



Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 26 № 3 • 2024

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
С.В. Апресян
Н.И. Белавина
И.Н. Бобкова
А.В. Ватазин
К.А. Вишневский
О.А. Воробьева
Е.М. Зелтынь-Абрамов
А.Ю. Земченков
А.Б. Зулькарнаев
М.Ю. Каган
Н.Л. Козловская
И.Г. Никольская
О.Д. Остроумова
С.С. Паунова
Л.С. Приходина
Е.С. Столяревич
А.Н. Цыгин
А.В. Шаршаткин
В.Ю. Шило
Е.М. Шилов
А.М. Шутов
А.Г. Янковой

И.В. Островская –
выпускающий редактор
Н.И. Белавина – научный редактор
Е.В. Руденко – секретарь редакции

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

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

280 Страница РДО

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

283 Микробиота кишечника и заболевания почек
Обзор литературы
Е.В. Шутов, С.А. Большаков, Т.А. Макарова,
И.А. Федосеева, Д.А. Теплюк, Ч.С. Павлов,
С.М. Сороколетов

303 Тактика ведения тяжелого АНЦА-ассоциированного
гломерулонефрита: сравнение международных
рекомендаций и обзор литературы
А.С. Зыкова, Е.В. Захарова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

319 Особенности преэклампсии у пациенток
с хронической болезнью почек
Н.Л. Козловская, М.В. Алексеева, С.В. Апресян,
К.А. Демьянова, А.О. Луговой, Ю.В. Коротчаева,
А.Г. Чегодаева, А.Р. Габриелян

334 Анализ особенностей течения и исходов COVID-19
на разных этапах пандемии у пациентов, получающих
лечение гемодиализом
Н.Ф. Фролова, И.Г. Ким, В.И. Червинко,
Е.В. Володина, М.Л. Зубкин

350 Болезни почек у подростков, классифицированные
в соответствии с номенклатурой функций и болезней
почек (KDIGO 2019): одномоментное исследование
регионального реестра 2013-2022 гг.
Е.Н. Кулакова, А.П. Савченко, Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина,
А.Ю. Мокроусова, Е.М. Ковалик, Ю.В. Хорошилова,
Д.О. Руднева, Л.Н. Шлапакова

366 Оценка эффективности местных инъекций
парикальцитола в околощитовидные железы
на течение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов
с хронической болезнью почек
Т.В. Саприна, Е.М. Жулина, А.С. Угольников,
А.Р. Лоскутова, А.П. Зима

- ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ
- 376 Ответ на комментарий Е.М. Зелтынь-Абрамова к статье «Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)»
А.Б. Зулькарнаев
- 380 Ответ на комментарий Е.В. Паршиной и соавт. к статье Д.Д. Долидзе и соавт. «Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение»
Д.Д. Долидзе, Е.В. Шутов, Е.В. Захарова
- 382 Комментарий заместителя главного редактора журнала «Нефрология и диализ» Е.И. Прокопенко к дискуссии вокруг статьи Д.Д. Долидзе и соавт. «Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение»
- 383 НЕКРОЛОГ
Филипцев Павел Яковлевич
- 384 ИНФОРМАЦИЯ
- 386 Страница ISN
- 387 Страница ERA-EDTA
- 388 Страница KDIGO

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Просим обратить внимание на то, что, начиная с четвертого номера за 2024 год «Правила для авторов» изменились! Их можно найти на нашей новой платформе:
<https://journal.nephro.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

Рецензируемый научный журнал; включен в перечень ВАК для научных изданий РФ, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований по специальностям: 3.1.14. Трансплантология и искусственные органы (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.32. Нефрология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки); в список журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science (с 2016 г.) и в международную базу Scopus (с 2018 г.). С №4 2017 года каждая статья индексируется по Международной системе идентификации цифровых объектов с присвоением DOI.

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

Почтовый адрес:
123182, г. Москва,
ул. Пехотная, д. 3,
редакция журнала
e-mail: nephro-dial@yandex.ru
<http://www.nephro.ru>

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

Тираж 50 экз.

Издательство АО "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 15.09.24

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

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
S.V. Apressian
N.I. Belavina
I.N. Bobkova
M.Y. Kagan
N.L. Kozlovskaya
I.G. Nikolskaya
O.D. Ostroumova
S.S. Paunova
L.S. Prikhodina
A.V. Sharshatkin
V.Yu. Shilo
E.M. Shilov
A.M. Shutov
E.S. Stoliarevich
A.N. Tsygin
A.V. Vatazin
K.A. Vishnevsky
O.A. Vorobieva
A.G. Yankovoy
E.M. Zeltyn-Abramov
A.Y. Zemchenkov
A.B. Zulkarnaev

I.V. Ostrovskaya (Executive Editor)
N.I. Belavina (Scientific Editor)
E.V. Rudenko (Editorial Assistant)

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

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

280 Russian Dialysis Society page

REVIEWS AND LECTURES

283 Gut microbiota and kidney diseases
Literature review

E.V. Shutov, S.A. Bolshakov, T.A. Makarova, I.A. Fedoseeva,
D.A. Teplyuk, C.S. Pavlov, S.M. Sorokoletov

303 Management of severe ANCA-associated glomerulonephritis:
comparison of international recommendations
and narrative review
A.S. Zyкова, E.V. Zakharova

ORIGINAL ARTICLES

319 Features of preeclampsia in patients with chronic kidney disease
N.L. Kozlovskaya, M.V. Alekseeva, S.V. Apresyan,
K.A. Demyanova, A.O. Lugovoy, Yu.V. Korotchaeva,
A.G. Chegodaeva, A.R. Gabrielyan

334 Analysis of the course and outcomes of COVID-19 at different
stages of the pandemic in hemodialysis patients
N.F. Frolova, I.G. Kim, V.I. Chervinko, E.V. Volodina, M.L. Zubkin

350 Kidney diseases in adolescents classified according to
nomenclature for kidney function and disease
(KDIGO 2019): a cross-sectional study of the regional
register 2013-2022 years
E.N. Kulakova, A.P. Savchenko, T.L. Nastausheva,
T.G. Zvyagina, A.Yu. Mokrousova, E.M. Kovalik,
Yu.V. Khoroshilova, D.O. Rudneva, L.N. Shlapakova

366 The effect of local injections of a vitamin d receptor activator
into the parathyroid glands on the level of parathyroid
hormone and mineral metabolism in patients with secondary
hyperparathyroidism in chronic kidney disease
T.V. Saprina, E.M. Zhulina, A.S. Ugolkov,
A.R. Loskutova, A.P. Zima

- DISCUSSIONS**
- 376** Response to E.M. Zeltyn-Abramov's comment to the article "Left ventricular ejection fraction: association with risk of death and incidence of arteriovenous fistula dysfunction (mid-term results)"
A.B. Zulkarnaev
- 380** Response to the Comment by E.V. Parshina et al on the paper by D.D. Dolidze et al. "Secondary hyperparathyroidism. Specific features, complexity, features of treatment (literature review). Part II – Surgical treatment"
Dolidze D.D., E.V. Shutov, E.V. Zakharova
- 382** Comment of the Deputy editor of "N&D" prof. Prokopenko on the discussion around the article by D.D. Dolidze et al. "Secondary hyperparathyroidism. Specific features, complexity, features of treatment (literature review). Part II – Surgical treatment"
- 383** **IN MEMORIAM**
Philipstev Pavel Yakovlevich
- 384** **ANNOUNCEMENTS**
- 386** ISN page
- 387** ERA-EDTA page
- 388** KDIGO page

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

Editorial office

Street address: 3 Pekhotnaya str.
Moscow, 123182 Russia
e-mail: nephro-dial@yandex.ru
website: <http://www.nephro.ru>

The Journal is registered
in the Russian Press Committee
No. 015855 on April 22, 1999

Circulation: 50 copies

Publishing house of JSC "Vidal Rus"
3, bld. 1, Krasnovorotsky drive,
Moscow, 107078 Russia
Phone: +7 (499) 975-13-61
vidal@vidal.ru
www.vidal.ru

Printed in "Sluzhba Pechati"
10, Zhuravleva pl., build. 1,
Moscow, 107023 Russia
Phone: +7 (495) 641-52-53
svprint@mail.ru
www.svprint.ru



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Захарова Елена Викторовна

Заместители председателя: Вишневский К.А., Паршина Е.В.

Координационный совет:

Андрусев А.М. (Москва)
Бадмаева В.Я. (Улан-Удэ)
Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)
Бевзенко А. Ю. (Хабаровск)
Бобкова И.Н. (Москва)
Буланов Н.М. (Москва)
Ватазин А.В. (Москва)
Вишневский К.А. (С.-Петербург)
Воробьева О.А. (С.-Петербург)
Герасимчук Р.П. (С.-Петербург)
Гуревич К.Я. (С.-Петербург)
Захарова Е. В. (Москва)
Зеленин К.Н. (Архангельск)
Зелтынь-Абрамов Е.М. (Москва)
Земченков А. Ю. (С.-Петербург)
Зулькарнаев А.Б. (Москва)
Ивлиев С.В. (Красноярск)

Козловская Н.Л. (Москва)
Котенко О.Н. (Москва)
Навасардян А.С. (Самара)
Орлова Г.М. (Иркутск)
Паршина Е.В. (С.-Петербург)
Приходина Л.С. (Москва)
Румянцев А.Ш. (С.-Петербург)
Ряснянский В.Ю. (С.-Петербург)
Соловьева О.В. (С.-Петербург)
Томилина Н.А. (Москва)
Цыгин А.Н. (Москва)
Шавкин А.Л. (С.-Петербург)
Шилов В.Ю. (Москва)
Шутов А.М. (Ульяновск)
Шутов Е.В. (Москва)
Эмирова Х.М. (Москва)

Исполнительный комитет:

Буланов Н.М.
Вишневский К.А.
Герасимчук Р.П.

Захарова Е.В.
Паршина Е.В.

Секретариат РДО:

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

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
секретари РДО: 8 (903) 188-71-45, 8 (965) 137-03-52
e-mail: rosdialysis@mail.ru • www.nephro.ru



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Глубокоуважаемые коллеги!

Российское Диализное Общество, Национальная Ассоциация Нephрологов,
Научное Общество Nephрологов России сообщает о совместном плане мероприятий
Общероссийских Некоммерческих Объединений Nephрологов, планируемых на 2024-2025 гг.:

Даты	Место проведения	Название	Формат
25.10.2024	Санкт-Петербург, отель «Азимут»	Пленум общественных организаций нефрологов (Совместно с НОНР и Национальной ассоциацией нефрологов)	Гибридный
15.11.2024	Москва, отель «Лесная Сафмар»	IV Клинико-индустриальный симпозиум РДО	Гибридный
07.12-08.12.2024	Санкт Петербург, Сестрорецк, отель «Скандинавия»	XVI Региональная конференция Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа «Декабрьские встречи»	Гибридный
13.03.2025	197110 г. Санкт-Петербург, ул. Лодейнопольская, д. 5, Конгрессный центр «ПетроКонгресс»	Научно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню Почки – 2025 в Санкт-Петербурге	Аудиторно, с трансляцией
30.05-01.06.2025	197110 г. Санкт-Петербург, ул. Лодейнопольская, д. 5, Конгрессный центр «ПетроКонгресс»	«XXIV Северо-Западная нефрологическая школа РДО» и XXV Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)	30.05-31.05.2025 – аудиторно, с трансляцией. 01.06.2025 – ТОЛЬКО онлайн.
14.11-15.11.2025 16.11.2025	Место проведения уточняется	XX Общероссийская научно- практическая конференция РДО XXVI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)	Аудиторно, с трансляцией
06.12-07.12.2025	Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Парковая, 16, отель «Скандинавия»	XVII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»	Аудиторно, с трансляцией



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

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Заявление

для вступления в члены

**Общероссийской общественной организации нефрологов
"Российское диализное общество"**

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

3. Название учреждения _____

отделение _____

4. Специальность:

☐ нефролог	☐ терапевт	☐ эндокринолог
☐ хирург	☐ кардиолог	☐ реаниматолог

прочее _____

4.1. Специализация:

☐ консервативная нефрология	☐ общая хирургия	☐ урология
☐ гемодиализ	☐ сосудистая хирургия	☐ анестезиология
☐ перитонеальный диализ	☐ хирургия диализного доступа	☐ эндокринология
	☐ трансплантация	

прочее _____

5. Должность:

☐ главный специалист по нефрологии	☐ зав. кафедрой
☐ доцент	☐ научный сотрудник
☐ врач	☐ ординатор
	☐ аспирант

прочее _____

6. Ученое звание _____

С 2024 года мы переходим на электронную версию журнала, проверьте, верно ли указан ваш электронный адрес.

Дата: "_____" _____ 202 г.

Подпись: _____



Микробиота кишечника и заболевания почек

Обзор литературы

**Е.В. Шутов^{1,2}, С.А. Большаков¹, Т.А. Макарова¹, И.А. Федосеева¹, Д.А. Теплюк^{1,3},
Ч.С. Павлов^{1,3}, С.М. Сороколетов¹**

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница» ДЗМ,
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

² Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 5, корпус 11, Российская Федерация

³ ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Шутов Е.В., Большаков С.А., Макарова Т.А. и соавт. Микробиота кишечника и заболевания почек. Обзор литературы. Нефрология и диализ. 2024. 26(3):283-302. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-283-302

Gut microbiota and kidney diseases

Literature review

**E.V. Shutov^{1,2}, S.A. Bolshakov¹, T.A. Makarova¹, I.A. Fedoseeva¹, D.A. Teplyuk^{1,3},
C.S. Pavlov^{1,3}, S.M. Sorokoletov¹**

¹ Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky drive, 125284, Moscow, Russian Federation

² Chair of Nephrology and Hemodialysis of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
5, 2nd Botkin passage, building 11, Moscow, 125284, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University,
8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

For citation: Shutov E.V., Bolshakov S.A., Makarova T.A. et al. Gut microbiota and kidney diseases. Literature review. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):283-302. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-283-302

Ключевые слова: микробиом, микробиота кишечника, хроническая болезнь почек, дисбиоз кишечника, уремия, 16S рРНК

Резюме

Технологические достижения последних лет привели к значительному росту понимания роли микробных сообществ, населяющих организм человека. Микробиота кишечника представляет собой одну из самых разнообразных микробиот организма человека и включает более 35 000 видов бактерий с 10 миллионами генов. По этой причине многие авторы называют микробиоту кишечника дополнительным органом. Микроорганизмы, населяющие кишечник, представляют собой динамическую экосистему, состав которой тем не менее относительно постоянен у каждого человека, но в то же время существенно зависит от экзо- и эндогенных факторов. Коллективно они функционируют как «второй геном», оказывая глубокое влияние на метаболические пути хозяина, управляя сложным гомеостатическим равновесием организма. Исследования механизмов, лежащих

Адрес для переписки: Шутов Евгений Викторович

e-mail: Shutov_e_v@mail.ru

Corresponding author: Dr. Evgeny V. Shutov

e-mail: Shutov_e_v@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>

в основе взаимодействия «микроб–хозяин» как в здоровом состоянии, так и в ходе заболевания, являются предметом научного интереса во всем мире. Микробиота кишечника заметно изменяется при ХБП, а накопленные данные подтверждают теорию о том, что дисбиоз в значительной степени способствует прогрессированию почечной недостаточности. Уремические токсины кишечного происхождения, снижение синтеза короткоцепочечных жирных кислот, изменение pH кишечной среды, нарушение кишечного барьера и, как следствие, нарастание системного воспаления – неполный перечень патологических процессов, происходящих при непосредственном участии кишечной микробиоты. Описанные изменения у пациентов с заболеваниями почек требуют дальнейшего изучения их взаимосвязи с патогенезом, механизмами прогрессирования заболевания. Используемые для изучения состава микробиома: метагеномный и метатранскриптомный анализы, дополненные анализом белков, метаболитов и иммунома, а также механистическими экспериментами в модельных системах значительно улучшили нашу способность понимать структуру и функции микробиома, существенно расширяя наши знания о микробных сообществах и их влиянии на метаболизм. Целью множества исследований в настоящее время является рассмотрение этой двунаправленной связи между представителями микробиоты и хозяином и потенциальных вмешательств, которые могут помочь в восстановлении мутуалистических отношений.

Abstract

Recent technological advances have significantly enhanced our understanding of the role microbial communities play in the human body. The gut microbiota, one of the most diverse microbiomes, consists of over 35,000 bacterial species and 10 million genes, leading researchers to consider it as an additional organ. This whiles relatively stable within each individual highly influenced by exogenous and endogenous factors. Collectively, the gut microbiota functions as a "second genome", profoundly impacting the host's metabolic pathways and regulating the body's complex homeostatic balance.

Research into the "microbe–host" interaction, both in health and disease, has garnered worldwide scientific. In chronic kidney disease (CKD), the gut microbiota undergoes significant changes, and growing evidences suggests that dysbiosis plays a crucial role in the progression of renal failure. Key pathological process, such as the production of gut-derived uremic toxins, decreased synthesis of short-chain fatty acids, altered intestinal pH, compromised intestinal barrier function, and heightened systemic inflammation, are all linked the intestinal microbiota. However, relationship between these changes and the pathogenesis and progression of kidney disease requires further investigation. Advances in microbiome research, including metagenomic and metatranscriptomic analyses, alongside proteomic, metabolomics, and immunomic studies, have greatly expanded our understanding of microbiomal community structure and functions. These technologies, coupled with mechanistic experiments in model systems, have deepened our knowledge of how the microbiome influences metabolism. Current research aims to explore the bidirectional relationship between the microbiota and the host, identifying potential interventions that could help restore a mutualistic relationship.

Key words: *microbiome, gut microbiota, chronic kidney disease, gut dysbiosis, uremia, 16S rRNA*

Общие сведения. Микробиота кишечника.

Методы исследования

Микробиота кишечника представляет собой одну из самых разнообразных микробиот организма человека и включает более 35 000 видов бактерий с 10 миллионами генов. По этой причине многие авторы называют микробиоту кишечника дополнительным органом [1]. По последним пересмотренным оценкам, этот метаболически активный эндогенный "орган" у человека весом 70 кг составляет $3,8 \cdot 10^{13}$ клеток массой около 0,2 кг и является резервуаром >1 г эндотоксина у больных с хронической болезнью почек (ХБП) [2-4].

Используемые для изучения состава микробиома технологические достижения, включая метагеномный и метатранскриптомный анализы, дополненные

анализом белков, метаболитов и иммунома, а также механистическими экспериментами в модельных системах, значительно улучшили нашу способность понимать структуру и функции микробиома как у больных, так и у здоровых индивидуумов, существенно расширяя наши знания о микробных сообществах и их влиянии на метаболизм [5]. Снижение стоимости секвенирования позволило провести крупномасштабные исследования микробиома человека [6-8]. Микробиом несет в себе в 150 раз больше генетической информации, чем весь геном человека [9]. Считается, что микробиом каждого человека уникален. Различия в видах, численности и разнообразии микробных сообществ связывают с генетическими особенностями хозяина, географическим происхождением и местоположением, возрастом, образом жизни, привычками питания, приемом ан-

тибиотиков или пробиотиков [10]. Способ родоразрешения, гестационный возраст, характер вскармливания на первом году жизни также входят в число факторов, определяющих разнообразие микробиома [11]. Здоровая микробиота демонстрирует высокое таксономическое разнообразие, стабильность состава, жизнестойкость и симбиотическое взаимодействие с организмом человека.

Для изучения микробиоты кишечника необходимо собрать образцы стула у людей и выделить ДНК. Выделение, идентификация и подсчет подавляющего большинства желудочно-кишечных микроорганизмов с использованием традиционных методов культивирования является трудной задачей. Ранее используемые культуральные методы позволяли ученым выделить только 10-25% микробиоты по причине того, что большинство микроорганизмов в кишечнике являются анаэробными. Позже, с усовершенствованием методов анаэробного культивирования, были идентифицированы доминирующие роды, такие как *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* и т.д. Основными недостатками использования этих методов остаются сложность изучения особенностей различных колоний на средах и затраты большого количества времени. Благодаря появлению и усовершенствованию высокопроизводительной технологии секвенирования, исследование микробиоты кишечника в настоящее время дает значительно больший массив данных, занимает меньше времени и состоит из двух основных этапов. Это секвенирование бактериальных генов на основе 16S рРНК и биоинформатический анализ. Постараемся дать их краткое описание (рис. 1, 2).

Основные усилия по секвенированию направлены на гены малых субъединиц рРНК (small-subunit rRNA, SSU), которые присутствуют во всех клеточных организмах (рис. 3).

В реакциях ПЦР используются олигонуклеотидные праймеры, нацеленные на высококонсервативные участки рДНК, что позволяет амплифицировать рДНК из широкого круга организмов.

Было разработано множество наборов праймеров для рДНК, позволяя исследователям идентифицировать практически все или выбранные группы организмов в образце. Ген 16S рРНК был выбран по нескольким причинам: он относительно небольшой (~1,5 тысячи пар нуклеотидов); имеет достаточно вы-

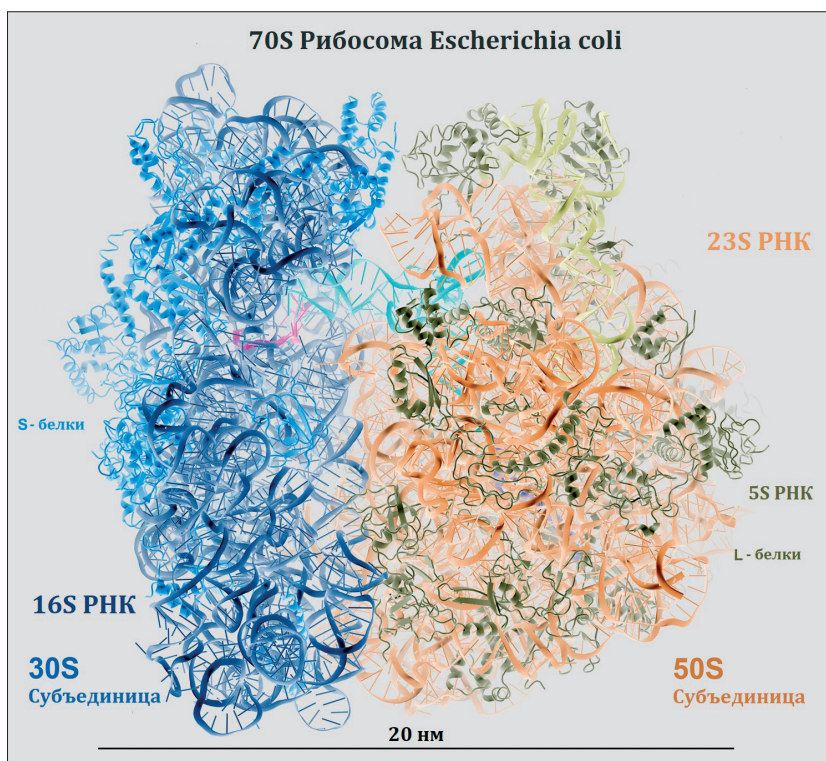


Рис. 1. Рибосома бактерий, внутри одного вида сходство гена 16S рРНК достигает 98-99%

Fig. 1. Bacterial ribosome, within the same species, the similarity of the 16S rRNA gene reaches 98-99%

Авторская адаптация изображения из источника:

http://graphics.riboworld.com/wp-content/uploads/2019/02/70S-2col_1PYPlend-1500.jpg

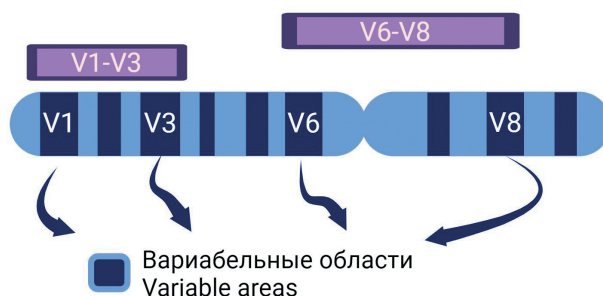


Рис. 2. Структура гена 16S. Указанные восемь переменных областей (V1-V8) изображены синим цветом. Фиолетовые полосы указывают на участки гена, которые в основном используются для бактериальной классификации при амплификации и секвенировании на основе ПЦР.

Fig. 2. The structure of the 16S gene. Eight variable areas (V1-V8) are shown in blue. The purple stripes indicate sections of the gene that are mainly used for bacterial classification in PCR-based amplification and sequencing.

