обращает на себя внимание, что больше половины больных без ГУЕ (69,2%) составляют больные с гипертоническим нефроангиосклерозом и диабетиче-

ской нефропатией. Доля больных с этой патологией в группе с ГУЕ в 2 раза меньше: 33,2%, $p = 0,04$. Проведенный корреляционный анализ выявил прямую связь мочевой кислоты и холестерина крови: $r = 0,29$, $p = 0,02$. Это обстоятельство демонстрирует развитие широкого спектра метаболических нарушений при почечной недостаточности, которые необходимо учитывать при планировании лечения больным с ХБП 5 стадии.

В дальнейшем более подробному анализу подвергнута группа больных с ГУЕ. У 19 (42,2%) выявлены клинические проявления (тофусы, нефролитиаз, артрит), у остальных определяется бессимптомная ГУЕ. Сравнимые группы с "симптомной" и с бессимптомной ГУЕ не различаются по полу и возрасту. Медиана мочевой кислоты в крови в группе "симптомной" ГУЕ – 0,67 [0,65-0,69] ммоль/л; в группе бессимптомной ГУЕ – 0,61 [0,57-0,65] ммоль/л, $p = 0,008$. Расчет отношения шансов показал, что уровень мочевой кислоты крови выше 0,6 ммоль/л увеличивает шанс развития клинически значимой подагры в 18 раз: ОШ 18; 95%ДИ: 2,08-155,3. У всех больных с сахарным диабетом выявлена бессимптомная ГУЕ, при этом медиана мочевой кислоты в группе больных с сахарным диабетом не отличается от показателя больных с другими заболеваниями.

Заключение. Частота гиперурикемии среди больных с ХБП 5 стадии до начала заместительной почечной терапии составляет 77,6%. Обнаружена прямая связь между уровнем мочевой кислоты и холестерина крови. Связь нарушений углеводного обмена и гиперурикемии не столь очевидна: ГУЕ у больных с диабетической нефропатией в стадии терминальной ХБП выявляется нечасто, и если ГУЕ обнаруживается, она имеет бессимптомное течение. Частота клинически значимой подагры составляет 42,2% в группе больных с гиперурикемией. Появление клинических симптомов вторичной подагры сопряжено с увеличением концентрации мочевой кислоты в крови выше 0,6 ммоль/л.

Хроническое повреждение почек у подростков с инсулин-зависимым сахарным диабетом "на пороге взрослой жизни"

И.Ю. Балалаева¹(iubalalaeva@mail.ru), А.П. Швырев¹, Т.Г. Стольникова², О.В. Евтухова², Н.Н. Новикова², А.Ю. Курганов²

¹ ФГБОУ ВО "ВГМУ им. Н.Н. Бурденко", Воронеж, Россия

² БУЗ ВО "ВОДКБ № 1", Воронеж, Россия

Chronic renal injury in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus "on the threshold of adult life"

I.U. Balalaeva¹(iubalalaeva@mail.ru), A.P. Shvirev¹, T.G. Stolnikova², O.V. Evtuhova², N.N. Novikova², A.U. Kurganov²

¹ Healthcare Ministry "Voronezh N.N. Burdenko State Medical University", Voronezh, Russia

² Budget Healthcare Institution of Voronezh Region "Voronezh Region Children Clinical Hospital № 1", Voronezh, Russia

Актуальность проблемы. Сахарный диабет (СД), начавшийся в детском и подростковом возрасте, может сопровождаться как развитием специфических осложнений со стороны почек – диабетической нефропатии (ДН) – при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена, так и других заболеваний (пиелонефрита, уролитиаза), ухудшающих состояние почек. Хроническое повреждение почек при СД у детей и подростков может определять состояние здоровья и выживаемость больных СД в популяции в целом.

Цель работы. Установить частоту и характер хронической патологии почек у подростков 17 лет при сахарном диабете I типа перед переводом во взрослую сеть.

Материалы и методы. Исследование включало 130 наблюдений, касавшихся пациентов 17 лет с СД I типа с давностью заболевания от 1 до 16 лет (в среднем $9,5 \pm 0,3$ лет). Более 10 лет страдали СД 36 больных (27,7%). Лиц женского и мужского пола было поровну. Оценивали альбуминурию, наличие протеинурии, лейкоцитурии, уровень креатинина и мочевины крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), изменения в почках при УЗИ.

Результаты. Хроническое повреждение почек у подростков 17 лет с СД I типа было связано чаще с диабетической нефропатией (42,3%), реже с мочекаменной болезнью (10,8%), хроническим пиелонефритом (3,1%).

В большинстве наблюдений (39,2%) имела место диабетическая нефропатия 1 стадии (альбуминурия от 10 до 29 мг/сутки, СКФ повышена или не изменена), редко (3,1%) – диабетическая нефропатия 2 стадии (альбуминурия от 30 до 299 мг/сутки, СКФ не изменена или несколько снижена). Диабетическая нефропатия 3 стадии (альбуминурия более 300 мг/сутки, СКФ значительно снижена) не регистрировалась. Частота ДН у подростков 17 лет женского пола (48,5%) не отличалась значительно от таковой у лиц мужского пола (51,5%). Пациенты с давностью СД от 5 до 10 лет имели ДН вдвое чаще (42,9%), с давностью болезни более 10 лет – почти втрое чаще (61,1%), чем пациенты с продолжительностью заболевания менее 5 лет (21,1%).

Протеинурию имели 10,2% пациентов. В большей части наблюдений протеинурия была связана не с ДН, а с другими факторами, в том числе,

с нефроптозом, спортивными нагрузками, избыточным потреблением белка с пищей и белковых добавок.

Функция клубочковой фильтрации была повышена ($СКФ > 120$ мл/мин/1,73 м²) у большей части (55,8%) пациентов с СД, снижена ($СКФ < 90$ мл/мин/1,73 м²) – у 7,0%, нормальна – у 37,2% обследованных. Нарушение СКФ не зависело от пола больных.

Небольшое транзиторное повышение мочевины крови отмечено у 4,6% больных как следствие чрезмерного потребления животного белка, употребления мясных продуктов в вечернее время. Хроническая почечная недостаточность отсутствовала у всех пациентов.

У подростков с ДН значимо чаще отмечались изменения на УЗИ почек, обусловленные наличием солевого осадка в чашечно-лоханочных системах в виде утолщения и/или уплотнения стенок собирательных систем почек, наличия гиперэхогенного ободка вокруг почечных пирамидок, гиперэхогенных включений в чашечно-лоханочных системах (34,5%), чем у подростков без ДН (4,0%, $P < 0,001$). Указанные эхографические изменения обнаружены у 46,1% больных с протеинурией и у 69,2% – с артериальной гипертензией.

Заключение. Хроническая патология почек у пациентов 17 лет с СД I типа главным образом была связана с ДН 1 стадии. Частота ДН отчетливо нарастала с увеличением длительности СД и была наибольшей при давности болезни свыше 10 лет. У пациентов с СД клубочковая фильтрация чаще была повышена (высока вероятность клубочковой гиперфильтрации), реже – нормальна или снижена. Наличие мочекаменной болезни у ряда больных, большая частота изменений со стороны собирательных систем почек на УЗИ (визуализация солевого осадка) у пациентов с ДН позволяет предполагать решающую роль фактора питания (избытка животного белка) в развитии данной патологии при СД.

Таким образом, дети и подростки с СД I типа нуждаются в постоянном контроле состояния почек (альбуминурии, протеинурии, СКФ, УЗИ почек, артериального давления) для своевременного реагирования при появлении патологии и коррекции лечения, питания и образа жизни.

Электронная микроскопия в верификации заболеваний почек у нефрологических пациентов в главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко

А.Г. Борисов^{1,2} (nephro-gvkg@rambler.ru), Б.Л. Кушнир¹, А.Н. Бобин¹, Н.П. Потехин^{1,2}, Е.С. Столяревич^{3,4}

¹ ФГБУ "Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко МО РФ", Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования", Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова", Москва, Россия

⁴ ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы", Москва, Россия

Electron microscopy in the verification of kidney disease in patients in the Military hospital

A.G. Borisov^{1,2} (nephro-gvkg@rambler.ru), B.L. Kushnir¹, A.N. Bobin¹, N.P. Potekhin^{1,2}, E.S. Stolyarevich^{3,4}

¹ Main military N.N. Burdenko Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of continuing professional education, Moscow, Russia

³ Moscow State A.I. Evdokimov Medical and Dental University, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. Электронная микроскопия (ЭМ) важная составляющая комплексного морфологического исследования биоптата почки, без которой в ряде случаев невозможно установить окончательный клинико-морфологический диагноз.

Цель работы. Оценить возможности ЭМ в морфологической верификации патологии почек пациентов, получающих лечение в нефрологическом отделении госпиталя.

Материалы и методы. Исследованы заключения почечных биопсий 62 пациентов, которым была выполнена световая микроскопия (СМ) с иммунофлюоресценцией (ИФ) и ЭМ. СМ и ИФ выполнялась в ГКБ № 52 г. Москвы, ЭМ в патологоанатомическом отделении госпиталя.

Результаты. С февраля 2017 года по июль 2019 года выполнено 111 пункционных биопсий почек. Все биоптаты исследованы СМ и ИФ, в 62 случаях выполнялась ЭМ. Клинически на момент биопсии пациенты, которым выполнялась ЭМ были представлены следующим образом: хронический гломерулонефрит гематурического типа – 10, с изолированным мочевым синдромом – 6, гипертонического типа – 17, нефротического типа – 13, смешанного типа – 7, у 6 пациентов был диагностирован быстро прогрессирующий гломерулонефрит, у 2-х гипертоническая нефропатия и 1-м случае хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН). При СМ у 25 пациентов выявлена IgA-нефропатия (ИГАН), болезнь минимальных изменений (БМИ) у 6, фокально сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у 5, фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз (ФГСГ) в 3-х случаях, малоиммунный нефрит (МИ) – 4, мембранозная нефропатия (МН) – 4, мембранопротрофиеративный (МППН) –

4, амилоидоз – 3, анти-ГБМ нефрит (аГБМН) – 2, по 1 случаю были представлены болезнь легких цепей (БЛЦ), мезангиопротрофиеративный нефрит (МППН), тромботическая микроангиопатия (ТМА), IgM-нефропатия (ИГМН), диабетическая нефропатия (ДН) и ХТИН, в 3-х случаях патологических изменений выявлено не было. Результаты ЭМ несколько отличались от СМ и выглядели следующим образом: ИГАН – 20 случаев, БМИ – 4, ФСГС – 3, МППН – 2, МН – 3, СЗ-нефропатия (СЗН) – 2, амилоидоз – 2, БЛЦ – 2, болезнь тонких базальных мембран (БТБМ) – 2, патология калогена IV типа (ПКIVT) – 2, по 1 случаю ХТИН, аГБМН, МИ, МППН, ИГМН, ДН, в 2-х случаях патологии выявлено не было, у 12 пациентов исследование было не информативно: в 8 случаях отсутствовали клубочки в препарате, в 4-х выявлялся тотальный нефросклероз.

Из 50 доступных для оценки биопсий полностью совпадали данные СМ и ЭМ в случаях, где определяющим для постановки морфологического диагноза являются данные ИФ. Данные 10 (20%) заключений СМ не совпадали с данными ЭМ. Из 3-х случаев ФСГС по данным СМ при ЭМ в одном случае патологии выявлено не было вследствие локального (фокального) поражения почечной ткани, по одному случаю обнаружены признаки БМИ, ПКIVT. В 2-х случаях по данным СМ был ФГСГ по данным же ЭМ по одному случаю были выявлены ФСГС, ПКIVT. В 3-х случаях где при СМ патологии выявлено не было по результатам ЭМ были выявлены в 2-х случаях БТБМ, а в одном ФСГС, что связано с ограниченностью процесса в ткани почки, по одному случаю при выявлении малоиммунного фокального некротизирующего гломерулонефрита

при СМ по данным ЭМ патологии выявлено не было из-за ограниченного поражения почек и при выявлении амилоидоза почки по результатам СМ при ЭМ выявлены признаки БАЦ, вероятно это связано с тем, что при СМ окраска Конго-красным почечных структур была сомнительной.

Заключение. Каждому пятому пациенту ЭМ помогает уточнить окончательный клинико-мор-

фологический диагноз. Выполнение ЭМ не целесообразно при выявлении по результатам СМ и ИФ изменений в ткани почки, где постановка морфологического диагноза опирается на данные ИФ. При выполнении биопсии почки желательно забирать материал для ЭМ у всех пациентов, однако определять необходимость ее проведения после получения результатов СМ и ИФ.

Осложнения ХБП: в фокусе минерально-костные нарушения

Д.А. Вишняк^{1,2} (diana100187@yandex.ru), Э.Л. Масталиева¹, Ф.Н. Шерифова¹

¹ БУ "Сургутский государственный университет", Сургут, Россия

² БУ "Сургутская окружная клиническая больница", Сургут, Россия

Complications of CKD: focus on mineral-bone disorders

D.A. Vishnyak^{1,2} (diana100187@yandex.ru), E.L. Mastaliev¹, F.N. Sherifova¹

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

Актуальность. Костно-минеральным нарушениям (КМН), как серьезному осложнению хронической болезни почек (ХБП), в последнее время уделяется все больше внимания. Костно-минеральные нарушения развиваются уже на ранних стадиях ХБП, остаются своевременно не диагностированными, приводя к тяжелым, жизнеугрожающим последствиям.

Цель исследования. Оценить особенности минерально-костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек на додиализных стадиях.

Материалы и методы. Проведено годовое проспективное исследование, включающее 100 пациентов на додиализных стадиях ХБП. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1 (n=54, средний возраст 58,8±13,7 лет; n=46, средний возраст 58,6±13,9 лет соответственно (p>0,01)). В когорте обследуемых больных проведено определение показателей фосфатно-кальциевого обмена с выявлением почечной остеодистрофии, а также оценены особенности КМН при ХБП С1-С5. Критерии исключения составили: беременность, онкологическая патология, наличие вируса иммунодефицита человека, заместительная почечная терапия.

Результаты. Каждый второй пациент соответствовал молодому и среднему возрасту, согласно Всемирной организации здравоохранения (n=45), при этом работающими были только каждый четвертый, вошедший в исследование (n=23) (p>0,05).

В нозологической структуре нефрологической патологии преобладали диабетическая нефропатия (n=40) и гипертонический нефроангиосклероз (n=24).

В исследование вошли пациенты преимущественно ХБП С3 (n=24), ХБП С4 (n=30), ХБП С5 (n=42) (p<0,05).

В ходе исследования обнаружено, что нормокальциемия (средний уровень 2,3±0,6 ммоль/л) стойко сохраняется у пациентов вне зависимости от стадии ХБП, равно как и уровень щелочной фосфатазы в пределах референсных значений (средний уровень 103±11 ЕД/л). Фосфор, напротив, детектировали на уровне гиперфосфатемии (средний уровень 1,5±0,3 ммоль/л), примечательным был его прирост с ХБП С3.

Паратиреоидный гормон (средний уровень 183±26 пг/мл) не соответствовал нормативным показателям, согласно стадии ХБП. Все пациенты имели выраженный дефицит витамина Д3 (средний уровень 15±6 нг/мл). Внекостная кальцификация по данным инструментальных методов исследования была обнаружена у каждого четвертого пациента, кальциноз брюшного отдела аорты верифицирован у каждого третьего больного (p>0,05). Детектировав почечную остеодистрофию, мы обнаружили, что 42% пациентов имеют фиброзный остеоит (p>0,05).

Заключение. Таким образом, в ходе исследования получены следующие выводы:

1. У пациентов с ХБП С1-5 средние значения показателей фосфатно-кальциевого обмена составляют: общий кальций (2,3±0,6 ммоль/л), ионизированный кальций (1,2±0,4 ммоль/л); щелочная фосфатаза (103±11 ЕД/л); фосфаты (1,5±0,3 ммоль/л); паратиреоидный гормон (183±26 пг/мл); витамин Д3 (15±6 нг/мл); бикарбонат плазмы (22±3,2 мEq/l);

2. В структуре КМН у пациентов ХБП на додиализных стадиях преобладают: гиперфосфатемия, прогрессирующая с ХБП С3, гиперпаратиреоз, прогрессирующий с ХБП С4, дефицит витамина Д3 на всех стадиях ХБП.
3. У каждого третьего пациента вне зависимости от стадии ХБП обнаружена внескостная кальцификация (30%).
4. В структуре почечной остеодистрофии преобладает фиброзный остеоит (42%) ($p < 0,05$).

Особенности течения тромботических микроангиопатий (по данным областной клинической больницы, г. Саратов)

*Е.В. Волошинова (voloshinovaelena@mail.ru), К.Н. Сафарова, Е.В. Григорьева, Н.Ю. Петрова, Д.Д. Витренко
ФГБОУ ВО "Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского" Минздрава России, Саратов, Россия*

Characteristic of thrombotic microangiopathies (according to the regional clinical hospital data, Saratov)

*E.V. Voloshinova (voloshinovaelena@mail.ru), K.N. Safarova, E.V. Grigoryeva, N.Yu. Petrova, D.D. Vitrenko
Saratov V.I. Razumovsky State Medical University, Saratov, Russia*

Актуальность проблемы. В последние годы отмечается заметное увеличение роли тромботической микроангиопатии (ТМА) как причины острого почечного повреждения (ОПП). ТМА в этих случаях определяет серьезный прогноз, приводя к полной утрате почечной функции, нередко к летальному исходу.

Цель исследования. Изучить особенности клинической картины и течения ТМА, манифестировавшего ОПП.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 12 историй болезни пациентов (5 мужчин, 7 женщин), находившихся на лечении в нефрологическом отделении ГУЗ "Областная клиническая больница" (г. Саратов) в 2015-2019 гг. Средний возраст больных – 44 [34;67] года. Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы STATISTICA 10.

Результаты. У всех пациентов ТМА манифестировала развитием ОПП. Полный симптомокомплекс ТМА имели 9 (75%) пациентов: снижение числа тромбоцитов (87 [43; 142] тыс. в 1 мкл), гемоглобина (83 [64; 89] г/л) с повышением уровня лактатдегидрогеназы (1571 [724; 2011] Е/л), подтверждающим микроангиопатическую гемолитическую анемию. У двух больных отсутствовала тромбоцитопения, у одного пациента не было гематологических признаков ТМА, диагноз подтвержден морфологически. Нефробиопсия выполнена 9 пациентам: у 8 пациентов определялись типичные морфологические признаки острой ТМА, у одного больного – хронической ТМА.

У 9 из 12 пациентов диагностирован атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС): активность металлопротеиназы ADAMTS 13 составила 43-90%, отсутствовали признаки кишечной

инфекции, при этом у одной пациентки развитие аГУС отмечалось в раннем послеродовом периоде. В одном случае верифицирован STEC-ГУС, у одного пациента с непосредственно предшествовавшей ОПП пневмонией предполагалось развитие ГУС, ассоциированного с инфекцией *Str. Pneumoniae*. В одном случае наиболее вероятной формой ТМА явилась тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП): отмечалось преобладание неврологических нарушений, снижение тромбоцитов крови до критических значений.

В трех случаях отмечалось развитие "вторичной" ТМА на фоне быстро прогрессирующего малымунного некротизирующего АНЦА-негативного гломерулонефрита, в одном случае – на фоне злокачественной артериальной гипертензии, в одном – на фоне инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Именно в последнем случае предполагалась ТТП как вариант ТМА.

У 8 (66,7%) больных регистрировалась артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление (АД) – 150-200 мм рт.ст., диастолическое – 90-100 мм рт.ст.). Поражение сердца выявлено у трех больных: в одном случае – острый инфаркт миокарда, у двух больных – миокардит. У пяти пациентов отмечалось поражение ЦНС, клинически – угнетение сознания, энцефалопатия, генерализованный судорожный синдром. В двух случаях выявлена окклюзия церебральных вен по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. У трети пациентов при поступлении отмечались симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боль в животе, диарея, тошнота, рвота), у трех больных выявлено увеличение активности трансаминаз.

В процессе лечения четырем пациентам с аГУС потребовалась терапия свежзамороженной плаз-

мой (СЗП): у трех больных выполнялись трансфузии СЗП, у одной пациентки (родильницы) – плазмообмен. Трем пациентам назначались глюкокортикоиды (ГК) в рамках терапии быстропрорессирующего гломерулонефрита, в одном случае проводилась 2-компонентная иммуносупрессивная терапия (ГК + циклофосфамид). Восьми (66,7%) больным выполнялись сеансы острого гемодиализа в интермиттирующем режиме.

При анализе почечного исхода у пяти пациентов отмечено частичное восстановление почечной функции (ХБП С4), пять пациентов продолжают получать заместительную почечную терапию (ЗПТ)

в связи с полной утратой функции почек. В двух случаях наступил летальный исход (аГУС, ассоциированный с родами, ТМА при инфицировании ВИЧ).

Заключение. Множественность органного поражения, тяжесть клинических проявлений, потребность в проведении острого гемодиализа при ОПП, а также быстрота развития терминальной стадии ХБП в исходе поражения почек характеризуют тяжесть течения ТМА. Проанализированные случаи ТМА в исследуемой группе пациентов позволяют расценивать исходы ТМА как неблагоприятные (продвинутые стадии ХБП, пожизненная ЗПТ, смерть).

Клинико-морфологическая характеристика С3 гломерулопатии в реальной клинической практике

Е.В. Захарова^{1,2} (helenazakharova@gmail.com), Т.А. Макарова¹, Е.С. Леонова¹,

Е.В. Звонова¹, А.М. Анилина¹, С.М. Сороколетов¹, Е.С. Столяревич²

¹ ГБУЗ "ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ", Москва, Россия

² ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Clinical and pathology characteristics of C3 glomerulopathy – real clinical practice

E.V. Zakharova^{1,2} (helenazakharova@gmail.com), T.A. Makarova¹, E.S. Leonova¹,

E.V. Zvonova¹, A.M. Anilina¹, S.M. Sorokoletov¹, E.S. Stolyarevich²

¹ S.P. Botkin City Hospital, Moscow, Russia

² Moscow State A.I. Evdokimov Medical and Dental University, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. С3 гломерулопатия (СЗ ГП) – редкая патология, обусловленная активацией системы комплемента с депозицией С3 компонента (С3) в почечной ткани. Современная классификация СЗ ГП выделяет варианты, ассоциированные с иммунокомплексным (ИК) механизмом активации комплемента, либо связанные с дисрегуляцией его альтернативного пути. Дифференциальная диагностика базируется на обнаружении в почечной ткани депозитов только С3, или иммуноглобулинов (ИГ) и С3 с преобладанием последнего. При световой микроскопии (СМ) чаще всего выявляется мембранопролиферативный гломерулонефрит (МПГН), однако могут наблюдаться и другие профили повреждения. Пусковым механизмом при ИК варианте СЗ ГП может послужить инфекция, с развитием поначалу картины постинфекционного гломерулонефрита (ПИГН). Описаны случаи СЗ ГП у пациентов с парпротеинемией, рассматриваемые в настоящее время как вариант моноклональной гаммапатии почечного значения (МГПЗ).

Цель работы. Изучить клинические проявления и морфологические варианты СЗ ГП у пациентов, наблюдавшихся в 2003-2018 гг.

Материалы и методы. Были ретроспективно отобраны пациенты с морфологически верифицированной депозицией С3 в почечной ткани. Больные системной красной волчанкой, криоглобулинемическим васкулитом, и пациенты, у которых преобладали депозиты поликлональных ИГ различных классов, были исключены из исследования. Помимо данных СМ, иммунофлюоресцентного (ИФ), и, в 2 случаях, электронномикроскопического исследования, анализировали следующие параметры: пол, возраст дебюта заболевания, длительность течения до выполнения нефробиопсии, клинические проявления и ассоциации, проводимая терапия, длительность наблюдения и динамика клинических проявлений.

Результаты. В группу исследования вошли 18 пациентов в возрасте от 18 до 67 лет. Обнаружено явное преобладание молодых пациентов мужского пола, так в 14 (78%) случаях возраст дебюта заболевания был <30 лет, а в 5 (28%) случаях дебют пришелся на детский и подростковый возраст. Более чем у 3/4 больных имелась гематурия, более чем у 2/3 – артериальная гипертензия, в половине случаев выявлялся нефротический синдром, более

Таблица 1

Демографические и клиническо-морфологические данные пациентов

Параметр	Длительность, медиана	N	%
Пол М/Ж		11/7	61/39
Возраст дебюта (лет)	20 [5; 65]		
Длительность заболевания до биопсии (мес)	42 [2; 228]		
Клинические проявления			
• Нефротический синдром		9	50
• Микрогематурия		14	78
• Артериальная гипертензия		13	72
• Нарушение функции почек		7	39
Снижение уровня С3 в сыворотке крови		11	61
Светооптический профиль			
• Мембранопролиферативный		9	50
• Мезангиопролиферативный		4	22
• Очаговый пролиферативный и склерозирующий		3	17
• Диффузный пролиферативный		2	11
Депозиты			
• Только С3		6	33
• Преобладание С3		12	67
Клинические ассоциации			
• Постинфекционный гломерулонефрит		7	39
• Моноклональная гаммапатия		2	11
Терапия			
• Иммуносупрессия		9	50
• Химиотерапия		2	11
• Нефропротекция		7	39
Длительность наблюдения после биопсии (мес)	46 [1; 300]		
Дальнейшее течение			
• Стабилизация/улучшение		17	95
• Прогрессирование		1	5

чем у трети – нарушение функции почек, и в 60% случаев было обнаружено снижение С3 в сыворотке крови. У половины больных при СМ выявлен МПГН, в остальных случаях обнаружены мезангиопролиферативный и очаговый или диффузный про-

лиферативный профили. В трети случаев при ИФ выявлялись только депозиты С3, у остальных больных интенсивность свечения С3 преобладала. У 7 пациентов заболевание манифестировало в виде ПИГН, а у 2 больных старше 50 лет была диагностирована МГПЗ и проводилась химиотерапия. Иммуносупрессивную терапию, назначенную до установления диагноза СЗ ГП, получали 9 больных. Лишь у 1 пациента при дальнейшем наблюдении отмечено медленное прогрессирование ХБП, у остальных больных функция почек оставалась стабильно сохранной или восстановилась (табл. 1).

Заключение. СЗ ГП объединяет группу заболеваний с различными пусковыми механизмами, клиническими проявлениями и профилями повреждения. Ключевым для диагностики является исследование почечной ткани методом ИФ, позволяющее выявить изолированные или преобладающие депозиты С3, причем снижение С3 в сыворотке крови наблюдается далеко не во всех случаях. У детей и молодых пациентов СЗ ГП может протекать под маской ПИГН, а выявление СЗ ГП у пациентов старшего возраста требует углубленного обследования для исключения МГПЗ.

Риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий

Р.Ш. Игамбердиева (rano1982@yandex.ru), Ш.С. Абдуллаев, У.Х. Сабиров

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Ташкент, Узбекистан

Risk of thromboembolic complications in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation

R.Sh. Igamberdiyeva (rano1982@yandex.ru), Sh.S. Abdullayev, U.H. Sabirov

Tashkent Pediatrical Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Актуальность проблемы. Хроническую болезнь почек находят примерно у 10% взрослого населения, а её наличие ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая фибрилляцию предсердий. Установлено, что риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с фи-

брилляцией предсердий возрастает по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

Целью работы было оценить риск тромбоэмболий (ТЭ) и транзиторных ишемических атак (ТИА) у больных с хронической болезнью почек (ХБП) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП)

и влияние на него комплексного лечения, включающего ривораксабан.

Материалы и методы. В исследование были включены 28 пациентов, среди них 16 мужчин и 12 женщин, средний возраст которых $67,8 \pm 6,9$ лет. Были обследованы пациенты, имеющие в анамнезе и на момент госпитализации транзиторное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) от 30 до 50 мл/мин и ХБП 3 стадии. У всех больных также имелись показания к антикоагулянтной терапии – в анамнезе "неклапанная" фибрилляция предсердий (ФП) различной формы. Все пациенты относились к высокому риску в соответствии с классификациями стратификации риска инсульта. Больные с клапанной ФП в исследование не включались. В зависимости от формы ФП пациентов с ХБП 3 стадии разделили на 2 группы: с пароксизмальной ФП и ХБП ($n=9$) и постоянной ФП и ХБП ($n=19$). Средний возраст составил в 2 группах $59,7 \pm 9,4$ и $68,4 \pm 10,4$ лет соответственно. В анамнезе у 11 пациентов (39,3%) были ишемический инсульт и ТИА, причем инсульт достоверно чаще отмечался у пациентов с ХБП 3 стадии в сочетании с постоянной формой ФП (80%). Риск тромбоэмболических осложнений оценивался по шкале CHA2DS2-VASc. Всем пациентам проведено обследование, включавшее в себя Эхо-КГ и чреспищеводную эхокардиографию (ЧП Эхо-КГ). Риск ТЭ и ТИА у пациентов с ФП неклапанной этиологии оценивался по показателям ЧП Эхо-КГ, позволяющим оценивать наличие и вероятность тромбов в левом предсердии (ЛП). Количественным отражением состояния гемодинамики ЛП являлась пиковая скорость кровотока. Также проводился контроль уровня гемоглобина, креатинина (расчет СКФ по формуле CKD-EPI), коагулограммы.

Результаты. По результатам ЧП Эхо-КГ оказалось, что размеры ЛП у пациентов с ХБП 3 стадии и пароксизмальной ФП меньше, чем в группе постоянной ФП и ХБП ($43,7 \pm 2,8$ мм и $48,6 \pm 5,8$ мм соответственно, $p < 0,05$). Среднее значение пи-

ковой скорости кровотока было снижено у всех пациентов – $34,88 \pm 10,59$ см/сек, при наличии тромбов это параметр значимо уменьшался – $24,3 \pm 2,49$ см/сек ($p < 0,001$). Внутрипредсердные тромбы были выявлены у 10 пациентов (35,7%). Эффект спонтанного эхоконтрастирования (СЭК) был обнаружен у 7 человек (25%). Нами выявлено, что у больных с тромбом в ушке ЛП ФВ была достоверно ниже, чем у пациентов без тромбов. С тромбом в ушке ЛП было связано не только снижение ФВ ЛЖ ниже 45%, но и чаще встречались клинические предикторы тромбоэмболических осложнений (ТЭО) – возраст более 65 лет, артериальная гипертензия, ТЭО в анамнезе, наличие сахарного диабета. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc составил 5. Выявлена более высокая частота встречаемости тромба в ушке ЛП у пациентов с ХБП 3 стадии и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Только 15 больных (53,6%) амбулаторно получали оральные антикоагулянты (ОАК), а 2 (7,1%) принимали аспирин. В стационаре всем к лечению был добавлен ривораксабан в дозе 15 мг 1 раз в день. Через 4 недели терапии ривораксабаном из 7 пациентов с выявленным эффектом СЭК при повторной ЧП ЭХОКГ наблюдалось исчезновение СЭК у 4 больных (57%). У 7 пациентов (78%) выявлен лизис тромба в ЛП. У 16 (57,1%) больных отмечено увеличение СКФ выше 50 мл/мин, у 12 (42,8%) – диагностирована ХБП 2 ст. Показатели коагулограммы у всех пациентов на протяжении всего наблюдения были в пределах нормы.

Заключение. ЧП Эхо-КГ позволяет выделить среди пациентов с ХБП 3 стадии и ФП группу с высоким риском возникновения инсультов и ТИА. Применение ривораксана в течение 4 недель позволяет добиться лизиса тромбов в ушке ЛП у 78% больных, а исчезновение эффекта СЭК в 57% случаев. Это позволяет рекомендовать ривораксабан для лечения больных с ФП, особенно с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Апоптоз у пациентов с мезангиопролиферативным гломерулонефритом

Т.А. Кабанцева¹, Ж.В. Бондарева^{1,2} (bondareva.zhv@gmail.com), Л.Б. Пак¹, Н.М. Радченко¹

¹ КГАУЗ "Владивостокская клиническая больница №2", Владивосток, Россия

² ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Владивосток, Россия

Apoptosis in patients with mesangioproliferative glomerulonephritis

T.A. Kabantseva¹, Zh.V. Bondareva^{1,2} (bondareva.zhv@gmail.com), L.B. Pak¹, N.M. Radchenko¹

¹ State Budget Healthcare Department "Vladivostok Clinical Hospital №2", Vladivostok, Russia

² Healthcare Ministry "Vladivostok State Medical University", Vladivostok, Russia

Апоптоз является активным патогенетическим механизмом в развитии нефропатий. Прогрессирование мезангиопролиферативного гломерулонефрита (МПГН) характеризуется аномальной клеточной пролиферацией с накоплением внеклеточного матрикса и последующим развитием нефросклероза, а разрешение пролиферации мезангиальных клеток происходит в основном за счет механизма апоптоза. При этом компоненты матрикса повышают чувствительность мезангия к различным индукторам апоптоза.

Цель исследования. В своем исследовании мы провели анализ уровня молекул апоптоза в тканях почек у пациентов с мезангиопролиферативным гломерулонефритом и связь выраженности апоптоза с клиническими проявлениями заболевания.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 20 пациентов с МПГН (11 мужчин и 9 женщин) в возрасте 25-62 года. Для обнаружения клеточной пролиферации и молекул апоптоза использовали гистологический и иммуногистохимический анализ нефробиопсий. В нефробиоптате определяли следующие молекулы апоптоза: p21, p53, PUMA, MDM2. Мы определяли уровни содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации, суточную протеинурию. Диагноз МПГН был установлен гистологически у всех пациентов, включенных в исследование.

Результаты. Обследованные пациенты в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и наличия признаков повреждения почек имели стадии ХБП 1-4. По данным иммуногистохимического анализа нефробиопсий пациентов с МПГН выявлено, что из молекул апоптоза наиболее высокими были уровни протеинов p53 и p21 (реакция

от умеренной до выраженной). Внутриклеточный белок-ингибитор циклин-зависимой киназы белок p21 является транскрипционной мишенью молекулы p53 и повышение активности белка p21 происходит даже при незначительных колебаниях активности молекулы p53. Уровень молекул MDM2 и PUMA был невысоким (реакция от незначительной до умеренной), выявлялись эти белки преимущественно у пациентов с нефросклерозом. Мы выяснили, что есть достоверная связь уровня PUMA с выраженностью нефросклероза ($r=0,495$, $p=0,05$) у пациентов с МПГН.

Уровень протеина p53 имел достоверную связь с уровнем суточной протеинурии ($r=0,480$, $p=0,009$); остальные молекулы апоптоза, изученные в нашем исследовании, такой связи не имели. При этом корреляция p53 с выраженностью протеинурии была значительно выше у пациентов с нефросклерозом, однако достоверность этих данных была низкой ($r=0,810$, $p=0,067$), что может быть связано малым количеством выборки (6 пациентов).

С длительностью заболевания коррелирует уровень протеинов p21 ($r=0,464$, $p=0,0004$) и MDM2 ($r=0,573$, $p=0,0005$). Молекула апоптоза PUMA таких связей, по нашим данным, не имеет. Все молекулы апоптоза не имели значимой корреляции с СКФ, с полом пациентов.

Заключение. Пролiferация и апоптоз представляют собой важнейшие механизмы патогенеза МПГН. Пролiferация мезангиальных клеток при МПГН сопровождается экспрессией молекул апоптоза. Показано, что при МПГН активация апоптоза взаимосвязана с интенсивностью протеинурии, нефросклерозом и с длительностью заболевания.

Скрининг ранних стадий хронической болезни почек с использованием утренней пробы мочи: простота выполнения и неопределенность результатов

С.А. Картавенков^{1,2} (nobisimplex@mail.ru), Л.Ф. Еремеева^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ

² ООО Фрезениус Медикал Кеа Кубань, Краснодар, Россия

Screening of early stages of chronic kidney disease using the morning urine sample: simplicity of implementation and uncertainty of results

S.A. Kartavenkov^{1,2} (nobisimplex@mail.ru), L.F. Ereemeeva^{1,2}

¹ Kuban State Medical University

² LLC Fresenius Medical Care Kuban, Krasnodar, Russia

Концепцию хронической болезни почек, в целом, можно рассматривать как полноценный лабораторно-клинический синдром. Пять из шести

групп критериев диагностики прямо или опосредованно являются объективным выражением лабораторной информации.

Целью работы является разработка лабораторных основ неинвазивного скрининга ранних стадий хронической болезни почек в учреждениях первичного звена здравоохранения на примере Краснодарского края.

Проведен анализ выявления микропротеинурии и мочевого синдрома в четырех амбулаторно-поликлинических учреждениях города Краснодара – 5461 наблюдение. Все пациенты впервые обращались за амбулаторной помощью в данное учреждение. Медиана возраста составила 50 лет (минимум 16, максимум 94). Женщины преобладали: 66,6% против 33,4% мужчин. Данные количественных методов выражены медианой (Me), минимумом (min) и максимумом (max).

Все пробы мочи пациентов попадали в одну из двух категорий: "первая утренняя" или "вторая утренняя". Принципиальных различий типу пробы в нашем исследовании не придавалось, т.к. для широких скрининговых мероприятий никогда не удастся получить один из этих типов образца у всех пациентов.

О наличии/отсутствии мочевого синдрома первично судили по зонам многофункциональных тест-полосок "URiSCAN 11 strip": "кровь", "лейкоциты", "нитриты". В дальнейшем мочевого синдрома верифицировали на основании микроскопического исследования нативного осадка мочи.

Белок в моче определяли тремя различными методами: количественным фотометрическим с красителем пирогалловым красным "Protein (urine)" (Испания), визуальным с использованием индикаторных полосок для качественного определения "Урибел" (Россия), автоматической отражательной фотометрией многофункциональных тест-полосок "URiSCAN 11 strip" (Корея). Для дальнейшего сравнительного анализа были отобраны все пробы (n=353), в которых была определена концентрация белка >0,1 г/л количественным фотометрическим методом (см. таблицу).

Частота выявления протеинурии при использовании классических методов "сухой химии" с красителем бромфеноловым синим, реализованном в большинстве тест-полосок для мочи, всегда ниже, чем при любом другом подходе. Это обусловлено как низкой специфичностью самой реакции, так и низкой чувствительностью за счёт тропности индикатора преимущественно к альбуминовой фракции. О достоверной, клинически значимой протеинурии, можно говорить при реакции тест-полоски не менее "3+", что примерно соответствует 1,0 г/л белка. В таком случае чувствительность метода будет составлять 96%, а специфичность – 87%. Аналитические характеристики зоны тест-полосок "кровь" при реакции "1+" составляют: чувствительность 91-100%, специфичность 65-99% в зависимости от клинической ситуации и нозологической формы заболевания (Вельков В.В., 2017).

Возникает противоречие: критерий "протеинурия", имеющий огромное значение для диагностики хронической болезни почек, исследуется методами, не позволяющими определять "незначительную", а зачастую, и "высокую" потерю белка. При использовании тест-полосок любых производителей частота ложноотрицательных результатов будет около 30% от образцов с положительным результатом фотометрического определения.

Выводы. Предварительно рассчитанная частота выявляемой при количественном скрининге протеинурии для популяции города Краснодара составляет 6,46%. Исследование белка в моче с помощью тест-полосок в диапазоне "незначительной" и "высокой" протеинурии имеет очень сомнительную ценность в диагностике хронической болезни почек. На сегодняшний день единственным доступным и точным методом определения протеинурии является фотометрия с пирогалловым красным. Аналитические характеристики тест-полосок любого производителя для выявления мочевого синдрома по критериям "гематурия", "лейкоцитурия", "бактериурия" в широкой популяции являются приемлемыми.

Таблица

Число (+) проб, ПГК	Число ложно (-) проб	% ложно (-) результатов	Me белка в ложно (-) пробах, г/л	min белка в ложно (-) пробах, г/л	max белка в ложно (-) пробах, г/л
Визуальный учет результатов тест-полосок на белок					
353	150	42,5	0,19	0,11	1,35
Автоматический анализатор мочи, многофункциональные тест-полоски					
353	132	37,4	0,21	0,11	1,68
Визуальный учет и автоматический анализатор мочи					
353	102	28,9	0,17	0,11	1,16

Беременность у пациенток с системной красной волчанкой: особенности ведения, осложнения, акушерские и неонатальные исходы

Т.В. Кирсанова¹, О.А. Иванова², Е.И. Румянцева²

¹ ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России, Москва, Россия

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: management, complications, obstetric and neonatal outcomes

T.V. Kirsanova¹, O.A. Ivanova², E.I. Rumiantseva²

¹ Federal State Budget Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology", Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Введение. Системная красная волчанка — наиболее часто встречающееся системное заболевание соединительной ткани, при котором нарушение регуляции иммунитета приводит к продукции антител к антигенам ядер клеток и последующему образованию иммунных комплексов с развитием воспаления в тканях многих органов. Женщины болеют СКВ примерно в 9 раз чаще мужчин, а у 65% женщин заболевание манифестирует в репродуктивном возрасте. Течение беременности при СКВ сопряжено с повышенным риском акушерских и неонатальных осложнений. Вовлечение почек в патологический процесс при СКВ остаётся одним из наиболее распространённых, тяжёлых и прогностически неблагоприятных проявлений системной красной волчанки. Волчаночный нефрит (ВН) имеется у 35-38% пациентов на момент постановки диагноза системной красной волчанки, у 50-60% больных ВН развивается в течение 10 лет после дебюта СКВ. Наличие в анамнезе беременной ВН даже в стадии ремиссии является фактором риска обострения СКВ и преждевременных родов. В связи с этим беременность у пациенток с СКВ требует повышенного внимания. В связи с относительно небольшим количеством беременных, страдающих СКВ, особенности и факторы риска, оптимальные подходы к ведению пациенток относительно плохо изучены, и любая информация в этой области представляет значительную ценность.

Цель исследования. Изучить влияние активности СКВ и волчаночного нефрита, лабораторных показателей и медикаментозного лечения на риск развития материнских и фетальных осложнений.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены пациентки с подтверждённым диагнозом СКВ на сроке гестации более 20 недель, находившиеся на стационарном лечении в ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова" Минздрава России с ноября 2014 г. по август 2019 г.

При сборе информации особое внимание уделялось особенностям течения СКВ и волчаночного нефрита до и во время беременности, лабораторным параметрам, лекарственной терапии, функции почек до зачатия, во время беременности и после родов, акушерско-гинекологическому анамнезу. Диагноз "преэклампсия" ставился согласно критериям ВОЗ 2008 г. В качестве дифференциально диагностического метода для исключения обострения волчаночного нефрита использовалось изучение соотношения sFlt-1/PlGF. В качестве потенциальных факторов риска рассматривали возраст пациенток, активность СКВ, снижение гемоглобина, тромбоцитов, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), общего белка крови, повышение креатинина, АСТ, АЛТ, фибриногена, Д-димера, АЧТВ, антинуклеарного фактора (АНФ), наличие антифосфолипидных антител (АФА), приём глюкокортикостероидов или отмену гидроксихлорохина, низкомолекулярных гепаринов и/или ацетилсалициловой кислоты. Статистический анализ проводился в программе SPSS Statistics 23.0 (IBM США). Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследование были включены 64 беременности у 61 пациентки, средний возраст составил $31,6 \pm 4,6$ года. У двух (5%) пациенток наблюдалась высокая активность СКВ, у семи (11%) — умеренная, у 30 (47%) — низкая, у 24 (37%) была полная клинико-лабораторная ремиссия. Обострения СКВ наблюдались во время 10 (16%) беременностей. Обострения СКВ во время беременности наблюдались в 10 случаях (16%). Вторичный антифосфолипидный синдром был диагностирован у 10 пациенток (16%). Волчаночный нефрит был диагностирован у 26 (41%) пациенток, у пяти из них наблюдались признаки активности нефрита во время беременности. У 11 пациенток был морфологически подтверждён класс ВН: у 4 пациенток 3-го типа, у трёх — 4-го, у двух — 5-го и у одной —

6-го типа. У трёх пациенток ВН явился причиной трансплантации почки. Преэклампсия наблюдалась в 12 случаях (14%), у 3 пациенток развился HELLP-синдром. Риск развития ПЭ и HELLP-синдрома повышали активность СКВ ($p=0,008$, ОШ=3,28, 95% ДИ 1,37-7,86), предсуществующая ХАГ и её степень ($p=0,004$, ОШ=7,65, 95% ДИ 1,95-30), наличие и активность волчаночного нефрита ($p=0,005$, ОШ=6,7, 95% ДИ 1,77-25,36). Преждевременные роды наблюдались в 24 случаях (38%), факторами риска были активность СКВ ($p=0,036$, ОШ=2,043, 95% ДИ 1,046-3,99), а также наличие и активность волчаночного нефрита ($p=0,011$, ОШ=3,2, 95% ДИ 1,31-7,82).

Выводы. Беременность у пациенток с СКВ характеризовалась высоким уровнем живорожденности – 98%. У 9% пациенток в течение беременности наблюдалась ПЭ, у 1,5% – HELLP-синдром, у 38% – преждевременное родоразрешение, у 9% – рождение маловесных к сроку гестации детей. Основными факторами риска акушерских осложнений и неблагоприятных исходов беременности являлись высокая активность либо обострение СКВ, а также наличие и активность волчаночного нефрита. В проведенном исследовании проводимая терапия значимо не влияла на исходы беременности.

Беременность у пациенток с хроническим гломерулонефритом: возможности прогнозирования преэклампсии

Т.В. Кирсанова¹ (a_tatya@mail.ru), Е.И. Румянцева², О.А. Иванова²

¹ ФГБУ "НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова", Москва, Россия

² Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Pregnancy in patients with chronic glomerulonephritis: possibilities of predicting preeclampsia

T.V. Kirsanova¹ (a_tatya@mail.ru), E.I. Rumiantseva², O.A. Ivanova²

¹ Federal State Budget Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology", Moscow, Russia

² Faculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Введение и актуальность проблемы. Хроническая болезнь почек может привести к материнским и фетальным осложнениям во время беременности, однако результаты существующих исследований на эту тему противоречивы. В нескольких исследованиях описана связь между гломерулярными болезнями и неблагоприятными исходами беременности. Одним из самых грозных осложнений во время беременности является преэклампсия (ПЭ). Анализ предикторов и маркеров ПЭ у пациенток с хроническим гломерулонефритом (ХГН) выполнен не был.

Цель исследования. Выявить возможные предикторы и маркеры ПЭ у пациенток с ХГН, а также проанализировать акушерские исходы.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проводили в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова по данным медицинской документации беременных пациенток, находившихся на стационарном лечении в период с 2014 по 2019 года. Критериями включения были подтвержденный диагноз ХГН и срок беременности более 20 недель, критерием исключения – наличие трансплантации почки в анамнезе. Диагноз ПЭ ставился согласно критериям ВОЗ 2008г. Соотношение sFlt-1/PlGF использовали для дифференциальной диагностики обострения ХГН и ПЭ. В качестве потенциальных предикторов и маркеров

рассматривали стадию ХБП, возраст пациенток, уровень гемоглобина, тромбоцитов, АДГ, суточной протеинурии (СПУ), креатинина крови, Д-димера, АЧТВ, фибриногена, белка в моче, sFlt-1/PlGF. Анализ проводили в SPSS Statistics 23.0 (IBM США) с применением метода логистической регрессии, метод корреляции Спирмена. Результаты считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты. В исследование вошли 75 беременностей у 72 пациенток. Средний возраст пациенток составил $31,3\pm 4,2$ года, средний срок родов – $37,6\pm 1,98$ недель. Преэклампсия наблюдалась у 17 (23,6%) пациенток, что значительно выше, чем в среднем в популяции. Статистически значимую связь с ПЭ имели показатели креатинина ($p=0,037$, ОШ=1,023, 95% ДИ 1,00-1,04), АЛТ ($p=0,05$, ОШ=1,034, 95% ДИ 0,97-1,07), sFlt-1/PlGF ($p=0,012$, ОШ=1,041, 95% ДИ 1,00-1,07), гемоглобина ($p=0,046$, ОШ=1,05, 95% ДИ 1,0-1,1) в III триместре. Данные связи нельзя расценивать как маркеры, так как они выявлены лишь в III триместре, однако они отражают тяжесть состояния пациенток. Значимо связано с ПЭ оказалось значение СКФ во II триместре ($p=0,03$, ОШ=0,974, 95% ДИ 0,95-1,0), что можно считать предиктором ПЭ. Также была рассмотрена связь ПЭ с акушерскими исходами. Нали-

чие ПЭ оказалось значимо связано с весом новорожденного ($p=0,034$, ОШ=0,999, 95% ДИ 0,998-1,0), что подтверждает то, что ПЭ является фактором риска рождения ребенка с низкой массой. Важно отметить, что связь ПЭ и недели родов была приближена к статистической значимости ($p=0,1$).

Проведен корреляционный анализ различных лабораторных показателей: повышение разовой протеинурии в III триместре ассоциировано с анемией в I триместре ($p=0,02$), протеинурией в I ($p=0,02$) и во II ($p<0,001$) триместрах. Повышение СПУ в III триместре ассоциировано с протеинурией во II триместре ($p=0,005$), повышением АДГ в III триместре ($p=0,002$). Повышение креатинина в III триместре связано с повышением креатинина в I и II триместрах ($p<0,001$).

Акушерские исходы были ассоциированы с ухудшением почечной функции: неделя родов отрица-

тельно коррелировала с креатинином в I ($p=0,04$) и III ($p=0,02$) триместрах, вес ребенка отрицательно коррелировал с креатинином в I ($p=0,04$), III ($p=0,01$) триместрах, протеинурией ($p=0,02$), СПУ ($p=0,03$), sFlt-1/PlGF ($p=0,004$) в III триместре.

Заключение, выводы. Увеличение количества случаев ПЭ у пациенток с ХГН говорит о том, что наличие гломерулонефрита увеличивает частоту ПЭ в популяции. Потенциальными предикторами ПЭ помимо отношения sFlt-1/PlGF можно считать увеличение разовой протеинурии, СПУ, креатинина и снижение СКФ во II триместре. Преэклампсия – состояние, которое достаточно трудно прогнозировать с помощью лабораторных данных, поскольку главные лабораторные проявления заболевания наблюдаются в основном в III триместре. Преэклампсия и снижение почечной функции ассоциированы с худшими акушерскими исходами.

Опыт применения первого биоаналога экулизумаба в лечении взрослого пациента с атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Ю.В. Лаврищева¹ (lavrischeva@gmail.com), А.А. Яковенко²

¹ ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

The experience of using the first bioanalogue of eculizumab in the treatment of an adult patient with atypical hemolytic uremic syndrome

I.V. Lavrishcheva¹ (lavrischeva@gmail.com), A.A. Jakovenko²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия) (ТМА). До последнего времени плазмотерапия рассматривалась в качестве терапии первой линии аГУС. В начале 2000-х годов был достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии аГУС и его лечении, что привело к появлению инновационных терапевтических направлений. Высокую эффективность продемонстрировал оригинальный препарат экулизумаб у пациентов с аГУС в виде достижения гематологической ремиссии, улучшения, а в ряде случаев и восстановления функции почек.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности применения первого биоаналога экулизумаба в лечении аГУС у взрослых.

Пациенты и методы. Проведено клиническое наблюдения одного пациента с аГУС.

Результаты. Пациент, мужчина 46 лет, в анамнезе с 2012 года выявлена артериальная гипертензия с максимальными цифрами АД 230-130 мм рт.ст. С 2016 впервые выявлена азотемия (уровень креатинина крови 140 мкмоль/л). В 2018 году перенес ОНМК в ВББ. При поступлении в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" в анализе крови: креатинин 260 мкмоль/л (СКФ по EPI – 28 mL/min/1.73 m²), мочевины 11,52 ммоль/л, АДГ 130 Ед/л, система комплемента С3 1,32 г/л, С4 0,37 г/л, гемоглобин 144 г/л, тромбоциты 302×10^9 /л; в анализе мочи: суточная потеря белка 2,6 г/сутки, эритроциты 0-1 в п.зр. С учетом поражения почек выполнена пункционная нефробиопсия по результатам которой

представлена гистологическая картина характерная для хронической тромботической микроангиопатии крайней степени тяжести артериоло-артериосклероза с тотальной и субтотальной обтурацией просвета сосудов; обширный вторичный "перихилярный" сегментарный гломерулосклероз (27%); полный гломерулосклероз (55%). По данным проведенного исследования вторичный генез ТМА исключен, исключены STEC-ГУС и ТТП, системные заболевания (СКВ, АФС, склеродермия), злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция, сепсис, злокачественная артериальная гипертензия, осложнения лекарственной терапии, ДВС-синдром. Также определялся ADAMTS-13 в плазме крови, активность составила 64% (норма 93-113%) от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, диагноз тромбоцитопенической пурпуры отвергнут. На основании отсутствия анти-CFH-антител исключена антителная природа аГУС. С целью оценки вклада дополнительных факторов, способствовавших развитию ТМА, пациенту было проведено исследование полиморфизма генов гемостаза, выявившее гомозиготные генотипы генов тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2: 807 C/E), гетерозиготные генотипы генов фибриногена (FGB: 455 G/A), ферментов фолатного цикла (метилентетрагидрофолатредуктазы – (MTHFR: 677 C/T), метионин-синтазы – MTR: 2756 A/G (D919G), об-

уславливающие выраженную склонность к гипергомоцистеинемии. В представленном нами случае диагноз аГУС не вызывал сомнения и был основан на классическом симптомокомплексе ТМА, гистологической верификации диагноза при отсутствии данных за другие патологические процессы. Особенностью данного клинического случая является его поздняя диагностика, длительность течения, тяжесть течения (осложнение в виде ОНМК в ВББ, поражение органов-мишеней, в частности почек). С учетом основного диагноза начата терапия оригинальным экулизумабом в стандартной дозировке. Через три месяца лечения пациент переведен на терапию первым биоаналогом экулизумаба. На фоне терапии первым биоаналогом экулизумаба после перехода с оригинального препарата наблюдалась дальнейшая положительная динамика в виде постепенного снижения уровня азотемии (креатинин крови 140 мкмоль/л (СКФ по EPI – 52 mL/min/1.73 m²), мочевины крови 7,10 ммоль/л), протеинурии (суточная потеря белка 0,6 г/сутки). Также удалось добиться нормализации цифр АД. На фоне данной терапии нежелательных явлений не наблюдалось.

Заключение. С учетом полученных данных первый биоаналог экулизумаба показал свою высокую эффективность и безопасность в лечении взрослого пациента с аГУС.

Влияние полиморфизмов гена CASR на развитие вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек

**М.М. Литвинова^{1,2} (mariya.litvinova@gmail.com), Л.В. Егшатын^{2,3,4}, К.Ф. Хафизов⁵,
Д.В. Светличная¹, Т.В. Филиппова¹**

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

³ ФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГБУ "Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью" МЗ РФ, Москва, Россия

The effect of CASR gene polymorphisms on the development of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease

**M.M. Litvinova^{1,2} (mariya.litvinova@gmail.com), L.V. Egshatyan^{2,3,4}, K. Khafizov⁵,
D.V. Svetlichnaya¹, T.V. Filippova¹**

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department, Moscow, Russia

³ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

⁴ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁵ Center for Strategic Planning, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. Развитие тяжелого гиперпаратиреоза на фоне хронической болезни почек (ХБП) представляет собой важную проблему современной медицины. Основной причиной формирования гиперпаратиреоза в таких случаях считается состояние хронической гипокальциемии на фоне измененных уровней витамина D. Именно это лежит в основе дальнейшей прогрессирующей пролиферации клеток окологипофизарных желез (ОЩЖ).

Поддержание концентрации внеклеточного кальция, необходимого для реализации различных физиологических эффектов, во многом зависит от функционирования гена *CASR*, ответственного за синтез кальций-чувствительного рецептора (CASR). Ген *CASR* главным образом экспрессируется в клетках ОЩЖ и почечных канальцев, где играет ключевую роль в поддержании гомеостаза кальция благодаря тому, что регулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) и реабсорбцию кальция в почечных канальцах.

Цель работы. Определить ассоциацию полиморфизмов гена *CASR* с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с ХБП.

Материалы и методы. Опытную группу составили 25 человек, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом более 1 года и с установленным диагнозом вторичного гиперпаратиреоза тяжелого течения с показаниями к паратиреоидэктомии. Контрольную группу составили 98 человек без признаков гиперпаратиреоза, не страдающие патологией почек.

ДНК выделяли из образцов периферической венозной крови с использованием стандартного протокола производителя (набор DNeasy Blood&Tissue Kit, Qiagen, Голландия).

Генетический анализ проводился методом NGS (секвенирование нового поколения – от англ. Next Generation Sequencing) – платформа Ion S5 (Thermo Fisher Scientific). В ходе исследования у всех лиц опытной и контрольной группы определялся генотип в отношении полиморфизмов rs1801725 (p.Ala986Ser, G>T), rs1042636 (p.Arg990Gly, A>G) и rs1801726 (p.Glu1021Gln, G>C) гена *CASR*.

Результаты. Частота аллеля С по полиморфному локусу rs1801726 между группами выявлено статистически значимое отличие. Аллельная частота с.3061С (rs1801726) в группе больных ВГПТ составила 92%, в то время как в группе здоровых лиц данный аллель встретился с частотой 73,5% (Хи-квадрат 7,780, $p=0,006$). Относительный риск (RR) развития ВГПТ при носительстве аллеля с.3061С составил 3,4. Отношение шансов (OR) – 2,4. По двум другим полиморфизмам статистически значимой разницы между двумя группами не выявлено. Однако частота аллеля Т полиморфизма rs1801725 в группе больных составила 20%, что было несколько выше по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (11,2%). Однако отличия двух групп оказались статистически незначимы ($p<0,05$). Такая же ситуация наблюдалась для аллеля G полиморфизма rs1042636, частота которого в группах больных и контрольных лиц составила 18% и 11,7%, соответственно ($p<0,05$).

Заключение. Полиморфизм rs1801726 гена *CASR* показал статистически значимую связь с риском развития ВГПТ у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Наличие аллеля с.3061С может рассматриваться в качестве predisposing фактора в отношении нарушения кальциевого обмена у данной категории больных.

Наблюдение ребенка со стероидрезистентным нефротическим синдромом в сочетании с аутосомно-доминантным поликистозом почек

А.М. Милованова (anastasia.elrune@gmail.com), А.Н. Цыгин, К.В. Савостьянов, П.В. Ананьин
ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава РФ, Москва, Россия

Observation of a child with a combination of steroid-resistant nephrotic syndrome and autosomal dominant polycystic kidney disease

A.M. Milovanova (anastasia.elrune@gmail.com), A.N. Tsygin, K.V. Savostyanov, P.V. Ananin
Federal state autonomous institution "National Medical Research Center for Children's Health", Moscow, Russia

Терапия стероид-резистентного нефротического синдрома в связи с наличием генетически обусловленного дефекта белков подоцитов чаще всего является симптоматической, однако в ряде случаев

назначение ингибиторов кальцинейрина может быть эффективным. Учитывая редкость данного состояния и неизбежную прогрессию до терминальной стадии хронической почечной недостаточности,

сочетание стероид-резистентного нефротического синдрома и другого наследственного дефекта почек маловероятно, однако, по-видимому, ускоряет наступление выраженного снижения функции почек.

Цель. Представление клинического наблюдения ребенка со стероид-резистентным нефротическим синдромом и последующей манифестацией аутосомно-доминантного поликистоза почек.

Материалы и методы. Наблюдение девочки 3. на базе нефрологического отделения НМИЦ здоровья детей.

Из анамнеза известно, что дебют основного заболевания в возрасте 4 лет 10 месяцев с полного нефротического синдрома, гематурии до 78 эритроцитов в поле зрения. Стандартный курс стероидной терапии, диуретики с частичной положительной динамикой – отечный синдром купировался, протеинурия снизилась до 1,5-2 г/сутки (1,2-1,5 г/л).

По данным морфологического исследования нефробиоптата выявлена болезнь минимальных изменений, начата терапия циклоспорином А, на фоне чего достигнута полная ремиссия протеинурии.

В возрасте 9 лет 6 месяцев при очередном контрольном обследовании вновь обнаружена протеинурия 0,7 г/л, по результатам УЗИ впервые выявлены множественные кисты почек до 4-5 мм с двух сторон,

проведено молекулярно-генетическое исследование, обнаружена мутация в гене PKD2. Мутаций, встречающихся при стероид-резистентном нефротическом синдроме, не выявлено.

Выставлен сопутствующий диагноз "Аутосомно-доминантный поликистоз почек 2 типа". За время наблюдения скорость клубочковой фильтрации не снижалась. Длительность терапии циклоспорином А до обнаружения кист почек составила 4 года 7 месяцев.

Появление кист и возобновление протеинурии у ребенка со стероид-резистентным нефротическим синдромом с минимальными изменениями без мутации с достижением ремиссии на фоне терапии циклоспорином А заставили отказаться от терапии ингибитором кальцинейрина и рассмотреть вопрос о назначении микофенолата мофетила во избежание рецидива. Обнаружение у девочки мутации аутосомно-доминантного поликистоза почек послужило поводом для обследования родителей, в результате чего у отца девочки также выставлен вышеуказанный диагноз.

Таким образом, пациентам с нефротическим синдромом при наличии сопутствующего заболевания почек с риском прогрессирования требуется пересмотр тактики для уменьшения нефротоксических эффектов терапии.

Генетические особенности врожденного и инфантильного нефротического синдрома

А.М. Милованова (anastasia.elrune@gmail.com), А.Н. Цыгин, К.В. Савостьянов, А.А. Пушкин, П.В. Ананьин, Т.В. Васькина, О.И. Зубов

ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава РФ, Москва, Россия

Genetic features of congenital and infantile nephrotic syndrome

A.M. Milovanova (anastasia.elrune@gmail.com), A.N. Tsygin, K.V. Savostyanov, A.A. Pushkov, P.V. Ananin, T.V. Vashurina, O.I. Zubok

Federal state autonomous institution "National Medical Research Center for Children's Health", Moscow, Russia

Актуальность. Врожденный нефротический синдром – редкая патология, характеризующаяся высоким уровнем протеинурии, гипопротенемией и отеками, манифестирующими в течение первых 3 месяцев жизни. Нефротический синдром, манифестирующий между 3 месяцами и 1 годом жизни, называют инфантильным.

Первичный врожденный и инфантильный нефротический синдром – редкие наследственные дефекты гломерулярного фильтра, обусловленные различными мутациями в генах белков подоцитов.

Цель работы. Проанализировать частоту и характер генных мутаций у детей с инфантильным и врожденным нефротическим синдромом.

Материалы и методы. Ретроспективное моноцентровое исследование когорты детей с первичным нефротическим синдромом, манифестировавшим на 1 году жизни.

Результаты. В отделении нефрологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей наблюдались 32 ребенка с первичным врожденным (20 детей) и инфантильным (12 детей) нефротическим синдромом. Выявлено,

что у 30 детей (94%) при проведении молекулярно-генетического исследования (панель NGS, включающая исследование 200 таргетных областей, и/или секвенирование клинического экзона) найдены клинически значимые мутации. У двоих детей (6%) патогенных мутаций не выявлено.