сокий уровень консервативности последовательностей между видами, что обеспечивает надежное выравнивание и обладает достаточной изменчивостью, чтобы сделать вывод об эволюционных отношениях. Предпочтительными областями для идентификации бактерий в 16S рРНК являются зоны V2, V3, V4, V6

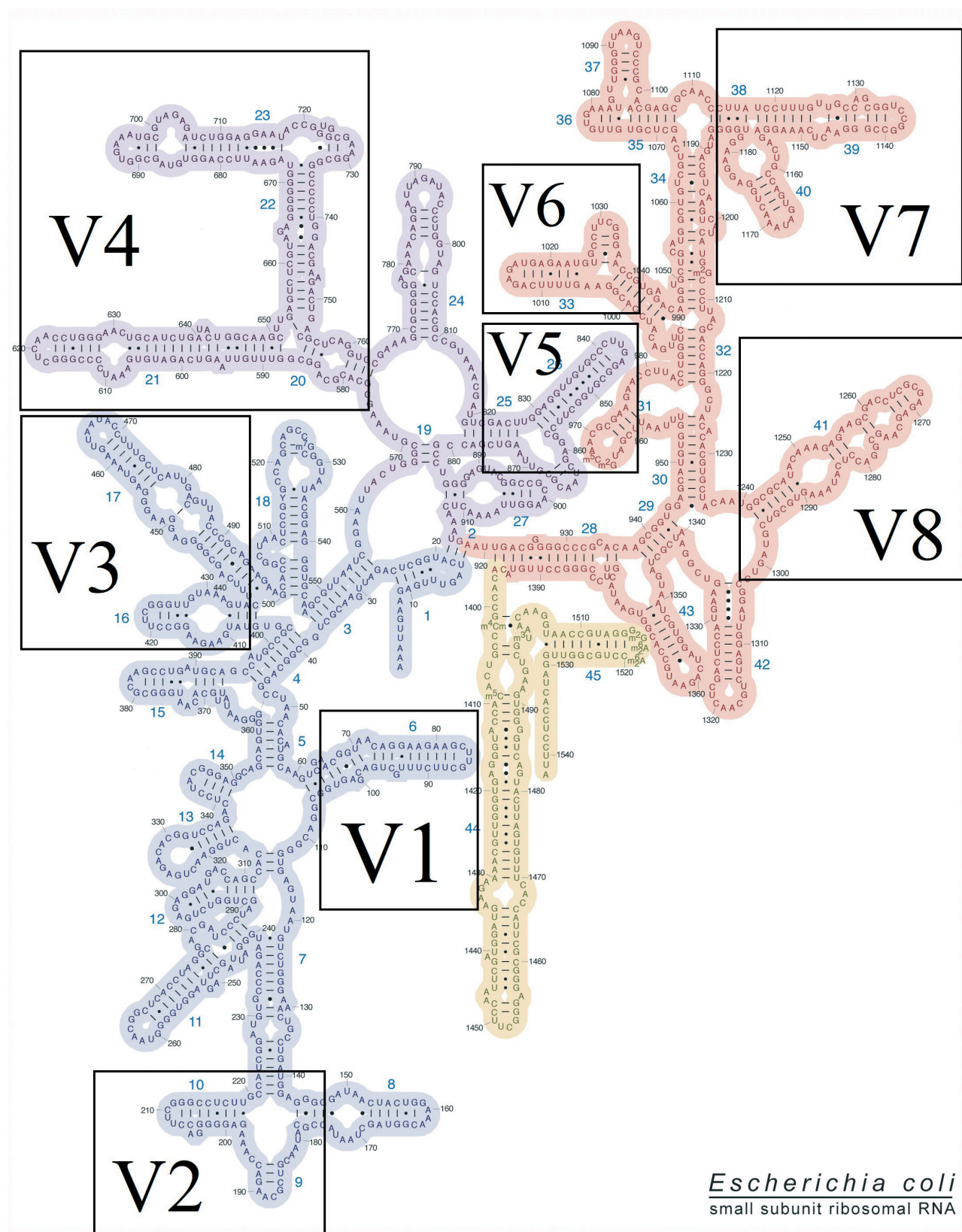


Рис. 3. Пример общей структуры малой субъединицы рРНК *Escherichia coli* с указанными гипервариабельными областями V1-V8 (на основе <http://rna.ucsc.edu/rnacenter/images/>)

Fig. 3. An example of the general structure of a small subunit of *Escherichia coli* rRNA with the indicated V1-V8 hypervariable regions (based on <http://rna.ucsc.edu/rnacenter/images/>)

и V8 (рис. 3). Последующий биоинформатический анализ позволяет систематизировать и очистить полученные объемные фрагментированные данные и идентифицировать бактериальные таксоны. Статистический анализ позволяет определить альфа-разнообразие (разнообразие видов внутри одной особи) и бета-разнообразие (межиндивидуальное видовое разнообразие), относительную численность и т.д. Стоит отметить тот факт, что рабочие процессы метагеномики очень сложны и подвержены предвзятости и ошибкам на всех этапах: от сбора и хранения образцов до выделения ДНК, секвенирования и биоинформатического анализа, что в конечном счете может приводить к значительным различиям, в наблюдаемых профилях микробиоты в зависимости от конкретной лаборатории и используемых протоколов [12-20]. Стандартизация процессов является следующим шагом для обеспечения воспроизводимости и сопоставимости результатов различных лабораторий.

Хотя микробиота кишечника варьируется у разных людей, наиболее часто встречающимися типами являются Firmicutes и Bacteroidetes, которые составляют примерно 90% микробиоты. Другие типы кишечной микробиоты представлены Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria и Verrucomicrobia. Тип Firmicutes представлен более чем 200 родами, наиболее распространенными являются Clostridium, Lactobacillus, Bacillus, Ruminococcus и Enterococcus. Род Clostridium составляет более 95% разнообразия типа Firmicutes. Bacteroidetes преимущественно состоит из Prevotella и Bacteroides [21].

Наиболее изученными грибами (микробиота кишечника) являются Candida, Saccharomyces, Malassezia и Cladosporium [22]. Помимо бактерий и грибов, микробиота кишечника человека также содержит вирусы, фаги и археи [23]. Состав микробиоты меняется по ходу желудочно-кишечного тракта. Например, протеобактерии, такие как Enterobacteriaceae, обнаруживаются в тонком кишечнике. Напротив, в толстой кишке часто обнаруживаются бактероиды, такие как Bacteroidaceae, Prevotellaceae и Rikenellaceae [24]. Изменения состава в основном обусловлены разными условиями окружающей среды. В тонком кишечнике время транзита пищевого комка короткое и концентрация желчи высокая, тогда как в толстой кишке более медленные скорости потока и менее щелочная pH, в связи с чем наблюдаются более крупные микробные сообщества, особенно их анаэробные типы [25].

Микробиом кишечника представляет собой динамическую экосистему, состав которой тем не менее относительно постоянен у каждого человека, но существенно зависит от экзо- и эндогенных факторов. Помимо отмеченных пространственных различий имеют место возрастные изменения в составе микробиоты кишечника. У новорожденного кишечник стерил, а примерно к 3 годам формируется микро-

биота сравнимая с таковой у взрослых, изменяя свои характеристики в течение жизни [26]. Так, например, изменения кишечной микробиоты у людей пожилого возраста характеризуются снижением разнообразия, уменьшением количества Bifidobacterium и увеличением количества Clostridium и Proteobacteria [27].

Популяционные исследования микробиома показали, что составляющие ее микроорганизмы имеют тенденцию к образованию дискретных групп, названных энтеротипами. Так, по мнению авторов, энтеротип 1 обогащен преимущественно Bacteroides, энтеротип 2 содержит в основном Prevotella, численность которых обратно коррелирует с Bacteroides, а энтеротип 3 отличается преобладанием Firmicutes с наибольшим количеством Ruminococcus [28-31]. В ряде работ авторы исследуют особенности микробиома пациентов с конкретной патологией и выделяют энтеротипы для нее характерные. При этом на сегодняшний день определение как количества энтеротипов, так и возможность кластеризации микробиома человека в типы остается спорной концепцией. В ряде исследований авторы выделяют от двух до четырех энтеротипов, а некоторые говорят об отсутствии стабильных хорошо разделенных кластеров в пространстве таксономического обилия [32-34].

Виром кишечника более разнообразен и менее подвержен влиянию изменений окружающей среды. Метагеномные исследования показывают, что вирусная популяция каждого человека уникальна. Виром кишечника человека содержит набор сильно вариабельных последовательностей, которые служат резервуаром для эволюции вируса с целью адаптации к новой среде [35].

Грибы традиционно исследовали с помощью культуральных методов, и только новые разработки в секвенировании позволили выявить разнообразие грибковых популяций, колонизированных на поверхностях слизистых оболочек млекопитающих. Нижние отделы желудочно-кишечного тракта по сравнению с верхними имеют более богатую и разнообразную популяцию грибов. Популяции кишечных грибов, по-видимому, участвуют в развитии дисбиозов, связанных с системным воспалением [36].

Функции микробиоты очень разнообразны, одной из основных является защита комменсальной флоры от колонизации патогенными микроорганизмами (конкурентные взаимодействия за питательные вещества и ниши, синтез ингибирующих бактерицинов, изменения pH окружающей среды, модуляция барьерной функции слизистой кишечника и др.) [37]. Микробиота участвует в водно-солевом обмене и пищеварении, продукции ферментов для метаболизма углеводов, белков и липидов, синтезе витаминов B и K, осуществляет детоксикационную, иммуногенную, мутагенную и антимутагенную функцию – это неполный и продолжающийся

пополняться список процессов, происходящих при непосредственном участии микроорганизмов [38]. Системное воздействие реализуется за счет секреции различных активных соединений, включая короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) (ацетат, бутират, пропионат) и полиамины, нейротрансмиттеры (дофамин, серотонин, норадреналин), желчные кислоты, триметиламин, кортизол и гормоны желудочно-кишечного тракта (глюкагоноподобный пептид-1, лептин, пептид YY) [39].

Кишечный барьер состоит из трех слоев: слоя слизи, антимикробных пептидов (АМП) и иммунологического. Муциновые гликопротеины, секретируемые бокаловидными клетками, образуют слой над эпителием, ограничивающий бактериальную адгезию. Этот слой предотвращает прилипание комменсальной микробиоты к эпителиальным клеткам кишечника, ограничивая бактериальную адгезию. Второй слой представлен АМП, продуцируемых представителями кишечной микрофлоры и эпителиальными клетками Панета: включают α - и β -дефенсины, лектин С, кателицидины, лизоцим и кишечную щелочную фосфатазу. Лектины С-типа активируют Toll-подобные рецепторы, ограничивая проникновение бактерий через кишечный барьер. Иммунологический барьер кишечника представлен одиночными лимфоидными фолликулами и пейеровыми бляшками – периферическими скоплениями лимфоидных клеток, расположенными в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки. Внутри фолликулов находятся различные иммунные элементы, включая В- и Т-лимфоциты, дендритные клетки (ДК) и нейтрофилы, секретирующие цитокины и антитела в ответ на проникновение антигена. Бокаловидные клетки участвуют в презентации люминальных антигенов комплексу CD103+ ДК собственной пластинки слизистой оболочки кишечника, образуя антигенные комплексы. Антигены также могут связываться и распознаваться субэпителиальными мононуклеарными фагоцитами. Дендритные клетки после захвата бактерий мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы и индуцируют В-клетки дифференцироваться в плазматические клетки IgA, которые секретируют IgA, который является основным компонентом третьего иммунологического слоя. Составляющие микробиоту как комменсальная флора, так и патобионты способствуют образованию в кишечнике некоторых Т-лимфоцитов (Th-клеток), таких как Th1, Th2, Th17, Treg, непосредственно участвуя в формировании иммунитета [40].

Таким образом, микробиота кишечника может рассматриваться как настоящий экзо- и эндокринный орган, который модулирует метаболизм питательных веществ и лекарств, антимикробную защиту, иммунный ответ и обеспечивает целостность желудочно-кишечного тракта.

Нарушения микробиоты кишечника и ее последствия при ХБП

На сегодняшний день отклонения в составе микробиоты кишечника признаны в патогенезе различных хронических заболеваний, например, ожирения, сахарного диабета и цирроза печени [41-43]. В последние годы исследуется роль микробиоты и ее особенности в патогенезе ХБП. Микробиота кишечника у здоровых людей и у пациентов с ХБП значительно различается. Исследования выявили повышенное присутствие как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов в двенадцатиперстной и тощей кишке у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми людьми [44]. Более того, многие результаты демонстрируют заметное сокращение разнообразия микробиоты кишечника у пациентов с ХБП [45]. У пациентов с ХБП описана специфическая двунаправленная ось почки-кишечник [46]. Основные причины почечной дисфункции: диетические ограничения, длительное время нахождения пищи в толстой кишке, терапевтическое вмешательство, такие как антибиотики, добавки железа или фосфатсвязывающие препараты.

Микробиота кишечника, по-видимому, является фактором, предопределяющим распространенность хронической болезни почек. Поскольку дисбиоз и нарушенная функция кишечника коррелируют с гипертензией, которая является ключевым фактором, способствующим прогрессированию ХБП, неудивительно, что изменения в составе кишечной микробиоты коррелируют с ХБП. У пациентов с ХБП 3-4 стадии по сравнению со здоровыми людьми наблюдается снижение количества культивируемых анаэробных бактерий в кале. Также известно об увеличении количества культивируемых аэробных бактерий в фекалиях пациентов с ХБП, еще не начавших диализ по сравнению с контрольной группой [47]. Дисбиоз кишечной микробиоты у пациентов с ХБП связан с повышением уровня уремических токсинов, что, в свою очередь, увеличивает прогрессирование ХБП.

В метаанализе Stanford J и др. сообщили, что 20 микробных таксонов в двух группах пациентов с заболеваниями почек отличались от таковых у здоровых людей. Например, у людей с заболеванием почек численность *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae* и *Streptococcus* относительно увеличилась, а численность *Firmicutes*, *Prevotellaceae*, *Prevotella* и *Prevotella* 9 снизилась [48]. Vaziri N.D. и др. обнаружили, что уремия глубоко изменяет состав микробиома кишечника. В упомянутом исследовании у пациентов с терминальной ХПН было значительно увеличено количество операционных таксономических единиц (ОТЕ), принадлежащих к семействам *Brachy bacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Halomonadaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Nesterenkonia*, *Polyangiaceae* и *Thiothrix*. Количество

же Prevotellaceae и Lactobacillaceae (представители здоровой микробиоты толстой кишки) было значительно снижено [49].

Количество аэробных бактерий, таких как Enterococci и Enterobacteriaceae, у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью выше, чем у здоровых людей [50]. По мере прогрессирования ХБП исследователи наблюдали значительное увеличение численности родов *Thalassospira*, *Akkermansia* и *Blautia*. В частности, *Akkermansia* положительно коррелирует с мочевиной и креатинином крови, что указывает на ее потенциал в качестве ценной диагностической или терапевтической мишени при ХБП. Более того, при ХБП микробиота, участвующая в метаболизме аскорбата и ароматических аминокислот, обогащена, что согласуется с наблюдаемым увеличением количества уремических токсинов у пациентов с ХБП [51].

По мнению некоторых исследователей, имеются веские основания полагать, что ось кишечник-метаболизм-почки играет существенную роль в скорости прогрессирования ХБП. Определенные микробы являются потенциальными биомаркерами первичной диагностики и прогноза ХБП и могут рассматриваться в качестве кандидатов для терапевтического воздействия на метаболиты кишечника и почек. ХБП ассоциирована с застоем и отеком кишечной стенки, замедлением кишечной трансмиссии, метаболическим ацидозом, снижением потребления железа и пищевых волокон, уменьшением плотных контактов между клетками (более 40 белков, входит в эти комплексы, наиболее хорошо изучены окклюдины, клаудины, молекулы клеточной адгезии семейства JAMs – Junctional adhesion molecules – и трицеллюлин, увеличением проницаемости кишечника и переносом продуктов метаболизма бактерий через кишечный барьер, что приводит к иммунному ответу и системному воспалению [50].

В крови также обнаружены элементы бактериальной ДНК. Так, Shah и др. сравнили микробиоту крови пациентов с ХБП и здоровых людей. Было обнаружено снижение разнообразия α и отчетливые различия в таксономических профилях между двумя группами со значительным увеличением количества протеобактерий у пациентов с ХБП. Такое увеличение количества протеобактерий наблюдается и при других хронических заболеваниях, таких как метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания, что указывает на то, что воспаление, возникающее в результате транслокации кишечных бактерий в кровь, является общим механизмом, лежащим в основе этих заболеваний, что приводит к плеоморфным сдвигам в микробном профиле в целом. Снижение разнообразия микробиоты крови и повышенное содержание Proteobacteria могут быть факторами, способствующими прогрессированию ХБП [52]. Merino-Ribas и др. исследовали микробном крови у пациентов, получающих перитонеальный диализ

(ПА) с сосудистой кальцификацией и без нее. Они обнаружили увеличение *Devosia* в крови пациентов с сосудистой кальцификацией. Последняя связана с высоким риском смертности у пациентов на ПА, что позволяет предположить, что *Devosia* может быть биомаркером или участвовать в прогрессировании заболевания [53]. Однако многие вопросы еще предстоит решить. Точное происхождение микробиоты крови еще окончательно не установлено. Источниками могут быть «дырявый» кишечный барьер, а также транслокация микробиоты из ротовой полости [54]. Более того, состояние печени и иммунной системы оказывают важное влияние на микробиом крови, что подчеркивает необходимость учета этих факторов в будущих исследованиях [55].

Исследования микробиоты мочи у пациентов с ХБП до сих пор находятся в зачаточном состоянии. Исследование с участием 77 пациентов с ХБП 3-5 ст. выявило уменьшение разнообразия микробиома средней порции мочи [56]. Возможным механизмом является изменение секреции уромодулина [56].

В последние годы в центре внимания оказалось производство КЦЖК кишечной микробиотой и модуляция воспалительной реакции и, как следствие, уменьшение повреждения почек [57]. Необходимо проведение масштабных исследований для оценки влияния микробов на снижение уровня нефротоксинов и улучшение результатов лечения пациентов с почечной патологией [58].

Кишечная микробиота как источник уремических токсинов

Уремические ретенционные продукты – это молекулы, накапливающиеся в крови при нарушении выделительной функции почек. Некоторые из этих растворенных веществ в высоких концентрациях токсичны и широко известны как «уремические токсины» [59]. Было высказано предположение, что уремиические токсины способствуют повреждению клеток почечных канальцев, а перегрузка этими соединениями ускоряет гломерулярный склероз, тубулоинтерстициальное повреждение и, в итоге, приводит к прогрессированию почечной недостаточности [60].

На сегодняшний день Европейской рабочей группой по уремическим токсинам (EUTox) идентифицировано и классифицировано более 100 уремиических токсинов. EUTox разделяет уремиические токсины по физико-химическим характеристикам и поведению во время диализа на три группы:

- I) Низкомолекулярные и водорастворимые уремиические токсины (с молекулярной массой менее 500 Да), такие как мочевины, креатинин, триметиламин N-оксид (ТМАО).
- II) Среднемолекулярные уремиические токсины (пептиды с молекулярной массой более 500 Да), такие как бета-2-микроглобулин.

III) Связанные с белками уремические токсины (УТСБ), которые плохо анализируются и образуются из ароматических аминокислот, таких как фенолы и индолы [61].

Микробиота кишечника является потенциальным источником уремических токсинов. В этом обзоре мы коснемся некоторых из наиболее исследованных из них. Р-крезолсульфат (рКС), индоксилсульфат (ИС), индол-3-уксусная кислота (ИУК), ТМАО, и фенилацетилглютамин ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессированием ХБП и смертностью.

Повышению уровня УТСБ способствует усиленная ферментация белков кишечной флорой в сочетании со снижением почечной функции и имеет двунаправленный характер. У пациентов с ХБП время прохождения через толстую кишку увеличивается. Более того, переваривание белков в верхних отделах кишечника нарушается, что приводит к увеличению количества белка в толстой кишке на фоне нарушения нормальной моторики [62]. Недавнее исследование связало кишечную флору у пациентов с ХБП с уровнем уремических токсинов. В этом исследовании численность *Escherichia* и *Shigella* положительно коррелировала с уровнем ИС в сыворотке; *Alistipes* положительно был связан с общим уровнем ИС и рКС [63].

Р-крезолсульфат представляет собой связанный на 90% с альбумином уремический токсин. Он образуется из продукта метаболизма тирозина и фенилаланина кишечными бактериями – р-крезола, который, абсорбируясь из кишечника, подвергается сульфатированию в печени с помощью SULT1A1 (Сульфотрансфераза 1A1) с образованием р-крезолсульфата. Выведение осуществляется преимущественно путем канальцевой секреции переносчиками органических анионов базолатеральных мембран почечных канальцев. Повышенный уровень рКС коррелирует с ухудшением исходов у пациентов с ХБП. рКС оказывает провоспалительное, проапоптотическое и иммуносупрессивное действие, подавляет экспрессию ренопротективного антивозрастного гена *Klotho* на разных стадиях ХБП, что связано с прогрессированием ХБП и ее осложнений [64–66]. Schepers и др. впервые продемонстрировали провоспалительный эффект рКС, который действует за счет увеличения лейкоцитов, продуцирующих свободные радикалы и усиление окислительного стресса [64]. Исследования показали, что рКС может ингибировать выработку $\text{IFN-}\gamma$ за счет уменьшения количества клеток Th1 и продукции IL-12 в макрофагах, подавляя тем самым иммунные ответы [67]. Механизмы иммуносупрессии могут способствовать развитию инфекции, включая сепсис, который является одной из основных причин смерти пациентов с терминальной ХПН. Немаловажным является также исследование, показавшее способность рКС ингибировать эффлюксные транспортеры MPR4

(белок множественной лекарственной устойчивости 4 и BCRP – белок резистентности рака молочной железы) в клетках проксимальных канальцев, что приводит к дальнейшему накоплению токсинов, включая сам рКС [68].

Индоксилсульфат является типичным уремическим токсином, играющим важную роль в прогрессировании ХБП [69]. Индоксилсульфат и индол-3-уксусная кислота образуются в результате метаболизма триптофана. Триптофан метаболизируется в индол бактериальной триптофаназой (такими бактериями как *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Paracolobactrum coliforme*, *Achromobacter liquefaciens* и *Micrococcus aerogenes*), а индол гидроксилируется цитохромом P450 2E1 (CYP2E1) с образованием 3-гидроксииндола и впоследствии сульфатируется SULT1A1 с образованием индоксилсульфата. Он так же, как и рКС высоко связан с белками (на 93% с альбумином) и преимущественно экскретируется с мочой [70]. Было показано, что воздействие ИС на иммунные клетки способствует повреждению почек и сосудов у пациентов с ХБП. Производные триптофана являются лигандами арилуглеводородного рецептора, который экспрессируется на различных иммунных клетках и обеспечивает иммунную функцию [71]. ИС индуцирует моноциты человека вырабатывать интерлейкин $\text{IL-1}\beta$ и фактор некроза опухоли- α ($\text{TNF-}\alpha$). $\text{IL-1}\beta$ участвует в возникновении и прогрессировании тубулоинтерстициального фиброза [72]. Кроме того, доказано, что IL-6 , один из провоспалительных факторов, тесно связан с уровнем свободного ИС [73]. В экспериментах на мышах ИС также индуцирует адгезию и экстравазацию лейкоцитов, вызывая сосудистые нарушения [74]. ИС провоцирует и ускоряет клеточное старение посредством индукции белка p53 (транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл), способствует фиброзу, индуцируя $\text{TGF-}\beta 1$ (трансформирующий фактор роста) и PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена), и ингибирует пролиферацию в клетках проксимальных канальцев через NF- κB (транскрипционный ядерный фактор) [75].

Как производное триптофана, индол-3-уксусная кислота оказывает множественное воздействие на нейтрофилы, что может способствовать развитию инфекции. Продукция O_2 и H_2O_2 , активированная ИУК, приводит к гибели и значительным ультраструктурным изменениям культивируемых нейтрофилов [76]. ИУК повреждает ДНК нейтрофилов дозозависимым образом, что приводит к гибели нейтрофилов [77]. Подобно ИС, ИУК может поражать сосуды. Исследование продемонстрировало, что сывороточная ИУК имеет прогностическую ценность в отношении смертности и сердечно-сосудистых событий при ХБП [78].

Гипшуровая кислота, как следующий важный белково-связанный уремический токсин (на 34% связана с альбумином), также синтезируется при участии ки-

печенной микробиоты. Посредством множества фенольных реакций полифенолы пищи превращаются в бензойную кислоту, которая впоследствии после конъюгации с глицином в печени и почках с помощью глицин-N-ацилтрансферазы превращается в гишпуровую кислоту [79]. Механизмы патологического эффекта и токсичности гишпуровой кислоты изучены в настоящее время не так определенно, как у ИС и рКС. Предполагают, что она способствует прогрессированию фиброза почек, вызывая нарушения редокс потенциала по пути NRF2-KEAP1-CUL3 (фактор 2, связанный с ядерным фактором эритроида 2 – KeLx-подобный ECH-ассоциированный белок 1 – Куллин 3) [80].

ИС, рКС, ИУК и гишпуровая кислота имеют, как уже было описано, преимущественно почечный путь экскреции. В настоящее время не существует универсально подходящего метода заместительной почечной терапии (ЗПТ) для оптимального снижения всех УТСБ [81].

ТМАО – свободный водорастворимый циркулирующий уремический токсин, который играет роль в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [82]. Пищевые холин, L-карнитин, фосфатидилхолин и бетаин метаболизируются кишечными бактериями с образованием триметиламина (ТМА), который является предшественником ТМАО. Затем ТМА окисляется флавин-содержащими монооксигеназами печени и превращается в ТМАО [83]. На самом деле существует два основных источника циркулирующих уровней ТМАО: во-первых, из рациона, во-вторых, из микробиоты кишечника [82]. Исследования *in vivo* показали, что диета с высоким содержанием жиров, пищевые добавки холина или ТМАО способствуют тубуло-интерстициальному фиброзу и увеличивают экспрессию профиброзных генов и маркеров повреждения почек. Кроме того, подобная диета повышает фосфорилирование Smad3, что указывает на взаимодействие ТМАО и профибротического пути TGF- β 1/Smad3 [84-85]. В отличие от индоксилсульфата и P-крезолсульфата, ТМАО легко удаляется во время диализа.

Фенил-ацетил-глутамин – еще один продукт кишечной микробиоты, полученный в результате ферментации фенилаланина. Фенилаланин метаболизируется микробами до фенилуксусной кислоты, которая конъюгируется с глутамином и превращается в метил-глутамин.

Асимметричный диметил-аргинин (ADMA) является непротеиногенной аминокислотой (аминокислоты, которые не кодируются в природе и не встречаются в генетическом коде организмов), которая конкурентно ингибирует NOS (синтаза оксида азота) и, следовательно, продукцию NO (оксид азота). Встроенная в белок ADMA образуется путем посттрансляционного метилирования: две метильные группы помещаются на один из концевых атомов азота гуанидиногруппы аргинина в белках с помо-

щью семейства протеин-аргинин-метил-трансфераз. Около 20% ADMA выводится с мочой, остальное же подвергается метаболизму. ADMA в первую очередь метаболизируется диметиламиногидролазой-1 (DDAH-1) и -2 (DDAH-2) и аланин-глиоксилат-аминотрансферазой 2 (AGXT2). Почки играют центральную роль в метаболизме ADMA, поскольку DDAH-1 и -2 высоко экспрессируются в почках, а AGXT2 обнаруживается преимущественно в почках [86]. Повышенные уровни ADMA, наблюдаемые при ХБП, в основном объясняются снижением активности метаболических ферментов ADMA при ХБП, а не снижением прямой экскреции ADMA с мочой [87]. По некоторым исследованиям ADMA является прогностическим фактором у пациентов с ХБП. В настоящее время нет однозначного мнения насчет конкретного механизма влияния, циркулирующего ADMA на почечный фиброз и функцию почек [88]. Как ТМАО, фенил-ацетил-глутамин, так и ADMA выводятся во время диализа [89, 90].

Аммиак является конечным продуктом катаболизма белков, посредством орнитинового цикла аммиак превращается в мочевины. Уреаза кишечных бактерий расщепляет мочевины до аммиака и углекислого газа. Кроме того, аммиак может быть получен путем ферментации в толстой кишке аминокислот, таких как глутамин, треонин, серин и глицин. Аммиак и гидроксид аммония вызывают повреждение эпителиального барьера кишечника [91].

Поскольку УТСБ трудно устранить с помощью диализа, кишечную микробиоту можно использовать в качестве мишени для снижения токсичности даже на ранних стадиях ХБП, с целью замедления прогрессирования заболевания и снижения сердечно-сосудистых осложнений в будущем [92].