Среди найденных мутаций преобладают мутации в гене NPHS2 (у 12 детей – 38%), причем у 6 детей выявлена нуклеотидная замена *c.259G>T* (аминокислотная замена p.E87), описанная Tikhomirov в 2007 году. Вероятнее всего, эта мутация является характерной для российской популяции.

Также выявлены мутации в генах NPHS1 (6 детей – 18%), WT1 (4 ребенка – 12%), PLCE1 (2 ребенка – 6%), COQ2, CRB2, CUBN, KANK2, SMARCAL1, PTPRO – по 1 ребенку (3%).

За время наблюдения достигли терминальной хронической почечной недостаточности 11 детей (34%) в возрасте от 5 месяцев до 5 лет 10 месяцев, средний возраст прогрессирования до терминальной стадии ХПН – 3 года 6 месяцев. Среди детей с врожденным нефротическим синдромом тХПН достигли 7 детей (35%) в возрасте 5 месяцев – 6 лет 10 месяцев (средний возраст 3 года 6 месяцев), с инфантильным нефротическим синдромом – 4 ребенка (33%) в возрасте 2 года 3 месяца – 5 лет (средний возраст 3 года 6 месяцев). Среди детей, достигших тХПН, трое имеют мутацию в гене NPHS2 (возраст

достижения тХПН 2 года 6 месяцев – 5 лет 10 месяцев), трое – в гене NPHS1 (возраст достижения тХПН 1 год – 5 лет 8 месяцев), двое – в гене PLCE1 (5 месяцев – 5 лет), двое – в гене WT1 (2 года 3 месяца – 4 года 10 месяцев), один – в гене SMARCAL1 (в возрасте 4 года 2 месяца). Таким образом, мутации в генах PLCE1 и SMARCAL1 в описанной группе детей за время наблюдения привели к формированию тХПН в 100%, NPHS1 и WT1 – в 50%, NPHS2 – в 27% случаев.

Сохранную функцию почек по клубочковой фильтрации имеют 12 детей – 37,5% в возрасте 12 месяцев – 16 лет 2 месяца (средний возраст 8 лет 1 месяц): 6 детей с врожденным нефротическим синдромом (средний возраст 8 лет) и 6 детей с инфантильным нефротическим синдромом (средний возраст 6 лет 9 месяцев).

Выводы. По результатам проведенного анализа у большинства детей выявлены патогенные мутации, являющиеся причиной заболевания. Наиболее распространенные гены, измененные у детей обозначенной группы, – NPHS2 и NPHS1. Определена наиболее частая мутация, встречающаяся на территории РФ, – *c.259G>T* в гене NPHS2. Варибельность скорости прогрессирования может быть связана с характером мутации и выраженностью признаков нефротического синдрома. В описанной группе скорость прогрессирования не зависела от возраста дебюта.

Влияние эндоваскулярной коррекции атеросклеротического стеноза почечной артерии на артериальную гипертензию

Д.Ю. Попов¹ (dp.usmu@yandex.ru), С.И. Солодушкин², А.Г. Столяр³

¹ ФГБОУ ВО "УГМУ" Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ФГАОУ ВО "УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина", Екатеринбург, Россия

³ ГБУЗ СО "СОКБ №1", Екатеринбург, Россия

Influence of endovascular correction of atherosclerotic renal artery stenosis on hypertension

D.Y. Popov¹ (dp.usmu@yandex.ru), S.I. Solodushkin², A.G. Stolyar³

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Ekaterinburg, Russia

Актуальность. Вазоренальная гипертензия, как проявление атеросклеротического стеноза почечной артерии (АСПА), является актуальной проблемой внутренней медицины и требует дальнейшего изучения подходов к её коррекции, в том числе эндоваскулярной реваскуляризации почки.

Цель. Оценить влияние эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии (ЭКСПА) на течение артериальной гипертензии (АГ) у больных с АСПА

в разные сроки после вмешательства, а также изучить прогностическую значимость АГ у больных с АСПА на выживаемость пациентов и почечной артерии (ПА).

Материалы и методы. Результаты ЭКСПА проанализированы в группе из 159 пациентов с АСПА, которым было выполнено 194 вмешательства. Каждое вмешательство ЭКСПА рассматривалось как отдельный клинический случай. Критерии исключения: возраст <18 лет и хроническая болезнь

почки 5 стадии. Срок наблюдения: 1-91 мес (медиана – 26 мес). ЭКСПА была выполнена 102 женщинам (52,6%) и 92 мужчинам (47,4%), средний возраст $63,52 \pm 0,66$ (32-82) лет. Все пациенты до ЭКСПА имели АГ и были разделены по степени контроля АД на 3 группы: 1 группа $\leq 140/90$ мм рт.ст.; 2 группа $\leq 160/100$; 3 группа $>160/100$. Изучалось среднее АД (СредАД = $1/3$ систолическое АД + $2/3$ диастолическое АД) в разные сроки после ЭКСПА. По уровню СредАД до ЭКСПА пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа <110 мм рт.ст.; 2 группа $\geq 110 - <120$; 3 группа ≥ 120 . Средний уровень креатинина сыворотки (Кр) и средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ; СКД-ЕРІ) до ЭКСПА составили $116,91 \pm 2,47$ мкмоль/л и $54,15 \pm 1,33$ мл/мин, соответственно. ЭКСПА выполнялась методом баллонной ангиопластики и/или стентирования ПА при наличии гемодинамически значимого стеноза ($\geq 70\%$ просвета ПА). Диагноз АСПА основывался на данных ультразвуковой доплерографии и КТ-ангиографии. Было выполнено 182 стентирования ПА (93,8%), 12 баллонных ангиопластик (6,2%). Все пациенты получали антигипертензивные лекарственные препараты (АЛП) в течение не менее 5 месяцев до ЭКСПА в разных режимах назначения и дозирования. Количество АЛП на одного пациента составляло в среднем $2,42 \pm 0,08$. Изучены динамика количества АЛП и прогностическая значимость уровня АД для проходимости ПА (отсутствие рестеноза или окклюзии) после ЭКСПА. Проводился корреляционный анализ функции почек и степени коррекции АГ в разные сроки после ЭКСПА. Для статистического анализа использовался программный пакет SPSS версии 16.

Результаты. СредАД до ЭКСПА было $114,60 \pm 0,77$ мм рт.ст. СредАД через год после ЭКСПА

составило $107,20 \pm 1,16$, через 3 года – $106,90 \pm 1,87$ ($p < 0,001$, $p = 0,007$ соответственно; Wilcoxon). Группа контроля АД значительно снизилась через 1 и 3 года после ЭКСПА ($p < 0,001$). Количество АЛП снизилось с $2,42 \pm 0,08$ до $2,23 \pm 0,10$, $2,08 \pm 0,12$, $1,76 \pm 0,13$ через 1, 2, 3 года после ЭКСПА соответственно ($p < 0,001$). Не было выявлено влияния СредАД до ЭКСПА во все сроки наблюдения на выживаемость пациентов ($p > 0,05$, Wilcoxon-Gehan). В то же время выявлено значимое влияние СредАД в сроки 1, 3 года после ЭКСПА на выживаемость ПА ($p < 0,05$): у пациентов со СредАД >120 показатели выживаемости ПА были значительно ниже, чем у пациентов со СредАД <120 . Были выявлены значимые связи между уровнем систолического АД и СКФ через 12 мес после ЭКСПА ($p = 0,045$, $k = -0,190$; Pearson); между уровнями систолического АД, диастолического АД, СредАД и уровнем Кр через 36 мес после ЭКСПА ($p < 0,005$, $k = 0,493$; $k = 0,377$, $k = 0,460$ соответственно); между уровнями систолического АД, СредАД и СКФ через 36 мес после ЭКСПА ($p < 0,05$, $k = -0,326$; $k = -0,300$ соответственно). Корреляционный анализ показал, что чем ниже СКФ, тем выше систолическое АД через 12 мес после ЭКСПА; чем выше уровень Кр, тем выше систолическое, диастолическое и СредАД через 36 мес после ЭКСПА, и чем ниже СКФ, тем выше систолическое и СредАД через 36 мес после ЭКСПА.

Заключение. Эндоваскулярная коррекция стеноза почечной артерии является результативным методом коррекции артериальной гипертензии при атеросклеротическом стенозе почечной артерии в течение длительного времени после её реваскуляризации, а уровень АД после ЭКСПА является предиктором выживаемости почечной артерии и коррелирует с функцией почек.

Анализ заболеваемости и клинко-лабораторных проявлений гемолитико-уремического синдрома у детей Республики Мордовия

Т.И. Раздолькина¹ (trazdolkina@mail.ru), Е.Ф. Московская², Т.И. Вешкина¹, Е.А. Яушева¹

¹ ФГБОУ ВО "МГУ им. Н.П. Огарева", Саранск, Россия

² ГБУЗ РМ "Детская республиканская клиническая больница", Саранск, Россия

Analysis of the incidence and clinical laboratory manifestations of hemolytic uremic syndrome in children of the Republic of Mordovia

T.I. Razdolkina¹ (trazdolkina@mail.ru), E.F. Moskovskaya², T.I. Veshkina¹, E.A. Iausheva¹

¹ National Research Mordovia N.P. Ogarev State University, Saransk, Russia

² Republican Children's Clinical Hospital, Saransk, Russia

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к группе первичных тромботических микроангиопатий, характеризуется одновременным раз-

витием микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности. Наиболее часто (90-95% случаев)

наблюдается типичный или пост-диарейный ГУС, возникающий после кишечной инфекции, вызванной шиготоксин-продуцирующей *E.coli* O157:H7 (Stx-HUS). В 5-10% всех случаев диагностируется атипичный ГУС (Non-Stx-HUS), причиной которого является генетическая аномалия белков, регулирующих процесс альтернативного пути активации системы комплемента. Показатели заболеваемости Stx-HUS значительно варьирует в разных регионах, составляя 2-5 случаев на 100 000 детского населения до 5 лет. Распространенность Non-Stx-HUS составляет от 1 до 3 пациентов на 1 000 000 населения.

Цель исследования. провести анализ заболеваемости и клинико-лабораторных проявлений гемолитико-уремического синдрома у детей Республики Мордовия.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 23 историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в Детской республиканской клинической больнице с 2000 г. по 2018 г. по поводу ГУС в возрасте от 5 месяцев до 5 лет. У всех больных был диагностирован типичный ГУС. Мальчиков было 13, девочек – 10.

Результаты. Установлено, что в большинстве случаев (91,3%) ГУС был диагностирован у детей первых 3 лет жизни (в том числе в 26,1% случаев у пациентов до 1 года), несколько чаще у мальчиков (соотношение 1,3:1). Заболеваемость ГУС за анализируемый период варьировала в пределах 0,67-5,19 на 100 000 детского населения до 15 лет. С 2000 г. по 2010 г. было зарегистрировано 9 случаев ГУС (заболеваемость составила 0,67-1,75 на 100 000 детского населения до 15 лет), тогда как за период с 2011 г. по 2018 г. – 14 случаев (заболеваемость составила 0,88-5,19 на 100 000 детского населения до 15 лет). Необходимо отметить, что 26,1% (n=6) случаев заболевания отмечались в 2018 году (заболеваемость составила 5,19 на 100 000 детского населения до 15 лет). Несколько чаще (60,8%; n=15) ГУС регистрировался в летне-осенний период по сравнению с зимне-весенним сезоном (39,1%; n=8).

Продромальная фаза заболевания характеризовалась наличием диарей (78,3%), рвоты (69,6%), повышением температуры тела (65,2%), болями в животе (30,4%). Появление крови в стуле отмечалось только у 6 (26,1%) пациентов через 2-5 ($3,8 \pm 0,8$) дней от начала диарей. Манифестация ГУС диагностирована через 2-8 ($4,7 \pm 1,9$) дней от момента появления патологических симптомов и через 2-5 ($4,1 \pm 1,8$) дней после появления признаков гемоколиты. Причем длительность продромального периода у детей первого года жизни была несколько меньше ($3,1 \pm 0,8$;

2-4 дня) по сравнению с больными старше 1 года ($5,4 \pm 1,8$; 2-8 дней).

При госпитализации у всех детей была диагностирована анемия, причем уровень гемоглобина у большинства пациентов (69,6%) был ниже 80 г/л ($74,1 \pm 17,8$ г/л). Необходимо отметить, что повышение содержания непрямого билирубина в крови выявлено у 53,9% больных ($49,5 \pm 15,8$ ммоль/л). Тромбоцитопения отмечалась в 100% случаев, варьировала в пределах $49000-150000 \times 10^9$ /л ($80000,3 \pm 25000,8 \times 10^9$ /л). Лейкоцитоз выявлен у 78,3% пациентов, в том числе у 13,1% – выше 20000×10^9 /л. Гематурия наблюдалась в 88,9% случаев, в том числе 50% – макрогематурия. Протеинурия была выявлена у 77,8% пациентов. У трети (30,4%) детей при поступлении отмечалась анурия, более чем в половине случаев (65,2%) наблюдались признаки гипергидратации (отеки, артериальная гипертензия). У всех больных выявлено повышение уровня лактатдегидрогеназы до $3349,1 \pm 1107,3$ Ед/л. По данным ультразвукового исследования у всех пациентов выявлено увеличение объема почек с уплотнением почечной паренхимы.

Клиника поражения центральной нервной системы в виде генерализованных судорог отмечалась у 5 пациентов (21,7% случаев). Отек поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании был выявлен у 47,81% больных. Поражение печени проявлялось гепатомегалией в 82,6% случаев, диффузными изменениями паренхимы печени по данным ультразвукового исследования – 30,4%, повышением уровня трансаминаз в 52,2% случаев. Заместительную почечную терапию (перитонеальный диализ) получали 9 (39,1%) детей, в том числе 2 (8,7%) больных первого года жизни и 7 (30,4%) – в возрасте 1-3 лет. Длительность анурии до 7 дней наблюдалась у 4 детей, от 8 до 12 дней – у 4 пациентов и у 1 ребенка анурия длилась более 1 месяца, с последующим исходом в хроническую почечную недостаточность. Летальность среди детей, находившихся на заместительной почечной терапии, составила 11,1% (n=1), среди всех пациентов с ГУС – 4,3% (n=1).

Заключение. Таким образом, в большинстве случаев ГУС в Республике Мордовия диагностировался у детей первых 3 лет жизни, несколько чаще у мальчиков с максимальным подъемом заболеваемости в 2018 г. Манифестации ГУС предшествовали: диарея, рвота, повышение температуры тела, боли в животе. В период разгара ГУС у трети детей отмечалась анурия, более чем в половине случаев наблюдались признаки гипергидратации, в 21,7% случаев – поражение центральной нервной системы.

Гемолитико-уремический синдром у детей в Республике Беларусь – что изменилось со временем?

К.А. Судновская¹ (karina.sudnovskaya2010@yandex.ru), С.В. Байко², И.В. Шевчук³

¹ УЗ "Минская областная детская клиническая больница", Минская область, Беларусь

² 1-я кафедра детских болезней, УО "Белорусский государственный медицинский университет", Минск, Беларусь

³ УЗ "2-я городская детская клиническая больница", Минск, Беларусь

Hemolytic-uremic syndrome in children in Belarus – what has changed with the time?

К.А. Судновская¹ (karina.sudnovskaya2010@yandex.ru), S.V. Baiko², I.V. Shevchuk³

¹ Minsk Regional Children's Hospital, Minsk region, Belarus

² 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ 2nd City Children's Hospital, Minsk, Belarus

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) у детей остается одной из лидирующих причин острого почечного повреждения в педиатрической практике. ГУС, как и другие заболевания, имеет тенденции к определенным изменениям (демографическим и др.) со временем.

Цель исследования. Определить изменения общей и региональной заболеваемости ГУС у детей в Беларуси, возрастных и половых различий пациентов, соотношения типичных и атипичных форм ГУС, летальности и приоритетности тех или иных методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) за периоды 2005-2014 гг. и 2015-2018 гг.

Материалы и методы. За период 2005-2014 гг. в Республиканском центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии лечение ГУС получили 218 детей, а в 2015-2018 гг. – 121 ребенок.

Результаты. За последние годы дети, заболевшие ГУС, старше своих сверстников в 2005-2014 гг. (Me (LQ; UQ) 2,5 лет (1,6; 4,1) против 1,7 (1,1; 2,6), $p < 0,001$), за счет увеличения доли пациентов старше 5 лет с 10,1% до 19,8% ($p = 0,012$). По-прежнему, реже ГУС болеют мальчики (2005-2014 гг. – 48,6%, 2015-2018 гг. – 43,8%, $p > 0,05$).

Отмечается увеличение заболеваемости ГУС у детей 0-17 лет за изучаемые промежутки времени как в абсолютных цифрах – Me (Min-Max) с 20 (15-30) случаев в год до 30 (24-38), так и на 100 000 детского населения в возрасте до 5 и 15 лет – с 3,8 до 4,2 и с 1,4 до 1,8 случаев соответственно. Региональные различия заболеваемости ГУС не изменились со временем: 75,7% случаев приходилось на северные и центральные области республики в 2005-2014 гг. и 74,4% в 2015-2018 гг., а также сохраняется преобладание пациентов из городской местности (71% и 73% соответственно).

Если до 2014 года активно использовался термин ГУС Δ "+" и Δ "-", то последние годы ГУС классифицируют на типичный (тГУС), атипичный (аГУС), SPA-ГУС и другие. Доля ГУС Δ "-" в 2005-2014 гг. и аГУС в 2015-2018 гг. существенно не изменилась: 3,7% (8/218) и 3,3% (4/121) соответственно. Необходимо отметить, что за период 2015-2018 гг. у 3 из 4 детей триггером аГУС выступал диарейный синдром. Исходы аГУС по-прежнему остаются неблагоприятными: 1 ребенок умер, 2 развили терминальную почечную недостаточность.

Летальность у детей с ГУС продолжает удерживаться на низких цифрах 2,3% – 5/218 (2005-2014 гг.) и 2,5% – 3/121 (2015-2018 гг.).

Учитывая "взросление" ГУС, произошли изменения и в приоритетах ЗПТ. Если в 2005-2014 гг. чаще использовался автоматический перитонеальный диализ (АПД) в 63,8% случаев, а продолжительные методики (CVVH(D)F) самостоятельно или в комбинации с гемодиализом (ГД) или ПД у 20,8% пациентов, то на современном этапе доля ПД сократилась до 29,5%, а ГД и CVVH(D)F увеличилась до 30,5% и 36,8% соответственно.

Заключение. За последние годы отмечается рост числа случаев ГУС у детей в Республике Беларусь, как в абсолютных числах, так и относительно численности детского населения. Выявлено увеличение возраста пациентов с ГУС и рост доли детей старше 5 лет. Частота аГУС сохраняется на низких цифрах, но по-прежнему результаты его лечения остаются неудовлетворительными. Отмечаются изменения приоритетов заместительной почечной терапии у детей с ГУС с уменьшения доли АПД и увеличения доли ГД и CVVH(D)F.

Применение ритуксимаба при лечении мембранозной нефропатии (опыт одного центра)

Н.А. Томила¹ (NATomilina@yandex.ru), Л.С. Бирюкова¹, Н.Ф. Фролова², Е.С. Столяревич^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, Россия

Rituximab in the treatment of membranous nephropathy (one center experience)

N.A. Tomilina¹ (NATomilina@yandex.ru), L.S. Biriukova¹, N.F. Frolova², E.C. Stoliarevitch^{1,2}

¹ Moscow State A.I. Evdokimov Medical and Dental University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

Первичная мембранозная нефропатия (ПМН) – наиболее частая причина нефротического синдрома (НС) у взрослых. По современным представлениям она обусловлена появлением аутоантител к структурным антигенам ножек подоцитов (в 70-75% к рецептору фосфолипазы А2 и в 5-10% к тромбоспондиновому домену 7A), которые выявляются у 70% больных с ПМН, и таким образом, оказываются специфичными для ПМН. Течение нефротического синдрома ПМН вариабельно: у трети пациентов возможны спонтанные ремиссии, в то время как у большинства сохраняется протеинурия нефротического уровня и при этом у половины из них возможно развитие терминальной хронической почечной недостаточности. Прогноз ПМН определяется выраженностью и длительностью сохранения протеинурии нефротического уровня.

При терапии ПМН учитывается возможность прогрессирования и риск фатальных побочных осложнений терапии. Режимы с использованием цитостатических препаратов до недавнего времени считались препаратами первой линии терапии, однако потенциально они обладают выраженными побочными осложнениями (миелотоксичность, фатальные инфекции, онкогенность).

Учитывая роль аутоантител в патогенезе ПМН, применение анти В клеточной терапии является новой терапевтической стратегией в лечении ПМН. С этой целью используется Ритуксимаб (RTx) – химерическое моноклональное антитело к трансмембранному белку CD20 на поверхности В-лимфоцита.

Целью работы явился анализ опыта применения RTx для лечения ПМН.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты применения RTx у 45 боль-

Основные исходные характеристики пациентов с ПМН	
Возраст, годы	56±10,5 (27-76)
Длительность наблюдения, мес.	25,1±14,4
Длительность нефротического синдрома, мес	14,5±10,8
Уровень креатинина сыворотки крови	120,3±46,2
Суточная протеинурия, г/24 часа	9,3±7,6
Общий белок сыворотки крови, г/л	52,5±7,9
Сывороточный альбумин, г/л	26,6±5,7

ных с морфологически верифицированной мембранозной нефропатией, клинически проявлявшейся НС (табл. 1).

У 8 пациентов RTx применен как препарат первой линии, а у остальных 37 – на фоне либо персистирующего нефротического синдрома либо его рецидива после безуспешных курсов альтернативной терапии. У 29 пациентов исследованы антитела к рецептору фосфолипазы А2, при этом у 23 больных их уровень оказался повышенным. Все пациенты получали ингибиторы АПФ в течение 3-6 месяцев до начала терапии.

RTx вводили в дозе 375 мг/м² четырехкратно с недельным интервалом либо по 1000 мг с двухнедельным интервалом. У 21 больного через 6-10 месяцев препарат вводился повторно с целью противорецидивной и/или поддерживающей терапии.

Об эффекте терапии судили по динамике протеинурии через 6, 12 и 24 мес после начала лечения. Полную ремиссию констатировали при снижении протеинурии ниже 0,3 г/сут, частичную ремиссию – при снижении протеинурии ниже 3 г/сут либо при снижении ее первоначального уровня на 50% с одновременным повышением уровня альбуминов сыворотки крови.

Динамика протеинурии после введения ритуксимаба

Исходная суточная протеинурия (1)	Через 6 мес (2)	Через 12 мес (3)	Через 24 мес (4)	Значимость различий (р 1-4)
9,3±7,6 г	5,5±5,0 г	3,2±4,17 г	2,02±3,2 г	0,02

Результаты. Динамика протеинурии представлена в таблице 2. В целом протеинурия снизилась у 30 из 45 больных, что означает, что общее число частичных и полных ремиссий составило 66%. При этом к 6 месяцу наблюдения протеинурия снизилась у 17 (57%) больных, причем полных ремиссий наблюдались лишь у 2 пациентов. Еще у 11 больных протеинурия снизилась только к 12 месяцу после начала терапии. Из них у 5 пациентов развилась полная ремиссия. У 2 больных снижение протеинурии было отмечено только к 24 мес после начала терапии. Таким образом, хотя эффект терапии в большинстве случаев проявился к 6 мес после введения RTX, (как правило, не ранее этого срока), в части случаев он может быть достигнут и к 24 мес.

У 15 больных (33%) эффект терапии отсутствовал, при этом у 7 пациентов персистировал НС при сохранной функции почек, у 8 – в наблюдении прогрессирование заболевания и было начато лечение диализом. Рецидивы заболевания на фоне достигнутой ремиссии наблюдались у 2 больных.

В наших наблюдениях связи между уровнем антител к рецептору фосфолипазы A2 и ответом на введение RTX выявить не удалось.

Препарат имеет хороший профиль переносимости. Серьезные побочные явления в группе леченных больных отсутствовали.

Заключение. Ритуксимаб эффективен при лечении нефротического синдрома при мембранозной нефропатии примерно в 2/3 случаев.

Данные Санкт-Петербургского регистра подагры 2016-2018 гг., фокус на поражение почек

А.Ю. Фонтуренко¹ (aleksa.fonturenko@mail.ru), В.И. Мазуров^{1,2}, М.С. Петрова^{1,2}, И.З. Гайдукова^{1,2}, О.В. Инамова²

¹ Северо-Западный Государственный Университет им. И.И. Мечникова

² Клиническая ревматологическая больница № 25, городской центр подагры, Санкт-Петербург, Россия

Data from the St. Petersburg gout register 2016-2018, focus on kidney damage

A.Yu. Fonturenko¹ (aleksa.fonturenko@mail.ru), V.I. Mazurov^{1,2}, M.S. Petrova^{1,2}, I.Z. Gaydukova^{1,2}, O.V. Inamova²

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² City Clinical Rheumatology Hospital № 25, city center of gout, Saint-Petersburg, Russia

Актуальность. В настоящее время продолжает увеличиваться количество больных подагрой, что связано с ростом потребления алкоголя, нарушениями питания, гиподинамией и другими факторами, приводящими к метаболическим нарушениям. В исследованиях *in vivo* показано нефротоксичное действие гиперурикемии (ГУ), проявляющееся развитием артериальной гипертензии (АГ), протеинурии, повреждением почечной паренхимы с формированием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. ГУ усугубляет сопутствующую сердечно-сосудистую патологию за счет активации систем ренин-ангиотензина и циклооксигеназы 2 при прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП). Также, плохо растворимая МК в просвете мочевыводящих путей может кристаллизоваться с формированием уратного нефролитиаза. Считается, что у 50% больных подагрой формируются ураты. Получены данные, что белок Тамма-Хорсфалла, замедляющий образование твердофазных структур в моче, у больных уролитиазом подвергается посттрансляционным модификациям, в связи с чем утрачивает свою функцию. Российские данные, описывающие особенности течения пода-

гры и варианты поражения почек немногочисленны, и представляют особый интерес.

Цель исследования. На основании данных регистра пациентов подагрой в Санкт-Петербурге за 2016-2018 гг. оценить особенности течения подагрического артрита (ПА) и поражения почек при нем.

Материалы и методы. На основании данных Санкт-Петербургского городского регистра больных подагрой проводилась оценка клинического течения ПА, а также наличия и распространенности поражения почек при нем.

Результаты. В регистр включено 1393 пациента. Из них первичный ПА встречался у 94,68%; лекарственный ПА – у 1,43%; ПА, индуцированный нарушением почечной функции – у 0,29%; другой вторичный ПА – у 3,59%; хронический ПА – 72,77%; острый – у 0,14%; наличие тофусов – у 27,08% пациентов. Умеренная функциональная недостаточность суставов – у 94,82% больных, легкая – у 0,86% и выраженная – у 4,3% больных. Средний уровень МК $533,9 \pm 124$ [135-1114] мкмоль/л, повышение на момент госпитализации – у 93% больных. Механизм накопления МК в 22,54% случаев расценен

как метаболический, в 0,14% – гипоекскреторный, в 21,24% – смешанный и в 56,06% – не определен. Нефропатия (НП) установлена у 49,46% пациентов (35,61% – подагрическая, 13,85% – смешанная). Мочекаменная болезнь (МКБ) – у 35,53%, сочетание МКБ и НП – 19,67% случаев. ХБП выявлена у 50,54% больных (С1 стадии – у 41,76%, С2 – у 28,41%, С3а – у 17,9%, С3б – у 7,67%, С4 – у 3,69%, С5 – у 0,57%). Средние уровни СОЭ, СРБ и креатинина составили $25,5 \pm 15,1$ [2-77] мм/ч, $20,7 \pm 21,1$ [0,09-217] мг/л и $97,7 \pm 39,2$ [44-882], повышение данных показателей отмечено у 72,21%, 48,27% и 17,05% соответственно. Для купирования обострения ПА НПВП использовались у 87,65%, ГКС – у 55,99%, сочетанное применение НПВП и ГКС – у 50,17%, плазмаферез у 8,11% и лазерное облучение крови – у 13,57% пациентов. Урат-снижающую терапию получали 86,64% (алло-

пуринол) и 3,37% (фебуксостат) больных. При наличии МКБ назначалась цитратная смесь (34,39%). Колхицин принимали 7,68% пациентов.

Заключение. У пациентов с подагрой по данным регистра артрит имеет в большинстве хроническое течение, с неконтролируемым воспалением и гиперурикемией, вероятно, из-за некорректного наблюдения и ведения на амбулаторном этапе. Помимо хронического течения артрита (1/3 пациентов имеет тофусную форму), у данной группы больных высокая частота поражения почек (более 1/3 пациентов имеют МКБ, нефропатия и наличие ХБП выявлено у половины больных). Таким образом, исследуемая когорта больных требует динамического наблюдения и при необходимости – коррекции не только урат-снижающей терапии, но и терапии сопутствующих заболеваний.

Показатели нутритивного статуса у пациентов с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек

У.В. Харламова (top120@yandex.ru), О.Ю. Бастриков
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

Nutritional status indicators in patients with heart failure and chronic kidney disease

U.V. Kharlamova (top120@yandex.ru), O.Yu. Bastrikov
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Актуальность. К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что недоедание ассоциируется с повышенным риском смертности у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Наличие почечной дисфункции значительно влияет на прогноз и усугубляет нарушения трофологического статуса.

Несмотря на имеющийся в арсенале клиницистов ряд показателей, методик и формул для скрининга нутритивного статуса, до сих пор не существует единого "золотого стандарта" для оценки недоедания. Общеизвестный росто-весовой индекс не только не делает различий между жировой и мышечной массой, но также не принимает в расчет наличие удерживаемой жидкости. Более того, факторы возраста, функциональной нестабильности, так же, как и невыявленные заболевания, могут влиять на нутритивный статус. Относительно недавно начал применяться объективный нутритивный показатель (шкала CONUT), позволяющий оценивать запасы белка, расход калорий, состояние иммунитета у пациентов, госпитализированных с СН. Можно полагать, что ранняя диагностика питательного статуса и его коррекция значительно улучшат клинические (увеличение толерантности к физической нагрузке) показатели, а также прогноз выживаемости.

Цель исследования. Изучить показатели нутритивного статуса у пациентов с симптомами сердечной недостаточности и хронической болезнью почек.

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование 106 пациентов (68 [60,5; 79,5] лет) с симптомами сердечной недостаточности. Всем обследуемым проводилась интегральная оценка нутритивного статуса (антропометрических, калиперометрических показателей, CONUT-шкалы, креатинино-ростового индекса (КРИ); прогностического индекса гипотрофии по формуле И.Е. Хоропилова, 2000, гормональных показателей (NT-proBNP), структурных изменений миокарда с применением эхокардиографии, толерантности к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы. Хроническую болезнь почек (ХБП) диагностировали при наличии повреждения почек, определенного как структурные или функциональные нарушения (по данным лабораторно-инструментальных методов исследования) с наличием или без снижения СКФ, персистирующих в течение трех и более месяцев вне зависимости от нозологического диагноза. Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0 (США).

Результаты. Среди 106 обследованных пациентов с симптомами СН наличие ХБП выявлено у 30 больных (28%). Достоверных различий в соотношении стадий хронической сердечной недостаточности по Стражеско-Василенко в группах не выявлено, однако у пациентов с симптомами СН и ХБП показатель функционального класса (ФК) NYHA оказался достоверно выше (3 [2; 4] и 2 [2; 3], $p=0,04$).