Заболевания почек и микробиота

IgA нефропатия

IgA-нефропатия (IgAN) – наиболее распространенный вариант гломерулонефрита с частотой встречаемости 25 случаев на 100 000 населения во всем мире [93]. Патогенез IgA нефропатии описан как многофакторный механизм, наиболее важным звеном которого является сверхпродукция aberrантно гликозилированного IgA1 [94]. При IgA нефропатии субпопуляция $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов (популяция клеток с видоизмененным Т-клеточным рецептором), которая представляет большинство Т-клеток в нормальной слизистой оболочке кишечника, значительно снижена [95, 96]. Кроме того, у пациентов с IgA нефропатией наблюдаются высокие уровни сывороточного фактора активации В-клеток и лиганда, индуцирующего пролиферацию, оба из которых связаны с поддержанием толерогенных иммунных ответов на микробиоту [97]. Трансгенные мыши со сверхэкспрессией сывороточного фактора

активации В-клеток имеют мезангиальные отложения IgA наряду с высокими циркулирующими уровнями aberrантно гликозилированного полимерного IgA, которые связаны с IgA-связанными заболеваниями почек. Недавнее полногеномное ассоциативное исследование показало, что большинство локусов, связанных с IgA нефропатией, связаны с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями кишечника, поддержанием кишечного барьера и реакцией на кишечные патогены. Несколько исследований показали изменения кишечной микробиоты у пациентов с IgA нефропатией по сравнению со здоровыми людьми [98, 99]. Кроме того, при этой патологии отмечено увеличение количества бактерий, продуцирующих липополисахариды (ЛПС), таких как Sutterellaceae и Enterobacteriaceae [99]. Помимо индукции системного воспаления, ЛПС значительно ингибирует экспрессию mPNC core I β 3-Gal-T-специфического молекулярного шаперона (Cosmc) и приводят к метилированию Cosmc путем активации toll-подобного рецептора 4 [100]. Cosmc является критически важным молекулярным шапероном гликозилирования IgA1 [101]. Следовательно, снижение Cosmc может вызвать увеличение циркулирующего гликозилированного -IgA1. Накопленный гликозилированный IgA1 может стимулировать В-клетки к выработке IgG, что приводит к последовательному отложению иммунных комплексов IgG-гликозилированный-IgA1 в почках. Недавнее исследование выявило корреляцию между составом микробиоты кишечника и клиническими проявлениями IgA нефропатии, так показано увеличение количества *Escherichia-Shigella* и снижение количества *Bifidobacterium* у пациентов с тяжелой гематурией и протеинурией [102]. Увеличение относительной численности *Akkermansia muciniphila* было связано с более тяжелым течением заболевания. IgA1 дегликозилировался *A. muciniphila* как *in vitro*, так и в просвете кишечника мышей, что приводило к образованию неопитопов, которые распознавались аутореактивными IgG из сыворотки пациентов с IgA-нефропатией. У мышей, экспрессирующих человеческий IgA1 и человеческий Fc α -рецептор I, которые подверглись колонизации кишечника *A. muciniphila*, развился обостренный фенотип нефропатии IgA [103, 104]. По результатам другого исследования введение антибиотиков привело к уменьшению количества депозитов и предотвратило протеинурию на модели IgA нефрита у гуманизированной мыши [105]. Кроме того, уремические токсины, вырабатываемые несбалансированной кишечной флорой, вызывают высвобождение провоспалительных цитокинов и вызывают последующее системное воспаление, что еще больше способствует прогрессированию IgA нефропатии [106]. В последние годы доказано, что трансплантация фекальной микробиоты положительно влияет на микробиологический баланс кишечника при

IgAN [107]. Проводятся исследования по оценке безопасности и эффективности ТФМ у пациентов с IgA нефритом. Описаны клинические кейсы первых положительных результатов ТФМ у пациентов с рефрактерным течением заболевания [108, 109].

Следовательно, микробиота кишечника имеет решающее значение для поддержания иммунного гомеостаза кишечника, а дефектная микросреда слизистой оболочки и несбалансированная микробиота кишечника могут быть важными факторами, способствующими развитию IgA нефропатии. Воздействие на микробиом кишечника может быть многообещающей стратегией предотвращения возникновения и прогрессирования IgA нефропатии.

Диабетическая болезнь почек

Примерно у 30-40% пациентов с плохо контролируемым диабетом развивается диабетическая болезнь почек (ДБП), которая в последние годы является ведущей причиной ХБП и терминальной почечной недостаточности [110, 111]. Основными проявлениями ДБП является снижение почечной функции и/или альбуминурия. Ключевую роль в почечной дисфункции при классической ДБП играет активация RAS [112]. Основные метаболиты кишечной микробиоты, КЦЖК (ацетат, бутират, пропионат и D-лактат) участвуют в регуляции RAS [113]. Ацетат способен активировать «обонятельный» рецептор 78 (Olf78), который экспрессируется на юктагломерулярной афферентной артериоле, что приводит к высвобождению ренина и последующему повышению артериального давления [114]. Кроме того, ацетат активирует связанный с G-белком рецептор 43 (GPR43), вызывая нарушение гомеостаза холестерина, и способствуя накоплению липидов в интерстиции [115]. Активация GPR43 также опосредует резистентность к инсулину, что вызывает повреждение подоцитов и развитие альбуминурии [116, 117]. Важную роль в прогрессировании диабетической нефропатии играет инсулинорезистентность – повышение уровня инсулина активирует выработку ингибитора активатора плазминогена 1, вызывая тем самым расширение мезангиального матрикса и развитие фиброза [118].

Гипергликемия может нарушать кишечный барьер, что приводит к увеличению транслокации кишечной микробиоты и ее продуктов [119]. Увеличение количества этих метаболитов в крови оказывает негативное воздействие на пациентов. Например, повышение уровня провоспалительных цитокинов и воспаления может быть вызвано повышенным уровнем ЛПС. Более того, ЛПС связан с возникновением инсулинорезистентности [120].

Количество фенилсульфата (ФС), который является одним из УТСБ, синтезируемых при участии кишечной микробиоты, увеличивается в кровообращении у пациентов с ДБП [121]. Kikuchi K. с соавт.

в своей работе также продемонстрировали, что ФС оказывает множественные негативные эффекты, включая повреждение подоцитов, митохондриальную дисфункцию подоцитов и фиброз почек. Это исследование также предполагает, что уровни ФС могут служить прогностическим биомаркером прогрессирования альбуминурии у пациентов с начальной ДБП. Помимо повреждения почек, УТСБ также способствует развитию осложнений ДБП. Индоксил сульфат индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что указывает на его роль в развитии ССЗ у пациентов с ДБП. Данные систематических обзоров и метаанализов, основанные на результатах десятков работ по исследованию микробиоты при ДБП, не дают четких различий в альфа-разнообразии микробиоты кишечника на уровне типа и рода между ДБП и недиабетическими болезнями почек (НДБП). Однако анализ бета-разнообразия показал значительные различия между ДБП, НДБП и здоровым контролем [122]. Микробиота больных с ДБП была значительно обогащена *Actinobacteria* (тесно связана с продукцией ТМАО), на уровне рода *Hungatella*, *Bilophila* и *Escherichia* с уменьшением численности *Faecalibacterium*. Увеличение рода *Escherichia*, *Pseudobutyrvibrio* и *Dialister* положительно коррелировали со стадиями ХБП, уровнем ИС и рКС и идентифицированы как биомаркеры прогрессирующей ХБП [123]. Десятки исследований говорят о возможности воздействия на кишечную микробиоту больных с ДБП как базисной терапии СД. Например, прием эмпагlifлозина (перорального сахароснижающего препарата группы SGLT2i, ингибитора натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа) повышал уровень бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, таких как *Roseburia*, *Eubacterium* и *Faecalibacterium* и снижал уровень некоторых «вредных бактерий», включая *Escherichia-Shigella*, *Bilophila* и *Hungatella* [124]. Применение бифидобактерий и лактобактерий улучшило резистентность к инсулину при сахарном диабете 2 типа (СД2) [125]. В целом, добавление к лечению про/пре/синбиотиков при ДБП потенциально улучшают показатели метаболических маркеров ХБП таких как сывороточный креатинин, мочевина, цистатин С, отношение альбумин/креатинин, острофазных белков [126-131].

Микробиом у больных, получающих диализ

У пациентов, получающих диализ, имеет место хроническое воспаление на протяжении всего желудочно-кишечного тракта [132, 133]. У пациентов с ХБП 5Д, увеличивается количество уреазо- и уриказпродуцирующих бактерий. Это может быть связано с притоком циркулирующей мочевины и других токсинов в просвет кишечника, что способствует росту бактерий, экспрессирующих уреазу. Ограниче-

ние в рационе продуктов, богатых фосфором и калием, низкое потребление растительной клетчатки и симбиотических бактерий пациентами с ХБП еще больше изменяет бактериальный состав, ставя под угрозу выработку питательных веществ микробиотой, влияя на здоровье энтероцитов и приводя к росту микробной популяции, продуцирующей уремиические токсины. Исследования на животных продемонстрировали разрушение эпителиального барьера толстой кишки под действием бактериальной уреазы и локальное воспаление за счет продукции цитокинов. При этом важно, что млекопитающие не способны расщеплять мочевину [133]. Мочевина гидролизруется микробной уреазой, образуя большое количество гидроксида аммония, который разрушает белки плотных соединений, вызывая нарушение целостности эпителиального барьера, и увеличивая таким образом кишечную проницаемость для микробных молекул, инициирующих системное воспаление [132]. Исследование кишечной ткани крыс с ХБП показало значительное снижение количества клаудина, окклюдина и ZO-1 (ключевых молекул плотного соединения эпителия) [133]. В то же время, измененный микробиом нарушает гармонию симбиотических бактерий и конкурирует с колоноцитами за КЦЖК, выступающих в качестве источника энергии, что может привести к нарушению целостности колоноцитов и повредить барьер слизистой оболочки за счет притока гранулоцитов и продукции цитокинов. Местное воспаление усиливает разрушение эпителиального барьера за счет стимуляции эндоцитоза белков плотных соединений [132]. Снижение экспрессии Nrf 2 (который является фактором транскрипции, регулирующим клеточную защиту от окислительных и токсических повреждений посредством экспрессии генов, играющих роль в реакции на окислительный стресс и детоксикацию лекарств) [134] может способствовать дальнейшему разрушению белков плотных соединений. В итоге происходит транслокация бактериальных производных, эндотоксинов и уремиических токсинов из просвета кишечника в кровь. Индуцированная ЛПС (компонентом клеточной стенки микроорганизмов) активация моноцитов/макрофагов и системное воспаление являются центральной парадигмой граммотрицательного сепсиса как такового, что может объяснить стойкое системное воспаление при ХБП [135]. Прогрессирование заболевания почек ведет к еще большему увеличению концентрации мочевины в сыворотке крови, к дальнейшему увеличению изменений в микробиоте кишечника и образованию таким образом порочного круга [132].

Молекулярные и клеточные механизмы развития синдрома уремии, несмотря на обширные исследования по этой теме, во многом остаются неясными, основная причина — огромный и постоянно расширяющийся список уремиических токсинов и растворенных веществ [134].

Инфекционные осложнения имеют место при обоих видах диализа (гемодиализ и перитонеальный диализ). Исследования показывают, что микробиота кишечника может являться источником инфекционных патогенов. Например, у пациентов, получающих ПД увеличивается количество *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* [136, 137]. Было обнаружено, что *Pseudomonas aeruginosa* связана примерно с 40% случаев инфицирования катетера, тогда как *Enterobacteriaceae* ответственны за 12% случаев перитонита у пациентов, получающих ПД [138, 139]. Более того, ДНК *Pseudomonas aeruginosa* обнаружена в крови из различных сосудистых доступов пациентов, получающих гемодиализ (ГД). В некоторых исследованиях почти у 21% пациентов на ГД была получена бактериальная ДНК в цельной крови (периферическая вена, артериовенозная фистула, центральный венозный катетер) в сравнении с отрицательным контролем [140]. Кишечный барьер у пациентов, получающих ПД скомпрометирован. Повышенное внутрибрюшинное давление способствует гипоперфузии кишечника [141]. Аналогичным образом, ГД всегда сопровождается снижением печеночной перфузии, что приводит к ишемии кишечника [142]. Последующая миграция бактерий и их метаболитов оказывает негативное влияние на пациентов, получающих ЗПТ. Вредное воздействие уремических токсинов на организм человека рассматривалось в контексте повреждения эндотелия, эпителиально-мезенхимального перехода и воспаления. Исследователи находят доказательства связи рКС с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью от всех причин у пациентов на ГД [143].

У пациентов, находящихся на диализе, часто наблюдаются запоры. Уменьшение количества комменсальных бактерий может способствовать возникновению запоров. *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* ассоциированы с более быстрым транзитом через толстую кишку [144]. Их количество уменьшено у пациентов получающих ПД, что может оказывать негативное влияние на здоровье кишечника [145].

Трансплантация почки

Пациенты с трансплантированной почкой помимо приема в базисном режиме иммуносупрессивной терапии, достаточно часто вынуждены получать антибактериальную терапию. Это в значительной мере сказывается как на микробиоте кишечника, так и мочевыводящих путей. Так в ряде исследований показано преобладание типа *Firmicutes* с резким снижением численности *Bacteroidetes* после трансплантации, что сопровождалось увеличением типа *Proteobacteria*, в т.ч. широкого спектра грамотрицательных патогенных штаммов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Enterobacter cloacae и *Proteus mirabilis* и др.) [146, 147]. Похожие изменения в виде увеличения численности *Proteobacteria* также наблюдаются у пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями кишечника, колоректальным раком и синдромом раздраженного кишечника [148]. Приводятся данные о влиянии на микробиоту разных режимов иммуносупрессивной терапии, на основе эверолимуса или такролимуса, что оказывает селективное давление на определенные виды микроорганизмов [149]. Более того микробиота кишечника способна также влиять на дозировку такролимуса. В одном из исследований показано, что численность *Faecalibacterium prausnitzii* коррелировала с увеличением назначаемой дозы такролимуса [150]. В экспериментах на мышах показано, что схема иммуносупрессивной терапии преднизолон + ММФ + такролимус, помимо вышеуказанных изменений, приводила к резкому увеличению уропатогенного штамма *E. coli* 536 [151].

В целом данные литературы показывают, что дисбактериоз в большинстве случаев присутствует еще до трансплантации почки у пациентов с ХБП 5 ст. и не восстанавливается после, даже спустя более чем год [147].

Потенциальные методы лечения

Пробиотики

Пробиотики – это живые микроорганизмы. Основные механизмы благотворного воздействия пробиотиков на здоровье кишечника включает следующие механизмы: 1) иммуномодуляция, при которой определенные бактериальные штаммы могут оказывать противовоспалительное действие путем ингибирования передачи сигналов NF- κ B [152]; 2) укрепление кишечного барьера, поскольку было показано, что лечение пробиотиками ингибирует изменения в плотных контактах [153]; и 3) устойчивость к патогенам, поскольку было показано, что *Bacillus subtilis* защищает эпителиальные клетки, препятствуя прикреплению и инвазии сальмонеллы [154]. Некоторые пробиотики секретируют бактериоцины, играющие противомикробную роль [155].

Пребиотики

Пребиотики – это неперевариваемые пищевые ингредиенты, которые улучшают здоровье человека, стимулируя рост комменсальных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [156]. Обычно пребиотики содержат резистентный крахмал, инулин и олигосахариды, такие как фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды [157]. Пребиотики метаболизируются кишечной микробиотой с образованием КЦЖК, которые, в свою очередь, оказывают благотворное воздействие, играя решающую роль

в обеспечении источником энергии микробиоты кишечника, регулируя pH в просвете кишечника и ингибируя рост патогенов [158]. Более того, галактоолигосахариды защищают разрушенный эпителий кишечника и ускоряют повторную сборку плотных контактов [159]. Лечение олигофруктозой инулина в течение четырех недель снижало уровень рКС в сыворотке крови у пациентов получающих ГД, причем эффект сохранялся не менее четырех недель [160]. Кроме того, связь между соотношением общего белка к общему количеству клетчатки и уровнями как ИС, так и рКС оказалась значимой [161].

Помимо неперевариваемых пищевых ингредиентов, для снижения уровня токсинов используются пероральные сорбенты. AST-120 – сорбент с пористыми углеродными частицами. В нескольких отчетах продемонстрировано его благотворное влияние на замедление прогрессирования ХБП. Исследование показало, что AST-120 снижает уровень ИС в сыворотке и уменьшает оксидативный стресс в миокарде крыс с ХБП [162]. Недавно Huang et al. продемонстрировали, что ИС может ингибировать митофагию и впоследствии вызывать повреждение кишечного барьера [96]. Митофагия играет защитную роль в здоровых клетках. Исследование также показало, что AST-120 способен защищать от митофагических нарушений и повреждений кишечного барьера на моделях мышей с ХБП [163]. Кроме того, эффективность AST-120 была продемонстрирована и в исследованиях на людях. Nakamura et al. включили в исследование пятьдесят пациентов с хронической почечной недостаточностью и оценили эффекты терапии AST-120. Результаты показали, что терапия AST-120 значительно снижает уровни IL-6 и протеинурии, а также замедляет повышение уровня креатинина сыворотки крови [164].

Синбиотики

Синбиотики обладают совместным действием пребиотиков и пробиотиков, что имеет более высокую эффективность. В клинической практике применялись их многочисленные комбинации. Пробиотики способны высвобождать бактериоцины, которые ингибируют бактерии, участвующие в выработке p-крезола, тогда как пребиотики могут способствовать росту комменсальных бактерий [165]. В исследовании сообщалось об эффективности синбиотика, содержащего пробиотические штаммы и пребиотические волокна в снижении уровня p-крезола в сыворотке крови у пациентов с ХБП при приеме трижды в день в течение четырех недель [166]. Другое одноцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное перекрестное исследование показало, что синбиотики значительно снижают сывороточный рКС, но не ИС

у пациентов с ХБП [167]. Более того, синбиотики могут увеличивать количество *Bifidobacterium* и уменьшать количество *Ruminococcaceae* в микробном сообществе [167]. Недавно было показано, что синбиотики уменьшают дисбактериоз, количество фекального индола и замедляют прогрессирование ХБП на крысиных моделях ХБП [168].

Диетические мероприятия

В настоящее время существует общепринятая гипотеза, суть которой заключается в том, что диета с высоким содержанием белка может быть вредной для почек [169]. Основные механизмы включают гиперфильтрацию в почках и усиление почечной экспрессии TNF- α и IL-6 [170, 171]. В ходе Singapore Chinese Health Study обнаружено, что риск терминальной ХПН возрастает при увеличении потребления красного мяса [172]. Более того, фосфаты, содержащиеся в большинстве продуктов с высоким содержанием белка, изменяют уровень фосфатов сыворотки крови на ранних стадиях ХБП [173]. Напротив, ограничение белка может замедлить склерозирование почечной ткани [174]. Поэтому многие эксперты рекомендуют пациентам с ХБП низкобелковую диету с преобладанием растительной пищи [175]. В метаанализе исследователи обнаружили, что у пациентов с ХБП смертность была ниже при соблюдении здоровой диеты, богатой фруктами и овощами, рыбой, бобовыми, крупами, цельнозерновыми продуктами и клетчаткой, с уменьшением количества красного мяса и продуктов, содержащих натрий и рафинированный сахар. Кроме того, диета с высоким содержанием клетчатки стимулирует рост полезных бактерий, таких как *Bacteroidetes*, способных производить КЦЖК [176].

Трансплантация фекальной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) включает перенос кишечной микробиоты от здорового донора пациенту путем введения донорских фекалий пациенту. Целью является восстановление нарушенной микробиоты кишечника. Терапевтические эффекты ТФМ были впервые продемонстрированы при лечении рецидивирующей инфекции *Clostridium difficile* (CDI) [177]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США разрешает применение ТФМ при CDI, не поддающейся стандартному лечению. Появляется все больше сообщений об эффективности ТФМ при других заболеваниях [178]. Исследование показало, что ТФМ может снижать альбуминурию и модулировать почечный фенотип у гуманизированных мышей с IgA нефропатией, получавших антибиотики [107].

Изучаются также и неблагоприятные события при ТФМ. Систематический анализ случаев, опубликованных в период с 1983 по 2015 год, показал, что общая частота неблагоприятных событий составила 28,5% (310/1089) [179]. Большинство из них были легкими, включая дискомфорт в животе, диарею, преходящую лихорадку, тошноту, рвоту и запор. Результаты показывают, что ТФМ в целом безопасна. Однако сообщалось о редких тяжелых неблагоприятных событиях, таких как тяжелые инфекции и рецидив воспалительных заболеваний кишечника, летальный исход. Риск инфекций связан с невозможностью скрининга латентной инфекции доноров [179]. Поэтому FDA выпустило предупреждение о риске ТФМ [180]. Для оценки краткосрочных и долгосрочных рисков и эффективности ТФМ необходимы дополнительные тщательные исследования.

Проблемы и перспективы

Современные методы лечения направлены на снижение уровня УТСБ и регулирование дисбактериоза посредством соблюдения диеты и приема синбиотиков. Однако эти методы лечения ограничены особенностями образа жизни, питания, возрастом и приемом лекарств. Следовательно, существует необходимость создания персонализированных терапевтических стратегий. Для получения клинически значимых результатов также необходимо долгосрочное и непрерывное наблюдение. Несмотря на имеющиеся проблемы, микробиота кишечника пациентов с ХБП представляет собой интересную область исследований. Дальнейшее изучение микробиома и использование полученных знаний в клинической практике обещает улучшить результаты лечения пациентов с ХБП.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

None of the authors have conflicts of interest.

Вклад авторов:

Е.В.Ш. – концепция и дизайн, окончательное редактирование; Ч.С.П., С.М.С. – концепция и дизайн; С.А.Б. – дизайн, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи; Т.А.М. – написание исходного варианта текста, сбор и анализ литературных данных; И.А.Ф., Д.А.Т. – написание текста статьи.

Author's contribution:

E.V.S. – concept and design, final editing; C.S.P., S.M.S. – concept and design; S.A.B. – design, collection and analysis of literary data, writing the text of the article; T.A.M. – writing the original version of the text, collecting and analyzing literary data; I.A.F. and D.A.T. – writing the text of the article.

Информация об авторах:

Шутов Евгений Викторович – доктор медицинских наук, руководитель межклубного нефрологического центра ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: shutov_e_v@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>

Большаков Степан Алексеевич – младший научный сотрудник, врач-терапевт ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: my@stepan-bolshakov.ru <https://orcid.org/0000-0002-4556-6740>

Макарова Татьяна Александровна – врач-нефролог ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: tmakarova24@icloud.com <https://orcid.org/0009-0002-8610-3950>

Федосеева Ирина Анатольевна – врач-нефролог ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: fedosseeva-irina@mail.ru <https://orcid.org/0009-0001-0960-1844>

Теплюк Дарья Андреевна – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: teplyouk@gmail.ru <https://orcid.org/0000-0002-7628-8851>

Павлов Чавдар Савович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» e-mail: chpavlov@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Сороколетов Сергей Михайлович – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ e-mail: sorokoletov-sm@mail.ru (no ORCID)

Author's information:

Evgeny V. Shutov, e-mail: shutov_e_v@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1047-0378>

Stepan A. Bolshakov, e-mail: my@stepan-bolshakov.ru <https://orcid.org/0000-0002-4556-6740>

Tatyana A. Makarova, e-mail: tmakarova24@icloud.com <https://orcid.org/0009-0002-8610-3950>

Irina A. Fedoseeva, e-mail: fedosseeva-irina@mail.ru <https://orcid.org/0009-0001-0960-1844>

Dar'ya A. Teplyuk, e-mail: teplyouk@gmail.ru <https://orcid.org/0000-0002-7628-8851>

Chavdar S. Pavlov, e-mail: chpavlov@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Sergey M. Sorokoletov, e-mail: sorokoletov-sm@mail.ru (no ORCID)

Список литературы

1. Jandhyala S., Talukdar R., Subramanyam C. *et al.* Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21:8787-8803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
2. Ley R., Peterson D., Gordon J. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006. 124:837-848. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
3. Ramezani A., Raj D. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014. 25:657-670. doi: 10.1681/ASN.2013080905
4. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016. 14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
5. Kuczynski J., Lauber C., Walters W. *et al.* Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. *Nat Rev Genet.* 2012. 13:47-58. doi: 10.1038/2Fnr3129
6. Conlan S., Kong H., Segre J. Species-level analysis of DNA sequence data from the NIH Human Microbiome Project. *PLoS One.* 2012. 7(10):e47075. doi: 10.1371/journal.pone.0047075.
7. Peterson J., Garges S., Giovanni M. *et al.* The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009. 19:2317-2323. doi: 10.1101/2Fgr.096651.109
8. Blaser M. Harnessing the power of the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010. 107:6125-6126. doi: 10.1073/2Fpnas.1002112107
9. Grice E., Segre J. The human microbiome: our second genome. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2012. 13:151-170. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163814
10. Ursell L., Clemente J., Rideout J. *et al.* The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol.* 2012. 129:1204-1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010.
11. Johnson C., Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics.* 2012. 129:950-960. doi: 10.1542/peds.2011-2736.
12. Choo J., Leong L., Rogers G. Sample storage conditions significantly influence faecal microbiome profiles. *Sci Rep.* 2015. 17:5:16350. doi: 10.1038/srep16350.
13. Clooney A., Foubly F., Sleator R. *et al.* Comparing Apples and Oranges?: Next Generation Sequencing and Its Impact on Microbiome Analysis. *PLoS One.* 2016. 11(2):e0148028. doi: 10.1371/journal.pone.0148028.
14. Han D., Gao P., Li R. *et al.* Multicenter assessment of microbial community profiling using 16S rRNA gene sequencing and shotgun metagenomic sequencing. *Journal of Advanced Research.* 2020. 26:111-121. doi: 10.1016/j.jare.2020.07.010.
15. Lim M., Song E., Kim S. *et al.* Comparison of DNA extraction methods for human gut microbial community profiling. *Systematic and applied microbiology. Syst Appl Microbiol.* 2018. 41(2):151-157. doi: 10.1016/j.syapm.2017.11.008.
16. Sinha R., Abu-Ali G., Vogtmann E. *et al.* Quality Control (MBQC) project consortium. *Nat Biotechnol.* 2017 Nov;35(11):1077-1086. doi: 10.1038/nbt.3981.
17. Watson E., Giles J., Scherer B. *et al.* Human faecal collection methods demonstrate a bias in microbiome composition by cell wall structure. *Scientific Reports.* 2019. 9(1):16831. doi: 10.1038/s41598-019-53183-5.
18. Tourlousse D., Narita K., Miura T. *et al.* Validation and standardization of DNA extraction and library construction methods for metagenomics-based human fecal microbiome measurements. *Microbiome.* 2021. 9(1):95. doi: 10.1186/s40168-021-01048-3.
19. Yang F., Sun J., Luo H. *et al.* Assessment of fecal DNA extraction protocols for metagenomic studies. *GigaScience.* 2020. № 7 (9). C. 1-12. doi: 10.1093/gigascience/giaa071
20. Ye S., Siddle K., Park D. *et al.* Benchmarking Metagenomics Tools for Taxonomic Classification. *Cell.* 2019. № 4 (178). C. 779. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.010
21. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. *et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019. 7:14. doi:10.3390/microorganisms7010014.
22. Auchtung, T., Fofanova Y., Stewart J. *et al.* Investigating colonization of the healthy adult gastrointestinal tract by fungi. *mSphere.* 2018. 3(2):e00092-18. doi: 10.1128/mSphere.00092-18.
23. Lozupone C., Stombaugh J., Gordon J. *et al.* Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012. 489:220-230. doi: 10.1038/nature11550.
24. Flint H., Scott K., Louis P. *et al.* The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. 9:577-589. doi: 10.1038/nrgastro.2012.156.
25. Milani C., Duranti S., Bottacini F. *et al.* The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2017. 81:e00036-00017. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
26. Yatsunenkov T., Rey F., Manary M. *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012. 486:222-227. doi: 10.1038/nature11053
27. Guigoz Y., Doré J., Schiffrin E. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2008. 11:13-20. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f2bdf.
28. Wu G., Chen J., Hoffman C. *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011. 334:105-108. doi: 10.1126/science.1208344
29. Ou J., Carbonero F., Zoetendal E. *et al.* Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. 98:111-120. doi: 10.3945/ajcn.112.056689
30. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011. № 7346 (473). C. 174. doi: 10.1038/nature09944.
31. Costea P., Hildebrand F., Manimozhiyan A. *et al.* Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. *Nature microbiology.* 2018. № 1 (3). C. 8. doi: 10.1038/s41564-017-0072-8.
32. Bulygin I., Shatov V., Rykachevskiy A. *et al.* Absence of enterotypes in the human gut microbiomes reanalyzed with non-linear dimensionality reduction methods. *PeerJ.* 2023. (9). doi:10.7717/peerj.15838.
33. Chen T., Long W., Zhang C. *et al.* Fiber-utilizing capacity varies in Prevotella- versus Bacteroides-dominated gut microbiota. *Scientific Reports.* 2017. № 1 (7). doi:10.1038/s41598-017-02995-4.

34. Cheng M., Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2019. № 1 (17). С. 4. doi:10.1016/j.gpb.2018.02.004.
35. Minot S., Bryson A., Cheboud C. et al. Rapid evolution of the human gut virome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013. 110:12450-12455. doi:10.1073/pnas.1300833110
36. Iliev I.D., Leonardi I. Fungal dysbiosis: immunity and interactions at mucosal barriers. *Nat. Rev. Immunol.* 2017. 17:635-646. doi:10.1038/nri.2017.55
37. Kamada N., Chen G., Inohara N. et al. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota. *Nature immunology*. 2013. № 7 (14). С. 685. doi:10.1038/ni.2608.
38. Panda S., Guarnier F., Manichanh C. Structure and functions of the gut microbiome. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2014. № 4 (14). С. 290-299. doi:10.2174/1871530314666140714120744.
39. Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J. et al. Minireview: Gut microbiota: The neglected endocrine organ. *Mol. Endocrinol.* 2014. 28:1221-1238. doi:10.1210/me.2014-1108
40. Salvadori M., Tsalouchos A. Microbiota, renal disease and renal transplantation. *World J. Transplant.* Baishideng Publishing Group Inc, 2021. Vol. 11, № 3. P. 16. doi:10.5500/wjt.v11.i3.16.
41. Gao Y., Li W., Huang X. et al. Advances in Gut Microbiota-Targeted Therapeutics for Metabolic Syndrome. *Microorganisms*. 2024. 12(5):851. doi:10.3390/microorganisms12050851.
42. Farahbod K., Slouba E., Gerts A. et al. The Effects of Diet Intervention on the Gut Microbiota in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Cureus*. 2024. 16(3):e56737. doi:10.7759/cureus.56737
43. Liu X., Liu D., Tan C. et al. Gut microbiome-based machine learning for diagnostic prediction of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023. 23(1):294. doi:10.1186/s12911-023-02402-1
44. Simenbøff L., Dunn R., Zollner G. et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus*. *Miner Electrolyte Metab.* 1996; 22:92-96.
45. Wu W., Gao S., Chou C., et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal severity-specific signatures of gut microbiota in chronic kidney disease. *Theranostics*. 2020. 10:5398-5411. doi:10.7150/thno.41725
46. Al Khodor S., Shatat F. Gut microbiome and kidney disease: A bidirectional relationship. *Pediatr. Nephrol.* 2017. 32:921-931. doi:10.1007/s00467-016-3392-7
47. Yang T., Richards E., Pepine C. et al. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018. 14:442-456. doi:10.1038/s41581-018-0018-2
48. Stanford J., Charlton K., Stefoska-Needham A. et al. The gut microbiota profile of adults with kidney disease and kidney stones: a systematic review of the literature. *BMC Nephrol.* 2020. 21:215. doi:10.1186/s12882-020-01805-w
49. Vaziri N., Wong J., Pahl M et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013. 83:308-315. doi:10.1038/ki.2012.345
50. Chen Y., Chen D., Chen L. et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J. Transl. Med.* 2019. 17:5. doi:10.1186/s12967-018-1756-4
51. Ren Z., Fan Y., Li A. et al. Alterations of the human gut microbiome in chronic kidney disease. *Adv Sci.* 2020. 7:2001936. doi:10.1002/adv.202001936.
52. Shah B., Allegretti S., Nigwekar U. et al. Blood microbiome profile in CKD: a pilot study. *CJASN.* 2019. 14:692-701. doi:10.2215/CJN.12161018.
53. Merino-Ribas A., Aranjó R., Pereira L., et al. Vascular calcification and the gut and blood microbiome in chronic kidney disease patients on peritoneal dialysis: a pilot study. *Biomolecules*. 2022. 12:867. doi:10.3390/biom12070867
54. Sciarra F., Franceschini E., Campolo F., et al. The diagnostic potential of the human blood microbiome: are we dreaming or awake? *Int J Mol Sci.* 2023. 24:10422. doi:10.3390/ijms241310422
55. Lelouvier B., Servant F., Païssé S. et al. Changes in blood microbiota profiles associated with liver fibrosis in obese patients: a pilot analysis. *Hepatology*. 2016. 64:2015-27. doi:10.1002/hep.28829.
56. Kramer H., Kuffel G., Thomas-White K., et al. Diversity of the midstream urine microbiome in adults with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2018. 50:1123-30. doi:10.1007/s11255-018-1860-7.
57. Magliocca G., Mone P., Di Iorio R. et al. Short-chain fatty acids in chronic kidney disease: focus on inflammation and oxidative stress regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23. doi:10.3390/ijms23105354
58. Castillo-Rodriguez E., Fernandez-Prado R., Esteras R. et al. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)*. 2018. 10(7):300. doi: 10.3390/toxins10070300.
59. Popkov V., Zharikova A., Demchenko E. et al. Gut microbiota as a source of uremic toxins. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23. doi:10.3390/ijms23010483
60. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin. Pract.* 2014. 128:303-311. doi:10.1159/000369817
61. Cunha R., Azevedo C., Falconi C. et al. The interplay between uremic toxins and albumin, membrane transporters and drug interaction. *Toxins*. 2022. 14:177. doi:10.3390/toxins14030177
62. Evenepoel P, Meijers B., Bammens B. et al. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int.* 2009. 76:S12-S19. doi:10.1038/ki.2009.402.
63. Wu L., Lin C., Chang L. et al. Gut microbiota as diagnostic tools for mirroring disease progression and circulating nephrotoxin levels in chronic kidney disease: discovery and validation study. *Int J Biol Sci.* 2020. 16:420-434. doi:10.7150/ijbs.37421.
64. Schepers E., Meert N., Glorieux G. et al. P-cresylsulphate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrol Dial Transplant.* 2007. 22(2):592-596. doi: 10.1093/ndt/gfl584
65. Poveda J., Sanchez-Nino M., Glorieux G. et al. P-Cresyl sulphate has pro-inflammatory and cytotoxic actions on human proximal tubular epithelial cells. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2014. 29(1):56-64. doi:10.1093/ndt/gft367.
66. Sun C., Chang S., Wu M. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int. Elsevier*. 2012. Vol. 81, № 7. P. 640-650. doi:10.1038/

ki.2011.445.

67. Shiba T., Kawakami K., Sasaki T. *et al.* Effects of intestinal bacteria-derived p-cresyl sulfate on Th1-type immune response in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014. 274:191-199. doi:10.1016/j.taap.2013.10.016.

68. Mutsaers H., Caetano-Pinto P., Seegers A. *et al.* Proximal tubular efflux transporters involved in renal excretion of p-cresyl sulfate and p-cresyl glucuronide: Implications for chronic kidney disease pathophysiology. *Toxicol. Vitro. Pergamon*, 2015. Vol. 29, № 7. P. 1868-1877. doi:10.1016/j.tiv.2015.07.020.

69. Tan X., Cao X., Zou J. *et al.* Indoxyl sulfate, a valuable biomarker in chronic kidney disease and dialysis. *Hemodial. Int.* 2017. 21:161-167. doi:10.1111/hdi.12483

70. Enomoto A., Takeda M., Tojo A. *et al.* Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. *J. Am. Soc. Nephrol. Lippincott Williams and Wilkins.* 2002. 13(7):1711-1720. doi:10.1097/01.asn.0000022017.96399.b2.

71. Stockinger B., Meglio P., Gialitakis M. *et al.* The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 2014. 32:403-432. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120245.

72. Lemos D., McMurdo M., Karaca G. *et al.* Interleukin-1 β activates a MYC-dependent metabolic switch in kidney stromal cells necessary for progressive tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2018. 29:1690-1705. doi:10.1681/ASN.2017121283.

73. Lee C., Kuo C., Chen Y. *et al.* Factors associated with blood concentrations of indoxyl sulfate and p-cresol in patients undergoing peritoneal dialysis. *peritoneal dialysis international. J Int Soc Peritoneal Dialysis.* 2010. 30:456-463. doi:10.3747/pdi.2009.00092.

74. Pletinck A., Glorieux G., Schepers E. *et al.* Protein-bound uremic toxins stimulate crosstalk between leukocytes and vessel wall. *J Am Soc Nephrol.* 2013. 24(1981):1994. doi:10.1681/ASN.2012030281.

75. Shimizu H., Bolati D., Adijiang A. *et al.* NF- κ B plays an important role in indoxyl sulfate-induced cellular senescence, fibrotic gene expression, and inhibition of proliferation in proximal tubular cells. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol. American Physiological Society Bethesda, MD*, 2011. 301(5):1201-1212. doi:10.1152/ajpcell.00471.

76. de Melo M., Curi T., Miyasaka C. *et al.* Effect of indole acetic acid on oxygen metabolism in cultured rat neutrophil. *General Pharmacol Vasc Syst.* 1998. 31:573-578. doi:10.1016/s0306-3623(98)00032-9.

77. Salopek-Sondi B., Piljac-Zegarac J., Magnus V. *et al.* Free radical-scavenging activity and DNA damaging potential of auxins IAA and 2-methyl-IAA evaluated in human neutrophils by the alkaline comet assay. *J Biochem Mol Toxicol.* 2010. 24:165-173. doi:10.1002/jbt.20323.

78. Dou L., Sallée M., Cerini C. *et al.* The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol.* 2015. 26:876-887. doi:10.1681/ASN.2013121283.

79. Pallister T., Jackson M., Martin T. *et al.* Hippurate as a metabolomic marker of gut microbiome diversity: Modulation by diet and relationship to metabolic syndrome. *Sci. Reports* 2017 71. Nature Publishing Group, 2017. 7(1):1-9. doi:10.1038/s41598-017-13722-4.

80. Sun B., Wang X., Liu X. *et al.* Hippuric Acid Promotes Renal Fibrosis by Disrupting Redox Homeostasis via Facilitation of NRF2-KEAP1-CUL3 Interactions in Chronic Kidney Disease. *Antioxidants* 2020. 9(9):783. doi: 10.3390/antiox9090783.

81. Saar-Kovrov V., Zidek W., Orth-Alampour S. *et al.* Reduction of protein-bound uremic toxins in plasma of chronic renal failure patients: A systematic review. *J. Intern. Med. John Wiley & Sons, Ltd*, 2021. 290(3):499-526. doi:10.1111/joim.13248

82. Manor O., Zubair N., Conomos M. *et al.* A multi-omic association study of trimethylamine N-oxide. *Cell Rep.* 2018. 24:935-946. doi:10.1016/j.celrep.2018.06.096

83. Lakshmi G., Yadav A., Mehlawat N. *et al.* Gut microbiota derived trimethylamine N-oxide (TMAO) detection through molecularly imprinted polymer based sensor. *Sci. Rep.* 2021. 11:1338. doi:10.1038/s41598-020-80122-6

84. Tang W., Wang Z., Kennedy D. *et al.* Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Pathway Contributes to Both Development of Renal Insufficiency and Mortality Risk in Chronic Kidney Disease. *Circ. Res. Lippincott Williams & WilkinsHagerstown.* 2015. 116(3):448-455. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.

85. Sun G., Yin Z., Liu N. *et al.* Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun. Academic Press.* 2017. 493(2):964-970. doi:10.1016/j.bbrc.2017.09.108.

86. Tain Y., Hsu C. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.* 2017. 9(3):92. doi:10.3390/toxins9030092.

87. Caglar K., Yilmaz M., Sonmez A. *et al.* ADMA, proteinuria, and insulin resistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease. *Kidney Int. Elsevier.* 2006. 70(4):781-787. doi:10.1038/sj.ki.5001632.

88. Eisel J., Rajdl D., Racek J. *et al.* Asymmetric Dimethylarginine and Progression of Chronic Kidney Disease - a One-Year Follow-Up Study. *Kidney Blood Press. Res. S. Karger AG.* 2014. 39(1):50-57. doi:10.1159/000355776.

89. Zhang D., Liu J., Liu S. *et al.* The differences of asymmetric dimethylarginine removal by different dialysis treatments. *Ren. Fail. Ren Fail.* 2010. 32(80):935-940. doi:10.3109/0886022X.2010.502281.

90. Yu F., Feng X., Li X. *et al.* Gut-derived metabolite phenylacetylglutamine and white matter hyperintensities in patients with acute ischemic stroke. *Front. Aging Neurosci.* 2021. 13675158. doi:10.3389/fnagi.2021.675158

91. Ramezani A., Massy Z., Meijers B. *et al.* Role of the gut microbiome in uremia: a potential therapeutic target. *Am. J. Kidney Dis.* 2016. 67:483-498. doi:10.1053/j.ajkd.2015.09.027.

92. Gryp T., Vanholder R., Vanechoutte M. *et al.* p-Cresyl Sulfate. *Toxins.* 2017. 9(2):52. doi:10.3390/toxins9020052.

93. Wyatt R., Julian B. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013. 368:2402-2414. doi:10.1056/NEJMra1206793

94. Suzuki H., Kiyul K., Novak J. *et al.* The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011. 22:1795-1803. doi:10.1681/ASN.2011050464

95. Floege J., Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2016. 12(3):147-56. doi:10.1038/nrneph.2015.208.

96. Olive C., Allen A., Harper S. *et al.* Expression of the mucosal y T cell receptor V region repertoire in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1997. 52(4):1047-1053. doi:10.1038/ki.
97. McCarthy D., Julie K., Cheryl W. *et al.* Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest.* 2011. 121(10):3991. doi:10.1172/JCI45563
98. Hu X., Du J., Xie Y. *et al.* Fecal microbiota characteristics of Chinese patients with primary IgA nephropathy: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2020. 21:97. doi:10.1186/s12882-020-01741-9
99. De Angelis M., Montemurno E., Piccolo M. *et al.* Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin a nephropathy (IgAN) PLoS ONE. 2014. 9:e99006. doi:10.1371/journal.pone.0099006
100. Qin W., Zhong X., Fan J. *et al.* External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol Dialysis Transpl Off Publ Eur Dialysis Transpl Assoc Eur Renal Assoc.* 2008. 23:1608-1614. doi:10.1093/ndt/gfm781.
101. Ju T., Cummings R. A unique molecular chaperone Cosmc required for activity of the mammalian core 1 beta 3-galactosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002. 99:16613-16618. doi:10.1073/pnas.262438199.
102. Zhong Z., Tan J., Tan L. *et al.* Modifications of gut microbiota are associated with the severity of IgA nephropathy in the Chinese population. *Int Immunopharmacol.* 2020. 89:107085. doi:10.1016/j.intimp.2020.107085
103. Gleeson P., Benech N., Chemouny J. *et al.* The gut microbiota posttranslationally modifies IgA1 in autoimmune glomerulonephritis. *Sci. Transl. Med. American Association for the Advancement of Science.* 2024. 16(740):eadl6149. doi:10.1126/scitranslmed.adl6149.
104. Zhu Y., He H., Sun W. *et al.* IgA nephropathy: gut microbiome regulates the production of hypoglycosylated IgA1 via the TLR4 signaling pathway. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2024. gfae052. doi:10.1093/ndt/gfae052.
105. Chemouny J., Gleeson P., Abbad L. *et al.* Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin a nephropathy in humanized mice. *Nephrol Dial Transpl.* 2019. 34(1135):1144. doi:10.1093/ndt/gfy323.
106. Han L., Fang X., He Y. *et al.* Forefronts symposium iga nephropathy, the gut microbiota, and gut-kidney crosstalk. *Kidney Int Rep.* 2016. 1(3):189-96. doi:10.1016/j.ekir.2016.08.002
107. Lauriero G., Abbad L., Vacca M. *et al.* Fecal Microbiota Transplantation Modulates Renal Phenotype in the Humanized Mouse Model of IgA Nephropathy. *Front. Immunol. Frontiers Media S.A.*, 2021. 12:694787. doi:10.3389/fimmu.2021.694787.
108. Zhi W., Song W., Abdi Y. *et al.* Fecal Capsule as a Therapeutic Strategy in IgA Nephropathy: A Brief Report. *Front. Med. Frontiers Media S.A.* 2022. 9:914250. doi:10.3389/fmed.2022.914250.
109. Zhao J., Bai M., Yang X. *et al.* Alleviation of refractory IgA nephropathy by intensive fecal microbiota transplantation: the first case reports. *Ren. Fail. Taylor & Francis.* 2021. 43(1):928. doi:10.1080/0886022X.2021.1936038.
110. Xie Y., Bowe B., Mokdad A. *et al.* Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018. 94(567):581. doi:10.1016/j.kint.2018.04.011.
111. Gross J., de Azevedo M., Silveiro S. *et al.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005. 28(164):176. doi:10.2337/diacare.28.1.164.
112. Urushibara M., Kagami S. Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2017. 32(1471):1479. doi:10.1007/s00467-016-3449-7
113. Chen-chen L., Ze-bo H., Wang R. *et al.* Gut microbiota dysbiosis-induced activation of the intrarenal renin-angiotensin system is involved in kidney injuries in rat diabetic nephropathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2020. 41(1111):1118. doi:10.1038/s41401-019-0326-5
114. Pluznick J., Protzko R., Gevorgyan H. *et al.* Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci.* 2013. 110:4410-4415. doi:10.1073/pnas.1215927110
115. Hu Z., Lu J., Chen P. *et al.* Dysbiosis of intestinal microbiota mediates tubulointerstitial injury in diabetic nephropathy via the disruption of cholesterol homeostasis. *Theranostics.* 2020. 10:2803-2816. doi:10.7150/thno.40571
116. Lu J., Chen P., Zhang J. *et al.* GPR43 deficiency protects against podocyte insulin resistance in diabetic nephropathy through the restoration of AMPK α activity. *Theranostics.* 2021. 11:4728-4742. doi:10.7150/thno.56598
117. Dai H., Lin Q., Liu B. Research progress on mechanism of podocyte depletion in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res.* 2017. 2017:2615286. doi:10.1155/2017/2615286
118. Najafian B., Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009. 83(1):1-8. doi:10.1016/j.diabres.2008.08.024.
119. Thaiss C., Levy M., Grosheva I. *et al.* Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science.* 2018. 359:1376-1383. doi:10.1126/science.aar3318.
120. Cani P., Amar J., Iglesias M. *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007. 56:1761-1772. doi:10.2337/db06-1491.
121. Kikuchi K., Saigusa D., Kanemitsu Y. *et al.* Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease. *Nat Commun.* 2019. 10:1-17. doi:10.1038/s41467-019-09735-4.
122. Han S., Chen M., Cheng P. *et al.* A systematic review and meta-analysis of gut microbiota in diabetic kidney disease: Comparisons with diabetes mellitus, non-diabetic kidney disease, and healthy individuals. *Front. Endocrinol. (Lausanne). Frontiers Media S.A.* 2022. 13:1018093. doi:10.3389/fendo.2022.1018093.
123. Wu I., Lin L., Chang L. *et al.* Gut Microbiota as Diagnostic Tools for Mirroring Disease Progression and Circulating Nephrotoxin Levels in Chronic Kidney Disease: Discovery and Validation Study. *Int. J. Biol. Sci. Ivyspring International Publisher.* 2020. 16(3):420. doi:10.7150/ijbs.37421
124. Deng X., Zhang C., Wang P. *et al.* Cardiovascular Benefits of Empagliflozin Are Associated With Gut Microbiota and Plasma Metabolites in Type 2 Diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab. The Endocrine Society.* 2022. 107(7):1888. doi:10.1210/clinem/dgac210.
125. Iatcu C., Steen A., Covasa M. Gut microbiota and complications of type-2 diabetes. *Nutrients.* 2022. 14:166. doi:10.3390/nu14010166

126. Paul P., Kaul R., Chaari A. Renal Health Improvement in Diabetes through Microbiome Modulation of the Gut-Kidney Axis with Biotics: A Systematic and Narrative Review of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Mol. Sci.* MDPI. 2022. 23(23):14838. doi:10.3390/ijms232314838.
127. Abdollahi S., Mesgkini F., Clark C. et al. The effect of probiotics/synbiotics supplementation on renal and liver biomarkers in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* Cambridge University Press. 2022. 128(4):625-635. doi:10.1017/S0007114521003780.
128. Tarrabi M., Namjoo I., Borzoo-Isfahani M. et al. Can Probiotics Supplementation Improve Glycemic and Renal Status in Diabetic Nephropathy? A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Endocrine, Metab. Immune Disord. - Drug Targets.* Bentham Science Publishers. 2021. 22(1):143-158. doi:10.2174/1871530321666210121154037.
129. Dai Y., Quan J., Xiong L. et al. Probiotics improve renal function, glucose, lipids, inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren. Fail.* Taylor & Francis. 2022. 44(1):862-880. doi:10.1080/0886022X.2022.2079522.
130. Wei T., Na L., Yingying F. et al. Effect of probiotics supplementation on the risk of disease progression in elderly with diabetic nephropathy. *Chinese J. Microecol. Chinese Journal of Microecology.* 2020. 32(5):570-574.
131. Wang H., Wang D., Song H. et al. The effects of probiotic supplementation on renal function, inflammation, and oxidative stress in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mater. Express.* American Scientific Publishers. 2021. 11(7):1122-1131.
132. Lau W., Kalantar-Zadeh K., Vaziri N. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Nephron.* 2015. 130:92-98. doi:10.1159/000381990
133. Lau W., Vaziri N. The leaky gut and altered microbiome in chronic kidney disease. *J. Ren. Nutr.* 2017. 27:458-461. doi:10.1053/j.jrn.2017.02.010
134. He F., Ru X., Wen T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21:4777. doi:10.3390/ijms21134777
135. Stearns-Kurosawa D., Osuchowski M., Valentine C. et al. The Pathogenesis of Sepsis. *Annu. Rev. Pathol.* NIH Public Access. 2011. 6:19-48. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130327.
136. Wang L., Lai H., Yu C. et al. Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Appl Environ Microbiol.* 2012. 78:1107-1112. doi:10.1128/AEM.05605-11
137. Simões-Silva L., Araujo R., Pestana M. et al. The microbiome in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Pharmacol Res.* 2018. 130:143-151. doi:10.1016/j.phrs.2018.02.011
138. Juergensen P., Finkelstein F., Brennan R. et al. Pseudomonas peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis: a six-year study. *Am J Kidney Dis.* 1988. 11:413-417. doi:10.1016/s0272-6386(88)80054-4
139. Szeto C., Chow V., Chow K. et al. PK-T enterobacteriaceae peritonitis complicating peritoneal dialysis: a review of 210 consecutive cases. *Kidney Int.* 2006. 69(1245):1252. doi:10.1038/sj.ki.5000037
140. Bossola M., Sanguinetti M., Scribano D. et al. Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. *CJASN.* 2009. 4:379-385. doi:10.2215/CJN.03490708
141. Imholz A., Koomen G., Struijk D. et al. Effect of an increased intraperitoneal pressure on fluid and solute transport during CAPD. *Kidney Int.* 1993. 44:1078-85. doi:10.1038/ki.1993.351.
142. Ribitsch W., Schneditz D., Franssen C. et al. Increased hepato-splanchnic vasoconstriction in diabetics during regular hemodialysis. *PLoS ONE.* 2015. 10:e0145411. doi:10.1371/journal.pone.0145411
143. Wu L., Hsu K., Hsu H. et al. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients—a prospective cohort study. *Nephrology Dialysis Transpl Off Publ Eur Dialysis Transpl Assoc Eur Renal Assoc.* 2012. 27:1169-75. doi:10.1093/ndt/gfr453
144. Parthasarathy G., Chen J., Chen X. et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation. *Gastroenterology.* 2016. 150:367-379. e361. doi:10.1053/j.gastro.2015.10.005.
145. Quigley E.M.M. The enteric microbiota in the pathogenesis and management of constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011. 25:119-26. doi:10.1016/j.bpg.2011.01.003.
146. Lee J., Muthukumar T., Dadhania D. et al. Gut Microbial Community Structure and Complications Following Kidney Transplantation: A Pilot Study. *Transplantation.* NIH Public Access. 2014. 98(7):697. doi:10.1097/TP.0000000000000370.
147. Swarte J., Douves R., Hu S. et al. Characteristics and Dysbiosis of the Gut Microbiome in Renal Transplant Recipients. *J. Clin. Med. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).* 2020. 9(2):386. doi:10.3390/jcm9020386.
148. Litvak Y., Byndloss M., Tsolis R. et al. Dysbiotic Proteobacteria expansion: a microbial signature of epithelial dysfunction. *Curr. Opin. Microbiol. Curr Opin Microbiol.* 2017. 39:1-6. doi:10.1016/j.mib.2017.07.003.
149. Zaza G., Gassa A., Felis G. et al. Impact of maintenance immunosuppressive therapy on the fecal microbiome of renal transplant recipients: Comparison between an everolimus- and a standard tacrolimus-based regimen. *PLoS One. PLOS.* 2017. 12(5):e0178228. doi:10.1371/journal.pone.0178228.
150. Lee J., Muthukumar T., Dadhania D. et al. Gut Microbiota and Tacrolimus Dosing in Kidney Transplantation. *PLoS One. PLOS.* 2015. 10(3):e0122399. doi:10.1371/journal.pone.0122399.
151. Turret J., Willing B., Dion S. et al. Immunosuppressive Treatment Alters Secretion of Ileal Antimicrobial Peptides and Gut Microbiota, and Favors Subsequent Colonization by Uropathogenic Escherichia coli. *Transplantation.* 2017. 101(1):74-82. doi:10.1097/TP.0000000000001492.
152. Fitzpatrick L., Small J., Hoerr R. et al. In vitro and in vivo effects of the probiotic Escherichia coli strain M-17: immunomodulation and attenuation of murine colitis. *Br J Nutr.* 2008. 100(530):541. doi:10.1017/S0007114508930373
153. Resta-Lenert S., Barrett K. Probiotics and commensals reverse TNF-alpha- and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology.* 2006. 130:731-

46. doi:10.1053/j.gastro.2005.12.015

154. Zhang R., Li Z., Gu X. *et al.* Probiotic *Bacillus subtilis* LF11 protects intestinal epithelium against salmonella infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. 12:837886. doi:10.3389/fcimb.2022.837886

155. Cotter P., Hill C., Ross R. Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol.* 2005. 3:777-88. doi:10.1038/nrmicro1273

156. Quigley E. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice. J Am Gastroenterol Assoc.* 2019. 17:333-44. doi:10.1016/j.cgh.2018.09.028.