Среди изученных калиперометрических данных толщина кожно-жировой складки живота у пациентов с СН без ХБП оказалась достоверно выше, в сравнении с пациентами с СН, имеющими признаки почечной дисфункции (30 [25; 36] мм и 23 [21; 28] мм, $p=0,04$). Достоверных различий толщины кожно-жировой складки плеча, бедра, лопатки в изучаемых группах не выявлено.

Степень нутритивной недостаточности по шкале CONUT была выше у пациентов с СН и наличием ХБП (3,0 [2,5; 4,5] и 1,0 [0,0; 1,0], $p=0,003$). Трактовка изменений компонентного состава тела показала значимую тенденцию к росту прогностического индекса гипотрофии, % (44,5 [34,0; 49,5] и 46,5 [42,5; 59,75], $p=0,07$) и креатинино-ростового индекса, % (38,35 [35,17; 44,74] и 66,0 [53,44; 91,11], $p=0,001$) у больных с СН и ХБП в сравнении с больными с симптомами СН без ХБП.

Заключение. Интегральный анализ показателей трофологического статуса выявил наличие достоверных признаков нутритивной недостаточности у больных сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. Сочетание симптомной сердечной недостаточности и хронической болезни почек ассоциируется с усугублением нарушений нутритивного статуса.

Первичный гиперпаратиреоз и хроническая болезнь почек

М.И. Хасанова (milyash@inbox.ru), Р.Ш. Вахитова, О.М. Кадыров, Т.Н. Камалетдинова, О.Ю. Фахрутдинова
КГМА – филиал ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

Primary hyperparathyroidism and chronic kidney disease

M.I. Khasanova (milyash@inbox.ru), R.Sh. Vakhitova, O.M. Kadirov, T.N. Kamaletdinova, O.U. Fahrutdinova
Russian Medical Academy of Continual Education, Kazan branch Russia, Kazan, Russia

В настоящее время гиперпаратиреоз занимает третье место в мире по распространенности среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и гипертиреоза. В нефрологической практике чаще всего встречается вторичный гиперпаратиреоз, связанный с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена при хронических болезнях почек (ХБП). Клинические проявления его, как правило, наблюдаются при очень высоком уровне паратгормона (более 500 пг/мл) в крови на далеко зашедших стадиях ХБП (5 стадии). Однако первичный гиперпаратиреоз также ассоциирован с хроническим поражением почек. У большинства пациентов с первичным гиперпаратиреозом (преимущественно, у молодых женщин) наблюдается мочекаменная болезнь, в связи с чем они длительно наблюдаются урологом и только в случае снижения функции почек попадают в поле зрения нефрологов.

Цель исследования. Оценить частоту гиперпаратиреоза у женщин с мочекаменной болезнью и взаимосвязь степени выраженности гиперпаратиреоза, тяжести почечного процесса и данных визуализации паращитовидных желез.

Материалы и методы. Нами обследовано 35 женщин с мочекаменной болезнью в возрасте от 46 до 57 лет (средний возраст – 51,5 лет). Длительность заболевания (коралловидный камень, камни почек, мочеочника) составила от 10 до 25 лет. Согласно анамнестическим данным, пациентки неоднократно получали лечение в урологических клиниках (дистанционная литотрипсия, уретеролитотомия). Наряду с общеклиническими методами обследование включало: определение уровней интактного паратгормона (иПТГ), фосфата, общего кальция, креатинина сыворотки крови, ультразвуковое исследование паращитовидных желез. Расчет скорости

Таблица

пациент	иПТГ (пг/мл)	Pi (ммоль/л)	Ca (ммоль/л)	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	УЗИ паращитовидных желез (мм ²)
Больная К., 46 лет	170	0,66	3,01	72	23x15
Больная А., 57 лет	212	0,77	2,58	68	15x17
Больная Е., 53 года	2550	1,4	2,98	23	36x25
Больная Ф., 53 года	3692	1,36	2,71	18	25x20

клубочковой фильтрации (СКФ) проведен по формуле CKD-EPI.

Результаты. Согласно полученным результатам, высокий уровень паратгормона крови (от 170 пг/мл до 3690 пг/мл) выявлен у 4 (12%) обследованных женщин. Результаты обследования больных с повышенным уровнем паратгормона представлены в таблице.

Заключение. Анализ результатов показал, что даже незначительное повышение уровня паратгормона сопровождалось повышением содержания кальция в крови (от 2,58 до 3,01 ммоль/л). При этом повышение уровня паратгормона во всех случаях ассоциировалось с выявлением аденомы паращитовидной железы. Однако, по нашим данным, размеры

аденом не коррелировали с уровнем паратгормона в крови. Наряду с этим, степень снижения СКФ была прямо пропорциональна содержанию паратгормона, а уровень фосфата крови был низким или оставался в пределах нормальных показателей даже при снижении СКФ.

Первичный гиперпаратиреоз может быть ведущей причиной мочекаменной болезни у женщин, что является основанием для рассмотрения вопроса о включении в протокол обследования определения содержания паратгормона в крови у них. Даже незначительное повышение уровня паратгормона у больной, требует исключения аденомы паращитовидной железы визуализирующими методами для определения тактики дальнейшего лечения.

Структура и прогноз не амилоидного варианта моноклональной гаммапатии ренального значения: опыт одного центра

*М.С. Храброва (hrabrovamc@gmail.com), А.В. Смирнов, В.А. Добронравов
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

Spectrum and prognosis in non-amyloidosis type of monoclonal gammopathy of renal significance: experience of one center

*M.S. Khrabrova (hrabrovamc@gmail.com), A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia*

Актуальность проблемы. Моноклональная гаммапатия ренального значения (МГРЗ) представляет собой нозологию, в основе которой лежит поражение почек вследствие воздействия нефротоксичного белка, продуцируемого клоном клетки В-клеточной линии, не достигающим гематологических критериев для начала лечения. Наиболее частым вариантом МГРЗ является AL-амилоидоз (около 75%), в то время как распространенность, структура и почечный прогноз при других вариантах МГРЗ остаются не до конца определенными.

Целью ретроспективного исследования был анализ распространенности, структуры и почечного прогноза при не амилоидных вариантах МГРЗ на примере опыта клиники нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Пациенты и методы. Среди пациентов (n=1580), которым было выполнено морфологическое исследование почечной ткани в период с 2011 г. по 2018 г., были отобраны случаи, соответствующие критериям МГРЗ: наличие клона В-клеточной линии, не требующего начала специфической терапии по гематологическим показаниям, и морфологически верифицированное поражение почек, опосредованное продукцией моноклонального

белка. Были проанализированы морфологические варианты поражения почек при МГРЗ, а также характер клон-ориентированной терапии. Гематологический ответ оценивали согласно международным критериям в зависимости от типа моноклонального белка (IgM/не IgM). Оценка почечного ответа была основана на динамике почечной функции и суточной протеинурии (СП). Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) >25% от исходной или начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) считали прогрессированием почечной дисфункции. В случае нарастания рСКФ >25% или прекращения ЗПТ на момент конца наблюдения расценивали как улучшение функции почек. В остальных случаях регистрировали стабильную функцию почек. Снижение СП >30% от исходной или <0,5 г/сутки при стабильной почечной функции считали ответом по протеинурии. В остальных случаях констатировали отсутствие такового. В качестве комбинированной конечной точки прогноза использовали почечный исход – начало ЗПТ или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² на момент конца наблюдения. Медиана наблюдения составила 12 (2; 22) месяцев.

Результаты. Были включены 17 случаев (1%) не амилоидного варианта МГРЗ. У 14 пациентов был

выявлен клон плазматической клетки (парапротеин: IgG/каппа, n=10; каппа, n=4). Три случая соответствовали IgM-ассоциированной моноклональной гаммапатии неопределенного значения (парапротеин IgM/каппа). Структура почечного поражения включала: болезнь отложения легких цепей (n=5), пролиферативный гломерулонефрит (ГН) с отложением моноклональных иммуноглобулинов (n=3), тромботическую микроангиопатию (n=3), криоглобулинемический ГН (n=2), С3-гломерулопатию (n=2), фибриллярный ГН (n=1). В одном случае наблюдали сочетание болезни отложения легких цепей и проксимальную тубулопатию, ассоциированную с легкими цепями. 15 пациентов получили клон-ориентированную терапию, включающую схемы с бортезомибом, циклофосфамидом, дексаметазоном или ритуксимабом в случае лимфоплазмодитарной пролиферации. В одном случае была выполнена аутологичная трансплантация стволовых

клеток костного мозга. Два случая были оставлены под наблюдение из соображений риска осложнений/польза лечения, у одного из пациентов спустя год наблюдения была диагностирована прогрессия в множественную миелому. Гематологический ответ был получен у 70% больных, включая полный ответ в 32% случаях. Почечный ответ был зарегистрирован у всех пациентов, получивших лечение, в виде улучшения (20%) или стабилизации почечной функции (80%). Ответ по протеинурии был достигнут у 50% больных. Пятилетняя кумулятивная почечная выживаемость составила 61%.

Заключение. Не амилоидные варианты МГРЗ – морфологически разнородная группа, составляющая небольшую долю в структуре общей ренальной патологии, но ассоциированная с неблагоприятным почечным прогнозом, что требует мультидисциплинарного подхода для своевременной диагностики и лечения таких пациентов.

Сравнительный анализ комплементарного статуса двух пациенток с различными вариантами С3-нефропатии

В.А. Юрова¹ (val84-05@mail.ru), Н.Л. Козловская², А.Г. Серова¹, Е.С. Столяревич³, В.А. Варшавский¹, Л.В. Козлов⁴, Л.А. Боброва¹

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² РУДН, Москва, Россия

³ ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52 ДЗМ", Москва, Россия

⁴ ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

Comparative analysis of the complement status in two patients with various types of C3-nephropathy

V.A. Yurova¹ (val84-05@mail.ru), N.L. Kozlovskaya², A.G. Serova¹, E.S. Stolyarevich³, V.A. Varshavsky¹, L.V. Kozlov⁴, L.A. Bobrova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² RUDN university, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

⁴ G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Актуальность. Современная классификация мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН) основана на данных иммунофлюоресцентного исследования (ИФИ). Наличие или отсутствие свечения иммуноглобулинов (ИГ) и С3 компонента комплемента свидетельствует о различных путях инициирования гломерулярного повреждения: иммунокомплексного и комплемент-опосредованного, связанного с дисрегуляцией альтернативного пути комплемента (АПК). Согласно этим данным была выделена особая группа МПГН, получившая название С3-нефропатии, включающая в себя болезнь плотных депозитов (БПД) и С3-гломерулонефрит (С3-ГН).

Цель. Сравнить комплементарный статус пациенток с разными вариантами С3-нефропатии.

Материалы и методы. В течение более 5 лет мы наблюдали 2-х пациенток с морфологически подтвержденным на светооптическом уровне МПГН. На основании ИФИ в обоих случаях диагностирована С3-нефропатия. По данным электронной микроскопии у первой пациентки выявлена БПД, у второй – С3-ГН. Возраст дебюта заболевания у первой пациентки составлял 5 лет, у второй – 19 лет. В момент явной активности заболевания (в 25 и 29 лет соответственно) пациенткам проведено исследование гемолитической активности комплемента (СН50), ключевых компонентов системы комплемента (С3,

C4, C5a, терминальный комплекс комплемента (ТКК) и регуляторных факторов (CFB и CFH) в крови иммуноферментным методом, а также исследован уровень C3 нефритического фактора (C3Nef) в сыворотке крови (по методике профессора, д.б.н. А.В. Козлова).

Результаты. Сравнительный анализ комплементарного статуса 2 пациенток с C3-нефропатией не выявил существенных различий (табл. 1). В обоих случаях имеет место выраженная активация АПК, приводящая к истощению C3 компонента комплемента при нормальном уровне C4, однако при БПД дефицит C3 более выражен и сопровождается нулевым уровнем CН50. Стоит также отметить выявленный у пациентки с БПД C3Nef. В обоих случаях наблюдаются высокие концентрации C5a и ТКК, а также регуляторных факторов CFB и CFH.

Заключение. При БПД и C3-ГН изменения комплементарного статуса были одинаковыми, однако выраженность изменений оказалась больше при БПД. Выявленный у пациентки с БПД C3Nef,

Таблица 1

Показатель	Комплементарный статус		
	БПД	C3-ГН	Норма
CН50, гем/ед	0	21	20-40
C3, мг/мл	0,24	0,44	0,5-1,8
C4, мг/мл	0,32	0,32	0,2-0,5
C5a, нг/мл	18,6	18,1	2,5-10
ТКК, ЕД/мл	>20000	>20000	<1000
CFB, мкг/мл	258	393	<200
CFH, мкг/мл	624	1185	140-260
C3Nef, %	151	93	80-120

возможно, объясняет причину более интенсивного потребления C3. В равной степени повышенные концентрации C5a и ТКК отражают выраженную активацию АПК. Повышенные концентрации регуляторных факторов CFB и CFH, предположительно, связаны с компенсаторной реакцией организма в ответ на сниженную функциональную активность этих факторов для обеспечения контроля АПК.

Заместительная почечная терапия Renal Replacement Therapy

Инфекционные осложнения и диализ

*Е.В. Григорьева (lek133@yandex.ru), Е.В. Волошинова, П.А. Горелов, И.Д. Максимова, Н.Д. Смирнова
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия*

Infectious complications and dialysis

*E.V. Grigoryeva, E.V. Voloshinova, P.A. Gorelov, I.D. Maksimova, N.D. Smirnova
Saratov V.I. Razumovsky State Medical University, Saratov, Russia*

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) – неотъемлемая часть лечения пациентов с пятой стадией хронической болезни почек (ХБП). Технические особенности процедур гемодиализа (ГД) и перитонеального диализа (ПД) (необходимость длительного стояния центральных венозных катетеров, перитонеальных катетеров, катетеризация артерио-венозной фистулы и др.) создают благоприятные условия для развития инфекционных осложнений (ИО). ИО занимают 2 место среди причин летальности у диализных больных.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и структуру ИО среди пациентов, получающих ЗПТ программным ГД и ПД.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 414 историй болезни диализных пациентов, находившихся на лечении в отделении нефрологии ГУЗ "Областная клиническая боль-

ница" (г. Саратов) в 2018-2019 гг. Мужчины – 229 (55,3%), женщины – 185 (44,7%). Средний возраст пациентов – 58,5 лет. Возрастные группы: 20-40 лет – 18,1%, 41-60 лет – 46,1% и старше 60 лет – 35,8%. Методы ЗПТ: 364 пациента (87,9%) – ГД, 41 пациент (9,9%) – исходно получали ПД с последующим переходом на ГД, 9 пациентов (2,2%) – ПД.

Результаты. Причины развития 5 стадии ХБП: хронический гломерулонефрит – 22,2%, сахарный диабет и артериальная гипертензия – 13,5%, гипертоническая нефропатия – 10,9%, диабетическая нефропатия – 7%, поликистоз почек – 8,2%, мочекаменная болезнь – 7%, хронический пиелонефрит – 6,8%, миеломная болезнь – 4,2%, хронический тубулоинтерстициальный нефрит – 4,1%, другие причины – 16,1%. ИО были выявлены у 55 (13,3%) пациентов. Значительно чаще ИО были отмечены при длительности ЗПТ менее 6 месяцев (54,5%).

Структура ИО: катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) – 33 (60%) пациента, сепсис – 9 (16,4%), диализный перитонит – 6 (10,9%), нозокоминимальная пневмония – 3 (5,5%), туннельная инфекция перитонеального катетера, пиелонефрит, инфекционный миокардит, инфекционный эндокардит – по 1 (1,8%) пациенту. ИО чаще встречались у больных старше 60 лет (49,1%).

У 51 (92,7%) пациента регистрировалась анемия с признаками железодефицита. У 10 (18,2%) пациентов был исследован уровень прокальцитонина крови, выявлено его повышение более 5 нг/мл.

Бактериологический анализ крови (БАК) выполнен только у 31 пациента (56,4%). В 23 (74,2%) случаях посева роста не дали. Выделенные возбудители: *St. Aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *Staph. Epidermidis*, *Gr + Sarcina*; *E. Faecalis*.

Всем пациентам проводилась антибактериальная терапия (АБ), в 66,4% назначалась комбинация 2-х препаратов. Наиболее часто использовались цефалоспорины 3 поколения – 49 (94,6%) пациентов, защищенные цефалоспорины – 12 (21,8%), фторхинолоны 2 поколения – 18 (32,7%), карбапенемы – 5 (14,6%), гликопептиды – 7 (12,7%), другие группы – 12 (21,9%). Всем пациентам проводилась смена АБ терапии с учетом чувствительности возбудителя. Средняя продолжительность АБ терапии составила 19 дней. В 7 (12,7%) случаях наступил летальный исход: сепсис – 4 пациента, КАИК – 2, диализный перитонит – 1.

Непосредственная причина смерти – острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких. Среди умерших пациентов у 4 (57,1%) длительность ЗПТ была менее 6 месяцев.

Выводы. ИО выявлены у 13,3% диализных пациентов. Наиболее часто встречались КАИК и сепсис, которые отражают гематогенный путь проникновения возбудителя. Сепсис с полиорганной недостаточностью – основная причина летального исхода.

БАК выполнялся у 56,4% процента пациентов, несмотря на наличие показаний, и только у 25,8% получены положительные результаты. БАК – обязательный метод диагностики у длительно лихорадящих диализных больных с целью установления возбудителя и выбора рациональной антибактериальной терапии. Также следует подчеркнуть важность соблюдения техники забора материала для выделения возбудителя, наличия в стационаре сред к доминирующим возбудителям КАИК.

Обращает внимание более высокий процент ИО у пациентов с длительностью ЗПТ менее 6 месяцев, что, по всей вероятности, связано с проведением ЗПТ через временный сосудистый доступ. Следует помнить о важности профилактики развития ИО у диализных больных, для этого необходимо проводить динамическое наблюдение пациентов, начиная с 3-й стадии ХБП, с целью своевременного формирования постоянного сосудистого доступа.

Показатели системного воспаления у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), получающих различные виды заместительной почечной терапии

Л.В. Соломатина^{1,2} (slv10@list.ru), Е.В. Грозных³, Е.Ю. Гусев^{1,2}, Ю.А. Журавлева², О.В. Бердюгина^{1,4}

¹ ФГБУН "ИИФ УрО РАН" Минобрнауки России, Екатеринбург, Россия

² ФГАОУ ВО "УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина" Минобрнауки России, Екатеринбург, Россия

³ ГБУЗ СО "СОКБ №1" Минздрава России, Екатеринбург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО "УГМУ" Минздрава России, Екатеринбург, Россия

The indicators of systemic inflammation in patients with end-stage renal disease (ESRD), receiving different types of renal replacement therapy

L.V. Solomatina^{1,2}, E.V. Groznykh³, E.Y. Gusev^{1,2}, I.A. Zhuravleva², O.V. Berdyugina^{1,4}

¹ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, Ekaterinburg, Russia

² Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

³ Sverdlovsk Regional Hospital №1, Ekaterinburg, Russia

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Актуальность. Среди факторов риска, ведущих к развитию осложнений и высокой смертности у пациентов с терминальной стадией хронической

почечной недостаточности (ТПН), получающих различные виды заместительной почечной терапии, основными являются сердечно-сосудистые

заболевания, инфекции, тромбогеморрагические осложнения, гемодинамические и метаболические нарушения. Кроме того, у пациентов после аллотрансплантации почки основной причиной прогрессирования хронической дисфункции почечного трансплантата (ХДТ) является нефросклероз. Во многих исследованиях наряду с изученными факторами риска развития осложнений, снижения функции трансплантата, определенная роль отводится системному воспалению (СВ).

Цель работы. Оценить степень хронического системного воспаления (ХСВ) у пациентов с ТПН, получающих различные виды заместительной почечной терапии.

В исследование были включены следующие группы: пациенты с ТПН, получающие заместительную терапию программным гемодиализом (12 часов в неделю, образцы крови, взяты до сеанса диализа (n=42), пациенты после трансплантации почки с нормальной функцией аллотрансплантата (n=24), пациенты с хронической дисфункцией аллотрансплантата (ХДТ, n=23). Хронический гломеруло-нефрит явился исходным заболеванием, приведшим к развитию ТПН у всех пациентов.

Плазму крови тестировали на следующие показатели системного воспаления: С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , D-димеры, кортизол, миоглобин, тропонин I.

На основе этих маркеров с использованием оригинального метода мы рассчитали интегральный

показатель интенсивности хронического системного воспаления (от 0 до 8 баллов) – балл по шкале ХСВ. Уровни показателей СВ определяли иммунохемилюминесцентным методом (автоматический анализатор "Immolute", SIEMENS, Erlangen, Germany). Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 23 (An IBM Company).

Результаты. Хроническое системное воспаление было диагностировано только у пациентов, находящихся на программном гемодиализе (90,9%) и в группе ХДТ (43,5%). Повышение уровня СРБ было обнаружено у 27,3% (группа гемодиализа), 17,4% (группа ХДТ) и 16,7% (группа с нормальной функцией аллотрансплантата). Смертность/потеря почечного трансплантата были зарегистрированы у 26,1% пациентов (группа ХДТ), из которых ХСВ было обнаружено у 4 пациентов (66,7%), а повышенный уровень СРБ – только у 2 пациентов (33,3%). Смертность/потеря почечного трансплантата составила 16,7% в группе с нормально функционирующим трансплантатом, и только у одного пациента был выявлен повышенный уровень СРБ.

Заключение. ХСВ является тяжелым осложнением ТПН у пациентов, получающих заместительную терапию программным гемодиализом. После трансплантации почки ХСВ обнаруживается только у пациентов с ХДТ. Шкалу ХСВ можно использовать в качестве предиктора смертности/потери аллотрансплантата у пациентов с ХДТ.

Гемодиализ Hemodialysis

Плевральный выпот и ассоциированный с ним риск госпитализаций у пациентов на гемодиализе

Асанбек к. А.¹ (iperyipery@gmail.com), Р.Ш. Салиева^{1,2}

¹ Ошский государственный университет, Международный медицинский факультет, г. Ош, Кыргызская Республика

² Ошская межобластная клиническая больница, г. Ош, Кыргызская Республика

Association between pleural effusion and risk of hospitalizations among hemodialysis patients

Asanbek k. A.¹ (iperyipery@gmail.com), R.Sh. Salieva^{1,2}

¹ Osh State University, International Medical Faculty, Osh, Kyrgyz Republic

² Osh District Clinical Hospital, Osh, Kyrgyz Republic

Цель. Подтвердить связь плеврального выпота с повышенным риском госпитализации среди пациентов, находящихся на гемодиализе.

Актуальность проблемы. Плевральный выпот является частым осложнением у пациентов на гемодиализе. Он может манифестировать с субъектив-

ными симптомами или без них. В ряде исследований была обнаружена связь между высокой смертностью и двусторонним или односторонним плевральным выпотом у пациентов с ХБП. Мы предположили, что плевральный выпот у пациентов, находящихся на гемодиализе, также может быть связан с повышенным риском госпитализаций.

Материалы и методы. В этом ретроспективном исследовании мы проанализировали медицинские истории 76 пациентов (средний возраст 52,96 ($\pm 15,43$), медиана 56, максимум 82 и минимум 20), которые получили гемодиализ в одном центре с января 2018 года по январь 2019 года. Средняя продолжительность гемодиализа в месяцах составила 23,38 ($\pm 15,12$), медиана – 20, максимум – 70 и минимум – 3. Диагноз плеврального выпота в каждом случае был установлен по результатам рентгена грудной клетки и ультразвукового исследования плевральных полостей. Была проанализирована связь между плевральным выпотом и риском госпитализаций в течение одного года.

Результаты. Частота встречаемости плеврального выпота составила 22,36% ($n=17$); он был двусторонним у 7,9% ($n=6$), односторонним у 14,5% ($n=11$) и сопровождался перикардитом у 7,9% ($n=6$) пациентов. Пациенты, госпитализированные в течение периода исследования, были более старшего возраста ($p<0,009$) и имели более низкий ИМТ ($p<0,05$), чем те, кто не был госпитализирован. Плевральный выпот, независимо от его локализации, также был в значительной степени связан с повышенным риском госпитализаций ($p<0,01$).

Заключение. Мы выявили, что плевральный выпот был частым осложнением у пациентов на гемодиализе и был связан с повышенным риском госпитализаций. Тем не менее, необходимы исследования, с большим количеством пациентов и использованием методов компьютерной томографии грудной клетки и торакоцентеза для того, чтобы выяснить, можно ли рассматривать наличие плеврального выпота как предиктора повышенного риска госпитализаций.

Хроническая сердечная недостаточность и параметры артериального давления у больных на гемодиализе

Е.О. Бородулина¹ (ekaterina.borodulina888@mail.ru), А.М. Шутов²

¹ Кировский филиал Медицинского частного учреждения дополнительного профессионального образования "Нефросовет", Киров, Россия

² Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

Chronic heart failure and parameters of blood pressure in hemodialysis patients

Е.О. Borodulina¹ (ekaterina.borodulina888@mail.ru), A.M. Shutov²

¹ Kirov Branch of Medical Private Institution of additional professional education "Nefrosovnet", Kirov, Russia

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Актуальность проблемы. Ремоделирование сердца и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развиваются у многих больных до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). При этой ХСН рассматривается в рамках кардиоренального и ренокардиального синдромов. В CRIC Study показана связь пульсового артериального давления (ПАД) и ХСН у больных с хронической болезнью почек (ХБП) 4-5 стадии, не получающих ЗПТ. У больных на гемодиализе (ГД) важнейшее значение в коррекции артериальной гипертензии (АГ) отводится адекватному гемодиализу, который также влияет на клинические проявления ХСН.

Цель работы. Целью исследования явилось изучение связи между хронической сердечной недостаточностью и параметрами артериального давления у больных на гемодиализе.

Материалы и методы. Обследовано 88 больных (женщин – 46, мужчин – 42, средний возраст –

51,7 $\pm$ 13,0 лет), находящихся на лечении ГД. На протяжении месяца проводили офисное измерение артериального давления (АД) до и после ГД, оценивали систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), ПАД. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли на протяжении 24 часов в течение следующего за гемодиализом дня. С этого же дня больные самостоятельно измеряли АД утром и вечером в домашних условиях в течение 30 суток. Оценивали вариабельность параметров АД, полученных при измерении АД до и после гемодиализа, при домашнем самостоятельном измерении АД и при СМАД. Больным проведена эхокардиография согласно Рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), определяли фракцию выброса (ФВ) левого желудочка по методу Simpson, параметры диастолической функции оце-

нивали с помощью тканевого доплера. Сердечную недостаточность диагностировали и квалифицировали согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов.

Результаты. АГ по данным преддиализного офисного измерения АД наблюдалась у 39 (44,3%) больных, по результатам СМАД – у 48 (54,5%), при самостоятельном измерении АД дома – у 61 (69,3%) больного. Гипертрофия левого желудочка диагностирована у 71 (80,7%) пациента, ИММЛЖ составил $140,49 \pm 42,95$ г/м². Большинство больных – 49 (55,7%), имели концентрический тип гипертрофии миокарда левого желудочка. У 36 (40,9%) пациентов была ХСН I-ПБ стадии, I-IV функционального класса, при этом только у 2 (2,3%) больных ФВ левого желудочка была меньше 50%. У больных с ХСН было ниже среднесуточное ДАД ($p < 0,001$), выше ПАД ($p = 0,005$), но пациенты с ХСН и без ХСН не отличались по уровню САД ($p = 0,6$). Среднее ДАД по результатам самостоятельного измерения АД было значительно ниже у пациентов с ХСН (утреннее ДАД $74,62 \pm 11,51$ против $86,08 \pm 8,87$ мм рт.ст. соответственно, $p < 0,001$; вечернее ДАД $73,56 \pm 11,21$ против $84,77 \pm 8,86$ мм рт.ст. соответственно, $p < 0,001$). Многофакторный регрессионный анализ показал,

что среднее утреннее и вечернее ДАД были отрицательно независимо ассоциированы с ХСН (Beta = -0,54; $p = 0,001$ и Beta = -0,48; $p = 0,002$ соответственно). Относительный риск ХСН при ДАД менее 80 мм рт.ст. составил 1,15 (95%ДИ 1,05-1,26) для среднего утреннего ДАД, и 1,17 (95%ДИ 1,06-1,29) для среднего вечернего ДАД, рассчитанных по результатам самостоятельного измерения АД. Статистически достоверной связи между офисным ДАД и ХСН не наблюдалось. Индекс времени гипотонии и индекс площади гипотонии под кривой САД, ДАД, степень ночного снижения САД и ДАД в гемодиализный день были связаны с ХСН только при простом (однофакторном) анализе.

Заключение. ХСН наблюдается у 40,9% больных, получающих лечение гемодиализом, и характеризуется в большинстве случаев сохранной фракцией выброса. Среднее утреннее и вечернее ДАД, рассчитанные по результатам самостоятельного измерения АД в домашних условиях в течение 30 суток, имеют более сильную независимую обратную связь с ХСН, чем параметры СМАД, проведенного на следующий день после гемодиализа. Низкое ДАД (менее 80 мм рт.ст.) у больных на гемодиализе ассоциировано с наличием ХСН.

Изучение факторов, влияющих на приверженность к терапии у гериатрических пациентов на гемодиализе

Э.Г. Борханова¹ (eborkhanova@mail.ru), Е.Н. Ахундова², Е.А. Конюхов², А.Н. Максудова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² УК "Клиники Диализа", Казань, Россия

The factors influencing the adherence to therapy in geriatric hemodialysis patients

E.G. Borkhanova¹, E.N. Akhundova², E.A. Koniukhov², A.N. Maksudova¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² UK "Clinici Dialysis", Kazan, Russia

Введение и актуальность. Низкая приверженность к терапии является одной из причин увеличения частоты госпитализаций и уменьшения выживаемости пациентов на гемодиализе. Данные последних исследований о комплаэнсе при различных хронических заболеваниях противоречивы: исследователи выделяют такие факторы риска, как низкий социальный статус, тревога, депрессия, когнитивная дисфункция, при этом молодой возраст, по данным некоторых исследований, также является фактором риска низкой приверженности к лечению, как и высокие показатели физического здоровья и хорошее самочувствие пациентов. Исследование привержен-

ности к терапии у гериатрических пациентов на гемодиализе не проводилось.

Цель исследования. Изучить факторы, влияющие на приверженность к терапии у гериатрических пациентов на гемодиализе.

Материалы и методы. Проведено исследование 83 гериатрических пациентов (возраст 60-90 лет), получавших амбулаторный гемодиализ в УК "Клиники Диализа", средний возраст $67,7 \pm 5,9$. Контрольная группа – 98 пациентов молодого и зрелого возраста (18-59 лет, средний возраст $44,9 \pm 10,4$). Проводилось определение приверженности к лечению с помощью опросника Мориски-Грина, оценивалась привержен-

Таблица 1

Показатели качества жизни и нейро-психического статуса у гериатрических пациентов на гемодиализе и контрольной группы
(НД – нет достоверных различий между группами)

	Молодой и зрелый возраст (18-59 лет), n=98	Пожилой и старческий возраст (60-90 лет), n=83	Показатель p
Суммарный показатель физического здоровья	38,8±10,2	34±8,4	0,003
Суммарный показатель психического здоровья	44,3±11,05	42±8,9	НД
Суммарный показатель качества жизни	81,44±20,8	76±15,8	0,0018
Когнитивная функция по шкале МОСА	21,7±4,5	19±4,7	0,002
Показатели тревожности по шкале HADS, баллы	5,6±3,7	6,5±3,7	0,02
Показатели депрессии по шкале HADS, баллы	5,8±3,8	7,2±4	НД

ность к терапии отдельными группами препаратов по отечественному опроснику. Также проводилось социо-демографическое анкетирование пациентов, оценка тревоги и депрессии по шкале HADS, оценка когнитивной дисфункции по шкале МОСА, оценка качества жизни по опроснику SF-36.