157. Sarao L., Arora M. Probiotics, prebiotics, and microencapsulation: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017. 57:344-71. doi:10.1080/10408398.2014.887055

158. Corrêa-Oliveira R., Fachi J., Vieira A. *et al.* Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol.* 2016. 5(4):e73. doi:10.1038/cti.2016.17.

159. Akbari P., Fink-Gremmels J., Willems R. *et al.* Characterizing microbiota-independent effects of oligosaccharides on intestinal epithelial cells: insight into the role of structure and size. *Eur J Nutr.* 2017. 56:1919-30. doi:10.1007/s00394-016-1234-9.

160. Meijers B., De Preter V., Verbeke K. *et al.* p-Cresyl sulfate serum concentrations in haemodialysis patients are reduced by the prebiotic oligofructose-enriched inulin. *Nephrol Dial Transpl.* 2010. 25:219-24. doi:10.1093/ndt/gfp414.

161. Rossi M., Johnson D., Xu H. *et al.* Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015. 25(860):865. doi:10.1016/j.numecd.2015.03.015.

162. Kelly J., Palmer S., Wai S. *et al.* Healthy dietary patterns and risk of mortality and ESRD in CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017. 12:272-9. doi:10.2215/CJN.06190616.

163. Fujii H., Nishijima F., Goto S. *et al.* Oral charcoal adsorbent (AST-120) prevents progression of cardiac damage in chronic kidney disease through suppression of oxidative stress. *Nephrol Dialysis Transpl Off Publ Eur Dialysis Transpl Assoc Eur Renal Assoc.* 2009. 24(2089):2095. doi:10.1093/ndt/gfp007

164. Nakamura T., Sato E., Fujimura N. *et al.* Oral adsorbent AST-120 ameliorates tubular injury in chronic renal failure patients by reducing proteinuria and oxidative stress generation. *Metabolism.* 2011. 60(2):260-4. doi:10.1016/j.metabol.2010.01.023.

165. Saulnier D., Spinler J., Gibson G. *et al.* Mechanisms of probiosis and prebiosis considerations for enhanced functional foods. *Curr Opin Biotechnol.* 2009. 20(135):141. doi:10.1016/j.copbio.2009.01.002

166. Guida B., Germanò R., Trio R. *et al.* Effect of short-term synbiotic treatment on plasma p-cresol levels in patients with chronic renal failure: a randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014. 24:1043-9. doi:10.1016/j.numecd.2014.04.007.

167. Rossi M., Johnson D., Morrison M. *et al.* Synbiotics eas-

ing renal failure by improving gut microbiology (SYNERGY): a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 11:223-31. doi:10.2215/CJN.05240515

168. Yang C., Chen T., Lu W. *et al.* Synbiotics alleviate the gut indole load and dysbiosis in chronic kidney disease. *Cells.* 2021. 10:114. doi:10.3390/cells10010114.

169. Knight E., Stampfer M., Hankinson S. *et al.* The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003. 138:460-7. doi:10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00009.

170. Ko G., Rhee C., Kalantar-Zadeh K. *et al.* The effects of high-protein diets on kidney health and longevity. *J Am Soc Nephrol.* 2020. 31:1667-79. doi:10.1681/ASN.2020010028.

171. Tovar-Palacio C., Tovar A., Torres N. *et al.* Proinflammatory gene expression and renal lipogenesis are modulated by dietary protein content in obese Zucker fa/fa rats. *Am J Physiol-Renal Physiol.* 2011. 300:F263-71. doi:10.1152/ajprenal.00171.2010.

172. Lew Q., Jafar T., Koh H. *et al.* Meat intake and risk of ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28:304-12. doi:10.1681/ASN.2016030248.

173. Kamper A., Strandgaard S. Long-term effects of high-protein diets on renal function. *Annu Rev Nutr.* 2017. 37:347-69. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034426.

174. Hostetter T., Meyer T., Rennke H. *et al.* Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int.* 1986. 30:509-17. doi:10.1038/ki.1986.215.

175. Sakaguchi Y., Kaimori J., Isaka Y. Plant-dominant low protein diet: a potential alternative dietary practice for patients with chronic kidney disease. *Nutrients.* 2023. 15:1002. doi:10.3390/nu15041002.

176. Marques F., Nelson E., Chu P. *et al.* High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. *Circulation.* 2017. 135:964-77. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545.

177. van Nood E., Vrieze A., Nieuwdorp M. *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013. 368(407):415. doi:10.1056/NEJMoa1205037.

178. Gulati A., Nicholson M., Khoruts A. *et al.* Fecal microbiota transplantation across the lifespan balancing efficacy safety and innovation official journal of the American College of gastroenterology ACG. *Am J Gastroenterol.* 2023. 118(3):435-439. doi:10.14309/ajg.0000000000002167

179. Wang S., Xu M., Wang W. *et al.* Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. *PLoS ONE.* 2016. 11:e0161174. doi:10.1371/journal.pone.0161174.

180. Important safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse reactions due to transmission of multidrug resistant organisms <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk->

Дата получения статьи: 17.06.2024

Дата принятия к печати: 22.07.2024

Submitted: 17.06.2024

Accepted: 22.07.2024

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-3-303-318

Тактика ведения тяжелого АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита: сравнение международных рекомендаций и обзор литературы

А.С. Зыкова^{1,2}, Е.В. Захарова^{1,3,4}

¹ ГБУЗ “Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница” ДЗМ, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, Российская Федерация

² ФФМ Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России, 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4, Российская Федерация

Для цитирования: Зыкова А.С., Захарова Е.В. Тактика ведения тяжелого АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита: сравнение международных рекомендаций и обзор литературы. Нефрология и диализ. 2024. 26(3):303-318. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-303-318

Management of severe ANCA-associated glomerulonephritis: comparison of international recommendations and narrative review

A.S. Zyкова^{1,2}, E.V. Zakharova^{1,3,4}

¹ Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky drive, 125284, Moscow, Russian Federation

² M.V. Lomonosov Moscow State University, 27/1, Lomonosovsky av, 119991, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Russian Federation Ministry of Health, 2/1, Barrikadnaya Str., 123995, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian University of Health of Russian Federation Ministry of Health, 20, Delegatskaya Str., bld. 1, 127473, Moscow, Russian Federation

For citation: Zyкова A.S., Zakharova E.V. Management of severe ANCA-associated glomerulonephritis: comparison of international recommendations and narrative review. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):303-318. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-303-318

Ключевые слова: васкулит ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов, гломерулонефрит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит

Резюме

Тяжелое поражение почек при АНЦА-ассоциированном васкулите остается серьезной проблемой для практикующего врача ввиду сложности определения самого термина и ограниченной доказательной базы, что связано с исключением пациентов с наиболее тяжелым поражением почек из большинства протоколов клинических исследований. Обсуждаемые в данном обзоре рекомендации ACR/VF, EULAR и KDIGO призваны ответить на вопросы, возникающие при ведении этой

Адрес для переписки: Зыкова Анастасия Сергеевна
e-mail: ansezy@gmail.com

Corresponding author: Zyкова Anastasiia Sergeevna
e-mail: ansezy@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7674-8643>

категории пациентов, однако ряд рекомендательных позиций, касающихся как индукционной, так и поддерживающей терапии, отличаются между документами, что с одной стороны повышает возможность выбора схем лечения, а с другой – увеличивает неопределенность их ожидаемого эффекта. Важную роль в идентификации пациентов с благоприятным и неблагоприятным почечным прогнозом играет биопсия почки, своевременное выполнение которой необходимо не только для подтверждения диагноза, но для решения вопроса об интенсификации терапии в случае выявления активных изменений и, наоборот, ее прекращения при выявлении преобладания хронических изменений и потребности в постоянной заместительной почечной терапии в отсутствии экстра-ренальных проявлений. В настоящее время разработано несколько шкал для оценки поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах, включающих целый ряд гистологических параметров. Сохраняются противоречия в отношении дозирования глюкокортикоидов и выбора циклофосфамида или ритуксимаба для индукционной терапии и в отношении совместного применения этих препаратов. Наиболее противоречивым до настоящего времени остается вопрос о показаниях к применению плазмообменов, роль которых все еще не определена. Новые возможности лечения АНЦА-ассоциированных нефритов, связанные с применением комплемент-блокирующей терапии, вероятно смогут обеспечить улучшение прогноза при тяжелом поражении почек, принимая во внимание максимальный восстановительный эффект в отношении почечной функции именно для этой категории пациентов.

Abstract

Severe kidney injury in ANCA-associated vasculitis remains a major challenge for healthcare practitioners due to the difficulty in defining the term and the limitations in the evidence base associated with the exclusion of the most severely ill patients from majority of clinical trial protocols. The ACR/VF, EULAR, and KDIGO recommendations intended to answer the questions regarding the management of this patient's population, but some recommendations on both initial and supportive therapy, provided by the expert panels, differ, which increase the number of treatment options, but also leads to the uncertainty of the expected effect of the treatment. Kidney biopsy plays an important role in identifying patients with a favorable and unfavorable kidney prognosis. Timely histological assessment is necessary not only to confirm the diagnosis, but also to decide whether to intensify therapy if active changes are detected, or, conversely, to discontinue immunosuppressive treatment and switch to renal replacement therapy if chronic changes dominate and the extrarenal manifestations are quiescent. Several scoring systems for assessing kidney damage and risks in the ANCA-associated vasculitis were proposed during the last decade. Glucocorticoid's dosing and the choice between cyclophosphamide and rituximab for the initial therapy remains controversial, and the most controversial issue to date remain the indications for the plasma exchange usage. New treatment options for ANCA-associated nephritis, such as the usage of complement-blocking therapy are likely to improve the prognosis for the patients with severe renal damage, taking into account the maximum effect on renal function restoration in this particular category.

Key words: *anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis*

Введение

Васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-ассоциированные васкулиты/ААВ) представляют собой группу заболеваний, состоящую из трех нозологических форм – гранулематоза с полиангиитом (ГПА), микроскопического полиангиита (МПА) и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА), характеризующихся некротизирующим воспалением мелких сосудов [1]. Частота поражения почек (преимущественно АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита) при них высока и варьирует от 90% при МПА до 45% при ЭГПА [2]. В течение длительного времени ААВ характеризовались неблагоприятным прогнозом: в ранних работах стандартизированный коэффициент смертности превышал общепопуляционный почти в 5 раз, а в более поздних работах – в 2-3 раза [3, 4, 5]. Важный фактор такого

успеха – формулировка консенсусных рекомендаций, основанных на доказательной базе; за последние четыре года несколько ведущих сообществ – Американская коллегия ревматологов (ACR) совместно с обществом по изучению васкулитов (Vasculitis Foundation), инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO) и Европейская лига по борьбе с ревматизмом (EULAR), опубликовали рекомендации, касающиеся диагностики и ведения ААВ [6, 7, 8]. Кроме того, международной группой экспертов были опубликованы рекомендации, специально касающиеся ЭГПА [9].

Вместе с тем, в реальной клинической практике нередко отмечается значительное отступление от международных рекомендаций, причем не очень высокий уровень приверженности в целом характерен как для развивающихся, так и для развитых стран. В частности, согласно данным опроса European Reference Network, 62% врачей, занимающихся рев-

матическими и мышечно-скелетными заболеваниями, отмечают наличие трудностей при реализации рекомендаций в реальной клинической практике. В качестве основных причин, кроме ограниченного доступа к препаратам, около 40% респондентов указали нехватку времени, а 20% – нехватку знаний о самих рекомендациях [10]. Что касается нефрологического сообщества, в литературе есть оценки в отношении приверженности к рекомендациям по хронической болезни почек (ХБП) от 2012 года: так, по результатам анализа деятельности врачей Бразилии, Германии, США, Франции в промежуток между 2012 и 2017 годами выявлено, что постоянный мониторинг протеинурии и альбуминурии осуществлялся менее чем у половины пациентов во всех странах кроме Франции, и среди специалистов отмечалась значительная вариабельность представлений о целевых значениях АД в зависимости от наличия протеинурии. Это и ряд других наблюдений заставили авторов исследования сделать вывод о низкой приверженности врачей к клиническим рекомендациям, и это касается самой распространенной проблемы в нефрологии [11]. В передовой статье, опубликованной к Всемирному Дню Почек 2024, отмечается что в среднем на введение новых методов лечения в повседневную клиническую практику уходит 17 лет, и в качестве примера указано, что спустя более чем через 15 лет после последнего одобрения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы для лечения пациентов с ХБП и диабетом 2 типа частота их использования в США варьировала от 20 до 40% [12].

Важно отметить, что в связи с наличием нескольких рекомендательных документов по той или иной проблеме, могут возникать несоответствия, что с одной стороны создает предпосылки для будущей научной работы, а с другой – способно дезориентировать практикующего врача, который нередко работает в условиях лимита времени. Настоящий материал представляет собой обзор литературы и сравнение рекомендаций различных сообществ по ведению пациентов с тяжелым АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом (АНЦА-ГН), патологией, которая представляет значительные трудности в выборе тактики лечения и при этом становится все более распространенной в реальной клинической практике.

Определение тяжести течения

Экспертные сообщества предлагают различные определения тяжести как ААВ, так и АНЦА-ГН. Так в определительной части рекомендаций ACR/VF указано, что «тяжелое – это жизне- или органо-угрожающее течение» при этом наличие гломерулонефрита автоматически переводит пациента в данный разряд [6]. Эксперты EULAR отмечают, что определение тяжелое/нетяжелое является не очень удачным, поскольку течение болезни может иметь

непредсказуемый характер, и при недостаточно эффективной иммуносупрессивной терапии нетяжелое течение может внезапно и быстро перейти в категорию тяжелого, в связи с чем в рекомендациях используются термины «органоугрожающий» и «жизнеугрожающий» [7]. В рекомендациях KDIGO от 2021 года сохраняется термин «органо- и жизне-угрожающий» без четкой расшифровки значения, однако из дальнейшего текста следует, что тяжелое поражение почек характеризуется повышением креатинина сыворотки свыше 354 мкмоль/л [13], а в пересмотре рекомендаций от 2024 года указан более уже низкий уровень креатинина – 300 мкмоль/л [8]. Следует отметить, что эти пороговые значения не являются произвольными, а заимствованы из протоколов клинических исследований: в первом случае уровень креатинина свыше 354 мкмоль/л служил одним из критериев невключения в исследование RAVE, посвященного сравнению эффективности ритуксимаба (РТМ) и циклофосамида (ЦФ) [14], а во втором – концентрация креатинина 300 мкмоль/л стала пороговым значением для определения целесообразности применения плазмообмена (ПО) по данным мета-анализа, с учетом снижения абсолютного риска терминальной стадии болезни почек на 4,6% к 12 месяцам [15]. В рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с ЭГПА при определении тяжести учитываются признаки, входящие в Шкалу Пяти Факторов (Five-factor Score/FFS) – повышение креатинина >1,58 мг/дл (то есть >139 мкмоль/л), протеинурия >1 г/сут, кардиомиопатия, поражение ЖКТ и центральной нервной системы [16], пересмотренный индекс включает в себя возраст старше 65 лет [17] (Табл. 1).

Таким образом, термин «тяжелый ААВ» не является полностью устоявшимся, еще менее четко определена тяжесть АНЦА-ГН, хотя ряд рекомендаций включает выраженность снижения почечной функ-

Таблица 1 | Table 1

Модифицированная шкала Five-Factor Score, используемая для оценки ЭГПА [17]			
Updated Five-Factor Score for assessment of EGPA severity [17]			
Признак	• Протеинурия свыше 1 г/сут • Концентрация креатинина свыше 140 мкмоль/л • Поражение ЖКТ • Кардиомиопатия в рамках васкулита • Поражение ЦНС в рамках васкулита • Возраст старше 65 лет		
Интерпретация	Общий балл	5-летняя выживаемость, %	Относительный риск
	0	88,1	0,62
	1	71,1	1,35
	>2	54,1	2,4
За каждый пункт плюс один балл			

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЦНС – центральная нервная система
ЖКТ – gastrointestinal tract, ЦНС – central nervous system

ции. Следует также подчеркнуть, что лабораторные маркеры, такие как уровень СОЭ, СРБ или низкая концентрация гемоглобина, которая ассоциирована с неблагоприятным течением [18], или показатели Бирменгемского индекса активности васкулита (BVAS) не указаны как рекомендованные для определения тяжести течения ААВ [19].

Особенности диагностики тяжелого АНЦА-ассоциированного васкулита

Диагностические критерии ААВ в течение длительного времени не пересматривались, и использовались классификационные критерии ACR 1990 для

ГПА (гранулематоза Вегенера) и ЭГПА (синдрома Чарга-Стросс) [20, 21]. Недавно опубликованные критерии ACR/EULAR также являются классификационными, то есть используются преимущественно для отбора пациентов для участия в клинических исследованиях и дифференциальной диагностики между отдельными нозологическими формами ААВ [22-25] (Табл. 2).

Биопсия почки

С точки зрения экспертов KDIGO и EULAR, наличие клинической картины, характерной для васкулита с поражением мелких сосудов в сочетании с положительными тестами на АНЦА, служит обоснованием для начала лечения еще до выполнения биопсии почки [7, 8], однако следует отметить, что морфологическое исследование почечной ткани при ААВ требуется не только для подтверждения диагноза, но и для оценки почечного прогноза.

В настоящее время существует несколько инструментов оценки поражения почек при ААВ. Наиболее известна гистопатологическая классификация, предложенная Berden et al., и основанная на характере гломерулярных повреждений, а именно – присутствие в биоптате $\geq 50\%$ полностью склерозированных клубочков, $\geq 50\%$ нормальных клубочков или $\geq 50\%$ клубочков с полулуниями, на основании чего выделены склеротический, очаговый и полулунный классы соответственно, а при отсутствии четкого паттерна – смешанный класс [26]. Шкала хронических изменений клиники Мейо и Общества почечной патоморфологии (Mayo Clinic/Renal Pathology Society Chronicity Score) используется для оценки выраженности глобального и сегментарного гломерулосклероза, тубулярной атрофии, интерстициального фиброза и артериосклероза (Табл. 3). Шкала почечного риска (ARRS) включает в себя не только патоморфологические изменения клубочков, канальцев и интерстиция, но и расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) на момент установки диагноза (Табл. 4) [27, 28]

В 2023 году группа из клиники Мейо предложила обновленный вариант оценки прогноза при ААВ с гломерулонефритом, с добавлением к шкале хронических изменений шкалы для оценки воспалительной активности, под которой подразумевалось соотношение между количеством полулуний и некротических изменений и общим количеством клубочков в биоптате. Шкала была использована для оценки биопсий 326 пациентов с АНЦА-ГН, согласно результатам, комбинация признаков воспалительной активности и хронических изменений является независимым предиктором почечных исходов у пациентов с АНЦА-ГН [29]. Еще более крупная работа – для валидации было включено 1439 пациентов по всему миру – проведена по оценке улучшенной шкалы Brix et al., которая в отличие от оригиналь-

Таблица 2 | Table 2
Классификационные критерии АНЦА-ассоциированных васкулитов согласно ACR/EULAR 2022 [25]
ACR/EULAR 2022 Classification criteria for ANCA-associated vasculitis [25]

Признак (на момент первичной оценки)	ГПА	МПА	ЭГПА
Клинические признаки			
Проходимость носовых путей	+3	-3	
Поражение хряща	+2		
Кондуктивная или сенсоневральная тугоухость	+1		
Обструкция дыхательных путей			+3
Полипы слизистой носа			+3
Множественные мононевриты			+1
Лабораторный критерии			
Пр3-АНЦА (или цАНЦА)	+5	-1	-3
МПО-АНЦА (или пАНЦА)	-1	+6	
Эозинофилия $\geq 1000/\text{мкл}$	-4	-4	+5
Гематурия			-1
Гистологические критерии			
Гранулема или гранулематозное воспаление или гигантские клетки	+2		
Малоиммунный гломерулонефрит	+1	+3	
Эозинофильное экстравазальное воспаление			+2
Рентгенологические критерии			
Узелки, мягкотканые образования или полости распада	+2		
Фиброз или интерстициальное повреждение		+3	
Синуситы, мастоидиты по данным визуализирующих исследований	+1		
Порог классификационного критерия	≥ 5	≥ 5	≥ 6

ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, Пр3-АНЦА – антитела к протеиназе 3, МПО-АНЦА – антитела к миелопероксидазе, цАНЦА – АНЦА с цитоплазматическим типом свечения, пАНЦА – АНЦА с перинуклеарным типом свечения
ГПА – granulomatosis with polyangiitis, МПА – microscopic polyangiitis, ЭГПА – Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, АНЦА – anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, Пр3-АНЦА – ANCA directed to proteinase 3, МПО-АНЦА – ANCA directed to myeloperoxidase, цАНЦА – cytoplasmic ANCA, пАНЦА – perinuclear ANCA

Таблица 3 | Table 3

Шкала хронических изменений клиники Мейо и Нефрологического общества патоморфологии (Mayo Clinic/Renal Pathology Society Chronicity Score) [27]		
Mayo Clinic/Renal Pathology Society Chronicity Score [27]		
Светооптический паттерн	Система оценки	Общая сумма и степень тяжести
Глобальный и сегментарный гломерулосклероз	<10%=0	Минимальная 0-1 Легкая 2-4 Умеренная 5-7 Тяжелая ≥8
Тубулярная атрофия	10-25%=1 26-50%=2	
Интерстициальный фиброз	>50%=3	
Артериосклероз	Утолщение интимы ≥ утолщение меди = 1	

Таблица 4 | Table 4

Шкала Brix/ANCA-renal risk score [28]	
ANCA renal risk score by Brix et al. [28]	
Оцениваемый светооптический паттерн	Балл
Процент неизмененных клубочков	
N ₀ (>25%)	0
N ₁ (10-25%)	4
N ₂ (<10%)	6
Тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз	
T ₀ (≤25%)	0
T ₁ (>25%)	2
рСКФ на момент установки диагноза	
G ₀ (>15 мл/мин)	0
G ₁ (≤15 мл/мин)	3
Риск (определяется по сумме): низкий – 0 баллов, средний – 2-7 баллов, высокий – 8-11 баллов	

ной, включает более дифференцированную оценку функции почек на момент биопсии. Вместо СКФ, используется концентрация креатинина сыворотки менее 250 мкмоль/л, 250-450 мкмоль/л и свыше 450 мкмоль/л, изменился балл некоторых показателей (N₂, T₁), при этом сумма позволяет разделить пациентов на четыре группы – низкого, среднего, высокого и очень высокого риска, что повысило прогностическую способность шкалы [30].

Несмотря на важную роль биопсии почки, количество клинических работ, которые бы оценивали ее использование у тяжелых пациентов, ограничено. Так согласно результатам недавнего исследования, проведенного в двух крупных клинических центрах в США, и оценивавшего данные о 166 пациентах с гистологически верифицированным АНЦА-ГН и рСКФ <15 мл/мин на момент установки диагноза, у 55,9% отмечено улучшение функции почек к году наблюдения. В этой подгруппе пациентов рСКФ на момент установки диагноза была выше (11,9 против 9,1 мл/мин, $p=0,05$), а выраженность хронических изменений по данным биопсии почки меньше (4 против 6 баллов, $p=0,006$), чем у тех, кто

не продемонстрировал восстановления почечной функции. В подгруппе пациентов, которые начали лечение диализом в течение первых четырех недель, одним из факторов риска, ассоциированным с сохранением потребности в диализе, был смешанный класс по классификации Berden, а очаговый класс, напротив, был ассоциирован с восстановлением почечной функции [31].

Ценность гистологического исследования других тканей, например, ЛОР-органов или легких – только диагностическая [7]. При невозможности проведения биопсии, по мнению всех групп экспертов, допустимо использование суррогатных критериев – сочетания характерной клинической картины и наличия АНЦА.

Иммунологический профиль

В 2017 году международным консенсусом в качестве метода выбора определения АНЦА был признан иммуноферментный анализ, а не непрямая иммунофлюоресценция, как это было прежде [32, 33]. Тем не менее важно отметить, что среди пациентов с ААВ не удавалось выявить повышенные титры АНЦА методом непрямой иммунофлюоресценции в 11-17% случаев, и методом иммуноферментного анализа 9-16% случаев, поэтому в спорной клинической ситуации оправдано использование обоих методов [32].