Результаты. В группе пациентов пожилого и старческого возраста, получающих амбулаторный гемодиализ, низкую комплаентность имели 30% пациентов, 43,4% были недостаточно привержены, у 26,6% приверженность к лечению была высокой. В контрольной группе гемодиализных пациентов молодого и зрелого возраста 28,6% пациентов имели низкую приверженность к лечению по опроснику Мориски-Грина, 44,9% находились в риске развития неприверженности к лечению, 26,5% – имели высокий комплаенс. Достоверных различий между возрастными группами по показателям приверженности к лечению по шкале Мориски-Грина не выявлено.

При оценке приверженности к лечению отдельными группами препаратов приверженность к лечению гипогликемическими препаратами снижалась с возрастом ($r=-0,3$), гериатрические пациенты на гемодиализе имели достоверно более низкую приверженность к терапии сахароснижающими препаратами по сравнению с контрольной группой. При этом у пациентов, получающих гипогликемические препараты бесплатно, возрастали показатели суммарного показателя физического здоровья ($r=0,52$).

При оценке приверженности к терапии гипотензивными препаратами и диуретиками достоверных различий между группами не было обнаружено. Также не было обнаружено влияния социального

статуса, места проживания, когнитивных функций на приверженность к терапии.

Суммарные показатели физического здоровья, суммарного показателя качества жизни достоверно были ниже у возрастной группы >60 лет. Также у возрастной группы пожилого и старческого возраста, получающих амбулаторный гемодиализ, наблюдалось снижение когнитивных функций и нарастание симптомов тревоги по шкале HADS по сравнению с группой пациентов на гемодиализе <60 лет (см. табл. 1).

Суммарные показатели физического здоровья снижались с возрастанием симптомов депрессии ($r=0,49$). Суммарный показатель качества жизни у гемодиализных пациентов снижался с возрастанием симптомов депрессии по шкале HADS ($r=0,6$) и тревоги ($r=0,37$). Когнитивные нарушения также возрастали с усилением выраженности симптомов депрессии по шкале HADS ($r=0,34$).

Приверженность к терапии гипогликемическими препаратами снижалась при наличии симптомов тревоги и депрессии по шкале HADS ($r=0,32$; $r=0,25$).

Выводы. У гериатрических пациентов на гемодиализе наблюдается низкая приверженность к лечению по результатам опросника Мориски-Грина, при этом с возрастом снижалась приверженность к терапии только гипогликемическими препаратами. При оценке приверженности к терапии антигипертензивными препаратами и диуретиками достоверных различий между основной группой гериатрических пациентов на диализе и контрольной группой пациентов молодого и зрелого возраста обнаружено не было. Также не было обнаружено влияния социального статуса, места проживания, когнитивных функций на приверженность к терапии.

Фибрилляция предсердий и гиперпаратиреоз у диализных больных: есть ли связь?

Н.Р. Викулова¹, А.В. Чернов¹, Ю.В. Кошкина¹, Т.А. Лаврешина¹, А.Н. Васильева¹,
Г.М. Орлова² (vicgal@yandex.ru)

¹ Иркутский НИИ клинической медицины, Иркутск, Россия

² Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Atrial fibrillation and hyperparathyroidism in dialysis patients: is there a link?

N.R. Vikulova¹, A.V. Chernov¹, U.V. Koshkina¹, T.A. Lavreshina¹, A.N. Vasiljeva¹, G.M. Orlova² (vicgal@yandex.ru)

¹ Irkutsk Research Institute of Clinical Medicine, Irkutsk, Russia

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Актуальность. Проблема возникновения фибрилляции предсердий у больных с хроническими болезнями почек весьма актуальна. Свойственные почечной недостаточности ремоделирование миокарда, эндотелиальная дисфункция, электролитные нарушения, уремия создают предпосылки для возникновения фибрилляции предсердий. Гиперпаратиреоз – нередкое проявление уремии – способствует развитию костных нарушений, а также кальцификации сосудов и мягких тканей, электролитным сдвигам, что может быть отнесено к аритмогенным факторам.

Цель исследования. Установить взаимосвязь между вторичным гиперпаратиреозом и фибрилляцией предсердий у диализных пациентов.

Материалы и методы. Исследование проведено в диализных отделениях Иркутского НИИ клинической медицины (генеральный директор В.В. Богдасарьян).

В основную группу включены 17 пациентов с фибрилляцией предсердий, возникшей на регулярном гемодиализе. Для формирования группы сравнения был применен метод парно-сопряженного отбора. Каждой единице наблюдения в основной группе (диализный пациент с ФП) подбиралась копия (диализный пациент без ФП). Таким образом, сформированы группы (основная и группа сравнения), равные по численности (по 17 пациентов) и однородные по полу, возрасту, почечному заболеванию.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, $60,3 \pm 11,4$ л. Мужчин 22 (64,7%), возраст мужчин и женщин существенно не различается. Медиана длительности диализотерапии Me [Q25; Q75] составила 40 [13,5; 67,5] мес, от 5 до 223 мес. По почечной патологии, приведшей к терминальной почечной недостаточности, пациенты распределились следующим образом: гломерулонефриты – 10 (29,4%), гипертонический нефроангиосклероз – 8 (23,6%), тубулоинтерстициальный нефрит – 6 (17,6%), диабетическая нефропатия – 6 (17,6%), аутосомно-доминантный поликистоз почек – 4 (11,8%). Пациенты, включенные в исследование, не подвергались каким-либо специальным

методам исследования, проведен анализ текущей клинической практики.

Статистическая обработка результатов осуществлена с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты. У большинства пациентов основной группы (70,6%) зарегистрирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий возникла в среднем через 30,5 [14,25; 52,0] месяцев от начала регулярного гемодиализа.

Гиперпаратиреоз обнаружен у 24 пациентов: у 16 пациентов основной группы (94,1%) и у 8 пациентов группы сравнения (47,05%), $p=0,02$. У 6 пациентов основной группы, несмотря на лечение, сохраняются показатели паратиреоидного гормона в крови выше 1000 пг/мл.

Гиперфосфатемия (выше 1,45 ммоль/л) обнаружена у 19 пациентов: у 13 пациентов основной группы (76,5%) и у 6 пациентов группы сравнения (35,3%), $p=0,038$. Уровень кальция крови у 28 пациентов обеих групп регистрируется в нормальном диапазоне (2,1-2,6 ммоль/л), у 4 обнаружена гиперкальциемия, у 2 – гипокальциемия.

Корреляционный анализ не обнаружил связи между уровнем паратиреоидного гормона крови и основных показателей эхокардиографического исследования (размеры предсердий и желудочков, фракция выброса, ВУЛА, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка и т.п.). Установлена слабая обратная связь уровня паратиреоидного гормона крови и гемоглобина крови ($r=-0,3$, $p=0,042$), а также прямая связь с показателем С-реактивного белка крови ($r=0,32$, $p=0,038$).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что гиперпаратиреоз можно считать одним из факторов, способствующих развитию фибрилляций предсердий у больных на регулярном гемодиализе. Кроме воздействия гиперпаратиреоза на сосудистую стенку и миокард с развитием кардиального фиброза и последующей кардиальной дисфункцией, возможно участие гиперпаратиреоза в аритмогенном эффекте через поддержание анемии и активацию воспаления.

Витамин Д и полиморфизм костно-минеральных нарушений у пациентов с ХБП

Л.Ф. Еремеева (Lubov.Eremeeva@fmc-ag.com), А.В. Беркун, М.В. Филипчук, Л.Н. Гамова
ООО "Фрезениус Медикал Кеа Кубань", Краснодар, Россия

Vitamin D and bone mineral polymorphism in patients with CKD

L.F. Eremeeva (Lubov.Eremeeva@fmc-ag.com), A.V. Berkun, M.V. Filipchuk, L.N. Gamova
ООО "Fresenius Medical Care Kuban", Krasnodar, Russia

Распространенность дефицита витамина Д у пациентов с тХБП по данным литературы варьирует от 85,7 до 91,3%. При ХБП ведущую роль в его развитии играют нарушение синтеза и метаболизма, что в свою очередь запускает каскад реакций, приводящих к вторичному гиперпаратиреозу (ВГПТ), а плейотропные эффекты обуславливают развитие широкого круга заболеваний: атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, гипертрофия левого желудочка. Таким образом, изучение роли 25(ОН)D в развитии минерально-костных нарушений (МКН) и коррекция его дефицита представляются перспективной с точки зрения улучшения качества жизни и снижения летальности пациентов с тХБП.

Цель. Изучить полиморфизм проявлений костно-минеральных нарушений у пациентов с ХБП для оптимизации тактики лечения.

Задачи. Изучить виды и частоту встречаемости, взаимосвязь и корреляцию параметров МКН и уровня 25(ОН)D у пациентов с ХБП; оценить динамику соотношения терапевтической и хирургической тактики лечения МКН и риски возможных неблагоприятных клинических исходов у пациентов с дефицитом 25(ОН)D.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 570 пациентов, в возрасте от 22 до 83 лет, стаж ЗПТ от 3 мес до 17 лет. У всех пациентов исследовали уровень сывороточного кальция, фосфора, и ПТГ, с декабря 2018 г. в рутинную практику введено определение уровня 25(ОН)D. Общий кальций определяли по реакции с ортокрезолфта-

леином, неорганический фосфор – с молибдатом аммония, ПТГ и 25(ОН)D – иммунохемилюминесцентным методом; скорректированный кальций рассчитывали математически. Все лабораторные исследования проводились на базе лаборатории "Инвитро".

Статистический анализ данных проведен согласно общепринятым непараметрическим методам. Приведены данные по медиане, 25 и 75 персентилям. Данные брались из общей базы пациентов Euclid, в том числе расчетный параметр – риск летального исхода

Пациенты получали ПГД высокопоточными методами терапии в 2018/2019 гг: ГДФ – 77,7/87,5%, ГД – 22,3/12,5% соответственно. На ПГД применялся диализат с уровнем кальция 1,25 и 1,5 ммоль/л, что варьировало в зависимости от клинической картины МКН.

По уровню сывороточного 25(ОН)D пациенты разделены на три группы, в том числе и по годам – 2018/2019 гг.: 1 группа – ниже 20 нг/мл – 294/127 пациентов (51,5/23,5%), 2 группа – 20-29 нг/мл 156/125 (27,3/22,7%) – и 3 группа – равно и более 30 нг/мл – 120/296 (21,2/53,8%), соответственно. Данные представлены в таблице (медиана, 25 и 75 персентиля).

Средняя продолжительность ЗПТ достоверных различий не имела как внутри групп, так и в сравнении 2018/2019 гг. Все три группы за весь период наблюдения достоверно отличались по возрасту, с превалированием пациентов старшего возраста

Таблица

Кол-во больных 2018/2019	25(ОН)D < 20		25(ОН)D 20-29		25(ОН)D ≥ 30	
Возраст (м)	60,91 60,73	49,0-67,0 53,0-70,0	54,33 55,61	46,75-63,25 47,5-66	51,12 53,12	32,0-42,0 42,0-63,0
Продолжительность ЗПТ (мес), м	82,71 77,10	27,75-108,0 32,25-99,75	74,82 81,57	25,0-94,75 27,0-107,25	76,73 82,88	43,0-108,0 35,5-114,0
25(ОН)D, нг/мл	12,09 13,69	10,0-16,0 11,0-17,0	24,21 24,66	22,0-27,0 23,0-27,0	38,39 41,25	32,0-42,0 34,0-46,0
Корректированный кальций, ммоль/л	2,26 2,13	2,02-2,26 2,01-2,26	2,18 2,16	2,02-2,24 2,02-2,27	2,16 2,13	2,0-2,22 2,02-2,26
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,53 1,48	1,23-1,63 1,22-1,72	1,50 1,54	1,23-1,76 1,27-1,78	1,41 1,51	1,18-1,6 1,24-1,76
Риск летального исхода (%)	19,47 20,61	11,0-25,0 16,0-25,0	15,17 17,40	11,0-16,0 11,0-25,0	14,41 14,92	11,0-16,0 11,0-16,0

в 1 группе. В 2018 г. отмечена достоверность различий по уровню скорректированного кальция между пациентами 1 и 2 групп, а в 2019 достоверные изменения выявлены для общего кальция между пациентами 1 и 2, 1 и 3 групп. У большинства пациентов 2018/2019 гг. уровень фосфора находился в пределах 0,7-1,77 ммоль/л (79,8-82,6%), однако достоверность изменений отмечена только в 2018 г. между 2 и 3 группами. Внутри каждой из групп распределение по уровню ПТГ (менее 130, 130-599 и более 600 пг/мл) не имело достоверных различий и колебалось в пределах 2018/2019 гг.: 11-13%, 60-64% и 20-27,9% соответственно.

Количество пациентов с паратиреоидэктомией (ПТЭ) составило в 2018/2019 гг. – 83/81 пациентов (14,5/14,7%), в 1 группе – 37/11 (12,5/8,7%), во 2 – 24/17 (15,4/13,6%), в 3 – 22/53 (18,3/26,5%), со-

ответственно. Консервативную терапию МКН в 2018/2019 гг. получали 252/388 больных (44,2/70,5%), в том числе альфакальцитол 96/182 (16,8/33,1%), холекальциферол 63/82 (11/14,9%), парикальцитол 11/24 (1,9/4,36%), кальцимитетикс – 82/100 (14,4/18,2%) пациентов.

Достоверной оказалась связь между дефицитом 25(ОН)D и риском летальности в 2018 г. между пациентами 1 и 2, 1 и 3 групп, в 2019 г. между всеми тремя группами.

Таким образом, обобщая все сказанное, можно сделать вывод, что дефициту 25(ОН)D чаще выявляется у пациенты старшего возраста; во всех группах отмечается связь между дефицитом 25(ОН)D и риском летальности, связь между дефицитом 25(ОН)D и длительностью ПГД не выявлена, а тактика коррекции требует дальнейшего изучения.

Случай подострого инфекционного эндокардита кальцинированного аортального клапана, осложненного острой левожелудочковой недостаточностью, у пациента с терминальной стадией хронической болезнью почек, получающего программный гемодиализ

М.В. Зайвая¹, В.А. Лазарев^{1,2}, В.Ю. Шило³, Е.В. Резник^{1,2}, И.Г. Никитин¹

¹ Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

² Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ, Москва, Россия

³ Диализные клиники "Б. Браун Авитум Русланд", Москва, Россия

Case of subacute septic endocarditis of calcified aortic valve complicated by acute left ventricular failure, in a patient with end-stage chronic kidney disease receiving long term hemodialysis

M.V. Zayvaya¹, V.A. Lazarev^{1,2}, V.Y. Shilo³, E.V. Reznik^{1,2}, I.G. Nikitin¹

¹ Department of hospital therapy №2 of the medical faculty of the Russian national research N.I. Pirogov medical University, Moscow, Russia

² City clinical Hospital V.M. Buyanov, DZM, Moscow, Russia

³ B. Braun Avitum Russland Clinics, Moscow, Russia

Пациент А. 57 лет госпитализирован с жалобами на одышку при физической нагрузке, учащенное сердцебиение, жжение в грудной клетке с положительным эффектом от нитроглицерина. В течение 15 лет получает программный гемодиализ в связи с терминальной стадией хронической болезни почек на фоне хронического интерстициального нефрита неуточненного генеза. 8 лет назад диагностирован кальциноз аортального клапана и в дальнейшем – формирование умеренного аортального стеноза. Сопутствующие заболевания: вторичный гиперпаратиреоз, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, ХОБЛ (длительный анамнез

курения), ИМТ – 30 кг/м², хронический геморрой, рецидивирующие геморроидальные кровотечения, железодефицитная анемия. Пациенту проводится коррекция нарушений фосфор-кальциевого обмена: цинакальцет 30 мг, парикальцитол 1 мкг в сутки; коррекция анемии – препараты железа, эритропоэтин. За 10 месяцев до данной госпитализации отметил ухудшение самочувствия в виде участвовавших эпизодов одышки. В связи с тяжелым удушьем трижды вызовы бригады скорой медицинской помощи, госпитализация не предлагалась, ухудшение состояния трактовалось как прогрессирование ХОБЛ. При эхокардиографии было выявлено формирование аор-

тального стеноза – площадь аортального клапана 0,7 см², скорость кровотока через аортальный клапан 3,86 м/с, пиковый градиент давления 59,6 мм рт.ст. Направлен на консультацию кардиохирурга для решения вопроса о хирургическом лечении. При подготовке к плановому протезированию аортального клапана при коронароангиографии значимых стенозов коронарных артерий не выявлено. Больному было рекомендовано отказаться от курения минимум за два месяца до плановой операции. В рекомендованные сроки, данная рекомендация выполнена не была, в связи с чем операция была отложена. В эти же сроки – частые пароксизмы фибрилляции предсердий, которые купируются приёмом амиодорона. Далее оперативное лечение откладывалось в связи обострением ХОБЛ – корректировалась ингаляционная терапия, назначена оксигенотерапия через концентратор кислорода, получил 3 курса антибиотикотерапии. Операция отложена еще на 2 месяца в связи участившимися геморроидальными кровотечениями, углублением степени тяжести анемии (Hb 83 г/л). С того же времени беспокоит учащённое сердцебиение, чувство жжения в груди, усиление одышки. Эпизодов лихорадки или субфебрилитета не наблюдалось. В связи с выраженным ухудшением состояния, проявляющегося тахикардией и выраженной одышкой, вызвал СМП – на ЭКГ зафиксирована фибрилляция предсердий, которая была купирована внутривенным введением 300 мг кордарона. Госпитализация не предлагалась. В связи с сохраняющейся одышкой, переходящей в удушье, вечером того же дня, самостоятельно обратился в стационар. В приемном покое у больного выявлены клинические и рентгенологические признаки интерстициального отека легких. При Эхо-КГ выявлены кальцинаты на створках аортального клапана, на некоронарной створке визуализируются дополнительное подвижное эхогенное образование, флотирующее в выносящий тракт левого желудочка, с развитием массивной аортальной регургитации; пиковый градиент на аортальном клапане – 70 мм рт.ст., средний градиент – 34 мм рт.ст.; толщина межжелудочковой перегородки 14 мм, задней стенки левого желудочка – 15 мм; локальная сократимость не нарушена; конечно-диастолический объём левого желудочка 188 мл, конечно-систолический объём левого желудочка 71 мл; фракция выброса левого желудочка по Симпсону – 62%; объём левого предсердия – 127 мл; доплер-Эхо-КГ: аор-

тальная регургитация III степени, трикуспидальная регургитация II-III степени, митральная регургитация II-III степени, умеренная лёгочная гипертензия – СДЛА 45 мм рт.ст. Установлен диагноз "подострый эндокардит аортального клапана на фоне кальциноза". При посеве крови роста микрофлоры не выявлено. Рекомендовано оперативное лечение в экстренном порядке. Через 14 дней антибактериальной терапии и подготовки к оперативному лечению, в рамках которой выполнена КАГ (стеноз правой коронарной артерии до 75%), Эхо-КГ (деструкция створок аортального клапана с отрывом некоронарной створки) проведено протезирование аортального клапана механическим протезом Medtronic 21, пластика митрального клапана на полоске из PTFE.

При Эхо-КГ-контроле через 3 месяца после операции от визуализируется протез аортального клапана, функционирующий удовлетворительно. Пиковый градиент на протезе 36 мм рт.ст. Митральная регургитация I степени, трикуспидальная регургитация II степени. Фракция выброса левого желудочка по Симпсону – 61%.

Уровень креатинина в междиализный период – до 864 мкмоль/л; после проведения диализа – 222 мкмоль/л.

Проводимая терапия: Варфарин 5 мг в междиализный день – 2,5 мг в день диализа (МНО 2,1-2,6), Кораксан 10 мг в сутки, Кордарон 200 мг в сутки, Мимпара 90 мг, Земплар 5 мл 1 раз в неделю, Нольпаза 40 мг в сутки, Зокор 20 мг в сутки, Венофер 100 мг 2 раза в неделю.

При контрольном осмотре: состояние удовлетворительное. Толерантность к физической нагрузке возросла, t тела в норме. Кожные покровы нормальной окраски, периферических отёков нет. В лёгких дыхание жёсткое, хрипы не выслушиваются. ЧД 19-20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 75 в минуту. АД 95/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Пациент готовится к оперативному лечению облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей.

Заключение. У больных с терминальной стадией ХБП, получающих программный гемодиализ, высока вероятность развития порока сердца на фоне кальциноза структур сердца и инфекционного поражения клапанов сердца, что может проявляться рецидивирующей острой левожелудочковой сердечной недостаточностью.

Факторы риска неблагоприятного исхода у больных с ХБП 5Д, получающих гемодиализацию on-line. Когортное исследование

Я.В. Заря¹ (Yana.Zarya@fmc-ag.com), К.Я. Гуревич², С.Л. Плавинский³

¹ ООО "Центр Диализа Санкт-Петербург", Санкт-Петербург, Россия

² "FRESENIUS MEDICAL CARE, Россия", Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Risk factors of adverse outcome in patients with CKD 5D, on hemodiafiltration on-line. Cohort study

Y.V. Zarya¹ (Yana.Zarya@fmc-ag.com), K.Y. Gurevich², S.L. Plavinskii³

¹ "CENTER OF DIALYSIS St. PETERSBURG", Saint-Petersburg, Russia

² "FRESENIUS MEDICAL CARE Russia", Saint-Petersburg, Russia

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Гемодиализация on-line (ГДФ-ol), эффективный метод заместительной терапии при хронической болезни почек 5Д стадии (ХБП 5Д), не может считаться достаточно изученным с точки зрения влияния на исход.

Цель. Целью исследования явилось выявление возможной связи индивидуальных антропометрических, лабораторных данных и параметров назначенного режима лечения с риском смерти при использовании метода ГДФ-ol.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный срезовой анализ базы данных EuCliD пациентов, получавших лечение методом ГДФ-ol в 27 центрах Fresenius Medical Care в РФ в течение 2014 г. Все пациенты получали процедуры ГДФ-ol в режиме постдилюции не менее 3 раз в неделю, продолжительностью не менее 12 часов в неделю, с адекватностью процедур Kt/V не менее 1,4. Сравнивались данные выживших (9616) и умерших (370) больных. Анализируемые показатели составили: пол, возраст, стаж лечения, масса тела, индекс массы тела (BMI), площадь поверхности тела (BSA), объем общей воды организма (TBW), объем распределения мочевины (V Urea BCM), наличие ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), сахарного диабета (СД), а также параметры процедуры: эффективное недельное время диализа, Kt/V, эффективный инфузионный объем (EIV), эффективный конвекционный объем (ECV), кальций, фосфор, альбумин, гемоглобин (Hb), b2-микроглобулин, С-реактивный белок (СРБ), скорректированный паратиреоидный гормон (ПТГ).

Различие в группах выживших и умерших больных установлено только для части параметров (табл. 1)

Выводы. К факторам риска смерти у больных с ХБП 5Д, получающих лечение методом ГДФ-ol, можно отнести мужской пол, старший возраст, сопутствующие заболевания (ИБС, СН, СД), более низкую массу тела и BMI, меньшее эффективное недельное время ГДФ-ol, меньшие значения EIV и ECV, Kt/V, более высокое значение уровня кальция, b2-микроглобулина и СРБ, более низкий уровень альбумина и Hb. Такие показатели как TBW, V Urea BCM, BSA, стаж лечения, фосфор, скорректированный паратиреоидный гормон на диализе не выявили статистически значимой разницы при сравнении группы живых и умерших пациентов.

Таблица 1

Показатель	Значение	Живые	Умершие	р-значение
	N	9616	370	
Основные индивидуальные характеристики пациентов				
Пол: ж	n (%)	4422 (46,0%)	140 (37,8%)	0,0024
Пол: м	n (%)	5194 (54,0%)	230 (62,2%)	0,0024
Возраст	MEAN (SD)	53,4 (13,6)	58,8 (12,1)	<0,0001
Масса тела (кг)	MEAN (SD)	75,2 (17,5)	71,7 (16,5)	<0,0001
BMI	MEAN (SD)	26,7 (5,7)	25,5 (5,7)	<0,0001
Наличие ИБС:	n (%)	1565 (16,3%)	98 (26,5%)	<0,0001
Наличие СН:	n (%)	1878 (19,5%)	94 (25,4%)	0,0065
Наличие СД:	n (%)	1213 (12,6%)	72 (19,5%)	0,0002
Назначенные параметры процедуры ГДФ-ol				
Эффективное недельное время ГДФ-ol	MEAN (SD)	784,2 (140,2)	731,6 (372,2)	<0,0001
EIV	MEAN (SD)	24,6 (4,3)	23,0 (4,7)	<0,0001
ECV	MEAN (SD)	27,0 (4,4)	25,3 (5,0)	<0,0001
Kt/V	MEAN (SD)	1,7 (0,3)	1,7 (0,3)	<0,0001
Основные лабораторные показатели				
Кальций	MEAN (SD)	2,2 (0,2)	2,3 (0,2)	<0,0001
Альбумин	MEAN (SD)	40,6 (3,2)	38,7 (4,3)	<0,0001
b2-микроглобулин	MEAN (SD)	23,8 (7,0)	25,2 (8,1)	<0,0001
Hb	MEAN (SD)	110,4 (14,9)	105,6 (17,9)	<0,0001
СРБ	MEAN (SD)	7,8 (15,7)	19,7 (43,3)	<0,0001

Оценка белково-энергетического статуса диализных больных с помощью прогностического индекса гипотрофии

А.В. Захарова¹, А.В. Чернов², Е.В. Булгатова², Г.М. Орлова¹ (vicgal@yandex.ru)

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

² Иркутский НИИ клинической медицины, Иркутск, Россия

Evaluation of protein-energy status in dialysis patients using prognostic index of hypotrophy

A.V. Zakharova¹, A.V. Chernov², E.V. Bulgatova², G.M. Orlova¹ (vicgal@yandex.ru)

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Irkutsk Research Institute of Clinical Medicine, Irkutsk, Russia

Актуальность. Развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН) существенно ухудшает прогноз больных с терминальной почечной недостаточностью, увеличивает риск смерти диализных больных. Актуален поиск простых и доступных методов оценки БЭН у диализных пациентов.

Цель. Изучить белково-энергетический статус диализных больных с помощью определения прогностического индекса гипотрофии.

Материалы и методы. В исследование включено 72 пациента с терминальной стадией почечной недостаточности. Средний возраст обследованных: $54,9 \pm 13,90$ л. Среди обследованных 45 (62,5%) мужчин. Все пациенты получали лечение регулярным гемодиализом 3 раза в неделю по 4 часа. Доза диализа у всех больных была адекватной: КТ/V 1,2-1,5. По длительности диализотерапии пациенты распределены на 3 группы: длительность гемодиализа менее 12 месяцев – 23 (31,9%) пациентов, 13-36 месяцев – 20 (27,8%) пациентов, больше 36 месяцев – 29 (40,3%) пациентов. У всех больных определен прогностический индекс гипотрофии (ПИГ) по формуле Хорошилова И.Е. и соавт. (1998): $140 - 1,5 (A) - OP - 0,5 (KЖСТ) - 20 (A)$, где A – альбумин крови, г/л; ОП – окружность плеча, см; КЖСТ – толщина складки над трицепсом, мм; A – лимфоциты крови, $10^9/л$. Чем выше ПИГ, тем более выражена гипотрофия.

Результаты. В общей группе ПИГ составил $13,8 [5,8; 24,8]$. Различий между ПИГ у мужчин и женщин не обнаружено, $p > 0,05$. По ПИГ выявлена гипотрофия легкой степени у 13 пациентов (медиана ПИГ 24,75), умеренной степени – у 11 (медиана ПИГ 34,15), и у 1 пациента обнаружена гипотрофия тяжелой степени (ПИГ=56,4). Доля больных с гипотрофией легкой или умеренной степени в группах

больных с разной длительностью диализа одинакова. Однако медиана ПИГ у больных, находящихся на диализе менее 1 года, значимо выше медианы ПИГ у больных с большей длительностью диализотерапии. Таким образом, четкой зависимости ПИГ от длительности диализотерапии не получено, но создается впечатление, что терминальная почечная недостаточность почти у половины больных (47,8%) в первый год диализа характеризуется БЭН, затем адекватный диализ уменьшает долю больных с гипотрофией (20%), в дальнейшем вновь количество больных с гипотрофией увеличивается (34,5%) как следствие возрастающего негативного влияния диализа.

Корреляционный анализ обнаружил наличие умеренной обратной связи между ПИГ и гемоглобином крови: $r = -0,4$, $p < 0,05$, а также слабой прямой связи между ПИГ и общим холестерином крови: $r = 0,26$, $p < 0,05$. Взаимосвязи с другими характеристиками больных не выявлено. Ассоциация ПИГ и гемоглобина крови подчеркивает прогностическую важность коррекции анемии и необходимость особенно тщательного подхода к нутриционным воздействиям у больных с анемией.

Оценка белково-энергетического статуса с использованием ПИГ и с помощью биоимпедансометрии у 10 пациентов показала сопоставимые результаты.

Заключение. Простой и доступный метод определения ПИГ может быть использован для оценки белково-энергетической недостаточности у диализных больных, однако окончательный вывод о значении ПИГ в диагностике БЭН возможен после проведения сравнительных исследований с применением разных методик в более многочисленных группах пациентов.

Корреляции параметров суточного ритма артериального давления и показателей минерально-костных нарушений у больных хронической болезнью почек 5Д стадии

Е.Н. Иевлев^{1,2} (inloja@mail.ru), И.А. Казакова¹, О.В. Шачков³, В.А. Буранов⁴, Э.К. Чалгубаев⁴

¹ ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, Ижевск, Россия

² БУЗ УР ГКБ №6 МЗ УР, Ижевск, Россия

³ ООО "ФРЕЗЕНИУС НЕФРОКЕА" обособленное подразделение, Ижевск, Россия

⁴ ОАО "Медицинские сервисные решения", Ижевск, Россия

Correlations of parameters of blood pressure's daily rhythm and indicators of mineral-bone disorders in patients with chronic kidney disease stage 5D

E.N. Ievlev^{1,2} (inloja@mail.ru), I.A. Kazakova¹, O.V. Sachkov³, V.A. Buranov⁴, E.K. Chalgubaev⁴

¹ Healthcare Ministry "Izhevsk state medical Academy", Izhevsk, Russia

² State Budget Healthcare Institution of the Republic of Udmurtia "City Clinical Hospital №6", Izhevsk, Russia

³ LLC "Fresenius NEPHROCARE" separate division, Izhevsk, Russia

⁴ OJSC "Medical service solutions", Izhevsk, Russia

Артериальной гипертензии (АГ) отводится одна из ведущих ролей в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых катастроф у больных с хронической болезнью почек 5 диализной стадией (ХБП С5Д). Проведенные ранее исследования показали, что повышение ночного АД более чем на 30% является независимым фактором возникновения и прогрессирования гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В то же время, ГЛЖ может быть связана с увеличением общего периферического сопротивления, которое обусловлено прогрессированием минерально-костных нарушений (МКН) и развитием медиасклероза, что приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки и увеличением волны возврата. Таким образом, при ХБП С5Д стадии выраженность МКН вероятнее всего влияет на прогрессирование АГ.

Цель исследования. Выявить связи параметров суточного ритма артериального давления (СМАД) и показателей МКН у больных ХБП 5Д стадией.

Материалы и методы. Обследовано 80 пациентов с ХБП 5Д стадией, М/Ж – 39/41, средний возраст 48,7±8,8 лет, проходивших лечение в отделениях гемодиализа г. Ижевска. Процедуры выполнялись 3 раза в неделю по 4-4,5 часа с применением полисульфоновых диализаторов. Индекс адекватности Кт/V по мочеvine был выше 1,2 и составил 1,43±0,09. Для выявления патологических суточных ритмов артериального давления (АД) и их связи с метаболическими параметрами пациентам проводилось СМАД в течение 23,4±0,5 часов (аппарат МЭКГ-ДП-НС-01, 2015 г.). Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием прикладных программ "BioStat" (2009, версия 4.03.) и Microsoft Excel 2010.

Результаты. Выявлено, что средне-интегральные показатели САД и ДАД превышали допустимые значения и составили за сутки 144,2±5,8 мм рт.ст., 94,2±3,8 мм рт.ст., за день 143,7±6,4 мм рт.ст. и 93,9±3,9 мм рт.ст., за ночь – 145,9±5,5 мм рт.ст. и 95,2±4,3 мм рт.ст. соответственно. Гипертонический индекс времени САД и ДАД составил днём 73,8±23 и 59,7±21, ночью 95,6±13,1 и 91,6±9,7 соответственно, что говорит не о транзиторном, а о стабильном характере преимущественно ночного АГ. Суточный ритм по типу *nichtpeaker* встречался у 49 (61,3%) пациентов по САД, у 43 (53,8%) пациентов по ДАД. Величина утреннего подъема оказалась отрицательной у 25 (31,3%) пациентов по САД и 35 (43,8%) пациентов по ДАД. У них происходило снижение, а не подъем, утреннего АД. Выявлены пациенты с недостаточным снижением ночного АД (*nondipper*): 31 (38,8%) человек по САД и 31 (38,8%) человек по ДАД. Нормальный суточный ритм (*Dipper*) выявлен у 7 (8,7%) пациентов по САД и 12 (15%) пациентов по ДАД. Пациенты с чрезмерным снижением ночного АД в нашем исследовании не встречались.

Распределение по уровню пульсового давления было следующим: у 42 (52,5%) пациентов выявлены повышенные значения, у 31 (38,7%) пациентов – нормальные, у 7 (8,8%) пациентов – пограничные. В среднем составило 58,6±8,4 мм рт.ст. Данный показатель коррелировал с уровнем паратиреоидного гормона ($r_s=0,75$; $p<0,001$) и фосфора ($r_s=0,68$; $p<0,01$). Выявлена обратная корреляция величины утреннего подъема САД и ДАД с уровнем фосфора ($r_s=-0,74$; $p<0,001$ и $r_s=-0,77$; $p<0,001$, соответственно).

Заключение. Таким образом, у больных с АГ, находящиеся на программном ГД, преобладают су-

точные ритмы АД типа nightpeakers, nondippers. Показатели МКН, такие как ПГ и фосфор имеют связь с величиной утреннего подъема АД и пульсовым давлением. Следовательно, медикаментозная тера-

пия АД должна включать в себя эффективную коррекцию вторичного гиперпаратиреоза и гиперфосфатемии, что в последующем будет способствовать уменьшению сердечно-сосудистых осложнений.

Новый подход к скринингу саркопении у гемодиализных пациентов

Ю.В. Лаврищева^{1,2} (lavrischeva@gmail.com), А.А. Яковенко³, А.Ш. Румянцев^{3,4}, М.В. Захаров²

¹ ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова", Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

A new approach to screening for sarcopenia in haemodialysis patients

I.V. Lavrishcheva^{1,2} (lavrischeva@gmail.com), A.A. Jakovenko³, A.Sh. Rumyantsev^{3,4}, M.V. Zakharov²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Согласно рекомендациям European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) диагностика саркопении в обязательном порядке должна включать в себя оценку общей массы скелетной мускулатуры, определение мышечной силы и работоспособности скелетной мускулатуры. Высокая трудоемкость и необходимость специализированного инструментального оборудования делает рутинную диагностику саркопении всем гемодиализным пациентам сложно выполнимой и весьма затратной процедурой. В связи с этим актуальной проблемой является внедрение в повседневную практику проведение скрининга саркопении.

Цель исследования. Разработка высокочувствительного и специфического метода скрининга саркопении у гемодиализных пациентов.

Пациенты и методы. Обследовано 317 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным ГД, в течение $8,2 \pm 5,1$ лет, среди них 171 женщина и 146 мужчин, средний возраст составил $57,1 \pm 11,3$ лет. Диагностика саркопении проводилась согласно рекомендациям EWGSOP. Для скрининга саркопении использовали опросник SARC-F.

Результаты. При диагностике саркопении согласно EWGSOP метод скрининга саркопении SARC-F показал индекс точности диагноза саркопении на уровне 53%, то есть, использование данного метода скрининга саркопении позволяло скорее исключить, чем подтвердить диагноз саркопении. При проведении ROC-анализа метода скрининга саркопении SARC-F площадь под кривой (AUC) не превышала 57% (95% ДИ 53,5-61,1%), что свидетельствует о низкой предсказательной ценности

данного метода для скрининга саркопении. В связи с неудовлетворительным результатам метода скрининга саркопении SARC-F, нами была предпринята попытка разработки высокочувствительного и специфического метода скрининга саркопении у гемодиализных пациентов. Всем 317 пациентам были заданы 20 вопросов, отражающих основные особенности патогенеза и проявления саркопении, с балльной оценкой каждого вопроса от 0 до 2. В схему также были включены основные антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела), показатели компонентного состава тела (количество жировой и мышечной массы тела), данные динамометрии и 6-ти минутного теста, 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). Суммарно учитывалась взаимосвязь 59 параметров. Для оценки взаимосвязи всех переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s), выраженный в виде тепловой корреляционной карты. В разработанный нами метод скрининга саркопении "Скрининг саркопении гемодиализных пациентов" включено три вопроса, а также два лабораторных показателя (уровень преальбумина и С-реактивного белка сыворотки крови), где каждый показатель имеет балльную оценку от 0 до 2. По итогам скрининга саркопении пациент может набрать максимально 10 баллов. Итоговая сумма баллов более 5 свидетельствует о высоком риске наличия саркопении у данного пациента. При диагностике саркопении согласно рекомендациям

EWGSOP метод скрининга саркопении "Скрининг саркопении гемодиализных пациентов" продемонстрировал чувствительность на уровне 89% при специфичности 73,5%, индекс общей точности составил 77%. Также результативность метода скрининга саркопении "Скрининг саркопении гемодиализных пациентов" была проверена при помощи ROC-анализа. При проведении ROC-анализа метода скрининга саркопении "Скрининг саркопении гемо-

диализных пациентов" площадь под кривой (AUC) составила 87,2% (95% ДИ 84,4-90,0%).

Заключение. Методика скрининга саркопении "Скрининг саркопении гемодиализных пациентов" у гемодиализных пациентов продемонстрировала приемлемую предсказательную ценность и может быть рекомендована к рутинному использованию при проведении скрининга саркопении у гемодиализных пациентов.

Лапароскопические нефрэктомии у пациентов получающих лечение заместительной почечной терапией

Д.В. Перлин^{1,2} (dvperlin@mail.ru), И.Н. Дымков^{1,2}, А.О. Шманев², Ш.Ю. Бижиев²

¹ ГБОУ ВПО "Волгоградский государственный медицинский университет", Волгоград, Россия

² ГБУЗ "Волгоградский областной уронефрологический центр", Волжский, Россия

Laparoscopic nephrectomy in patients treated with dialysis

D.V. Perlin^{1,2} (dvperlin@mail.ru), I.N. Dymkov^{1,2}, A.O. Shmanev², S.U. Bizhiev²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² Volgograd Regional Center of Urology and Nephrology, Volzhsky, Russia

Актуальность проблемы. В списке возникновения причин хронической почечной недостаточности определенное положение занимает хронический пиелонефрит, поликистозная болезнь почек, вторичные нефропатии на фоне мочекаменной болезни, а также обструктивные уropатии. При этом увеличенные в размерах поликистозно-измененные почки и уменьшенный объем брюшной полости, может неблагоприятно сказаться на проведении перитонеального диализа. Зачастую данная группа пациентов не имеет высокий статус коморбидности и рассматривается для выбора метода заместительной почечной терапии в виде трансплантации почки.

Цель работы. Определить наиболее оптимальную методику операции у пациентов, получающих заместительную терапию и нуждающихся в санационных нефрэктомиях.

Материалы и методы. С 2006 по 2018 год, было выполнено 83 нефрэктомии у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью. Причиной, послужившими для выполнения данных операций, послужили следующие заболевания: поликистоз почек (39 случая), мочекаменная болезнь и хронический пиелонефрит (18), гидронефроз (11), рак почки (4), другие причины (11).

Открытым методом было выполнено 31 операция (в период с 2006-2010 года), преимущественно в группе пациентов с поликистозом почек. Большие размеры почек и выраженный рубцово-спаечный процесс в паранефральной клетчатке послужили причиной выбора методики операции. Лапароско-

пическая нефрэктомия выполнялась в 28 случаях, а ретроперитонеоскопическая нефрэктомия в 24. Впоследствии была проведена оценка послеоперационного периода и количества осложнений, метода заместительной почечной терапии, который был выбран впоследствии, а также была оценена эффективность перитонеального диализа в зависимости от операционного доступа.

Результаты. Без изменений операционного доступа была завершена 41 эндоскопическая операция. Конверсия в 11 случаях с ретроперитонеоскопического на лапароскопический трансперитонеальный доступ была обусловлена выраженным спаечным процессом в паранефральном пространстве и сложностью выделить сосуды почки без риска интраоперационных осложнений. Были отмечены следующие интраоперационные осложнения: 3 случая кровотечения, купированное во время операции и требующее гемотрансфузии, повреждение селезенки в двух случаях, при выделении поликистозно-измененной почки слева трансперитонеальным лапароскопическим доступом. В операциях, выполненных эндоскопическим доступом, кровопотери значительно меньше и в среднем составляет 150-300 мл (+/-134 мл).

Метод заместительной почечной терапии выбранный впоследствии: программный гемодиализ 36 пациента, перитонеальный диализ 47 пациента. Эффективность перитонеального диализа оценивалось по формуле kt/v через 3 месяца после перевода пациента на режим постоянного амбула-

торного перитонеального диализа и через 1 год. В группе пациентов, которым выполнялись операции открытыми методиками, эффективность в среднем составила через 3 месяца – 1,62 и через 1 год – 1,42, а у пациентов, которым выполнялись эндоскопические нефрэктомии, эффективность в среднем составила через 3 месяца – 1,67 и через 1 год – 1,53 в группе трансперитонеального доступа, 1,85 и 1,67 в группе ретроперитонеального доступа соответственно. Независимо от вида заместительной почечной терапии пациентам было выполнено 46 трансплантаций почки.

Заключение. Тем самым наш опыт выполнения санационных нефрэктомий на этапе подготовки пациента с терминальной стадией хронической почечной недостаточности к трансплантации почки, свидетельствует о безопасности данной методики и ее применимости к пациентам, которым будет выбран метод заместительной почечной терапии в виде перитонеального диализа в период ожидания трансплантации. Также ретроперитонеоскопический доступ оказывает наименьшее воздействие на эффективность перитонеального диализа.

Проблемы сосудистого доступа для гемодиализа

А.В. Пушкина (avpushkina@yandex.ru), **А.А. Фесюк**
ООО Компания "ФЕСФАРМ", Москва, Россия

Problems of vascular access for hemodialysis

A.V. Pushkina (avpushkina@yandex.ru), **A.A. Fesyuk**
"FESFARM" Company, Moscow, Russia

Проведение эффективной заместительной почечной терапии методами гемодиализа (ГД) возможно только при условии наличия у пациента адекватного сосудистого доступа, обеспечивающего кровотока в диализном контуре не менее 300 мл/мин. "Золотым стандартом" сосудистого доступа признана артериовенозная фистула (АВФ), использование которой у пациентов на ГД ассоциировано с лучшими клиническими исходами, включая инфицирование сосудистого доступа, госпитализации и риск смерти. Вместе с тем, в связи с "постарением" популяции диализных пациентов, увеличением продолжительности диализного стажа и сокращением сосудистого резерва, все чаще в качестве сосудистого доступа используются центральные манжеточные венозные катетеры (ЦВК). Однако по сравнению с АВФ у ЦВК имеются недостатки, основными из которых являются тромбозы, инфекционные осложнения, стенозы или окклюзии катетера. Кроме того, ожидаемое время жизни ЦВК значительно короче по сравнению с АВФ и составляет по данным литературы, в среднем, 289 дней.

Цель работы. Оценить частоту и структуру госпитализаций, связанных с сосудистым доступом.

Материалы и методы. Проведен анализ сведений о госпитализациях пациентов, получающих амбулаторный ГД в ООО "Компания "ФЕСФАРМ", за период 2001-2019 гг.

Результаты. Проблемы с сосудистым доступом с 2001 года до наших дней являются значимой причиной госпитализаций пациентов (табл. 1)

Вместе с тем, структура причин госпитализаций за последнее время существенно изменилась. В 2001-2003 годах тромбоз АВФ составлял около 80%, а несостоятельность АВФ – около 15% среди госпитализаций, связанных с сосудистым доступом. В связи с широким применением ЦВК в качестве сосудистого доступа для ГД в 2017-2018 годах, основной причиной госпитализаций, напротив, является несостоятельность нативного сосудистого доступа, на долю тромбозов АВФ приходится меньше половины случаев госпитализаций (табл. 2).

Если на одного пациента с АВФ в 2017 году приходилось в среднем 0,15 госпитализаций, связанных с проблемами с сосудистым доступом, а в 2018 году – 0,13, то за аналогичный период времени для пациентов с ЦВК количество госпитализаций увеличилось 0,41 до 0,51 на одного пациента соответственно.

Таблица 1

Год	Все госпитализации	Госпитализации в связи с проблемами с сосудистым доступом	% от общего числа госпитализаций	Пролечено пациентов за год
2001	88	35	40	185
2002	82	33	40	273
2003	77	35	45	291
2017	1359	336	25	2319
2018	1351	350	26	2357

Таблица 2

Год	Госпитализации, связанные с АВФ				Госпитализации, связанные с ЦВК			
	число пациентов с АВФ	всего госпитализаций	тромбоз	дисфункция	число пациентов с ЦВК	всего госпитализаций	тромбоз, дисфункция	другое
2017	1436	223	105 (47%)	118 (53%)	274	113	91 (80%)	22 (20%)
2018	1354	192	82 (42%)	110 (58%)	305	158	138 (87%)	20 (13%)

За 2 года в целом пациенты провели в стационаре 6382 койко-дня, средняя продолжительность госпитализации составила $11,82 \pm 10,22$ дней, колеблясь от 1 до 77 дней. В динамике обращает на себя внимание увеличение числа госпитализаций у пациентов с ЦВК. При этом за указанный период дважды по поводу проблем с ЦВК госпитализировалось 35 пациентов, трижды – 9 пациентов, четырежды – 5 пациентов, по четыре пациента госпитализировались семь и девять раз.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что на всех этапах лечения пациентов со-

стоянию сосудистого доступа следует уделять пристальное внимание.

Частота развития несостоятельности артерио-венозных фистул встречается чаще тромбозов, не позволяя обеспечить достижение целевых показателей лечения ГД.

Широкое применение центральных венозных катетеров не обеспечивает эффективное и долговременное использование доступа, приводит к длительным госпитализациям, ложась дополнительным финансовым бременем на бюджет.

Сравнение степени кальцификации коронарных артерий у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, и у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения функции почек

В.С. Соснина (sosnina@mail.ru), С.В. Мальчикова

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, Россия

Comparison of the degree of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease on hemodialysis and patients with essential hypertension without impaired renal function

V.S. Sosnina (sosnina@mail.ru), S.V. Malchikova

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Актуальность проблемы. Проблема кардиоваскулярной патологии при хронической почечной недостаточности (ХПН) является одной из наиболее актуальных в современной нефрологии. Это определяется тем, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) при терминальной ХПН возникают в среднем в 20-35 раз чаще, чем в общей популяции, и показатели кардиоваскулярной летальности в группах, сопоставимых по полу и возрасту, многократно превышают таковые в общей популяции.

Цель работы. Оценить степень кальцификации коронарных артерий у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом,

и у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения функции почек.

Материалы и методы. Обследованы 62 пациента в возрасте от 31 года до 79 лет. Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту. 1 группа включала 31 пациента (17 женщин и 14 мужчин) с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом (средний возраст – $53,74 \pm 13,15$ лет). 2 группу составил 31 пациент (23 женщины и 8 мужчин) без нарушения функции почек с гипертонической болезнью I-III стадиями (средний возраст – $54,23 \pm 9,78$ лет). Всем больным проводили определение степени кальцификации ко-

Таблица 1

Показатели кальциевого индекса у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, и у пациентов без хронической болезни почек с гипертонической болезнью I-III стадиями

Показатель, Me[Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1 группа: пациенты на ЗПТ ПГ (17 женщин и 14 мужчин)	2 группа: пациенты с ГБ I-III стадией (23 женщины и 8 мужчин)	U	p
КИ	12 [0;440]	0 [0;14]	320,50	0,02

ронарных артерий методом мульти-спиральной компьютерной томографии. Тяжесть кальцификации коронарных артерий (КА) определяли по шкале Агатстона с учетом плотности и площади отложения кальция. На основании этих показателей рассчитывали индекс кальцификации. Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по Колмогорову-Смирнову, Шапиро-Уилку. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Все данные представлены как средние значения и их стандартные отклонения ($M \pm SD$) для нормального распределения, в виде медианы – Me[Q₂₅; Q₇₅] для непараметрического распределения. Уровень значимости отличий между двумя независимыми группами оценивался по U-критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. Статистически значимым считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Проведена оценка степени кальцификации коронарных артерий у пациентов с терминальной почечной недостаточностью и у пациентов с гипертонической болезнью I-III стадиями без нарушения функции почек. Кальциевый индекс в группе пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, оказался статистически значимо выше, чем у пациентов 2 группы с гипертонической болезнью без нарушения функции почек (табл. 1).

Гемодинамически значимые стенозы, что соответствует кальциевому индексу более 400, определялись у пациентов на заместительной почечной терапии программным гемодиализом (32,26%) намного больше, чем у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения функции почек (3,23%). В связи с этим выше риск развития ИБС у диализных пациентов. Также среди пациентов 1 группы гемодинамически значимые стенозы больше встречаются у мужчин, чем у женщин.

Заключение. Степень коронарной кальцификации у диализных больных больше, чем у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения функции почек. Гемодинамически значимые стенозы выявляются у больных на заместительной почечной терапии программным гемодиализом чаще и количественно они более выраженные. На основании наших данных, риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на заместительной почечной терапии, выше, чем у пациентов с гипертонической болезнью I-III стадиями без нарушения функции почек.

Особенности нутриционного статуса на программном гемодиализе у больных хронической болезнью почек в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

С.В. Тишкина¹ (svet0810@gmail.com), В.М. Ермоленко², Н.А. Михайлова², А.М. Керцев¹, Т.А. Старовойтова¹, Л.А. Киреевская¹, Е.В. Константинова³, А.В. Тишкина³, А.В. Пушкина⁴

¹ ГБУЗ Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ООО "Компания Фесфарм", Москва, Россия

Peculiarities of nutritional status on program hemodialysis in patients with chronic kidney disease in combination with type 2 diabetes

S.V. Tishkina¹ (svet0810@gmail.com), V.M. Ermolenko², N.A. Mikhailova², A.M. Kartsev¹, T.A. Starovoitova¹, L.A. Kirievsky¹, E.V. Konstantinova³, A.V. Tishkina³, A.V. Pushkina⁴

¹ State Budget Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department "City Hospital n.a. N.I. Pirogov", Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

⁴ "Fesfarm" Ltd, Moscow, Russia

Актуальность. Изменения нутриционного статуса пациентов с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе (ХБП5Д) обусловлены воздействием метаболических механизмов (гиперкатаболизм, мальдигестия и др.), хронического воспаления, а также непосредственно процедурой гемодиализа. Вклад сахарного диабета 2 типа (СД 2) в формирование нутритивных нарушений при ХБП5Д изучен недостаточно.

Цель работы. Комплексная оценка нутриционного статуса больных с ХБП на программном гемодиализе в зависимости от наличия СД 2 типа.

Материалы и методы. В исследование включено 79 пациентов – 45 мужчин и 34 женщины (средний возраст $62,0 \pm 11$ лет) с ХБП5Д (длительность гемодиализа $10,0 \pm 5,4$ лет). Все пациенты разделены на 2 группы: 1 группа – 40 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), 2 группа – 39 пациентов – без СД 2. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и продолжительности пребывания на ГД. Для оценки нутриционного статуса проводились антропометрические измерения (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, толщина жировых складок на 3-х уровнях), лабораторные (лейкоциты, СОЭ, общий белок, альбумин, креатинин, С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6)) и инструментальные (биоимпедансометрия, динамометрия) исследования. Также у 64 пациентов проводился анализ 3-дневного рациона питания (по данным пищевых дневников) с оценкой суточной калорийности, соотношения белков, жиров и углеводов. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 8.0.

Результаты. У 42% больных ХБП5Д выявлены клиничко-лабораторные признаки белково-энергетической недостаточности (БЭН), при этом в 1-й группе БЭН отмечена у 52,5% пациентов, тогда как во 2 группе – у 31% пациентов ($p < 0,05$). В 1 группе больных наблюдались статистически более высо-

кие значения всех антропометрических показателей ($p < 0,05$). В 1 группе пациентов с СД2 в сравнении со 2 группой выявлено статистически значимое снижение уровня альбумина ($35,1$ г/л и $38,3$ г/л) и креатинина ($685,6$ мкмоль/л и 773 мкмоль/л соответственно) ($p < 0,05$). В группе с СД2 отмечен также более высокий уровень лабораторных маркеров воспаления: лейкоциты – $7,41 \times 10^9$ /л vs $6,3 \times 10^9$ /л, СРБ – $10,3$ мг/л vs $9,1$ мг/л, ИЛ-1 – $3,2$ пг/мл vs $3,00$ пг/мл, ИЛ-6 – $5,65$ пг/мл vs $3,50$ пг/мл, СОЭ – 39 мм/ч vs 24 мм/ч ($p < 0,05$). Данные биоимпедансометрии свидетельствуют о снижении мышечной массы ($35,2\%$ и 49% в 1 и 2 группах соответственно) и о более высоком содержании жировой массы тела у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2 ($46,7\%$ и $34,6\%$ соответственно, $p < 0,05$). Рацион питания больных СД2 характеризовался статистически значимым снижением как суточной калорийности ($1906,2$ ккал vs 2650 ккал), так и потребления белков ($80,8$ г/сут vs $145,7$ г/сут), жиров ($62,1$ г/сут vs $96,4$ г/сут) и углеводов ($122,8$ г/сут vs $253,5$ г/сут).

Заключение

1. Нарушение нутриционного статуса у пациентов с ХБП5Д при наличии СД2 характеризовалось большей частотой и выраженностью белково-энергетической недостаточности в виде снижения уровня альбумина, изменения состава тела, сниженного потребления основных нутриентов, которая коррелировала с повышенными значениями маркеров воспаления (СОЭ и СРБ).
2. Изменения состава тела у больных СД2 характеризовались снижением мышечной массы и силы при повышении жировой массы тела, что можно охарактеризовать как саркопеническое ожирение.
3. Анализ рациона питания показал, что больные с ХБП5Д и СД2 нуждаются в более пристальном внимании к разработке нутриционной поддержки, чем другие когорты пациентов.

Висцеральное ожирение и системное воспаление у больных на гемодиализе: есть ли взаимосвязь?

П.Ю. Филинюк (pasha.filinyuk@mail.ru), А.Ш. Румянцев

ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

Visceral obesity and systemic inflammation in patients on hemodialysis: is there a relationship?

P.Y. Filinyuk (pasha.filinyuk@mail.ru), A.Sh. Rumyantsev

Saint-Petersburg, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
"Saint-Petersburg State University", Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Висцеральное ожирение (ВОЖ) считается фактором риска многих заболеваний, в том числе хронической болезни почек (ХБП). Основным патологическим механизмом считают активацию воспалительного стресса клетками белой жировой ткани. Однако в ряде публикаций не выявлено взаимосвязи между висцеральным ожирением и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) на гемодиализе (ГД), в связи с чем была высказана гипотеза об "обратной эпидемиологии". Причины подобного явления активно дискутируются, однако консенсус не достигнут.

Цель работы. Определить наличие взаимосвязи между системным воспалением и ВОЖ у пациентов с ХБП С5Д.

Материалы и методы. Обследованы 140 больных с ХБП С5Д, получающих лечение ГД, из них 72 – мужчины и 68 – женщины. Средний возраст мужчин $56,9 \pm 14,0$ лет, женщин $58,3 \pm 13,2$ лет, $p=0,534$. Основной диагноз: хронический гломерулонефрит у 52, хронический пиелонефрит у 12, поликистоз у 13, диабетическая нефропатия у 16, артериоло-склеротический нефросклероз у 17 и у 30 человек прочие заболевания. Длительность ЗПТ у мужчин $86,5 \pm 81,7$ мес, у женщин $63,3 \pm 64,4$ мес, $p=0,069$. О наличии ожирения судили по индексу жировой массы (отношение жировая масса тела/рост, m^2), а ВОЖ – по величине отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и данным биоимпедансометрии (БИА). В качестве показателя системного воспаления использовали концентрацию С-реактивного белка (СРБ).

Результаты. Индекс жировой массы более $6 \text{ кг}/m^2$ выявлен у 70,8% мужчин, более $9 \text{ кг}/m^2$ у 70,6% женщин, $p=0,974$. Отношение ОТ/ОБ составило для мужчин $0,97 \pm 0,08$, для женщин $0,92 \pm 0,08$, $p=0,0001$. Доля пациентов с превышением показателя для мужчин 37,5%, для женщин 79,4%, $p=0,0001$. По данным БИА содержание висцерального жира (ВЖ) у мужчин $9,79 \pm 5,18\%$, у женщин $14,1 \pm 4,9\%$, $p=0,001$. Доля пациентов с превышением показателя для мужчин 50,0%, для женщин 80,6%, $p=0,0001$. Взаимосвязь между содержанием ВЖ и отношением ОТ/ОБ весьма высока: для мужчин $R_s=0,856$, $p=0,0001$, для женщин $R_s=0,867$, $p=0,0001$. Вместе с тем, расхождения между методами может составлять около 15%. Выявлена взаимосвязь между долей ВЖ и возрастом (для мужчин $R_s=0,429$, $p=0,0001$, для женщин $R_s=0,298$, $p=0,013$), но не длительностью ГД. Корреляция между концентрацией СРБ и отношением ОТ/ОБ для мужчин $R_s=0,167$, $p=0,160$, для женщин $R_s=0,067$, $p=0,587$. Вместе с тем, корреляция между долей ВЖ и концентрацией СРБ составила для мужчин $R_s=-0,346$, $p=0,002$, для женщин $R_s=0,345$, $p=0,003$.

Заключение. У обследованных нами пациентов распространенность ожирения составляет около 70% независимо от пола. При этом ВОЖ среди мужчин встречалось в 1,5 раза реже по сравнению с женщинами. Не выявлено взаимосвязи между ВОЖ и длительностью ГД. Обращают на себя внимание противоположные тенденции взаимосвязи системного воспаления и ВОЖ (степень невелика) у мужчин и женщин. Причины требуют дальнейшего уточнения.

Нарушения метаболизма миокарда у пациентов во время процедуры гемодиализа

Л.А. Хуснутдинова¹ (likenok@mail.ru), Р.Р. Талипова¹, Г.М. Фатхуллина²

¹ ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет", Казань, Россия

² ООО "Клиника диализа" ЦАГ, Казань-1, Россия

Disorders of myocardial metabolism in patients during hemodialysis procedure

L.A. Khusnutdinova¹ (likenok@mail.ru), R.R. Talipova¹, G.M. Fathullina²

¹ State Budget Educational Institution "Kazan state medical University", Kazan, Russia

² L.L.C. "Dialysis Clinic" CAG, Kazan-1, Russia

Во всем мире регистрируется рост числа больных с терминальной стадией ХПН, получающих заместительное лечение хроническим гемодиализом. Основной причиной смерти этой категории больных являются сердечно-сосудистые осложнения в виде нарушений ритма сердца, внезапной сердечной

смерти и инфаркта миокарда. При этом к настоящему времени остается неясным вопрос о метаболических нарушениях миокарда, проявляющихся электрической нестабильностью в данной популяции пациентов и приводящих к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям. Известно, что на со-

стояние миокарда влияют параметры электролитов крови, в том числе их колебания непосредственно во время процедуры гемодиализа. Следовательно, большой интерес представляет выявление электрокардиографических (ЭКГ) признаков нарушений метаболизма миокарда и изучение механизмов их возникновения у пациентов при проведении гемодиализа.

Цели исследования. Оценить ЭКГ-изменения у пациентов с терминальной стадией ХБП во время процедуры гемодиализа и выявить их связь с состоянием электролитного обмена.

Материалы и методы. Была сформирована группа исследования, состоящая из 40 пациентов ООО "Клиника диализа" с диагнозом ХБП 5 стадии, находящихся на хроническом гемодиализе. Пациентам во время процедуры гемодиализа была произведена регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Группу сравнения составили пациенты (21) с диагнозом ХБП 5 стадии, которым регистрировали ЭКГ вне процедуры гемодиализа. Сравнимые группы не имели существенных различий по полу, возрасту и длительности гемодиализа. У всех пациентов были оценены параметры ЭКГ (ЧСС, положение электрической оси сердца, длительность интервалов PQ, QRS, QT, QTc, изменения со стороны сегмента ST и зубца T). Определены уровни K, Na, Ca, P в плазме крови. Оценены показатели функции почек (уровни креатинина и мочевины до и после процедуры гемодиализа, расчет СКФ по CKD-EPI и MDRD). Обра-

ботка данных проводилась при помощи программы Statistica версия 13.3.

Результаты. У всех пациентов уровень калия умеренно коррелировал с признаками нарушения метаболизма миокарда, в частности, с выраженностью изменений сегмента ST ($r=0,36$, $p<0,05$) и с изменениями зубца T ($r=0,53$, $p<0,05$), что согласуется с литературными данными. При сравнении двух исследуемых групп (с использованием критерия Манна-Уитни) было выявлено, что в группе пациентов, которым ЭКГ регистрировали во время процедуры гемодиализа, значимо чаще выявлялись признаки нарушения метаболизма миокарда (изменения со стороны сегмента ST, $p<0,05$; удлинение интервала QTc, $p=0,002$), а также нарушения внутрижелудочковой проводимости (ширина комплекса QRS, $p=0,009$). Различий по концентрациям электролитов в сыворотке крови, как и по показателям азотемии, обнаружено не было.

Заключение. Нарушения метаболизма миокарда часто проявляются у пациентов именно во время процедуры гемодиализа и могут быть выявлены при помощи ЭКГ. Учитывая, что холтер-мониторирование не входит в стандарт помощи пациентам на программном гемодиализе, проведение ЭКГ во время процедуры гемодиализа является информативным, простым и доступным методом исследования, подходящим в качестве скринингового выявления нарушений метаболизма миокарда у пациентов с терминальной стадией ХБП в условиях диализного центра.