АНЦА в сыворотке крови у пациентов с ЭГПА в целом выявляются значительно реже, чем у пациентов с ГПА и МПА [34], более того, согласно данным геном-ассоциированных исследований, серопозитивный и серонегативный ЭГПА – два генетически разнородных синдрома [35]. Проявления собственно васкулита, такие как гломерулонефрит, периферическая нейропатия и пурпура чаще выявляются у серопозитивных пациентов, в то время как пациентам с серонегативным типом более присуще так называемые «эозинофильные признаки» – легочные инфильтраты и кардиомиопатия [36]. У пациентов с ГПА и МПА наличие или отсутствие АНЦА в сыворотке крови также может определять клиническую картину, в частности серонегативными чаще бывают пациенты с изолированным поражением почек, ЛОР-органов или орбиты [37]; однако при этом изолированное поражение почек может иметь крайне тяжелое течение. Так, например, в выборке 74 пациентов с АНЦА-негативным малоиммунным гломерулонефритом 28 пациентов умерли в течение 28 месяцев, у 20 пациентов развилась ХБП С5 стадии и у 9 пациентов возникли рецидивы заболевания [38]. Но необходимо отметить, что выборка в этом ретроспективном анализе была гетерогенна, в частности, инфекционная причина малоиммунного гломерулонефрита подозревалась у 9 пациентов, ассоциация с онкопатологией – у 6 пациентов, аутоиммунная природа – у 57 пациентов, что было охарактеризо-

вано исследователями как «первичный» АНЦА-негативный малоиммунный ГН. Согласно данным недавнего мета-анализа, риск развития терминальной почечной недостаточности выше у пациентов с серонегативной формой (ОР 2,28 95% ДИ 1,42-3,65, $p<0,001$), однако следует иметь в виду, что в финальный анализ вошло 14 исследований с общим размером выборки 146 пациентов, у 32 из которых при иммунологическом исследовании АНЦА не выявлялись [39].

Согласно некоторым исследованиями, наличие антител к протеиназе-3 (Пр-3) предрасполагает к рецидивирующему течению васкулита, а тяжелое поражение почек и развитие диффузного альвеолярного кровотечения более характерно для носителей антител к миелопероксидазе (МПО) [40-43].

Кроме того, как отмечают эксперты KDIGO и EULAR, у пациентов с легочно-почечным синдромом целесообразно исследовать не только АНЦА, но и антитела к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ АТ) для выявления анти-ГБМ болезни или перекрестных форм, характеризующихся худшим прогнозом и требующих несколько иных подходов к лечению.

Лечение: индукционная терапия

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ), включающая глюкокортикоиды (ГК), цитостатики и/или РТМ, остается основой лечения всех форм ААВ и подкреплена результатами многочисленных исследований, однако режимы ИСТ могут существенно варьировать за счет доз препаратов, способов и кратности введения, дополнительного применения ПО и так далее. В этом разделе также будут освещены данные литературы, касающиеся роли комPLEMENT-блокирующей терапии; использование других агентов (например, мизорибина) скорее носит не-системный характер, и в литературе представлено лишь небольшими клиническими исследованиями или отдельными наблюдениями, и поэтому подробно не рассматривается [44, 45].

Глюкокортикоиды – тенденция к снижению кумулятивной дозы

ИСТ сама по себе является фактором развития и накопления хронических повреждений, что находит отражение в таких инструментах оценки, как Индекс повреждения при васкулитах (Vasculitis Damage Index), учитывающий хронические повреждения как вследствие самого заболевания, так и вследствие осложнений терапии [46]. При этом достаточно давно стало очевидно, что ГК не обладают болезнью-модифицирующим эффектом и требуются на начальном этапе главным образом с учетом их широкого противовоспалительного действия. В ревматологической практике у ряда пациентов есть возможность обо-

диться без назначения ГК, в связи с чем оказалось возможным и сравнение когорт пациентов с ГК или без них в схеме лечения. Во многих исследованиях было показано, что назначение ГК – независимый фактор риска развития инфекций [47], катаракты [48], остеопороза [49] и сердечно-сосудистых осложнений [50]. За последнее время отчетливо наметилась тенденция к применению более мягких схем лечения, включая стероид-сберегающие режимы, которые можно рассматривать и в контексте тяжелого течения ААВ. Снижение кумулятивных доз ГК может быть осуществлено за счет ограничения использования пульс-терапии, быстрого снижения дозы ГК *per os* или/и применения изначально меньших доз. Согласно результатам одного ретроспективного исследования отказ от пульс-терапии высокими дозами ГК снижал частоту развития сахарного диабета и тяжелых инфекций без уменьшения эффективности лечения [51]. Эксперты EULAR подчеркивают, что использование пульс-терапии ГК не имеет под собой четких обоснований, в то время как в рекомендациях ACR/VF и KDIGO 2024 сохраняется рекомендация о применении пульс-терапии, в последнем случае опять же с оговоркой о малой доказательности такого подхода. Касательно редуцированных доз ГК, используемых перорально, важно отметить, что такая схема основана на результатах исследования PEXIVAS [52], критериями включения в которое было именно тяжелое течение ААВ (Табл. 5). Несмотря на высокое качество доказательств – PEXIVAS самое крупное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по ААВ, эксперты EULAR предостерегают от использования более низких доз ГК у пациентов с наличием жизнеугрожающих проявлений, в то же время, в тексте рекомендаций KDIGO от 2024 года

Таблица 5 | Table 5

Дозы глюкокортикоидов, использованные в исследовании PEXIVAS [52] Steroid tapering according PEXIVAS protocol [52]			
Неделя	<50 кг	50-75 кг	>75 кг
1	50	60	75
2	25	30	40
3-4	20	25	30
5-6	15	20	25
7-8	12,5	15	20
9-10	10	12,5	15
11-12	7,5	10	12,5
13-14	6	7,5	10
15-16	5	5	7,5
17-18	5	5	7,5
19-20	5	5	5
21-22	5	5	5
23-52	5	5	5
>52	Дозы согласно национальным рекомендациям		

такого предупреждения нет. Причинами сохраняющегося скепсиса в отношении более низких доз ГК при тяжелом течении ААВ также может служить факт, что большинство пациентов в исследовании PEXIVAS получали ЦФ, в связи с чем сохраняются сомнения касательно эффективности более низких доз ГК при выборе РТМ как основного индукционного агента. Также следует помнить, что несмотря на включение в исследование PEXIVAS пациентов с рСКФ <15 мл/мин, в том числе и получавших диализ, средний уровень сывороточного креатинина в подгруппе с редуцированной дозой ГК составлял 320 мкмоль/л.

В недавнем исследовании с участием 65 пациентов с ААВ с поражением почек и средней концентрацией креатинина 422 мкмоль/л оценивалось два режима применения ГК – высокие дозы (1500 мг метил-преднизолона в/в и 40–60 мг/сутки преднизолона внутрь) и низкие дозы (250 мг метил-преднизолона в/в и 30 мг/сутки преднизолона внутрь) [53]. Частота достижения ХБП С5 стадии к 6 и 12 месяцам исследования была сходной, в группе использования высоких доз частота нежелательных явлений была выше, также как и смертность – 26,5% против 6,5% ($p=0,05$), однако при проведении многофакторного анализа статистической значимости различий получено не было. Таким образом, в настоящее время большая часть данных свидетельствует о допустимости использования сниженной дозы ГК при тяжелом течении АНЦА-ГН, однако при решении вопроса об ее применении следует учитывать клиническую картину; в частности, остаются под вопросом ее уместность при уровне креатинина превышающем тот, что был у пациентов, включенных в упомянутые выше исследования – особенно принимая во внимание тот факт, что эффект от ГК наступает быстрее, чем от цитостатических и генно-инженерных препаратов.

Ритуксимаб и циклофосфамид: дозы, режим использования

В отличие от ГК, в рекомендациях по дозировке РТМ в индукционную фазу терапии изменений не произошло; недавний мета-анализ, включавший в себя ретроспективные исследования, выявил, что эффективность и безопасность двух режимов использования – протокол RAVE (по 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель) и протокол, одобренный для использования РТМ в Евросоюзе (1000 мг дважды с интервалом в 2 недели) не отличаются между собой [54]. Последующие исследования не выявили разницы при применении биоаналогов, что значительно повысило доступность данного вида терапии [55, 56].

Дозы ЦФ также сохраняются прежними, допустимо назначение ЦФ как внутривенно, так и перорально, при этом при использовании ЦФ вну-

тривенно реже наблюдается лейкопения, однако у большего числа пациентов возникают рецидивы. Следует отметить, что использование ЦФ перорально остается актуальным. Так, например, ЦФ перорально назначался рядом специалистов во время пандемии COVID-19 для ограничения частоты посещений стационара, и этот режим назначения сохраняется в рекомендациях ACR/VF и KDIGO 2024 года, в отличие от рекомендаций EULAR, в которых этот режим отдельно не обсуждается. Однако необходимо подчеркнуть, что назначение ЦФ внутрь должно осуществляться с коррекцией по рСКФ и возрасту и со строгим учетом кумулятивной дозы, и подходит лишь для определенной когорты высококомплаентных и нацеленных на лечение пациентов.

Что же касается выбора между ЦФ и РТМ для индукционной терапии, то в этом пункте рекомендации в достаточной степени противоречивы. По мнению экспертов KDIGO (версия рекомендаций от 2024 года), использование РТМ у пациентов с тяжелым почечным повреждением ограничено, в связи с чем предпочтение стоит отдавать ЦФ в сочетании с ГК на период 3–6 месяцев. Использование РТМ поддерживается экспертами KDIGO у следующих групп пациентов: дети и подростки, женщины пременопаузального возраста, женщины и мужчины, для которых важной проблемой является риск бесплодия, пожилые астенизированные пациенты, пациенты, у которых важен стероид-сберегающий эффект, пациенты с рецидивирующим течением заболевания и пациенты с носительством Пр3-АНЦА. В ревматологических рекомендациях скорее отдается предпочтение РТМ, в частности в рекомендациях ACR/VF отмечается спорность использования ЦФ, а эксперты EULAR указывают, что использование РТМ и ЦФ равноценно, однако первому агенту следует отдать предпочтение у пациентов с рецидивом и у молодых пациентов (ввиду нежелательных побочных явлений ЦФ, связанных с репродуктивной функцией и увеличением риска онкологических заболеваний), отмечая при этом, что доказательная база недостаточна и что некоторые эксперты отдают предпочтение ЦФ при наличии у пациентов почечной недостаточности и/или диффузного альвеолярного кровотечения. Причина таких различий связана с тем, что в первых исследованиях, посвященных сравнению РТМ и ЦФ, не были включены пациенты с тяжелым почечным поражением; в частности в исследовании RAVE [14] только у 32 пациентов рСКФ была >30 мл/мин, при этом ответ на терапию был сходен в РТМ и ЦФ группах. Данные *post hoc* анализа исследования RAVE свидетельствуют о предпочтительном назначении РТМ пациентам с Пр3-АНЦА в связи с меньшим числом рецидивов к 6 и 12 месяцам наблюдения. В упомянутом выше недавно опубликованном исследовании, проведенном среди 166 пациентов с ААВ и тяжелым поражением почек [31], восстановление почечной

функции при изначально наиболее тяжелом течении (рСКФ <15 мл/мин) чаще наблюдалось на фоне индукционной терапии РТМ – 47% против 30%, $p=0,014$.

Комбинация ЦФ и РТМ не поддерживается экспертами ACR/VF, в рекомендациях EULAR отмечается ЦФ-сберегающий эффект, продемонстрированный в исследованиях RITUXVAS [57] и CYCLoVasc [58], однако и тут «двойной режим» не поддерживается в качестве основного. Основные сомнения по поводу комбинации препаратов связаны с ее эффективностью в сравнении с монотерапией РТМ. Как американское, так и европейское ревматологические сообщества упоминают исследование ENDURANCE-1 (NCT03942887), призванное ответить на этот вопрос. Протокол был опубликован в 2022 году [59] и включает в себя две ветви лечения: РТМ 2000 мг плюс ЦФ 3000 мг в сравнении с только РТМ (кумулятивная доза 2000 мг) на фоне стандартной терапии ГК. Рекомендации KDIGO 2024 отмечают допустимость использования комбинации РТМ и ЦФ по протоколу RITUXVAS при тяжелом поражении почек, отмечая меньшее число нежелательных явлений при сопоставимой с применением только ЦФ частотой ремиссии [8]. Следует отметить, что использование комбинации ЦФ и РТМ в целом может быть оправдано для достижения более быстрой ремиссии, так как РТМ начинает раскрывать свой терапевтический эффект позднее, чем ЦФ.

Плазмообмен – да или нет?

Обоснование применения ПО строилось на доминирующей роли АНЦА в моделях патогенеза васкулита, в связи с чем быстрая элиминация антител с помощью ПО могла бы повысить эффект от проводимой ИСТ [60]. После публикации результатов исследования МЕРЕХ в 2007 году [61], ПО в качестве дополнительной терапии стал стандартом для пациентов с ААВ и тяжелым поражением почек и/или диффузным альвеолярным кровотечением [62]. Поперечное исследование с анализом наиболее крупной электронной базы медицинских карт в США с 2016 по 2020 годы продемонстрировало, что у пациентов, которым ПО назначался в начале заболевания, чаще имелись острое повреждение почек (96% против 90%, $p=0,0007$) требующее проведения диализа (52% против 16%, $p<0,0001$), гипоксемия (40% против 16%, $p<0,0001$), потребность в ИВА (13% против 3%, $p=0,0003$). Общая частота назначения ПО составила 20%, при этом исследователи отмечают, что наиболее часто процедуры проводились в городских университетских клиниках. В исследовании не проводился анализ отдаленных исходов, однако внутрибольничная смертность была одинаковой (0,5%) при значительно больших затратах на лечение и пребывание в стационаре [63].

PEXIVAS планировалось как исследование для расширения показаний к ПО для пациентов с менее тяжелым поражением почек, однако его результаты свидетельствовали об отсутствии дополнительного положительного эффекта, при этом применение ПО повышало риск развития серьезных инфекции в течение 12 месяцев [52]. Необходимо подчеркнуть, что результаты исследования PEXIVAS были настолько неожиданными, что дискуссия о необходимости ПО скорее была ими стимулирована, нежели завершена. Согласно опросам медицинских специалистов, спустя 2 года после публикации результатов PEXIVAS большинство использовало бы ПО при концентрации креатинина свыше 500 мкмоль/л – 39% и 52,9% согласно двум опросам Nephrology Journal Club [64]. Проводились также и опросы пациентов (470 респондентов из 13 стран), при этом следует отметить, что «типичным респондентом» была женщина 55-60 лет с диагнозом ГПА, проживающая в США, не получавшая лечение методами экстракорпоральной гемокоррекции. Практически треть респондентов выбирала применение ПО независимо от клинической ситуации (30,9%), и 17% отказывалась от него вне зависимости от клинической ситуации. В многоуровневой множественной логистической регрессии независимыми факторами выбора в пользу ПО были более молодой возраст пациента, опыт заместительной почечной терапии (ЗПТ) и ПО, предложенные клинические сценарии с уровнем креатинина выше 350 мкмоль/л и 450 мкмоль/л [65].

Одним из веских критических аргументов по поводу исследования PEXIVAS было отсутствие данных биопсии почек, в связи с чем результаты можно было бы объяснить преобладанием склеротических изменений над полулунными, поскольку как то, так и другое клинически характеризуется значительным нарушением функции почек. С другой стороны, в уже упомянутом недавнем американском исследовании пациентов с ААВ и рСКФ <15 мл/мин в подгруппе пациентов, получивших ПО, частота минимальных и умеренных хронических изменений была выше по сравнению с подгруппой не получавших ПО, и характеризовавшихся преобладанием тяжелого нефросклероза. Тем не менее, использование ПО не было ассоциировано с большей частотой восстановления почечной функции к году наблюдения (лог-ранк тест $p=0,141$) [31]. Французской группой исследователей были предложены шкалы для идентификации пациентов, у которых мог бы быть достигнут эффект от использования ПО в виде снижения смертности и потребности в диализе к году наблюдения (Табл. 6) [66].

В настоящее время наиболее значимым в оценке эффективности ПО является мета-анализ, продемонстрировавший отсутствие влияния ПО на смертность, со снижением развития риска ХБП С5, однако не без увеличения риска инфекционных

Таблица 6 | Table 6

Шкалы для идентификации пациентов с потенциальным эффектом от ПО [66]
Scales for identification patients who would benefit from plasma exchange [66]

Шкала для пациентов с проведенной биопсией почки	Шкала для пациентов без проведенной биопсии почки
Мужской пол «+» 1 балл	Возраст старше 45 лет «-» 2 балла
МПА «+» 5 баллов	МПА «+» 2 балла
Васкулит, ограниченный почками «+» 3 балла	Пр3-АНЦА «-» 5 баллов
Пр3-АНЦА «-» 10 баллов	МПО-АНЦА «-» 2 балла
МПО-АНЦА «-» 3 балла	Концентрация креатинина сыворотки:
Концентрация креатинина сыворотки:	• 251–400 мкмоль/л «+» 4 балла
• 251–400 мкмоль/л «+» 5 баллов	• 401–600 мкмоль/л «+» 6 баллов
• 401–600 мкмоль/л «+» 8 баллов	• Свыше 600 мкмоль/л «+» 11 баллов
• >600 мкмоль/л «+» 16 баллов	
Балл по шкале Brix ≥ 7 «+» 1 балл	
Классификация Berden:	
• Полунный класс «+» 6 баллов	
• Смешанный класс «-» 8 баллов	
Балл свыше 7 оценивается в пользу ПО	Балл свыше 7 оценивается в пользу ПО

МПА – микроскопический полиангиит, АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, Пр3-АНЦА – антитела к протеиназе 3, МПО-АНЦА – антитела к миелопероксидазе

МПА – microscopic polyangiitis, АНЦА – anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, Пр3-АНЦА – ANCA directed to proteinase 3, МПО-АНЦА – ANCA directed to myeloperoxidase

Таблица 7 | Table 7

Показания и режим использования плазмообменов при ААВ согласно рекомендациям KDIGO 2024 [8]
Indications and protocol for plasma exchange according to KDIGO 2024 guidelines [8]

АНЦА-ассоциированный васкулит с тяжелым поражением почек	Диффузное альвеолярное кровотечение с гипоксемией	Ассоциация с анти-ГБМ-антителами
7 процедур в течение максимум 14 дней, объем плазмозамещения – 60 мл/кг, альбумином	Ежедневно до остановки кровотечения, замещение альбумином и свежезамороженной плазмой	Ежедневное в течение 14 дней или пока анти-ГБМ-антитела не перестанут определяться

осложнений [15]. Все приведенные выше противоречия показывают, насколько быстро могут изменяться рекомендации. В частности, в обсуждаемом корпусе руководств наиболее крайнюю позицию занимают рекомендации ACR/VF, которые выступают против рутинного использования ПО при активном АНЦА-ГН и диффузном альвеолярном кровотечении; в то же время, эксперты отмечают, что ПО может применяться у части пациентов с высоким риском прогрессии до ХБП C5, не отвечающих на проводимую терапию, но с учетом рисков развития инфекционных осложнений у конкретного пациента. Важно еще раз подчеркнуть, что рекомендации ACR/VF наиболее ранние и вышли практически сразу после публикации результатов исследования REXIVAS. Согласно рекомендациям EULAR, ПО может быть использован у пациентов с уровнем креатинина >300 мкмоль/л, но при этом не рекомендовано рутинное проведение ПО всем пациентам с диффузным альвеолярным кровотечением. Последний пересмотр рекомендаций KDIGO от 2024 допускает достаточное широкое использование ПО: уровень креатинина >300 мкмоль/л, быстро нарастающая концентрация креатинина, необходимость инициации ЗПТ, диффузное аль-

веолярное кровотечение, перекрестный синдром – комбинация ААВ с анти-ГБМ болезнью (Табл. 7).

Подходы к индукционной терапии
эозинофильного гранулематоза
с полиангиитом

С учетом более редкого поражения почек (менее чем у половины пациентов) ЭГПА в нефрологической практике встречается не часто, тем не менее тактику лечения при этом заболевании стоит рассмотреть отдельно. Как уже было упомянуто выше, ЭГПА представляет собой неоднородную группу состояний, характеризующихся эозинофильным или АНЦА-опосредованным воспалением, что формирует крайне вариабельную клиническую картину – от мембранозной нефропатии с нефротическим синдромом до малой иммунной быстро прогрессирующей гломерулонефрита [67, 68]. С учетом того, что любой признак повреждения почек переводит течение васкулита в разряд тяжелого, индукционная терапия должна быть сходна с таковой при МПА и ГПА. В частности, рекомендации ACR/VF 2021, EULAR 2022, и согласительные рекомендации 2023 года [6, 7, 9] в целом не противоречат друг другу – препара-

Таблица 8 | Table 8

Сравнение тактики индукционной терапии согласно различным рекомендациями
(примечание – в таблицу не внесена комPLEMENT-блокирующая терапия)

Comparison of induction regimens according different guidelines

ГПА и МПА			
ACR/VF		EULAR 2022	KDIGO 2024
РТМ/ЦФ	РТМ предпочтительнее ЦФ	РТМ предпочтительнее ЦФ	РТМ или ЦФ
ГК	Низкие дозы ГК	Низкие дозы ГК обсуждаются, однако не рекомендованы	Низкие дозы ГК
Комбинация ЦФ+РТМ	нет	нет	да
ПО	нет	допустимо	допустимо

ЭГПА с поражением почек

ACR/VF		EULAR 2022	Согласительные рекомендации от 2023
РТМ/ЦФ	РТМ предпочтительнее	ЦФ предпочтительнее	ЦФ предпочтительнее
ГК	Да, но низкая доза не исследовалась		

ГПА – гранулематоз с полиангиитом, МПА – микроскопический полиангиит, ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ACR – Американская коллегия ревматологов, VF – общество по изучению васкулитов, EULAR – Европейская лига по борьбе с ревматизмом, KDIGO – инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек, РТМ – ритуксимаб, ЦФ – циклофосфамид, ГК – глюкокортикоиды

ГПА – granulomatosis with polyangiitis, МПА – microscopic polyangiitis, ЭГПА – eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, ACR – American College of Rheumatology, VF – Vasculitis Foundation, EULAR – European Alliance of Associations of Rheumatology, KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcome, РТМ – rituximab, ЦФ – cyclophosphamide, ГК – glucocorticosteroids.

тами выбора для тяжелого течения ЭГПА являются ЦФ и РТМ (Табл. 8). Рекомендации ACR/VF отмечают, что прямых сравнений эффективности РТМ и ЦФ проведено не было, однако АНЦА-серопозитивность и наличие гломерулонефрита делает более предпочтительным РТМ, а кардиомиопатия, поражение ЖКТ и нервной системы – ЦФ. Рекомендации EULAR и согласительные рекомендации 2023 года, напротив, маркируют поражение почек как показание к применению ЦФ в связи с тем, что исследование REOVAS (*n*=105) не продемонстрировало большую эффективность РТМ (кумулятивная доза 2000 мг) в сравнении с ЦФ (9 инфузий в течение 13 недель) [69]. Стоит отметить, что применяемый для лечения рефрактерной астмы препарат меполизумаб (блокатор интерлейкина-5) не рекомендован в качестве индукционной терапии при тяжелом течении ЭГПА ни одной экспертной панелью.

В Таблице 8 приведены основные сведения о выборе тактики индукционной терапии ААВ согласно имеющимся рекомендациям.

КомPLEMENT-блокирующая терапия

Несмотря на то, что комPLEMENT-блокирующая терапия при ААВ широко обсуждается в мире, в России ее использование остается крайне ограниченным ввиду недоступности препарата авакопан, специально разработанного для лечения ААВ. Тем не менее, с учетом наличия такого комPLEMENT-блокирующего препарата как экулизумаб, применяемого при ААВ off-label [70], стоит рассмотреть применение комPLEMENT-блокирующей терапии в контексте АНЦА-ГН.

Как было упомянуто выше, для лечения ААВ основным агентом этой группы препаратов в настоящее время является авакопан, пероральный ингибитор рецептора к С5а, который в комбинации с РТМ или ЦФ может быть использован для индукционной терапии при ГПА или МПА, в том числе и с целью ограничения дозы ГК. Авакопан входит в качестве препарата для индукционной терапии в рекомендации EULAR и KDIGO 2024*, доказательная база основывается прежде всего на результатах крупного исследования ADVOCATE (*n*=331), включавшего пациентов с впервые выявленным ГПА или МПА или рецидивом ААВ, у которых авакопан в дозе 30 мг 2 раза в сутки на фоне стандартной ИСТ сравнивался со сниженной дозой ГК [71]. Первичная конечная точка (ремиссия на 26 неделе) была достигнута у 72,3% пациентов в группе авакопана и у 70,1% пациентов в группе редуцированной дозы ГК, при этом кумулятивная доза ГК при использовании авакопана была ниже на 2,3 г в сравнении с группой ГК без авакопана, что повлияло на более низкий показатель по индексу токсичности глюкокортикоидов (Glucocorticoid Toxicity Index). К 52 неделе частота ремиссии была выше в группе авакопана (65,7%), в сравнении с группой ГК (54,9%). Примечательно, что эффект «восстановления» рСКФ был выше у пациентов с более тяжелым поражением почек, достигая, по данным *post-hoc* анализа 23 из 27 пациентов, максимума в группе с рСКФ <20 мл/мин – 16,1 мл/мин в группе авакопана против 7,7 мл/мин в группе ГК, однако исследование ADVOCATE не включало

* В рекомендациях ACR/AF его нет в связи с датой их выхода

пациентов с рСКФ <15 мл/мин и геморрагическим альвеолитом [71]. Что касается тяжелого повреждения почек с рСКФ <15 мл/мин, то опубликованы три клинических наблюдения пациентов с впервые развившимся тяжелым АНЦА-ГН, потребовавшим проведения ЗПТ, у которых применение авакопана привело к улучшению почечной функции и прекращению диализного лечения. Стоит, впрочем, отметить, что у этих пациентов терапия была крайне агрессивной, помимо ЗПТ во всех трех случаях, включая перекрестный синдром с наличием анти-ГБМ-антител, использовался ПО, а в двух случаях в индукционную фазу использовалась также комбинация РТМ с низкой дозой ЦФ [72]. Кроме того, недавно опубликован анализ подгруппы пациентов исследования ADVOCATE, получавших авакопан на фоне индукционной терапии РТМ, результаты сходны с общей когортой – сохранялся стероид-сберегающий эффект, показатели почечной функции в конце наблюдения в группе авакопана были выше [73]. Таким образом, авакопан, как основной представитель комплемент-блокирующей терапии, способен активно замещать ГК, что позволит в будущем улучшить эффективность и переносимость ИСТ. К сожалению, высокая стоимость препарата явно ограничивает его широкое распространение.

Количество случаев использования экулизумаба в литературе также ограничено, наиболее частый клинический сценарий – резистентность к стандартной терапии при тяжелом поражении почек [70]. Следует отметить, что, как и авакопан, данный препарат влияет на C5 компонент комплемента, однако механизм его действия заключается в блокировке распада C5 на C5b и C5a, что с одной стороны создает схожий терапевтический эффект, но с другой стороны повышает риски инфекции в связи с более значительным ингибированием терминального каскада комплемента.