Изучение ремоделирования миокарда у пациентов с ХБП 5 стадии

О.Н. Шарапов^{1,2} (olimkhon@gmail.com)

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки, Ташкент, Узбекистан

Study of myocardial remodeling in patients with CKD V stage

O.N. Sharapov^{1,2} (olimkhon@gmail.com)

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

² Republic Specialized Scientific Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation, Tashkent, Uzbekistan

Актуальность. Одними из самых грозных состояний пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) являются осложнения, обусловленные сердечно-сосудистой патологией. Пациентов с ХБП относят к группе высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска. Основной и наиболее значимой причиной кардиоваскулярных нарушений у пациентов с ХБП 5 стадии является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), развитие которой сопровождается возникновением дисфункции миокарда. ГЛЖ является независимым фактором

риска кардинальной смерти пациентов, находящихся на гемодиализе и формируется задолго до его начала

Цель работы. Изучить эхогеометрические показатели миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии.

Материалы и методы. Обследовано 52 пациентов с ХБП 5 стадии (по NKF K/DOQI, 2002) различной этиологии и артериальной гипертензией. Средний возраст пациентов составил $46,7 \pm 5$ лет. Длительность ГД составила $2,2 \pm 1,2$ года. Всем пациентам проводили бикарбонатный программный

гемодиализ через артериовенозную фистулу. Сеансы ГД проводили 3 раза в неделю по 4 часа. Исходное среднее систолическое артериальное давление (САД) составило $158,4 \pm 12,7$ мм рт.ст., среднее диастолическое артериальное давление (ДАД) — $96,3 \pm 9,2$ мм рт.ст. СКФ составила $6,8 \pm 5,4$ мл/мин/1,73 м². Диагностика гипертрофии миокарда левого желудочка проводилась на основании рекомендации по количественной оценке структуре и функции камер сердца, согласно которым ИММЛЖ в норме составлял ≤ 95 г/м² для женщин и ≤ 115 г/м² для мужчин. Так, нормальная геометрия расценивалась нами при нормальной величине ИММЛЖ и ИОТС $\leq 0,42$; концентрическое ремоделирование расценивалось нами при нормальной величине ИММЛЖ и ИОТС $\geq 0,42$; концентрическая гипертрофия расценивалась нами при увеличении ИММЛЖ и ИОТС $\geq 0,42$; эксцентрическая гипертрофия расценивалась нами при увеличении ИММЛЖ и ИОТС $\leq 0,42$. Результаты исследования обработаны статистически с использованием t критерия Стьюдента для парных и непарных переменных.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о наличии гипертрофии левого желудочка и дилатации левого и правого желудочков сердца у пациентов с ХБП 5 стадии без явных патологических изменений клапанной системы у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. У обследованных пациентов обнаружена концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование ЛЖ. 31 (59,6%) пациентов имели концентрическую гипертрофию миокарда ЛЖ, 9 (17,3%) пациентов концентрическое ремоделирование ЛЖ, 12 (23,07%) пациентов — эксцентрическую гипертрофию ЛЖ. Показатели толщины МЖП составили в среднем $13,2 \pm 0,2$ мм, толщины ЗСЛЖ — $12,1 \pm 0,29$ мм, ИММЛЖ — $273,4 \pm 12,0$ гр, ИММЛЖ — $149,8 \pm 5,6$ г/м².

Заключение. Согласно вышеуказанным результатам нашего исследования, все пациенты с ХБП 5 стадии имели гипертрофию ЛЖ, при этом у более половины пациентов был диагностирован концентрический тип гипертрофии миокарда ЛЖ.

Значимость лептина в патогенезе белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

А.А. Яковенко¹ (leptin-rulit@mail.ru), Ю.В. Лаврищева^{2,3}, А.Ш. Румянцев^{1,4}

¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова", Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

Relevance of leptin in the pathogenesis of protein-energy wasting of haemodialysis patients

А.А. Jakovenko¹ (leptin-rulit@mail.ru), I.V. Lavrishcheva^{2,3}, A.Sh. Rumyantsev^{1,4}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Military Medical Academy S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Одной из актуальных проблем современного гемодиализа (ГД) является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН). Состояние питания важный независимый прогностический фактор заболеваемости и смертности у гемодиализных пациентов. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на механизмы развития БЭН у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию. К основным причинам

развития БЭН относят: снижение потребления основных нутриентов вследствие различных факторов; метаболические нарушения, свойственные самой уремии (в частности, увеличением уровня потенциально токсичных продуктов метаболизма, в норме выводящихся почками); а также влияние факторов, связанных с процедурой ГД. Среди "потенциальных уремических токсинов" особый интерес в отношении БЭН вызывает гормон лептин. Лептин — это анорексигенный гормон, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах

и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме.

Цель исследования. Уточнить значимость лептина в патогенезе БЭН у пациентов, получающих лечение ГД.

Пациенты и методы. Обследованы 645 пациентов, получающих лечение программным 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. Оценку нутриционного статуса выполняли с помощью метода, рекомендованного Минздравом РФ (МЗРФ) (учетная форма № 003/У). Для количественного определения лептина был использован иммуноферментный набор "Leptin Sensitiv ELISA" (высокочувствительный метод), фирмы Mediagnost, Германия.

Результаты. При определении лептина нормальный уровень гормона был выявлен у 225 пациентов (36%), у 410 пациентов (64%) была выявлена гиперлептинемия. Уровень лептина у мужчин несколько чаще был повышен, по сравнению с женщинами — $\chi^2=4,365$ $p=0,036$. У пациентов с гиперлептинемией достоверно отмечались более низкие значения

общего белка, альбумина, трансферрина, абсолютного числа лимфоцитов, общего холестерина. Для пациентов с гиперлептинемией было характерно достоверно более низкие значения общей мышечной массы и жировой массы тела, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем лептина крови ($p<0,001$ и $p<0,001$, соответственно). При проведении корреляционного анализа подтверждена взаимосвязь между уровнем лептина крови и уровнем альбумина крови ($R_s=-0,59$, $p=0,001$), уровнем лептина крови и общей мышечной массой ($R_s=-0,67$, $p=0,001$), а также уровнем лептина крови и процентным содержанием жировой массы тела ($R_s=-0,28$, $p=0,001$). Достоверной взаимосвязи между длительностью гемодиализа, уровнем $spKt/v$, у.е. и уровнем лептина крови выявлено не было ($R_s=0,075$, $p=0,054$; $R_s=0,118$, $p=0,11$ соответственно).

Заключение. Выявленная взаимосвязь между уровнем лептина крови и основными показателями нутриционного статуса свидетельствует об участии этого гормона в развитии БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД.

Перитонеальный диализ

Chronic ambulatory peritoneal dialysis – CAPD

Влияние различных диализирующих растворов для перитонеального диализа на минеральные нарушения при ХБП

Е.В. Колмакова (EVKolmakova@mail.ru), А.Н. Исачкина

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Influence of different dialysing solutions for peritoneal dialysis on mineral disorders in CKD

E.V. Kolmakova (EVKolmakova@mail.ru), A.N. Isachkina

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, State-Petersburg, Russia

Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) являются распространенным осложнением ХБП. Пусковым механизмом ее развития является повышение уровня фосфатов (Р). Для снижения их уровня часто используются кальцийсодержащие фосфат-биндеры. Использование последних может способствовать развитию гиперкальцемии. В связи с этим остро встает вопрос об использовании при проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) диализирующих растворов с низким со-

держанием кальция. Диализирующие растворы для проведения перитонеального диализа различных производителей отличаются по содержанию кальция.

Целью работы было изучить показатели минерального обмена (уровень фосфатов, общего и ионизированного кальция, интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) у пациентов, получающих ЗПТ методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа с использованием диализирующих растворов с содержанием Ca^{++} — 1,25 ммоль/л

и с концентрацией кальция в диализирующем растворе $\text{Ca}^{++} - 1,75 \text{ ммоль/л}$.

Материалы и методы. Обследовано 23 пациента. Женщин – 12, мужчин – 11. Возраст – $52,53 \pm 13,00$ лет (от 32 до 76). Время ПАПД – $3,1 \pm 1,75$ года (от 0,7 до 6,7 года). 11 человек получали ПАПД с использованием диализирующих растворов с содержанием кальция $1,25 \text{ ммоль/л}$. 12 пациентов получали ПАДД с использованием диализирующих растворов с концентрацией кальция $1,75 \text{ ммоль/л}$. Распределение по группам производилось методом случайной выборки. Группы не различались по возрасту, полу и длительности ЗПТ. Хронический гломерулонефрит явился причиной развития ХБП 5 ст. у 12 человек. Диагноз подтвержден данными морфологического исследования у 5 человек. Диабетическая нефропатия – 4, хронический пиелонефрит – 3, гипертоническая болезнь – 4 человека. Время наблюдения 8 месяцев. Уровень фосфатов (Р) и кальция (Са) определялся ежемесячно, уровень ПТГ раз в 3 месяца. Всем пациентам была рекомендована диета с низким содержанием фосфора. Следует отметить, что лишь 17 пациентов (73,9%) придерживались ее строго.

Результаты. У пациентов, получающих ПАПД с использованием диализирующих растворов с содержанием $\text{Ca}^{++} - 1,25 \text{ ммоль/л}$ средний уровень общего кальция составил $1,98 \pm 0,58 \text{ ммоль/л}$, по-

низированного Са – $1,07 \pm 0,53 \text{ ммоль/л}$; $\text{нПТГ} - 496,16 \pm 402,62 \text{ пг/мл}$, а Р – $3,81 \pm 1,51 \text{ ммоль/л}$. Кальций содержащие фосфатсвязывающие препараты (ФСР) принимали 7 из 12 человек в группе (58,33%). У пациентов, диализирующий раствор которых содержал $\text{Ca}^{++} - 1,75 \text{ ммоль/л}$ соответствующие показатели составили: общий Са – $2,097 \pm 0,46 \text{ ммоль/л}$; ионизированный Са – $1,886 \pm 0,601 \text{ ммоль/л}$; $\text{нПТГ} - 508,78 \pm 501,966 \text{ пг/мл}$; Р – $4,071 \pm 0,987 \text{ ммоль/л}$. ФСР принимали 8 из 11 человек в группе (72,72%). Причем двое пациентов из-за высокого уровня сывороточного Са принимали ренагель, а один пациент альмагель. И хотя достоверных различий между группами не получено ввиду малочисленности групп наблюдения, тенденция к лучшему контролю уровня фосфатов и кальция при использовании диализирующих растворов с низким содержанием кальция явно просматривается. Еще меньшую группу составили пациенты, получающие аппаратный перитонеальный диализ (АПД). Таких пациентов было всего 4 человека. Средний уровень Р у этих пациентов составил $2,988 \pm 0,763 \text{ ммоль/л}$ ($p < 0.05$).

Выводы. Оптимальный контроль за минеральными нарушениями при ХБП 5Д осуществляется с использованием АПД. Однако его использование существенно ограничено. При лечении ПАПД для лучшей коррекции минеральных нарушений

Острое почечное повреждение Acute kidney injury

Заместительная почечная терапия острого почечного повреждения у детей в Республике Беларусь

С.В. Байко¹ (baiko@yandex.ru), А.В. Сукало¹, И.В. Шевчук², О.Я. Свирская³,
Ю.С. Осветимская⁴, Е.С. Рябушко⁵, М.И. Стрижак⁶, М.Д. Очеретний⁶,
Н.В. Омельченко⁷, А.А. Валуевич⁸, А.П. Панов⁹, О.И. Тюшников¹⁰

¹ 1-я кафедра детских болезней, Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя", Минск, Беларусь

⁴ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минская область, Беларусь

⁵ Республиканский научно-практический центр детской хирургии, Минск, Беларусь

⁶ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

⁷ Гродненская областная детская клиническая больница, Гродно, Беларусь

⁸ Брестская областная детская больница, Брест, Беларусь

⁹ Могилевская областная детская больница, Могилев, Беларусь

¹⁰ 4-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Renal replacement therapy of acute kidney injury in children in Belarus

S.V. Baiko¹ (baiko@yandex.ru), A.V. Sukalo¹, I.V. Shevchuk², O.Y. Svirskaya³, Y.S. Osvetimsкая⁴, E.S. Ryabushko⁵, M.I. Strizhak⁶, M.D. Ocheretny⁶, N.V. Omelchenko⁷, A.A. Valuevich⁸, A.P. Panov⁹, Tyushnikov¹⁰

¹ 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

⁴ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk region, Belarus

⁵ Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery, Minsk, Belarus

⁶ City Children's Infectious Disease Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁷ Grodno Regional Children's Clinical Hospital, Grodno, Belarus

⁸ Brest Regional Children's Hospital, Brest, Belarus

⁹ Mogilev Regional Children's Hospital, Mogilev, Belarus

¹⁰ 4th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Острое почечное повреждение (ОПП) у детей остается одной из важнейших проблем здравоохранения – медицинских, экономических и социальных. Возникновение ОПП у ребенка всегда представляет непосредственную опасность для его жизни, неоднозначно в плане выздоровления и дальнейшего прогноза.

Цель исследования. Оценить причины ОПП, требующие проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), приоритетность методов ЗПТ в зависимости от специализации стационара и исходы этого лечения.

Материалы и методы. На основании анкетирования получены данные по всем детям, получившим ЗПТ в 2018 году в Беларуси. Анкета также содержала дополнительные вопросы, касающиеся использования терминов ОПП и острая почечная недостаточность (ОПН), выбора классификации ОПП для клинической практики, методов определения креатинина крови и их стандартизации, возможности проведения острого перитонеального диализа (ПД).

Результаты. В 2018 году 66 детей получили ЗПТ по поводу ОПП (3,5 случая на 100 000 детского населения 0-17 лет), которая проводилась в 10 стационарах республики. Чаще ЗПТ проводилась в республиканских научно-практических центрах (нефрологии и ЗПТ², онкогематологии⁴ и кардиохирургии⁵) – 51 (77%), чем в городских и областных детских больницах – 15 (23%).

Продолжительные методы ЗПТ (вено-венозная гемо(диа)фильтрация и вено-венозный гемодиализ – CVVH(D)F) использовались у 23 пациентов (35%) в качестве монотерапии, реже применялись ПД – у 21 (32%), комбинация CVVH(D)F с ПД или интермиттирующим гемодиализом (ГД) – у 14 (21%), только ГД – у 8 (12%). Все виды ЗПТ были доступны только в одном центре (²): (CVVH(D)F+ПД/ГД) / ГД / ПД / CVVH(D)F = 8 / 8 / 6 / 1 пациентов, в других республиканских центрах использовались в (³): (CVVH(D)F+ПД) / ПД / CVVH(D)F = 5/8/7 и в (⁴) только CVVHD у 8 детей. Соотношение методов ЗПТ в областных и городских клиниках (⁶⁻¹⁰) было следующим (CVVH(D)F+ПД) / ПД / CVVH(D)F = 1/7/7.

Основными причинами ОПП были состояния после кардиохирургических вмешательств по поводу тяжелых врожденных пороков сердца, кардитов, таппонады сердца – 22 (33%), гемолитико-уремический синдром (ГУС) у 19 пациентов (29%), сепсис и септический шок у 17 (26%).

Летальность у пациентов с ОПП, получавших ЗПТ, составила 45% (30/66). Наиболее высокая летальность отмечалась у детей с сепсисом и септическим шоком 76% (13/17) и с кардиохирургической патологией 68% (15/22), а наименьшая у пациентов с ГУС – 5% (1/19). Летальность в республиканских центрах – 41% (21/51) и в областных, городских клиниках – 53% (8/15) была сопоставима ($p>0,05$).

В большинстве клиник, принявших участие в анкетировании, пользуются термином ОПП – 56%, реже ОПН – 33% или обеими – 11%. В 40% стационаров используется классификация ОПП KDIGO (2012), в 30% – pRIFLE (2007), в 20% – AKIN (2007) и в 10% – nRIFLE (2009). Большинство лабораторий больниц использует метод Яффе для определения креатинина крови (67%), реже ферментативный метод (11%) или оба (22%), причем только в 56% лабораторий они стандартизованы по международным требованиям (IDMS). Врачи 67% отделений интенсивной терапии сообщили, что владеют методикой острого перитонеального диализа.

Заключение. Проведенное исследование показывает, что потребность в ЗПТ у детей в Беларуси обеспечивается практически на 100%. Данные методы терапии доступны как в специализированных центрах, так и городских, и областных клиниках. Наиболее часто используются продолжительные методы ЗПТ (CVVH(D)F) как самостоятельно, так и в комбинации с ПД или ГД. Сохраняется высокая летальность у пациентов с сепсисом и после кардиохирургических вмешательств. Необходим переход на единую классификацию ОПП во всех стационарах республики, а концентрация креатинина крови, которая является ключевым при установлении стадии ОПП, должна определяться во всех лабораториях, используя международно принятую стандартизацию.

Структура острого почечного повреждения у пациентов, получающих заместительную почечную терапию в многопрофильном ОРИТ

Юл. Кецко (kezko-motor@mail.ru), А.В. Лунина, И.В. Штоль, Н.И. Шабалина

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Structure of acute renal injury in patients receiving renal replacement therapy in multidisciplinary resuscitation and intensive care unit

Yul. Ketsko (kezko-motor@mail.ru), A.V. Lunina, I.V. Shtol, N.I. Shabalina

Samara State Medical University, Samara, Russia

Введение. Заболеваемость ОПП варьирует от 140 до 2880 случаев на миллион населения в год с достоверным ежегодным ростом на 28,5% (Case J. и соавт., 2013). При этом число больных с ОПП, требующих ЗПТ, возрастает на 7 случаев на миллион населения в год (Hsu C.Y. и соавт., 2007). На момент госпитализации различные стадии ОПП регистрируются в 3,2-9,6% случаев (Fang Y. и соавт., 2010). В условиях ОРИТ этиологическая структура ОПП в 47,5% связана с сепсисом, 26,9% обусловлена кардиогенным шоком, в 25,6% – гиповолемией (Uchino S. и соавт., 2005). В настоящее время в литературе нет точных данных о структуре ОПП в условиях ОРИТ (А.В. Смирнов, И.А. Добронравов и соавт., 2015).

Цель. Определить соотношение форм и патогенетических вариантов ОПП у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с синдромом острой почечной недостаточности, получивших ЗПТ в период пребывания в ОРИТ за временной интервал 26.12.2017 по 26.08.2019 года. Основой дифференциальной диагностики, позволя-

ющей определить форму и варианты ОПП, были: данные анамнеза и медицинской документации, клинического осмотра в динамике, гемодинамического мониторинга, показатели лабораторных и инструментальных методов исследований. При наличии инфекционной причины был определен и бактериологически идентифицирован источник инфекции. ЗПТ проводили методами интермиттирующей и продолжительной терапии.

Результаты. Общее количество пациентов по названным критериям – 358. Что составило 9,5% от всех поступивших за данный период. Внебольничных случаев развития ОПП – 58 (16,2%). Средний возраст пациентов – $61,062 \pm 16,87$ ($p < 0,001$) года, женщин – 151 (43%). ОПП выявлено у 237 пациентов (67%), развитие ОПП на ХБП (3-5 стадии) у 121 пациента (33%). Патогенетические варианты ОПП у пациентов ОРИТ представлены в таблице.

Заключение. У пациентов ОРИТ, получающих ЗПТ, острое повреждение почек без предшествующей ХБП отмечено в 67% случаев. Основным вариантом ОПП в исследуемой группе пациентов является ренальный сепсис-индуцированный с абдоминальным, церебральным и легочным очагами инфекции.

Таблица

Варианты ОПП	Количество пациентов (%)	Локализации очага инфекции	
Преренальный	66 (27,3)		
преренальный кардиогенный	42 (63,7)		
преренальный некардиогенный	24 (36,3)		
Ренальный	152 (64,2)		
сепсис – индуцированный	102 (67,1)	Абдоминальная	41
		Легочная	21
		ЦНС	26
		Мягкие ткани	7
		Бактериemia	4
		Мочеполовая	3
сепсис несвязанный	49 (32,9)		
Постренальный	19 (8,5)		

Состояние сердечно-сосудистой системы как фактор риска развития острого почечного повреждения после хирургической реваскуляризации миокарда

Л.А. Кумахова³ (kum693@mail.ru), Н.П. Потехин^{1,2}, А.Г. Борисов^{1,2}

¹ ФГБУ "Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко МО РФ", Москва, Россия

² "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования", Москва, Россия

³ ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы", Москва, Россия

Cardiovascular system status as a risk factor of the development of acute renal injury after surgical myocardial revascularization

L.A. Kumahova³ (kum693@mail.ru), N.P. Potekhin^{1,2}, A.G. Borisov^{1,2}

¹ Main military N.N. Burdenko Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of continuing professional education, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. Самым распространенным и эффективным кардиохирургическим вмешательством при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) является аортокоронарное шунтирование (АКШ), выполнение которого может сопровождаться развитием острого почечного повреждения (ОПП) которое, несмотря на совершенствование медицинских технологий, зачастую несвоевременно диагностируется и является причиной неблагоприятных исходов, в том числе летальных.

Цель работы. В целях совершенствования профилактики развития ОПП у пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда исследовать состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) как фактор риска развития ОПП.

Материалы и методы. Было изучено состояние СССР у 179 пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко с 2010 по 2015 гг. Деление пациентов на 3 группы сравнения осуществлялось с использованием критериев диагностики ОПП RIFLE: 1-я группа (n=71) – лица, у которых после операции ОПП не развилось; 2-я группа (n=93) – R (риск), 3-я группа (n=15) – I (повреждение). Мужчин было 164 (91,6%), женщин 17 (8,4%). Группы больных с ИБС были сопоставимы по возрасту (средний возраст 1 группы 60,9±7,9, 2 группы – 61±9,9, 3 группы – 61,9±6,9, p>0,05). Всем пациентам наряду с рутинными методами исследования выполнялся расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI.

Результаты. У пациентов с повышенной массой тела достоверно чаще развивалось ОПП после реваскуляризации миокарда (1 группа – 85,3±11,8, 3 группа – 95,3±15,9, p<0,05) и ее проявления были более выражены, что также подтверждается при расчете индекса массы тела – статистически зна-

чимые различия наблюдались между 2 и 3 группой пациентов со средним индексом массы тела во 2 группе – 29,4±3,57 и 30,1±4,73 в 3 группе (p<0,05). В дооперационном периоде не отмечено статистически значимых различий наличия в анамнезе артериальной гипертензии, вместе с тем, длительность существования гипертонической болезни у пациентов 3-й группы была достоверно больше, чем во 2-й группе (соответственно 8,45±7,73 и 11,9±9,0 лет, p<0,05). Уровень артериального давления, как систолического, так и диастолического в предоперационном периоде не различался в группах сравнений и находился в пределах нормальных величин. Достоверно чаще в 3-й группе встречалось постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), однако впервые возникшая стенокардия послужившая поводом для госпитализации не являлась фактором риска развития ОПП. При анализе нарушений ритма и проводимости сердца выявлено, что пациенты с атриовентрикулярной блокадой, нарушением внутрисердечной проводимости, и склонностью к брадикардии, имели более частое развитие ОПП, в то время как наличие мерцательной аритмии, желудочковой экстрасистолы и блокады ножек пучка Гиса не имели прогностического значения в развитии ОПП. Масса миокарда левого желудочка, ударный и минутные объемы, систолический размер левого желудочка, конечно-систолические и конечно-диастолические размеры левого и правого желудочков и левого предсердия по данным Эхо-КГ, были больше у пациентов 3-й группы (p<0,05).

Заключение. Состояние СССР во многом определяет развитие ОПП после хирургической реваскуляризации миокарда. Развитию ОПП способствуют избыточная масса тела оперируемых, длительность существующей артериальной гипер-

тензии, перенесенный ранее инфаркт миокарда, наличие ХСН, нарушения проводимости сердца, увеличение массы миокарда левого желудочка, ударного и минутного объемов, систолических и диастолического размеров левого и правого же-

лудочков и левого предсердия по данным Эхо-КГ. Оценка состояния ССС перед реваскуляризацией миокарда позволит выделить пациентов с риском развития ОПП и определить мероприятия по ее профилактике.

Некоторые особенности ведения пациентов при хирургической реваскуляризации миокарда, ассоциированные с риском развития острого почечного повреждения

Л.А. Кумахова³ (kum693@mail.ru), Н.П. Потехин^{1,2}, А.Г. Борисов^{1,2}

¹ ФГБУ "Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко МО РФ", Москва, Россия

² ФГБОУДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования", Москва, Россия

³ ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы", Москва, Россия

Some features of patient's management of surgical myocardial revascularization associated with the risk of development of acute renal injury

L.A. Kumakhova³ (kum693@mail.ru), N.P. Potekhin^{1,2}, A.G. Borisov^{1,2}

¹ Main military N.N. Burdenko Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of continuing professional education, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. Наиболее эффективным инвазивным вмешательством при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) является хирургическая реваскуляризация миокарда посредством выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ), которое может сопровождаться развитием острого почечного повреждения (ОПП) и несмотря на совершенствование медицинских технологий, зачастую несвоевременно выявляется влияя на исход.

Цель работы. В целях совершенствования профилактики развития ОПП у пациентов с ИБС, после хирургической реваскуляризации миокарда, исследовать некоторые особенности периоперационного ведения пациентов ассоциированные с развитием ОПП.

Материалы и методы. Изучено данные 179 пациентов, после хирургической реваскуляризации миокарда выполненной в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко в период с 2010 по 2015 гг. Деление пациентов на 3 группы сравнения осуществлялось с использованием критериев диагностики ОПП RIFLE: 1-я группа (n=71) – лица, у которых после операции ОПП не развилось, используемые критерии позволили отнести во 2-ю группу R (risk) – 93 пациента, в 3-ю группу I (injury) – 15 больных. Мужчин было 164 (91,6%), женщин 17 (8,4%). Группы больных с ИБС были сопоставимы по возрасту (средний воз-

раст 1 группы 60,9±7,9, 2 группы – 61±9,9, 3 группы – 61,9±6,9, p>0,05). АКШ с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) выполнялось 143 пациентам, без АИК – 36 больным. Всем пациентам наряду с рутинными методами исследования выполнялся расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI до операции и первые двое суток после нее. Пациенты с исходно низкой СКФ в исследование включены не были.

Результаты. В развитии ОПП в послеоперационном периоде выявлена прямая зависимость с продолжительностью операции (1 группа – 236,0±53,5 мин, 2 группа – 238,6±63,9 мин, 3 группа – 280,5±47,4 мин; p<0,05 между всеми группами). Прослежена прямая связь между интенсивностью (объемом) интраоперационного диуреза и развитием ОПП (1 группа – 1762,8±946,8 мл, 2 группа – 1846,2±743,7 мл, 3 группа – 2226,7±601,7 мл, p<0,05 во всех группах), что может рассматриваться, на нашей выборке, как ранние проявления канальцевой дисфункции. Поддержание объема циркулирующей крови (ОЦК) препаратами крови не имело достоверных преимуществ в предупреждении развития ОПП в сравнении с другими инфузионными средами (p>0,05). В ходе операции с одинаковой частотой в группах сравнения использовались норадреналин и дофамин, нами не выявлено различий в частоте развития ОПП при их применении (p>0,05). Также мы не получили до-

стоверных различий в развитии ОПП у пациентов которым вводился или не вводился преднизолон для поддержания артериального давления во время операции, в тоже время имелись достоверные различия в группах сравнения при использовании интраоперационно дексаметазона, чаще его применяли во 2-ой, 3-ей группах (1 группа – 15,5%, 2 группа – 28,0%, 3 группа – 46,7%, $p < 0,05$ во всех группах). Проведение АКШ с использованием АИК чаще вызывало ОПП по сравнению с теми у кого операция выполнялась на работающем сердце (1 группа – 73,2%, 2 группа – 81,7%, 3 группа – 100%, $p < 0,05$ в 1 и 3, 2 и 3 группах). Были получены достоверные различия в группах по времени исполь-

зования АИК (1 группа – 61,1±45,8 мин, 2 группа – 75,8±49,1 мин, 3 группа – 113,5±33,5 мин; $p < 0,05$ в 1 и 3, 2 и 3 группах).

Заключение. Интраоперационный период во многом определяет развитие ОПП после хирургической реваскуляризации миокарда. Развитию ОПП способствуют увеличение длительности вмешательства, полнурия во время операции, интраоперационное использование дексаметазона. Поддержание ОЦК препаратами крови во время вмешательства не влияет на частоту развития ОПП. Снижению риска развития ОПП способствует выполнение реваскуляризации миокарда на работающем сердце и сокращением времени работы АИК.

Аллотрансплантация почки Kidney transplantation

Опыт применения эверолимуса после трансплантации почки

И.Г. Ким^{1,2} (kig21@rambler.ru), Н.А. Томилина³, В.Е. Виноградов², И.В. Островская²,
И.А. Скрябина², М.Е. Мальцева²

¹ ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

The experience of treatment with everolimus after kidney transplantation

I.G. Kim^{1,2} (kig21@rambler.ru), N.A. Tomilina³, V.E. Vinogradov², I.V. Ostrovskaya², I.A. Skryabina², M.E. Maltseva²

¹ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

³ Moscow State A.I. Evdokimov Medical and Dental University, Moscow, Russia

Современные режимы базисной иммуносупрессии после трансплантации почки (ТП) направлены не только на поддержание функции трансплантата, но и на снижение ренальных и экстраренальных осложнений отдаленного периода. В связи с этим особый интерес представляет применение ингибиторов пролиферативного сигнала, и специально эверолимуса (ЭВР), способствующих предупреждению нефротоксичности, индуцируемой ингибиторами кальцинейрина (ИКН), а также профилактике онкологических заболеваний.

Цель исследования. Оценить эффективность применения ЭВР в качестве базисной иммуносупрессии в разные сроки после трансплантации почки.

Материалы и методы. В исследование включено 203 реципиента почечного трансплантата (РПТ), которые в зависимости от сроков назначения ЭВР были разделены на 2 группы. В 1 группу вклю-

чено 69 пациентов (муж. 66,7%), 44 из которых получали препарат с момента ТП, а 25 – через 2,4±2,2 мес после операции. Пациентам 2 группы (n=134, муж. 51,5%), как правило, в связи с онкологическими осложнениями (у 121 из 134 РПТ) выполнялась конверсия с ММФ на ЭВР через 76,5±65,6 мес после ТП. ЭВР применяли в комбинации со стероидами и минимизированной дозой ИКН. Группы были сопоставимы по возрасту (53,1±12,2 г и 53,4±12,3 г) и длительности наблюдения после начала лечения (57,1±37,3 мес и 51,2±36,9 мес).

Эффективность терапии ЭВР оценивали по выживаемости больных и почечных трансплантатов (ПТ), а также по выживаемости методики лечения и динамике функции ПТ и протеинурии. Под выживаемостью методики лечения понимали вероятностную частоту отсутствия "событий", требовавших отмены ЭВР к определенному сроку после начала

его применения. Смерть больных с функционирующим трансплантатом оценивали как гибель трансплантата.

Результаты. 5-летняя выживаемость РПТ с момента начала терапии ЭВР в 1 и 2 группах не различалась (91,6% и 81,4%, соответственно, $p=0,3$), также как и выживаемость ПТ (81,5% и 76,2% соответственно, $p=0,31$). Также сопоставимой в сравниваемых группах оказалась и выживаемость методики лечения, однако в те же сроки она снижалась до 42,7% в 1 группе и 44,7% во 2 группе ($p=0,2$). Ведущие причины прекращения терапии ЭВР представлены в таблице 1.