Поддерживающая терапия

ГПА и МПА. Как можно заключить из изложенного выше, индукционная терапия при АНЦА-ГН характеризуется достаточным разнообразием подходов. Что касается поддерживающей терапии (ПТ), выбор в настоящее время сводится РТМ или азатиоприну (АЗА). Другие цитостатики, такие как метотрексат (МТХ) или микофенолата мофетил (ММФ) являются альтернативами АЗА и могут быть использованы при его непереносимости.

Выбор лекарственного препарата для ПТ и ее длительность не зависят от изначальной тяжести поражения почек и васкулита в целом. В рекомендациях KDIGO 2024 и АЗА, и РТМ стоят в одном рекомендательной пункте, тогда как рекомендации EULAR более категоричны, маркируя АЗА скорее как препарат второй линии. В целом, согласно серии протоколов MAINRITSAN, поддерживаю-

щая терапия РТМ более эффективна по сравнению с АЗА, что было показано как после индукции ЦФ (исследование MAINRITSAN), так и после индукции РТМ [74, 75]. Объединенный анализ всех протоколов MAINRITSAN 1,2,3 продемонстрировал, что в группе фиксированных доз РТМ частота обострений к 84 месяцу была на 62% ниже, чем в группе АЗА. При сравнении двух подходов к введению РТМ – фиксировано, то есть через определенные интервалы, или по требованию, то есть при выявлении АНЦА в сыворотке или при восстановлении числа В19-лимфоцитов, преимущество было за фиксированным режимом, при котором частота обострений была в два раза ниже [76]. Длительность терапии сходна в рекомендательных документах – 24-48 месяцев согласно EULAR и 18-48 месяцев согласно KDIGO 2024, при этом для пациентов с исходно тяжелым поражением почек длительность специально не оговорена. Примечательно, что упомянутый выше объединенный анализ не продемонстрировал статистически-значимых преимуществ 36-месячного введения РТМ в сравнении с 18 месяцами в отношении тяжелых рецидивов, однако наличие потенциальных систематических ошибок заставляет интерпретировать эти результаты с большой осторожностью [77].

Также важно отметить, что в тексте рекомендаций KDIGO 2024 и EULAR (без градации силы и качества доказательств) отмечено, что у пациентов, достигших терминальной стадии болезни почек и/или с МПО-позитивностью без внепочечных проявлений, продолжительная поддерживающей терапия может быть нецелесообразна, а вот наличие внепочечных проявлений даже у пациентов на ЗПТ делает поддерживающую терапию необходимой. В целом в литературе крайне скудны сведения о течении ААВ у пациентов с исходно тяжелым почечным повреждением. В широко цитируемом ретроспективном исследовании, опубликованном в 2009 году, 95 из 523 пациентов нуждались в ЗПТ в дебюте заболевания [78]. Исследователями оценивался риск развития рецидивов до и после старта диализа. У пациентов с ХБП С5 стадии, не получавших диализ, рецидивы возникали с частотой 0,2 эпизода/человеко-лет, сходная частота рецидивов была и у пациентов без ХБП С5 – 0,16 эпизодов/человеко-лет, тогда как у пациентов с ХБП С5А частота рецидивов снижалась до 0,08/человеко-лет ($p=0,0012$). Интересно, что в гораздо более ранней работе 1998 года с меньшей выборкой были получены сходные результаты – 0,09 эпизодов/человеко-лет, что свидетельствует о вероятном достижении предела эффективности терапии на тот момент [79]. Тем не менее, общее количество обострений васкулита было слишком невелико, чтобы оценить влияние иммуносупрессии на частоту обострений, в связи с чем неясно, связана ли низкая частота рецидивов с ИСТ или естественным «выцветанием» заболевания. При этом в группе получавших ИСТ частота

инфекционных осложнений была выше – 1,94 эпизода/человеко-лет против 1,03 эпизода/человеко-лет ($p < 0,0001$). По данным французского регистра 229 пациентов с ГПА и МПА на диализе, частота рецидивов до диализа составляла 51 случай на 100 человеко-лет, а после начала диализа – 6 случаев на 100 человеко-лет, при этом риск инфекций был практически в два раза выше у пациентов, получающих ЗПТ. В этом исследовании не проводилось сравнение пациентов на ЗПТ с или без ИСТ, однако из 106 пациентов на диализе, перенесших хотя бы одну тяжелую инфекцию, 54% получали ГК и/или ЦФ либо РТМ [80]. Интересно отметить, что, несмотря на недавнюю дату публикации французского регистра (2021 год), в исследование вошли пациенты, наблюдавшиеся с 2008 по 2012 гг., то есть терапия основывалась на тот момент на рекомендациях EULAR от 2009 года, в которые вошел только что опубликованный к тому времени протокол CYCLOPS [81] без отдаленных исходов, а РТМ указан как препарат второй линии для рецидивирующей или резистентной к ЦФ формы васкулита [82]. Метаанализ 22 исследований также подтвердил указанные тенденции, однако включенные исследования характеризовались большой гетерогенностью – $I^2=99,6\%$ для частоты инфекций и $I^2=46,6\%$ для частоты рецидива, что затрудняет его интерпретацию [83].

ЭГПА. ПТ отличается при тяжелом и нетяжелом течении данной формы васкулита, при этом в первом в случае может быть использованы комбинации ГК с РТМ, меполизумабом или/и цитостатическими препаратами (преимущественно АЗА, МТХ, лефлуномид), во втором – ГК с меполизумабом. Согласительные рекомендации, равно как и эксперты EULAR отмечают ограниченность данных, сводящихся в основном к наблюдательным исследованиям [7, 9], при этом единственным цитируемым проспективным исследованием по ПТ среди пациентов с ЭГПА тяжелого течения оказалось сравнение МТХ с ЦФ в небольшой выборке ($n=30$). Разницы в частоте рецидивов не было выявлено, однако с учетом того, что второй цитостатик сопряжен с большим числом

нежелательных явлений, данная схема не была рекомендована к применению [84].

Заключение

Выбор тактики ведения тяжелого АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита затрудняется нечеткостью определений этого термина, поскольку само наличие признаков поражения почек, согласно всем рекомендациям, обуславливает необходимость более агрессивных схем ИСТ. Выполнение биопсии почки не всегда возможно у таких пациентов в дебюте, но явно необходимо для решения вопроса о своевременном завершении ИСТ при формировании тотального гломерулосклероза и при отсутствии проявлений активного внепочечного васкулита. Количество исследований, проведенных у пациентов с высоким уровнем сывороточного креатинина и, соответственно, низкой рСКФ, крайне ограничено, и даже в крупных работах при анализе подгрупп можно выявить лишь небольшое количество таких пациентов, что делает доказательную базу рекомендаций менее прочной. Поэтому именно согласительные документы обеспечивают необходимый «арсенал» знаний о возможных вариантах иммуносупрессии. Важно также иметь в виду, что и сами авторы международных рекомендаций могут отступать от них, используя как метил-преднизолон в виде пульс-терапии, так и ПО с комбинацией различных препаратов в попытке интенсификации режима для сохранения почечной функции. Дальнейшие исследования, в том числе ретроспективного характера, позволят получить больше сведений о данной группе пациентов. И, наконец, следует сказать, что неутвержденный до настоящего времени проект Клинических рекомендаций РФ 2021 года «Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит)» [85] может оказаться полезен русскоязычному читателю в качестве справочной информации, хотя, как явствует из всего вышесказанного, уже требует обновления в свете появившихся за последние три года новых данных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

А.С.З. – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание текста. Е.В.З. – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Author's contribution:

A.S.Z. – conceptualization, literature search and analysis, text writing. E.V.Z. – conceptualization, literature search and analysis, text writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Информация об авторах:

Зыкова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач клинико-диагностического отделения Межклубного нефрологического центра ММНКЦ Боткинская больница ДЗМ, ассистент кафедры внутренних болезней Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, ORCID: 0000-0002-7674-8643, e-mail: ansezy@gmail.com

Захарова Елена Викторовна – канд. мед. наук, заведующая нефрологическим отделением №24, ст.н.с. ММНКЦ Боткинская больница ДЗМ, доцент кафедры нефрологии и гемодиализа РМАНПО, доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Author's information:

Zykova Anastasia S., <https://orcid.org/0000-0002-7674-8643>, e-mail: ansezy@gmail.com

Zakharova Elena V., <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>, e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Список литературы

1. Jettette J.C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013.17(5):603-606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6
2. Jettette J.C., Falk R.J. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997. 337(21):1512-23. doi: 10.1056/nejm199711203372106
3. Lane S.E., Watts R.A., Shepstone L. et al. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM*. 2005. 98(2):97-111. doi: 10.1093/qjmed/hci015
4. Tan J.A., Dehghan N., Chen W. et al. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2017. 76:1566-1574. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210942
5. Wallace Z.S., Fu X., Harkness T., Stone J.H. et al. All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology (Oxford)*. 2020. 59(9):2308-2315. doi: 10.1093/rheumatology/kez589
6. Chung S.A., Langford C.A., Maz M. et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021. 73(8):1088-1105. doi: 10.1002/acr.24634
7. Hellmich B., Sanchez-Alamo B., Schirmer J.H. et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024. 83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int*. 2024. 105(3S):S71-S116. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.008
9. Emmi G., Bettiol A., Gelain E. et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023. 19(6):378-393. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w
10. Talarico R., Marinello D., Bombardieri S. et al. Clinical practice guidelines adherence, knowledge and awareness in rare and complex connective tissue diseases across Europe: results from the first ERN ReCONNECT survey. *RMD Open*. 2020. 6(2):0. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001344
11. Stengel B., Muenz D., Tu C. et al. Adherence to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Guideline in Nephrology Practice Across Countries. *Kidney Int Rep*. 2020. 6(2):437-448. doi: 10.1016/j.ekir.2020.11.039
12. Layckx V.A., Tuttle K.R., Abdellatif D. et al. Mind the gap in kidney care: translating what we know into what we do. *Kidney Int*. 2024. 105(3):406-417. doi: 10.1016/j.kint.2023.12.003
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021. 100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
14. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010. 363(3):221-232. doi: 10.1056/nejmoa0909905
15. Walsh M., Collister D., Zeng L. et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis BMJ Rapid Recommendations Group. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022. 376:e064604. doi: 10.1136/bmj-2021-064604
16. Guillevin L., Lhote F., Gayraud M. et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996. 75(1):17-28. doi: 10.1097/00005792-199601000-00003
17. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R. et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011. 90(1):19-27. doi:10.1097/md.0b013e318205a4c6
18. Baier E., Tampe D., Hakrroush S. et al. Low levels of hemoglobin associate with critical illness and predict disease course in patients with ANCA-associated renal vasculitis. *Sci Rep*. 2022. 12(1):18736. doi: 10.1038/s41598-022-23313-7
19. Biscetti F., Carbonella A., Parisi F. et al. The prognostic significance of the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) with systemic vasculitis patients transferred to the intensive care unit (ICU). *Medicine (Baltimore)*. 2016. 95(48):e5506. doi: 10.1097/md.0000000000005506
20. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990. 33(8):1101-1107. doi: 10.1002/art.1780330807
21. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990. 33(8):1094-1100. doi: 10.1002/art.1780330806
22. Suppiah R., Robson J.C., Grayson P.C. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic

polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022. 74:400-406. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221796

23. Robson J.C., Grayson P.C., Ponte C. et al. 2022 American college of rheumatology/European alliance of associations for rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022. 74:386-392. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795

24. Grayson P.C., Ponte C., Suppiab R. et al. 2022 American college of rheumatology/European alliance of associations for rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022. 81:309-314. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794

25. Pyo J.Y., Lee L.E., Park Y.B., Lee S.W. Comparison of the 2022 ACR/EULAR Classification Criteria for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Previous Criteria. *Yonsei Med J.* 2023. 64(1):11-17. doi: 10.3349/ymj.2022.0435

26. Berden A.E., Ferrario F., Hagen E.C. et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010. 21(10):1628-1636. doi: 10.1681/asn.2010050477

27. Sethi S., Haas M., Markowitz G.S. et al. Mayo Clinic/ Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol.* 2016.27(5):1278-1287. doi: 10.1681/asn.2015060612

28. Brix S.R., Noriega M., Tennstedt P. et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2018. 94(6):1177-1188. doi: 10.1016/j.kint.2018.07.020

29. Casal Moura M.C., Fervenza F.C., Warrington K. et al. Combined activity and chronicity score for prognostic assessment in ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis. #5127. 60th ERA Congress. 2023 Milan. Available at: https://academic.oup.com/ndt/article/38/Supplement_1/gfad063a_5127/7195645

30. Bate S., McGovern D., Costigliolo F., Tan P.G. et al. The Improved Kidney Risk Score in ANCA-Associated Vasculitis for Clinical Practice and Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2024.35(3):335-346. doi: 10.1681/asn.0000000000000274

31. Casal Moura M., Zubidat D., Liebana M.P. et al. Predictive Factors of Renal Recovery and Progression to End-Stage Kidney Disease in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis With Severe Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2024. 9(5):1284-1297. doi: 10.1016/j.ekir.2024.02.1431

32. Bossuyt X., Cohen Tervaert J.W., Arimura Y. et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017.13: 683-692. doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140

33. Savage J., Gillis D., Benson E. et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol.* 1999.111(4):507-513. doi: 10.1093/ajcp/111.4.507

34. Healy B., Bibby S., Steele R. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2013. 131(2):571-576. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.058

35. Lyons P.A., Peters J.E., Alberici F. et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun.*

2019. 10: 5120. doi.org/10.1038/s41467-019-12515-9

36. Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013. 65(1):270-281. doi: 10.1002/art.37721

37. Зыкова А.С. Диссертация на соискание ученой степени кандидата мед.наук. Особенности клинической картины и течения АНЦА-ассоциированных васкулитов в зависимости от типа антител к цитоплазме нейтрофилов. 2020.

Zykova A.S. Dissertatsiya na soiskanie uchenoy stepeni kandidata med. nauk. Osobennosti klinicheskoy kartiny i techeniya ANCA-assotsiirovannykh vaskulitov v zavisimosti ot tipa antitel k cytoplazme neutrophilov. 2020 (In Russian)

38. Ronsin C., Georges M., Chapelet-Debout A. et al. ANCA-Negative Pauci-immune Necrotizing Glomerulonephritis: A Case Series and a New Clinical Classification. *Am J Kidney Dis.* 2022. 79(1):56-68.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.027

39. Floyd L., Morris A.D., Elsayed M.E., Shetty A. et al. A Meta-Analysis and Cohort Study of Histopathologic and Clinical Outcomes in ANCA-Negative versus -Positive Vasculitis. *Kidney360.* 2023. 4(1):69-77. doi: 10.34067/kid.0003892022

40. Zakharova E., Zykova A., Makarova T. et al. Kidney Pathology and Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis: Retrospective Analysis of 85 Patients. *Kidney Dial.* 2021. 1:61-73

41. de Joode A.A., Sanders J.S., Stegeman C.A. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8(10):1709-1717. doi: 10.2215/cjn.01020113

42. Lionaki S., Blyth E.R., Hogan S.L. et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012. 64(10):3452-3462. doi: 10.1002/art.34562

43. Tervaert J.W., Goldschmeding R., Elema J.D. et al. Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1990. 37(2):799-806. doi: 10.1038/ki.

44. Hirayama K., Kobayashi M., Hashimoto Y. et al. Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2004. 44(1):57-63. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.03.030

45. Mase K., Saito C., Usui J. et al. The efficacy and safety of mizoribine for maintenance therapy in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis: the usefulness of serum mizoribine monitoring. *Clin Exp Nephrol.* 2022. 26(11):1092-1099. doi: 10.1007/s10157-022-02253-6

46. Vasculitis Damage Index [Internet]. Available at: <https://www.unn.no/siteassets/documents/Kvalitetsregistre/Norsk-Vaskulittregister-og-biobank/VDI.pdf>. Accessed at July 28, 2024

47. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002. 46(9):2294-2300. doi: 10.1002/art.10529

48. Jobling A.I., Augusteyn R.C. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. *Clin Exp Optom.* 2002. 85(2):61-75. doi: 10.1111/j.1444-0938.2002.

tb03011.x

49. Saag K.G., Koehnke R., Caldwell J.R. *et al.* Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994. 96(2):115-123. doi: 10.1016/0002-9343(94)90131-7
50. Ruyssen-Witrand A., Fautrel B., Saraux A. *et al.* Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011. 78(1):23-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.040
51. Chanouzas D., McGregor J.A.G., Nightingale P. *et al.* Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2019. 20(1):58. doi: 10.1186/s12882-019-1226-0
52. Walsh M., Merkel P.A., Pei C.A. *et al.* PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020. 382(7):622-631. doi: 10.1056/nejmoa1803537
53. Floyd L., Morris A.D., Shetty A. *et al.* Low-Dose Intravenous Methylprednisolone in Remission Induction Therapy for ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney360.* 2023. 4(9):e1286-e1292. doi: 10.34067/kid.0000000000000222
54. Bénard V., Farhat C., Zarandi-Nowroozi M. *et al.* Comparison of two rituximab induction regimens for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *ACR Open Rheumatol.* 2021. 3:484-494. doi: 10.1002/acr2.11274
55. Mittal S., Naidu G.S.R.S.N.K., Jha S. *et al.* Experience with similar biologic rituximab in 77 patients of granulomatosis with polyangiitis-a real-life experience. *Clin Rheumatol.* 2021. 40:645-651. doi:10.1007/s10067-020-05261-7
56. Kwon H.C., Kim M.K., Song J.J. *et al.* Rituximab biosimilar prevents poor outcomes of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis as effectively as rituximab originator. *Yonsei Med J.* 2020. 61:712-719. doi:10.3349/ymj.2020.61.8.712
57. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. *et al.* European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010. 363:211-220. doi: 10.1056/nejmoa0909169
58. Mansfield N., Hamour S., Habib A.M. *et al.* Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011. 26:3280-3286. doi:10.1093/ndt/gfr127
59. Dirikgil E., van Leeuwen J.R., Bredenvold O.W. *et al.* Exploring Durable Remission with Rituximab in ANCA-associated vasculitis (ENDURANCE trial): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022. 12(9):e061339. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061339
60. Xiao H., Heeringa P., Hu P. *et al.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002. 110:955-963. doi: 10.1172/jci15918
61. Jayne D.R., Gaskin G., Rasmussen N. *et al.* European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007. 18(7):2180-2188. doi: 10.1681/asn.2007010090
62. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. *et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016. 75(9):1583-1594. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
63. Tao J., Yasui O.W., Kamdar N.S. *et al.* Plasmapheresis in ANCA-Associated Vasculitis with Active Kidney Involvement in the United States (2016-2020): A Cross-Sectional Study. *Kidney360.* 2024. Epub ahead of print. doi: 10.34067/kid.0000000000000496
64. Plasma Exchange and Vasculitis: the infamous debate of to PLEX or not to PLEX in AAV? [Internet]. Available at: <https://www.nephjc.com/news/2022/4/12/tentweetnephjc-does-plex-in-vasculitis?rq=Anca>. Accessed July 28, 2024
65. Collister D., Farrar M., Farrar L. *et al.* Plasma Exchange for ANCA-Associated Vasculitis: An International Survey of Patient Preferences. *Kidney Med.* 2022. 5(3):100595. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100595
66. Nezam D., Porcher R., Grolleau F. *et al.* Kidney Histopathology Can Predict Kidney Function in ANCA-Associated Vasculitides with Acute Kidney Injury Treated with Plasma Exchanges. *J Am Soc Nephrol.* 2022. 33(3):628-637. doi: 10.1681/asn.2021060771
67. Durel C.A., Sinico R.A., Teixeira V. *et al.* Renal involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a multicentric retrospective study of 63 biopsy-proven cases. *Rheumatology (Oxford).* 2021. 60(1):359-365. doi: 10.1093/rheumatology/keaa416
68. Doreille A., Buob D., Bay P. *et al.* Renal Involvement in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Kidney Int Rep.* 2021. 6(10):2718-2721. doi: 10.1016/j.ekir.2021.07.002
69. Terrier B., Pugno G., Claire de Moreuil P.G. *et al.* Rituximab versus conventional therapeutic strategy for remission induction in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a double-blind, randomized, controlled trial. *ACR Convergence* 2021. L21. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategy-for-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-double-blind-randomized-controlled-trial/>
70. Huizenga N., Zonozi R., Rosenthal J. *et al.* Treatment of Aggressive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Eculizumab. *Kidney Int Rep.* 2019. 5(4):542-545. doi: 10.1016/j.ekir.2019.11.021
71. Cortazar F.B., Niles J.L., Jayne D. *et al.* Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023. 8: 860-870. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.039
72. Cortazar F.B., Cerda J., Dhanani R. *et al.* Avacopan in Patients With Rapidly Progressive Glomerulonephritis Requiring Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2023. 8(8):1687-1691. doi: 10.1016/j.ekir.2023.05.017
73. Geetha D., Dua A., Yue H. *et al.* Efficacy and safety of avacopan in patients with ANCA-associated vasculitis receiving rituximab in a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2024. 83(2):223-232. doi: 10.1136/ard-2023-224816
74. Guillevin L., Pagnoux C., Karras A. *et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014. 371(19):1771-1780. doi: 10.1056/nejmoa1404231

75. *Smith R.M., Jones R.B., Specks U. et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2023. 82(7):937-944. doi: 10.1136/ard-2022-223559
76. *Delestre F., Charles P., Karras A. et al.* Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis.* 2024. 83(2):233-241. doi: 10.1136/ard-2023-224623.
77. Duration of Rituximab maintenance in ANCA-associated vasculitis [Internet]. Available at: <https://ard.bmj.com/content/83/2/233.responses>. Accessed at July 2024
78. *Lionaki S., Hogan S.L., Jennette C.E. et al.* The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int.* 2009. 76(6):644-651. doi: 10.1038/ki.2009.218
79. *Allen A., Pusey C., Gaskin G.* Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 1998. 9(7):1258-1263. doi: 10.1681/asn.v9i71258
80. *Kauffmann M., Bobot M., Robert T.* Disease activity and adverse events in patients with ANCA-associated vasculitides undergoing long-term dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021. 11: 1665-1675. doi: 10.2215/cjn.03190321
81. *de Groot K., Harper L., Jayne D. et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009. 150(10):670-680. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004
82. *Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C. et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009. 68:310-317. doi: 10.1136/ard.2008.088096
83. *Pope V., Sivashanmugathas V., Moodley D. et al.* Outcomes in ANCA-associated vasculitis patients with end-stage kidney disease on renal replacement therapy-A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2023. 60:152189. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152189
84. *van Dam L.S., Dirikgil E., Bredenvold E.W., Ray A. et al.* PR3-ancas predict relapses in ANCA-associated vasculitis patients after rituximab. *Nephrol Dial Transplant.* 2021. 36:1408-1417. doi:10.1093/ndt/gfaa066
85. Проекты клинических рекомендаций РФ. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит). Доступно по ссылке: <https://rusnephrology.org/professional/gudlines/>. Дата обращения: 22.08.2024
- Projects of Russian clinical recommendations. Kidney damage in ANCA-associated vasculitis (ANCA-associated glomerulonephritis). Available at: <https://rusnephrology.org/professional/gudlines/> Accessed August, 22, 2024 (In Russian)

Дата получения статьи: 13.08.2024

Дата принятия к печати: 22.08.2024

Submitted: 13.08.2024

Accepted: 22.08.2024

Особенности преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек

Н.Л. Козловская^{1,2}, М.В. Алексеева¹, С.В. Апресян^{1,2}, К.А. Демьянова^{1,2}, А.О. Луговой²,
Ю.В. Коротчаева^{2,3}, А.Г. Чегодаева², А.Р. Габриелян²

¹ Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики
им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы ГКБ им. А.К. Ерамишанцева,
129327, Москва, ул. Ленская, д.15/1, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»,
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2, Российская Федерация

Для цитирования: Козловская Н.Л., Алексеева М.В., Апресян С.В. и соавт. Особенности преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ. 2024. 26(3):319-333. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-319-333

Features of preeclampsia in patients with chronic kidney disease

N.L. Kozlovskaya^{1,2}, M.V. Alekseeva¹, S.V. Apresyan^{1,2}, K.A. Demyanova^{1,2}, A.O. Lugovoy²,
Yu.V. Korotchaeva^{2,3}, A.G. Chegodaeva², A.R. Gabrielyan²

¹ Department of Internal Diseases with a course of cardiology and functional diagnostics named after
V.S. Moiseev Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba,
6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

² A.K. Yeramishantsev City Clinical Hospital,
15/1, Lenskaya str., Moscow, 129327, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation

For citation: Kozlovskaya N.L., Alekseeva M.V., Apresyan S.V. et al. Features of preeclampsia in patients with chronic kidney disease. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):319-333. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-319-333

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, преэклампсия, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия

Резюме

Цель: изучить особенности преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) в сравнении с преэклампсией у пациенток общей популяции.

Материалы и методы: в проспективном наблюдательном исследовании проанализировано течение преэклампсии у 24 женщин с ХБП (группа 1) и 39 женщин общей популяции (группа 2) без отягощенного соматического анамнеза. Проведен анализ соматического и акушерского анамнеза, срок манифестации и наличие осложнений преэклампсии, АД, стандартных клинических и биохимических показателей. У пациенток с ХБП с известным догестационным уровнем креатинина

Адрес для переписки: Алексеева Мария Владимировна
e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Maria V. Alekseeva
e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6761-3827>

оценивали физиологический ответ почек на беременность, определяемый как снижение креатинина сыворотки в I триместре более чем на 10%. У 13 пациенток с ХБП в качестве дополнительного лабораторного маркера преэклампсии исследовали ангиогенный коэффициент (sFlt-1/PLGF).

Результаты: пациентки в обеих группах не различались по возрасту и паритету. В первой группе ХБП 1 стадии имели 13 (54%) пациенток, ХБП 2-3 (12,5%), ХБП 3А-5 (21%) и по одной пациентке с ХБП 3Б, 4 и 5 (получающей гемодиализ). 19 (79%) женщин с ХБП до зачатия имели АГ и/или ПУ и/или нарушение функции почек либо сочетание этих факторов. Физиологический ответ почек на беременность имели 3 пациентки из 16. Ранняя преэклампсия развивалась у 58,3% пациенток первой группы против 35,3% во второй ($p = 0,082$). Срок преэклампсии обратно коррелировал со стадией ХБП ($r = -0,630$; $p = 0,001$). У всех пациенток с ХБП по мере прогрессирования беременности отмечалось нарастание ПУ, достигшей к моменту преэклампсии нефротического уровня у 54% женщин. Острое повреждение почек наблюдалось у 20% пациенток первой группы и 18% – второй. Микроангиопатические осложнения преэклампсии (HELLP-синдром и изолированные гематологические признаки ТМА) отмечены 8 пациенток в общепопуляционной группе и у 1 – основной. Несоответствие выраженности артериальной гипертензии тяжести преэклампсии наблюдалось у 33% пациенток с ХБП и 26% второй группы. Среднее значение sFlt-1/PLGF у пациенток с ранними стадиями ХБП ($n = 9$) составило $81,0 \pm 24,0$, с поздними ($n = 4$): 14 ± 8 .