Самой частой причиной отмены препарата в обеих группах была протеинурия, достигавшая у этих больных 1,2 (0,9; 2,6) г/сут. В 1 группе достоверно чаще, чем во 2 группе, терапия ЭВР прерывалась из-за развития отторжения ($p=0,03$). Частота других серьезных нежелательных явлений (отежный и кожно-суставной синдромы, пневмониты и пневмофиброз) в сравниваемых группах была сопоставимой. В обеих группах в единичных случаях лечение прекращали из-за панцитопении, тромбозов, ТМА, планирования беременности и пр.

Еще у 13,5% больных 1 группы и у 32,2% 2 группы терапия завершена из-за смерти больных. Если в 1 группе частота отдельных причин смерти не различалась, то во 2 группе в структуре летальных исходов преобладали онкологические (у 8 из 19 чел.) и кардиоваскулярные (у 7 из 19 чел.) заболевания.

Функция ПТ в обеих группах в условиях терапии ЭВР снижалась. В 1 группе за время наблюдения уровень креатинина сыворотки крови (Scr) повысился с $0,14 \pm 0,03$ ммоль/л до $0,16 \pm 0,08$ ммоль/л, $p=0,034$, и причинами дисфункции были отторже-

ние, токсичность ИКН, ФСГС и ТМА. Во 2 группе к концу наблюдения Scr также превышал исходный уровень ($0,16 \pm 0,08$ ммоль/л и $0,13 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно, $p=0,001$). В обеих группах достоверно возрастала и протеинурия: в 1 группе – с 0,15 (0,1; 0,3) г/сут до 0,3 (0,12; 1,04) г/сут, $p=0,001$; во 2 группе – с 0,15 (0,1; 0,21) г/сут до 0,3 (0,16; 0,8) г/сут, $p=0,0001$.

Закключение. Из полученных результатов следует, что ЭВР может применяться в качестве базисной иммуносупрессии как в ранние, так и поздние сроки после ТП, особенно у РПТ с осложненным онкологическим анамнезом. Однако высокая частота серьезных нежелательных явлений уже в первые 5 лет после начала лечения ограничивает возможности его длительного применения более, чем у половины больных. При этом побочные эффекты препарата развиваются независимо от сроков после ТП и соматического статуса РПТ. С учетом рисков осложнений терапии ЭВР, и в частности, протеинурии, при ведении таких пациентов требуется особо пристальный и тщательный клинико-лабораторный мониторинг.

Месячная и годовая выживаемость реципиентов и трансплантатов почки в пожилом возрасте

А.В. Пинчук, Н.В. Шмарина (nonna_shm@mail.ru), Е.Д. Максикян

ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ", Москва, Россия

1-month and 1-year survival of recipients and kidney grafts in elderly patients

A.V. Pinchuk, N.V. Shmarina (nonna_shm@mail.ru), E.D. Maksikyan

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

В мире отмечается значительное увеличение частоты трансплантаций почки, выполненных пациентам старшей возрастной группы. В последние годы в Европе до 54% трансплантаций почки проводится пациентам старше 55 лет. Доля реципиентов почки старше 60 лет, прооперированных в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского составляет 11-17,5% от общего

числа трансплантированных пациентов, что ниже зарубежных данных. Результаты выживаемости данной категории реципиентов и их трансплантатов в отечественной литературе освещены недостаточно.

Цель. Анализ ранней и отсроченной послеоперационной выживаемости реципиентов и трансплантатов почки в пожилом возрасте.

Материалы и методы. В исследование было включено 87 пациентов старше 60 лет, которым за период с 2015 по 2018 г. было выполнено 90 трансплантаций почки. Разница в количестве трансплантаций и реципиентов обусловлена повторными трансплантациями у трех пациентов за этот период. Под наблюдением находилось: 50,6% (n=44) – мужчин и 49,4% (n=43) – женщин. Средний возраст реципиента составил 63 [61; 66] года. 20,7% (n=18) реципиентов были сенситизированы на момент трансплантации. Преимущественно заболеваниями, приведшие к терминальной ХПН, были: хронический гломерулонефрит – 31% (n=27), поликистоз почек – 18,4% (16), гипертоническая болезнь – 13,8 (n=12) и сахарный диабет II типа – 12,6% (n=11). В 13,3% трансплантация была выполнена от стандартного донора, в 86,7% – от субоптимального. Средний возраст донора составил 57 [52; 60] лет. Срок наблюдения для анализа ранней выживаемости составил 1 месяц, для отсроченной – 1 год, где начальная точка наблюдения – операция трансплантации почки, конечная – летальный исход и/или потеря трансплантата/отсутствие восстановления функции. Сравнение проводили с зарубежными данными (CTS-collaboration, данные Франции и Нор-

вегии за 2019 г). Статистическую обработку материалов выполняли с помощью программного пакета Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера (К-М).

Результаты. Месячная выживаемость пожилых реципиентов почки после трансплантации составила 97,7% (n=85), трансплантатов – 83,3% (n=75). Годовая выживаемость реципиентов почки старше 60 лет составила 95,4% (n=83), трансплантатов – 81,1% (n=73). По данным коллег из Европы годовая выживаемость реципиентов почки старше 65 лет составила 90-96%, трансплантатов 82,6-91%. Ранняя выживаемость трансплантатов почки в группе реципиентов 50-64 лет от доноров аналогичного возраста по данным CTS-collaboration составила 96%, годовая – 89%.

Выводы. Годовая выживаемость пожилых реципиентов почки в нашем стационаре соответствует зарубежным данным. Годовая выживаемость почечных трансплантатов у пожилых реципиентов несколько ниже данных, полученных из Европы, и сопоставима с месячной стационарной выживаемостью трансплантатов. Наибольшая частота утраты функции трансплантата или отсутствие его восстановления отмечается в первый месяц после трансплантации.

Морфофункциональные изменения в почечном трансплантате у детей с артериальной гипертензией

М.В. Поляков¹ (mvpolyakov@mail.ru), А.Л. Валов², Е.А. Молчанова², А.Л. Румянцев²,
Б.Л. Кушнир², А.Ю. Кугушев², С.С. Паунова¹

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра педиатрии им. акад. М.Я. Студеникина ЛФ, Москва, Россия

² РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Morphological and functional changes in renal transplant in pediatric recipients of renal allografts with arterial hypertension

Michail Poliakov¹ (mvpolyakov@mail.ru), Aleksei Valov², Elena Molchanova², Alexandr Rumyantsev²,
Berta Kushnir², Alexandr Kugushev², Svetlana Paunova¹

¹ Studenikin Department of Pediatrics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Russian Children's Federal Clinikal Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) выявляется у подавляющего большинства детей после трансплантации почки (ТП), включая детей, уже получающих гипотензивную терапию (ГТ). Наличие АГ – важный и независимый предиктор плохой отдаленной функции почечного трансплантата (ПТ) и кардиоваскулярной смерти у детей после ТП.

Цель исследования. Выявить взаимосвязь между значением артериального давления (АД) и морфологией ПТ у детей после ТП.

Материалы и методы. В исследование включены 114 детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (64 мальчика, 50 девочек; средний возраст 13 лет 3 мес + 2 года 6 мес), которым в отделении по пересадке почки РДКБ за период с 2012 по 2016 годы была сделана аллотрансплантация трупной почки (АТПП). Продолжительность наблюдения: 36+2 мес после АТПП. Результаты пункционной биопсии ПТ оценивались по Banff классификации 2013. Диагноз АГ ставился

по результатам суточного мониторинга АД согласно рекомендациям The European Society of Hypertension on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2016.

Результаты. Все больные были разделены на три группы. 1-я группа (контрольная) 11 детей (9,65%) – с нормальными показателями АД, не получавшие ГТ. 2-я группа 61 ребенок (53,51%) с цифрами АД <95 перцентиля относительно возраста, роста и пола на фоне ГТ, т.е. с контролируемой АГ. 3-я группа 42 ребенка (36,84%) – пациенты с неконтролируемой АГ. Это дети с АГ, которым была назначена ГТ, но они её либо не получали, либо имели АГ, несмотря на ГТ. Таким образом, АГ у детей после АТТП была выявлена у 103 пациентов (90,35%). При оценке морфологических изменений у детей групп 2 и 3 по сравнению с контрольной группой более выражены интерстициальный фиброз, артериальный интимальный фиброз, артериологалиноз (табл. 1). При этом у детей группы 3 оказались наиболее выражены интерстициальная инфильтрация, интимальный артериит, трансплантационная гломерулопатия.

Кроме влияния АГ на ПТ, морфологические изменения были обусловлены как проявлением донорской патологии, так и патологией ПТ по другим причинам (отторжение, влияние инфекций, токсичность иммуносупрессии).

Результаты биопсии по Banff классификации 2013

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Тубулит	0,82±0,87	0,39±0,67	0,76±1,01
Интимальный артериит	0,18±0,4	0,15±0,51*	0,76±1,1*
Интерстициальная инфильтрация	0,09±0,3	0,13±0,43*	0,64±1,19*
Гломеруллит	0,27±0,65	0,05±0,22*	0,38±0,91*
Интерстициальный фиброз	0,18±0,4*	1,54±0,65*	1,6±0,89*
Атрофия канальцев	1,36±0,81	1,46±0,67	1,55±0,74
Трансплантационная гломерулопатия	0,09±0,3	0,08±0,28*	0,21±0,52*
Артериальный интимальный фиброз	0,27±0,47*	0,84±0,09*	1,21±1,09*
Артериологалиноз	0,18±0,4*	0,64±0,93*	0,79±1,12*

* p<0,05

Выводы. АГ у детей после АТТП выявлена у 103 пациентов (90,35%). У 42 (36,84%) детей, перенесших АТТП, не удалось достичь целевого АД (группа 3).

Донорская или связанная с АГ реципиента патология в виде артериологалиноза, артериального интимального фиброза и интерстициального фиброза наиболее часто встречалась в группе детей с неконтролируемой АГ. Вместе с тем в этой группе данные изменения сочетаются с наибольшей выраженностью интерстициальной инфильтрации, интимального артериита, трансплантационной гломерулопатии.

Все эти факторы могут быть как причиной, так и следствием АГ. Тщательный мониторинг функции ПТ и коррекция АД у детей после АТТП коррелируют с меньшей выраженностью морфологических изменений в ПТ.

Гепатиты (В, С) у реципиентов почечного трансплантата (опыт центра)

Е.В. Семенова^{1,2}, П.А. Владимиров², А.Ю. Винокуров², К.М. Вахитов², К.А. Карлов², В.В. Оточкин^{1,2}, И.С. Черняков²

¹ СЗ ГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² ГБУЗ "Ленинградская Областная клиническая больница", Санкт-Петербург, Россия

Hepatitis B, C in renal graft recipients (single center experience)

E. Semenova^{1,2}, P. Vladimirov², A. Vinokurov², K. Vakhitov², K. Karlov², V. Otechkin^{1,2}, I. Chernyakov²

¹ I.I. Metchnikov State Medical University, St-Petersbourg, Russia

² Leningrad Region Clinical Hospital, St-Petersbourg, Russia

Тактика лечения у реципиентов почечного трансплантата (ПТ) с наличием гепатита "В", "С" определяет их выживаемость после трансплантации почки.

Цель работы. Выбрать оптимальный режим иммуносупрессивной терапии у реципиентов ПТ с наличием хронических вирусных гепатитов "В, С" (ХГВ, ХГС).

Материалы и методы. Мы обследовали 367 реципиентов почечного трансплантата с 2000-2019 гг. на базе Ленинградской областной клинической больницы. 22 реципиента почечного трансплантата были инфицированы ХГВ или ХГС. Из них: женщины – 9 чел., мужчины – 13 чел. Все реципиенты ПТ получали ингибиторы кальциневрина, микрофе-

нолаты, стероиды. Реципиенты с наличием репликации вируса гепатита "В" получали противовирусную терапию энтекавиром, только 1 пациент с наличием репликации вируса гепатита "С" получал противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия (софосбувир+даклатасвир).

Результаты. Из 22 реципиентов ПТ с наличием хронического вирусного гепатита у 63% (14 чел.) был функционирующий ПТ, 14% (3 чел.) вернулись к программному гемодиализу, 23% (5 чел.) – умерло: из них у 2 человек (40%) развились опухоли толстой кишки и головного мозга, у 2 человек (40%) – инфекции, у 1 человека (20%) – сердечно-сосудистые осложнения.

Не зарегистрировано ни одного случая развития гепатоцеллюлярной карциномы. Длительность течения гепатита у больных с трансплантированной почкой составила: с ХГВ – $12,7 \pm 7,8$ лет, с ХГС – $18,3 \pm 10,8$ лет. Длительность функционирования ПТ: у больных с ХГВ – $12,0 \pm 9,13$ лет; с ХГС – $12,5 \pm 6,44$ лет. Только у 1 пациента с ХГС развился цирроз печени. 14 реципиентов ПТ с ХГ получали циклоспорин, 5 реципиентов ПТ получали такролимус,

все пациенты получали микрофенолаты и стероиды. В настоящее время под наблюдением состоит неинфицированных реципиентов ПТ 158 чел. (92%), 13 чел. (8%) – реципиентов ПТ, инфицированных ХГВ (5 чел.), ХГС (6 чел.), ХГВ+С (2 чел.).

У пациентов с наличием ХГВ, которые получали противовирусную терапию энтекавиром, отмечалось отсутствие репликации вируса (по результатам ПЦР). У больной с ХГС была произведена попытка лечения в течение 4-х недель препаратами софосбувир и даклатасвир, однако, терапия была прервана из-за ухудшения функции почечного трансплантата.

Заключение. Оптимальный режим иммуносупрессивной терапии позволит увеличить выживаемость реципиентов почечного трансплантата. Возможно использование ингибиторов кальциневрина (циклоспорина, такролимуса), стероидов, но их уровень предпочтительно сохранять в минимально возможных пределах. Необходимо проведение противовирусной терапии, направленной на элиминацию вируса гепатита в соответствии со стандартами лечения и функцией трансплантированной почки.



Кафедра нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова приглашает на учебу!

Обучение проводится на базе Московского городского нефрологического центра при ГКБ № 52. Практические занятия проводятся в отделениях нефрологии, гемодиализа, перитонеального диализа, патологии трансплантированной почки, нефрологической реанимации, специализированной нефрологической поликлиники и включают клинические разборы больных со всем спектром нефрологической патологии.

Учебно-производственный план кафедры нефрологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на 2020 год

№ п/п	Наименование цикла	Контингент слушателей	Дата проведения	Продолжительность обучения, мес
1	Нефрология (профессиональная переподготовка)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 17.02.2020 по 30.05.2020	3,5 мес.
2	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия (повышение квалификации со сдачей сертификационного экзамена)	нефрологи	с 25.02.2020 по 07.04.2020	1,5 мес.
3	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек (повышение квалификации)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 23.03.2020 по 04.04.2020	0,5 мес.
4	Актуальные вопросы нефрологии и диализа (повышение квалификации со сдачей сертификационного экзамена)	нефрологи	с 27.04.2020 по 28.05.2020	1 мес.
5	Клиническая морфология болезней почек (повышение квалификации)	нефрологи, терапевты, врачи лечебного профиля ЛПУ, педиатры, врачи специальности «патологическая анатомия»	с 23.03.2020 по 23.10.2020	0,5 мес.
6	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения (повышение квалификации в рамках НМО)	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 10.02.2020 по 15.02.2020	0,25 мес.
7	Нефрология (профессиональная переподготовка)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 14.09.2020 по 19.12.2020	3,5 мес.
8	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия (повышение квалификации со сдачей сертификационного экзамена)	нефрологи	с 21.09.2020 по 31.10.2020	1,5 мес.
9	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек (повышение квалификации)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 16.11.2020 по 28.11.2020	0,5 мес.
10	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек (повышение квалификации в рамках НМО)	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 19.10.2020 по 24.10.2020	0,25 мес.

По заявкам кафедра организует **выездные циклы** в лечебных учреждениях городов России, тематика, сроки и продолжительность которых планируются по согласованию с приглашающей стороной.

Кафедра проводит **первичную специализацию по нефрологии** в рамках:

- 1) обучения в ординатуре в течение 2 лет (после окончания интернатуры по терапии или при наличии стажа работы по терапии не менее 1 года;
- 2) цикла профессиональной переподготовки продолжительностью 3,5 месяца, (после окончания интернатуры или ординатуры по терапии, педиатрии, хирургии, анестезиологии-реаниматологии, урологии).

Обучение врачей ЛПУ системы Министерства здравоохранения и социального развития бесплатное.

По окончании циклов выдаются документы государственного образца.

Заявки на обучение (включая выездные циклы) принимаются по адресу:

123182, Москва, ул. Пехотная, 3. Городская клиническая больница № 52.

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

Контактный 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 ФБГУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия*

³ *ГБУЗ "ТКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия*

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation
in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ *Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation*

² *Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation*

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

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

3. Виды публикаций:

- обзоры и лекции – не более 40 машинописных страниц (включая таблицы, рисунки и подписи к ним);
- оригинальные работы – до 25 машинописных страниц;
- краткие сообщения и письма в редакцию – 3-5 машинописных страниц;
- наблюдения из практики – до 10 машинописных страниц.

4. Рукопись должна содержать:

- краткий реферат (на русском и английском языках) объемом от 250 до 350 слов, разделенный на рубрики. Для оригинальных работ: цели работы, методы, результаты и основные выводы; рубрикация обзоров и случаев из практики – на усмотрение авторов;
- список ключевых слов (на русском и английском языках);
- введение, отражающее состояние вопроса и задачи исследования;
- материалы и методы, результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- список литературы с полным названием цитируемых работ;
- таблицы;
- подписи под рисунками.

5. Иллюстративный материал:

- публикация цветных иллюстраций возможна только по согласованию с редакцией и лишь в тех случаях, когда данные не могут быть представлены в черно-белом варианте без ущерба для понимания;
- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- морфологические картинки должны быть снабжены подробным описанием отдельных морфологических элементов, необходимо указать также метод окраски и увеличение;
- на отдельной странице прилагаются подрисуночные подписи с указанием номера каждого рисунка на русском и английском языке;
- каждый рисунок должен иметь название, комментарий и расшифровку всех сокращений **на русском и английском языке**;
- таблицы должны быть озаглавлены **на русском и английском языке**, содержать четко обозначенные графы, удобные для чтения;
- ссылки на рисунки и таблицы указываются в тексте в соответствующих местах; на полях или в тексте рукописи отмечается предпочтительное место их расположения.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются номерами в квадратных скобках в соответствии с порядком их появления в тексте статьи, таблицах или рисунках. **Список цитируемых источников составляется в порядке их упоминания** в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 "Библиографическая ссылка". Для работ, переведенных с русского на английский или с английского на русский, следует указать выходные данные и оригинала, и перевода на обоих языках (см. пример 1). Ссылки на интернет ресурсы даются в виде постраничных сносок и не включаются в список литературы.

Авторы должны выверить список литературы по базам данных "PubMed" (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Ответственность за правильность ссылок и, следовательно, возможность их корректного автоматического распознавания базами данных учёта цитирования, лежит на авторах.

В списке литературы следует указать:

- для книг – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название работы, место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц раздела либо (при цитировании монографии в целом) общее количество страниц;
- для журнальных статей (включая электронные) – фамилия и инициалы не более чем трех первых авторов с последующей пометкой et al., полное название статьи, название журнала, год издания, том, номер, номера первой и последней страниц, DOI (если имеется);
- для диссертаций и авторефератов – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.
- для русскоязычных изданий ссылки необходимо продублировать в латинской транслитерации, для чего рекомендуется воспользоваться бесплатным он-лайн сервисом в интернете <http://translit.ru>, выбрав при этом опцию BSI (British). В случае, если российское издание переводится на английский язык или публикует краткие названия и рефераты статей на английском языке, следует продублировать русскоязычную ссылку ссылкой на английский перевод (см. ниже пункт 3).

Примеры оформления списка литературы

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстра-ренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.
Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrakrenal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. 683 s.
3. *Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al. Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J. Clin. Pathol. 2007; 60(1): 18–26. DOI: 10.1136/jcp.2005.035592
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scobille J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.
6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hcpidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072
7. Статья представляется в редакцию по электронной почте nephro-dial@yandex.ru в виде файла формата *.doc, *.docx или *.rtf (через полтора интервала шрифтом 12-го кегля Times New Roman). Рисунки представляются в виде отдельных файлов в формате *.tif или *.jpg с разрешением 600 dpi. Каждая таблица и рисунок должны находиться в отдельном файле; номера рисунков и таблиц должны присутствовать в названии файла.

Подробная информация для авторов размещена на сайте журнала:
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=11>.

For authors

MANUSCRIPT PREPARATION

'Nephrology and Dialysis' opened for publication of manuscripts both in Russian and in English. Title, list of the authors, author's affiliation and address, abstract and key words should be provided in Russian and in English anyway. Russian non-speaking authors are welcome to apply to the Editorial office for help in translating Title and Abstract of their manuscript into Russian.

The first page of the manuscript should contain the following information in Russian and in English: the title of the paper, names of the authors, their affiliation and street address(es). Besides the name of the corresponding author and his/her address, phone number(s) and e-mail should be provided. An example of the title page information is as follows.

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.
(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Шукшинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУЗ "ТКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation
in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of 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 250-350 words with separated paragraphs: 'Background', 'Methods', 'Results', 'Discussion', and 'Conclusions'.

List of up to 6 KEY WORDS (in Russian and in English)

FIGURES

Figures should be numbered as they appear in the text.

Color figures could be accepted only upon approval by the Editorial office and if the data could not be presented in black and white or in gray scale without loss of data presentation quality.

Photographs should be contrast; plots and graphs should be clear and sharp.

Pathology pictures should be supplied with descriptions of morphological elements; the method of staining and magnification should be specified.

Detailed legends for all figures should be provided in Russian and English as a separate file(es); each Figure should have a heading, abbreviations should be expanded and all necessary comments should be provided.

TABLES

Tables should be numbered as they appear in the text.

Each Table should have a heading in Russian and English describing its contents; lines and columns should be clearly explained and easy readable; footnotes to tables should be indicated by superscript characters.

Preferable placements for each Figure and Table should be indicated in the text or in the left margin of the manuscript.

REFERENCES

References should be numbered (in square brackets) according to their appearance in the manuscript including Figures and Tables (Vancouver style).

The list of References in order as the References appear in the text. The authors are responsible for correctness of references. The authors are advised to check the references with PubMed and the Russian index of scientific citation. For articles originally published in Russian and then translated into English, information of publications and the translation should be provided. The correct spelling of English titles of the Russian journals should be checked with the publisher's Web sites. The information is given in the following order.

Books: family name and initials of all authors (or the first three authors followed by et al.), title of the paper, publishing house and city, total number of pages.

Journal articles: family name and initials of first three authors. Do not list more than 3 authors per reference. Should there be 4 or more, please include only the first 3 followed by "et al.", title of the paper, title of the journal, year, volume, issue, first and last pages, DOI, if available.

Theses, dissertations, or thesis synopses: family name and initials of the author, type of the thesis, title, year and city. Russian-language titles need to be accompanied by a Romanized (transliterated) title. For the purposes of transliteration the free on-line services <http://translit.ru> with the option BSI ("British Standard Institution") is recommended. If an English translation of a Russian publication is available, or if a Russian-language article has an English title and abstract, it is sufficient to provide only the English title in the references without a transliterated Russian-language title (see example 3 below).

Examples:

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.

Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrakrenal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.

2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭО-ТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.

Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEO-TARMEDIA, 2007. 683 s.

3. *Томилина Н.А., Бирюкова А.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

- Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al.* Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J. Clin. Pathol. 2007; 60(1): 18–26. DOI: 10.1136/jcp.2005.035592
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scobille J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.
6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072

The manuscript should be sent via e-mail: nephro-dial@yandex.ru as a single file in the format *.doc, *.docx or *.rtf (spacing of one and a half lines, font Times New Roman, 12 points). Tables should be included to main text of the manuscript on separate pages after the main text and the Reference list or sent as separate files for each table. Figures should be sent as separate files in the format *.tif or *.jpg with 600 dpi resolution. Name of the first author and the numbers of the Figure or table should present in the file name.

Detailed information for authors can be found on the Journal Web page:
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=11>.



International Society of Nephrology

Advancing kidney health worldwide. Together.

В 2020 году ISN исполняется 60 лет.

Российское Диализное Общество
аффилировано к ISN более 10 лет.

Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по регионы "Новые Независимые Государства и Россия". В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана.

Состав региональной команды по ННГ&России:

Со-председатели

Абдузаппар Гаипов (Казахстан)

Елена Захарова (Россия)

Члены команды

Элгун Хазиев (Азербайджан)

Барат Юсубов (Азербайджан)

Ашот Саркисян (Армения)

Алех Калачик (Беларусь)

Кирилл Комиссаров (Беларусь)

Стефан Клаус (Бельгия)

Фергюс Каски (Великобритания)

Тинатин Давитава (Грузия)

Нора Сарипшвили (Грузия)

Ирма Чохонелидзе (Грузия)

Кайрат Кабулбаев (Казахстан)

Динара Липова (Киргизстан)

Айпери Асанбек-кызы (Киргизстан)

Антон Андрусев (Россия)

Ольга Воробьева (Россия)

Лариса Приходина (Россия)

Ахтамхон Содиков (Таджикистан)

Захиджон Маткаримов (Узбекистан)

Олена Карпенко (Украина)

Елена Лобода (Украина)

Советник

Норбер Лемер (Бельгия)

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME и EAP – в течение всего года, но не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке <http://www.theisn.org>.

Всемирный Конгресс Нефрологов, проводимый ISN теперь ежегодно, состоится 26-30 марта 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
Е.В. Захарова



Российское Диализное Общество аффилировано к ERA-EDTA более 10 лет, и к ЕКНА (European Kidney health Alliance) в течение последних 3 лет.

Множество конференций РДО проходили при поддержке и под эгидой ERA-EDTA, а в марте 2018 года силами Регистра ERA-EDTA при участии РДО был проведен курс СМЕ по Эпидемиологии (Introductory Course on Epidemiology).

Представители РДО неоднократно принимали участие в форумах ЕКНА <http://web.era-edta.org/ekha>.

Данные Общероссийского регистра заместительной почечной терапии РДО подаются в Регистр ERA-EDTA с 2016 года:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>

и публикуются в отчете Регистра ERA EDTA:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AR2016%20Summary%20paper.pdf>

По инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) по ведению гипонатриемии, синдрома длительного сдавления, 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>

**В 1 номере журнала Нефрология и Диализ за 2020 год будет опубликован перевод
Рекомендаций ЕРВР по сосудистому доступу.**

Члены РДО принимают участие в работе ERA-EDTA с молодыми нефрологами (YNP и YNP Advisory Program):

<http://web.era-edta.org/ynp-national-representatives>

<http://web.era-edta.org/era-edta-ynp-advisory-program>

Узнать все новости ERA-EDTA, стать членом ERA-EDTA и принять участие в работе программ и конгрессов можно по ссылке: <http://web.era-edta.org/>.

57 конгресс ERA-EDTA 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>

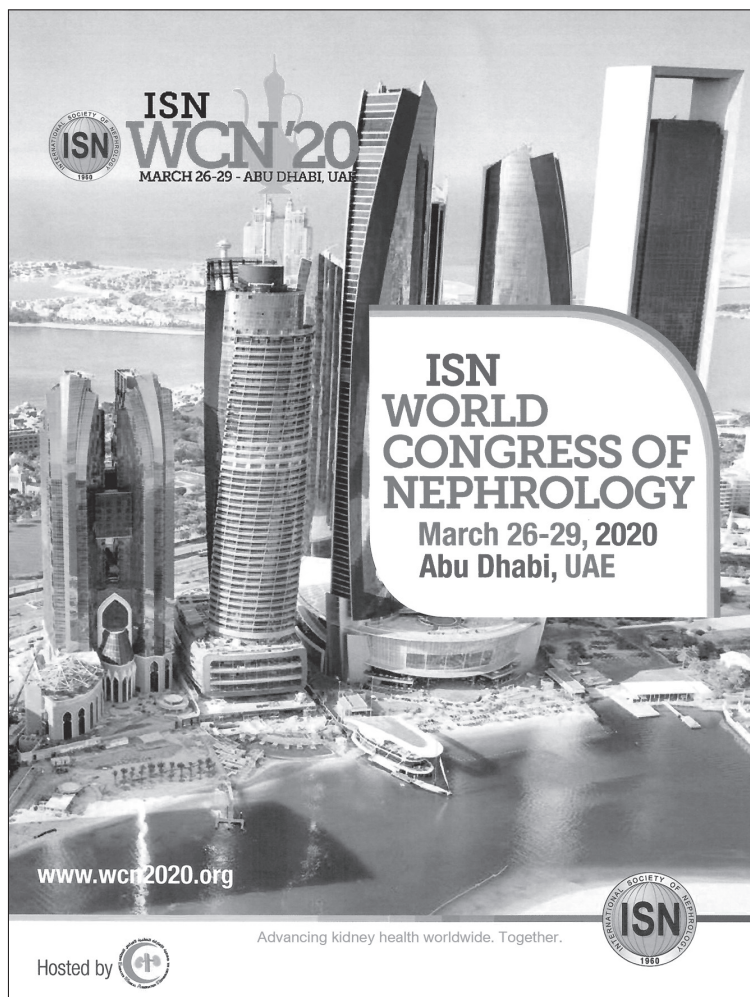
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=30>

<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 во 2 номере журнала Нефрология и Диализ за 2019 год: <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2143>

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.



ISN
WCN'20
MARCH 26-29 - ABU DHABI, UAE

ISN
WORLD
CONGRESS OF
NEPHROLOGY
March 26-29, 2020
Abu Dhabi, UAE

www.wcn2020.org

Hosted by 

Advancing kidney health worldwide. Together.





 **57TH**
ERA-EDTA
CONGRESS
MILAN, ITALY
JUNE 6-9, 2020

Important timelines - ABSTRACTS -

November 4, 2019	Abstract submission website open
January 17, 2020	Abstract submission deadline
January 17, 2020	Travel grant application deadline
March 25, 2020	Notification of abstract acceptance/rejection
March 25, 2020	Notification of travel grant acceptance/rejection
March 2-27, 2020	LBCT abstract submission

Important deadlines - REGISTRATIONS -

March 19, 2020	Payment date for Blank list group registrations
March 19, 2020	Early registrations (individual and group)
May 14, 2020	Regular registrations (individual and group)
May 21, 2020	Submission of names for Blank list groups
June 4, 2020	Late registrations
From June 5 to June 9, 2020	Onsite registrations

Уважаемые читатели!

По вине редакции в № 2 от 2019 года опубликована не последняя версия названия данной статьи.

Приносим свои извинения и публикуем правильное название статьи и резюме.

Острое повреждение почек у беременных женщин с хронической болезнью почек

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). 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, особенно у пациенток с присоединением преэклампсии, оказывает негативное влияние на сроки родоразрешения и массу плода, способствует ускорению прогрессирования ХБП у матери.

Abstract

Aim: to study 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). 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%, st. 2 – 4.3%, st. 3A – 46.9%, st. 3B – 50.0%, st. 4 – 71.4% ($p < 0.001$). The risk of AKI on CKD increased with arterial hypertension, nephrotic proteinuria, CKD 3-4 st. anemia, preeclampsia, placental insufficiency, cesarean section. The main cause of AKI (67.6% cases) was preeclampsia. In the AKI group, compared 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], $p = 0.014$, resp. 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, especially in patients with superimposed preeclampsia, impact negatively on term of delivery and fetal weight, accelerates progression of CKD in the mother.

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