Заключение: особенностями преэклампсии при ХБП можно считать ранний дебют, нарастание ПУ, достигающей в половине случаев нефротического уровня к моменту диагностики преэклампсии, и отсутствие физиологического ответа почек на беременность в I триместре беременности. Недостаточная информативность ангиогенного коэффициента как дополнительного маркера преэклампсии при поздних стадиях ХБП, оказалась неожиданностью, требующей исследования на большей группе пациенток.

Abstract

Aims: to study the characteristics of preeclampsia (PE) in women with chronic kidney disease (CKD) compared to PE in the general population.

Method: a prospective observational study analyzed the course of PE in 24 women with a previously established diagnosis of CKD (Group 1) and 39 women in the general population (Group 2) without a complicating somatic history. In patients with CKD with a known pregestational creatinine level, the physiological response of the kidneys to pregnancy was assessed, defined as a decrease in serum creatinine by more than 10% in the first trimester. The angiogenic ratio (sFlt-1/PLGF) was studied in 13 patients with CKD.

Results: the two groups did not differ in age or parity. In the first group, 16 patients had CKD stage 1-2, 5 had CKD 3A, and one patient each had CKD 3B, 4 and 5 (the later receiving hemodialysis). Nineteen (79%) of women with CKD had hypertension, proteinuria (PU), renal impairment or a combination of these factors before conception. Only 3 out of 16 patients had a physiological renal response. Early PE developed in 58.3% of patients with CKD compared to 35.3% in second group ($p = 0.082$). The duration of PE inversely correlated with the stage of CKD ($r = -0.630$; $p = 0.001$). As pregnancy progressed in patients with CKD, PU increased, reaching nephrotic level in 54% of women by the time of PE. HELLP syndrome or isolated hematological signs of TMA were noted in 8 patients in the general population group, and in 1 in the CKD group. The average sFlt-1/PLGF value in patients with early stages of CKD ($n = 9$) was 81.0 ± 24.0 , with late stages ($n = 4$) it was 14 ± 8 .

Conclusion: the study identified the features of PE in CKD: early onset, increased PU reaching nephrotic level in half of the cases by the time PE is diagnosed, and the absence of a histological renal response to pregnancy in the 1st trimester. The lack of changes in the angiogenic coefficient in women with PE and late-stage CKD requires further study in a larger group of patients.

Key words: chronic kidney disease, preeclampsia, nephrotic syndrome, thrombotic microangiopathy

Введение

Преэклампсия (ПЭ) по-прежнему остается ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Помимо неблагоприятных акушерских и перинатальных последствий, перенесенная ПЭ связана с развитием у женщины в будущем сердечно-сосудистых заболеваний, нару-

шения углеводного и липидного обменов [3-5]. Кроме того, в последнее время с перенесенной ПЭ всё чаще связывают развитие хронической болезни почек (ХБП) [6-8]. В свою очередь, ХБП является признанным фактором риска ПЭ [9, 10]. ПЭ определяется как осложнение беременности, родов и послеродового периода, клинически характеризующееся повышением после 20-й недели беременности

САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. в сочетании с протеинурией (ПУ) или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганного поражения [11, 12]. В соответствии с классификацией артериальной гипертензии (АГ) во время беременности Международного сообщества по изучению гипертензивных расстройств беременности (ISSHP), выделяют ПЭ, развившуюся на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ), которую обозначают термином «superimposed preeclampsia» [12]. Эквивалентом ему может служить русский термин «наложенная» или «наложившаяся» ПЭ. Хотя акушерские и почечные исходы беременностей у пациенток с ХБП достаточно хорошо изучены, особенности ПЭ у пациенток с ХБП, которую, как и у пациенток ХАГ, можно называть «наложенной», до сих пор неизвестны [13, 14]. Диагностика ПЭ у этого контингента беременных женщин затруднена ввиду сходства ее клинических проявлений с симптомами прогрессирования ХБП, в первую очередь – обострения хронического гломерулонефрита (ХГН) и многообразием симптомов, обусловленных целым комплексом патологических механизмов. В последнее время высказано предложение о выделении новой формы ПЭ – «ГМА-подобной ПЭ», под которой подразумевают ПЭ с признаками тромбоцитопении и/или микроангиопатического гемолиза (МАГА) [15]. По срокам развития выделяют раннюю (до 34 нед.) и своевременную (после 34 нед.) ПЭ. Считается, что ранняя ПЭ связана с исходной дисфункцией плаценты и имеет более тяжелое течение и грозные прогнозы для здоровья ребенка и матери в сравнении с своевременной, при которой прогноз в целом благоприятный. В настоящее время существуют лишь немногочисленные описания клинических наблюдений, в которых констатируется развитие ПЭ у пациенток с ХБП разных стадий без детализации особенностей этого осложнения [16, 17]. Целью нашего исследования было изучить особенности ПЭ у пациенток с ХБП в сравнении с ПЭ у пациенток общей популяции.

Пациенты и методы

В проспективном наблюдательном исследовании проанализировано течение ПЭ у 63 беременных женщин, 24 из которых – с установленным до беременности диагнозом ХБП, наблюдавшиеся в Центре помощи беременным женщинам с патологией почек ГКБ им. А.К. Ерамишанцева г. Москвы, начиная с ранних сроков гестации, и 39 пациенток общей популяции без отягощенного соматического анамнеза (до беременности не имевших ХБП и сахарного диабета, СД). В зависимости от сроков развития ПЭ пациентки были разделены на подгруппы: с ранней (развившейся до 34 недели) и своевременной ПЭ (развившейся на 34 неделе и позднее). В зависимо-

сти от степени АГ, ПУ или признаков присоединения органной дисфункции выделяли ПЭ умеренную и тяжелую.

Критерием АГ у беременных считали повышение САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст., измеренного как минимум дважды с интервалом не менее 4 часов. Тяжелой АГ считалась при САД ≥ 160 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. ПУ определяли как выделение белка $\geq 0,3$ г/л в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом 6 час. или $\geq 0,3$ г/сут.

Умеренной ПЭ считали ПЭ, протекающую с умеренной АГ (при САД 140-159 и/или ДАД 90-104 мм рт.ст.) в сочетании с ПУ $\geq 0,3$ г/сут.

Диагноз тяжелой ПЭ устанавливался при выявлении АГ в сочетании с признаком/признаками поражения органов-мишеней:

- почек: олигурия, ОПП, ПУ более 3 г/сут, нефротический синдром;
- печени: АЛТ или АСТ >40 МЕ/л с болями или без них в эпигастральной области/правом квадранте живота;
- нервной системы: головные боли, нарушение зрения, эклампсия, угнетение сознания, инсульт;
- гематологические осложнения: тромбоцитопения менее 150 тыс/мкл, гемолитическая анемия, ДВС;
- нарушение плацентарного кровотока, задержка роста плода, антенатальная гибель плода, и развитии HELLP-синдрома. При значениях АД более 160/110 мм рт.ст. – ПЭ интерпретировалась как тяжелая.

Поскольку критерии ПЭ для пациенток с ХБП отсутствуют, признаками присоединения ПЭ в этом случае считали: потерю контроля над артериальным давлением с потребностью в усилении антигипертензивной терапии (АГТ) у пациенток, имевших АГ; удвоение ПУ у пациенток с ранее имевшейся ПУ; присоединение признаков поражения органов-мишеней.

Стадии ХБП градировали в соответствии с критериями KDIGO 2012 года и у пациенток с заболеваниями почек устанавливали на основании показателей расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) до беременности, приведенных в медицинской документации, если таковые имелись.

Функцию почек во время беременности оценивали по уровню креатинина сыворотки крови (СКр) и его динамике в крови. У женщин с заболеваниями почек стадия ХБП рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ с применением догестационных значений СКр.

У пациенток с ХБП и известным догестационным значением СКр оценивали физиологический ответ почек на беременность, который определяли как снижение в первом триместре беременности СКр $\geq 10\%$ в сравнении с его показателем до зачатия.

Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали при внезапном повышении СКр ≥ 90 мкмоль/л., или темпе диуреза $<0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч / ану-

Таблица 1 | Table 1

Применение sFlt-1/PlGF соотношения в прогнозировании и диагностике ПЭ в зависимости от срока беременности.

Адаптировано с сайта <https://www.lalpathlabs.com/blog/pre-eclampsia/>

Use of the sFlt-1/PlGF ratio in the prognosis and diagnosis of PE depending on the stage of pregnancy.

Adapted from <https://www.lalpathlabs.com/blog/pre-eclampsia/>

Срок беременности	Прогнозирование		Диагностика
	Пациентка не разовьет ПЭ в течение 1 недели	Пациентка с большей вероятностью разовьет ПЭ в течение 4 недель	Диагноз ПЭ высоко вероятен
34 нед.	< 38	> 38 - < 110	> 110
20 нед.	< 38	> 38 - < 85	> 85
		38 85 110	sFlt-1/PlGF соотношение

рии, или необходимости диализа. [18] У пациенток, до зачатия имеющих нарушение функции почек, диагноз ОПП устанавливали на основании повышения уровня СКр на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов или в 1,5 раза и более в течение 7 дней по сравнению с исходными данными и/или при снижении объема выделяемой мочи менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов.

Синдром тромботической микроангиопатии (ТМА) диагностировали в случае выявления у пациентки Кумбс-негативной гемолитической анемии в сочетании с тромбоцитопенией и признаками поражения органов-мишеней. У пациенток с выявленной триадой ТМА исследовали уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гаптоглобина в крови. Указанные клинические и лабораторные показатели регистрировали при госпитализации беременной женщины в роддом либо с подозрением на ПЭ, либо для проведения планового или экстренного родоразрешения.

У 13 пациенток с ХБП в качестве дополнительного лабораторного маркера ПЭ исследовали уровни ангиогенного плацентарного фактора роста (Placental grow factor – PlGF), антиангиогенного фактора (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 – sFlt-1) и их соотношение sFlt-1/PlGF. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с данными, указанными в таблице 1 [19].

Статистическая обработка

Статистический анализ данных проводился при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 21. При описании количественных данных использовались следующие расчетные показатели: медиана, 25-й и 75-й квартили Me [25; 75%] либо среднее арифметическое и стандартное отклонение в зависимости от соответствия данных нормальному распределению. Достоверность средних оценивали методом непараметрической статистики Манна-

Уитни или с помощью Т-теста. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий согласия Пирсона χ^2 или точный критерий Фишера. Значимыми считали различия при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ констатировали тенденцию. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями, применялся непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. О силе и направленности связи судили по величине и знаку коэффициента регрессии r . Значимыми считали корреляции с $p < 0,05$.

Результаты исследования

Медиана возраста в обеих группах беременных не различалась, составляя 31,5 [25-36] года для пациенток с ХБП и 32 [27,2-34,7] года для пациенток общей популяции [$p = 0,938$]. Средний возраст женщин, у которых данная беременность была первой, составил 28,6 лет и 27,6 лет соответственно.

У всех пациенток с ХБП беременность наступила самостоятельно. Половину наблюдаемых составили пациентки с ХБП 1 стадии, а ведущей причиной ХБП явился ХГН (табл. 2) представлено распределение пациенток в зависимости от стадий и причины ХБП). Одной пациентке с ХБП 4 стадии из-за высокого уровня мочевины, превышающего допустимый во время беременности – 17 ммоль/л, на сроке 16 недель была начата заместительная почечная терапия (ЗПТ), направленная на профилактику её фетотоксического действия (т.н. протективный гемодиализ). Еще одна пациентка с ХБП 5 стадии получала лечение программным гемодиализом в течение нескольких лет до наступления беременности. Большая часть пациенток (79%) с 12-16 нед. беременности получали профилактику ПЭ препаратами ацетилсалициловой кислоты в половине случаев в сочетании с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (табл. 3).

Таблица 2 | Table 2

Причины и стадия ХБП у беременных женщин с ПЭ		Стадия ХБП, n						Итого, n (%)
Causes and stage of CKD in pregnant women with PE		ХБП1	ХБП2	ХБП3А	ХБП3Б	ХБП4	ХБП5 (ГД)	
Скр мкмоль/л, Ме		65 [49-69,7]	84 [81-91]	108 [100-128]	139	268	763	
рСКФ (СКД-EPI) мл/мин, Ме		106,5 [101-128]	82 [72-85]	57 [49-59]	39	25	5	
Этиология, n	ХГН	8	0	1	0	0	0	9 (38)
	ХТИН	0	1	2	0	0	0	3 (12,5)
	ПБП	2	1	0	0	0	0	3 (12,5)
	Аномалия МВП	2	1	0	0	1	0	4 (17)
	ДН	0	0	2	0	0	0	2 (8)
	МКБ	1	0	0	0	0	0	1 (4)
	Неизвестной этиологии	0	0	0	1	0	1	2(8)
Итого, n (%)		13 (54)	3 (12,5)	5 (21)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	24

Примечание: Скр – сувороточный креатинин; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI; ХБП – хроническая болезнь почек; ХГН – хронический гломерулонефрит; ХТИН – хронический тубуло-интерстициальный нефрит; ПБП – поликистозная болезнь почек; Аномалия МВП – аномалия мочевыводящих путей; ДН – диабетическая нефропатия; МКБ – мочекаменная болезнь.

Note: Scr – serum creatinine; eGFR – estimated glomerular filtration rate, calculated using the CKD-EPI formula; CKD – chronic kidney disease; CGN – chronic glomerulonephritis; TIN – chronic tubulointerstitial nephritis; PKD – polycystic kidney disease; CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract anatomy; Anomaly of the UVP is an anomaly of the urinary tract; DN – diabetic nephropathy; ICD – urolithiasis.

Таблица 3 | Table 3

Акушерско-гинекологическая характеристика пациенток			
Obstetric and gynecological characteristics of patients			
Показатель	ХБП n=24	Общая популяция n=39	P-value
Возраст, Ме, лет	31,5 [25-36]	32 [27-34,7]	0,938
Возраст первобеременной, Ме, лет	28,6	27,6	0,175
Первая беременность, n (%)	13 (54)	20 (51)	0,824
Отягощенный акушерский анамнез, n (%)	3 (12,5)	7 (18)	0,489
Профилактика ПЭ (старт терапии препаратами ацетилсалициловой кислоты с 12-16 нед.), n (%)	19 (79)	7 (18)	0,000
Терапия НМГ во время беременности, n (%)	13 (54)	0	0,000
ХАГ до беременности, n (%)	13 (54)	0	0,000
ХАГ, диагностированная во время беременности, n (%)	0	5 (12,8)	0,705
Гестационная АГ, n (%)	4 (16,7)	16 (41)	0,467
АГ впервые при ПЭ, n (%)	4 (16,7)	17 (43,5)	0,737

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ПЭ – преэклампсия; НМГ – низкомолекулярные гепарины; ХАГ – хроническая артериальная гипертензия; гестационная АГ – гестационная артериальная гипертензия.

Note: CKD – chronic kidney disease; PE – preeclampsia; LMWH – low molecular weight heparins; CAH – chronic arterial hypertension; gestational hypertension – gestational arterial hypertension.

У 16 пациенток с известным догестационным значением СКр оценивали физиологический ответ почек на беременность. Его наличие констатировано только у 3 из них и было представлено снижением СКр на 11%, 24% и 47% соответственно, тогда как у 13 (81,5%) женщин физиологический ответ отсутствовал. Отмечена обратная корреляция между сроком развития ПЭ и наличием физиологического ответа почек на беременность ($r = -0,462$; $p = 0,071$).

У 19 из 24 (79%) женщин с ХБП до вступления в беременность имелись АГ и/или ПУ и/или нарушение функции почек (СКр более 90 мкмоль/л)

либо сочетание этих факторов (рис. 1). Таким образом, у 79% пациенток еще до наступления беременности присутствовали один или несколько критерияльных признаков ПЭ. У других 5 женщин причиной ХБП была аномалия строения мочевыводящих путей, поликистозная болезнь почек и мочекаменная болезнь.

Группу общей популяции составили 39 женщин без отягощенного соматического анамнеза (не имеющих в анамнезе СД и ХБП), развивших ПЭ. У всех пациенток беременность наступила самостоятельно и у половины из них была первой ($n = 20$). Отягощен-

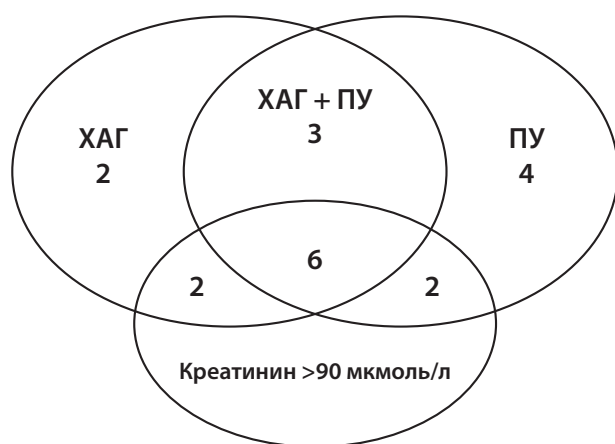


Рис. 1. Наличие АГ и/или ПУ и/или нарушения функции почек до беременности у пациенток с ХБП

Fig. 1. Hypertension and/or PU and/or renal dysfunction before pregnancy in patients with CKD

Примечание: ХАГ – хроническая артериальная гипертензия; ПУ – протеинурия.

Note: CAH – chronic arterial hypertension; PU – proteinuria.

ный акушерский анамнез в виде перенесенной ранее ПЭ имели 7 (18%) из 39 женщин, что послужило основанием для назначения препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики повторной ПЭ (табл. 3).

Характеристика сроков ПЭ и родов

В сравнении с пациентками общей популяции у пациенток с ХБП ПЭ развивалась на более раннем сроке: Ме 33 [31-35,6] нед. vs 35,3 [33-36,5] нед. ($p=0,022$), а срок её манифестации обратно коррелировал со стадией ХБП ($r=-0,630$; $p=0,001$). Также отмечена тенденция к более частому развитию ранней ПЭ у пациенток с ХБП, у которых последняя развивалась в полтора раза чаще: в 58,3% vs 35,3% [$p=0,082$], что нашло отражение в большей частоте экстренного досрочного родоразрешения (<37 недель): 66,7% vs 38,4% [$p=0,031$], осуществленного путем кесарева сечения (в 79%).

У пациенток с ХБП, имевших сопутствующую ХАГ, ПЭ развивалась в более ранние сроки, чем её в отсутствии: Ме 32 [27,6-35] недели у пациенток с ХАГ и 35 [33-37] недель у пациенток без ХАГ ($p=0,021$). Обнаружена обратная корреляция между сроком развития ПЭ и уровнем САД при поступлении ($r=-0,477$, $p=0,018$). В группе ХБП преобладала тяжелая ПЭ, диагностированная в 15 случаях против 9 случаев умеренной ПЭ. В общепопуляционной группе случаи тяжелой и умеренной ПЭ разделились практически поровну: 21 vs 18 соответственно.

Характеристика АД у пациенток с ХБП: у пациенток с ХАГ и ГАГ ($n=17$), ПЭ потребовала усиления АГТ почти двум третям из них ($n=11$; 64,7%). 4 пациенткам с АГ, которая была выявлена лишь

в момент ПЭ, АГТ была назначена впервые. У трех (12,5%) женщин ПЭ протекала атипично – АД не превышало 140/90 мм рт.ст. Следует отметить, что у всех троих пациенток, имевших ХБП 1 стадии, отмечено раннее развитие ПЭ, диагноз которой был установлен на основании сочетания нарастающей ПУ и дисбаланса ангиогенного соотношения (sFlt1/PlGF, среднее значение составило $128 \pm 68,8$), и был подтвержден быстрой положительной динамикой после родов.

У 3 женщин, две из которых получали терапию ГД, имелась тяжелая АГ, которая сохранялась несмотря на применение комбинированной АГТ тремя классами препаратов. Во всех трех случаях ПЭ была ранней.

Характеристика АД у пациенток общей популяции: до наступления беременности у пациенток этой группы отсутствовали сведения о наличии АГ. Во время беременности АГ была выявлена у 21 пациентки: ХАГ у 5 (12,8%) и ГАГ у 16 (41%). К моменту ПЭ 17 (43,5%) из них потребовалось усиление АГТ. У 17 (43,5%) женщин АГ была выявлена впервые в момент манифестации ПЭ. У одной пациентки с HELLP-синдром и ОПП на всем протяжении заболевания АД не превышало 120/80 мм рт.ст.

При анализе клинического АД при поступлении цифры АД в группах ХБП и общей популяции значимо не различались, как при умеренной, так и при тяжелой ПЭ (табл. 4). Лучший ответ на АГТ имели пациентки с ХБП и умеренной ПЭ и пациентки общей популяции, развившие тяжелую ПЭ.

ПУ у пациенток с ХБП: ПУ до беременности или на ранних сроках беременности имелась у 15 (62,5%) женщин, у 9 из которых превышала 1 г/сут. По мере развития беременности наблюдалось постепенное нарастание имеющейся ПУ, которое резко усилилось в момент манифестации ПЭ. У 9 (37%) женщин ПУ развивалась de novo как проявление ПЭ. К моменту постановки диагноза ПЭ ПУ нефротического уровня (СПУ более 3 г/сут.) имелась более, чем у половины пациенток ($n=13$, 54%), однако нефротический синдром (НС) сформировался лишь у 4 из них (альбумин, Ме 23 [19-23] г/л, общий белок – 49 [46-56] г/л).

ПУ у пациенток общей популяции: изолированная ПУ как проявление ПЭ была выявлена у 36 (92,1%) пациенток, у 8 (20,5%) из которых достигала нефротического уровня, хотя НС развивался только у 2 из них (альбумин 21 и 25 г/л, общий белок 45 и 56 г/л). У 3 женщин ПУ отсутствовала, несмотря на развитие тяжелой ПЭ, диагноз которой у 2 пациенток был установлен на основании трудно контролируемой тяжелой АГ в сочетании с нарушением маточно-плацентарного кровотока (НМПК) и задержкой роста плода (ЗРП), а у 1 пациентки на основании развития HELLP синдрома с ОПП. В последнем случае, помимо отсутствия ПУ, обращало на себя внимание несоответствие тяжести АГ

Таблица 4 | Table 4

Характеристика артериального давления в исследуемых группах						
Characteristics of blood pressure in the study groups						
			ХБП n=24	Общая популяция n=39		P-value
При поступлении						
Умеренная ПЭ	САД мм рт.ст., Ме	n=9	140 [132-158]	n=18	145 [140-155]	0,470
	ДАД мм рт.ст., Ме		99 [89-101]		92 [89-100]	0,393
Тяжелая ПЭ	САД мм рт.ст., Ме	n=15	160 [144-175]	n=21	161 [147-178]	0,724
	ДАД мм рт.ст., Ме		100 [90-110]		95 [90-107]	0,664
При антигипертензивной терапии						
Умеренная ПЭ	САД мм рт.ст., Ме	n=9	122 [118-131]	n=18	131 [126-145]	0,081
	ДАД мм рт.ст., Ме		84 [77-89]		89 [81-95]	0,110
Тяжелая ПЭ	САД мм рт.ст., Ме	n=15	143 [132-170]	n=21	133 [129-148]	0,065
	ДАД мм рт.ст., Ме		90 [83-103]		91 [80-105]	0,839

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ПЭ – преэклампсия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Note: CKD – chronic kidney disease; PE – preeclampsia; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

Таблица 5 | Table 5

Характеристика протеинурии в исследуемых группах						
Characteristics of proteinuria in the study groups						
			ХБП n=24	Общая популяция n=39		P-value
Умеренная ПЭ	ПУ г/л, Ме	n=9	1 [0,3-2,83]	n=18	0,3 [0,1-1,05]	0,137
	СПУ г/сут, Ме		2,65 [0,7-2,9]		0,58 [0,3-2,34]	0,009
Тяжелая ПЭ	ПУ г/л, Ме	n=15	1,83 [1,08-3,43]	n=21	1 [0,38-1,04]	0,822
	СПУ г/сут, Ме		3,12 [1,92-3,69]		1,83 [0,57-4,4]	0,230
ПУ >3 г/сут	n		13 (54%)		9 (23%)	0,006

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ПЭ – преэклампсия; ПУ – протеинурия; СПУ – суточная протеинурия.

Note: CKD – chronic kidney disease; PE – preeclampsia; PU – proteinuria; SPU - daily proteinuria (24-Hour Urine Protein).

течению ПЭ: АГ отвечала критериям умеренной ПЭ и легко корригировалась монотерапией умеренной дозой допегита 750 мг/сут.

В момент ПЭ у пациенток с ХБП отмечалась более выраженная ПУ и более чем в 2 раза чаще – ПУ нефротического уровня, чем у пациенток общей популяции. У пациенток с ХБП величина СПУ при умеренной ПЭ значимо, а при тяжелой ПЭ – статистически не значимо превосходила таковую у пациенток общей популяции (табл. 5), приводя к формированию НС в 16,7% случаях против 5,1% в последней.

Другие проявления ПЭ

Обращает на себя внимание тенденция к более частому развитию микроангиопатических проявлений ПЭ: HELLP-синдрома (n=6) и изолированных гематологических признаков ТМА в отсутствие поражения печени (n=2) у пациенток в группе общей популяции по сравнению с женщинами из группы ХБП, в которой отмечен единственный случай HELLP-синдрома у пациентки с ХГН и ХБП стадии 1. При статистическом анализе разницы в ча-

стоте проявлений микроангиопатических осложнений ПЭ в группах выявлено не было (p=0,135), что обусловлено, по-видимому, малой выборкой групп. Следует отметить, что единственный случай эклампсии зарегистрирован у одной пациентки из общей популяции, и в той же группе отмечен единственный случай преждевременной отслойки плаценты. Подобные осложнения ПЭ у пациенток с ХБП отсутствовали. Признаки нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК) выявлялись у пациенток обеих групп практически с одинаковой частотой: у пациенток с ХБП в 9 (37%) случаях и 12 (30,7%) у пациенток общей популяции (p=0,585).

Острое нарушение азотовыделительной функции почек (без признаков ТМА и HELLP-синдрома) наблюдалось с одинаковой частотой в обеих группах (в группе с ХБП n=5 (20%), общей популяции – n=7 (17%), (p=0,776). У пациенток с ХБП, продемонстрировавших развитие ОПП, отмечалось повышение СКр в среднем на 36,0±4,0 мкмоль/л.

Анализ динамики средних показателей СКр у пациенток с ХБП (без включения пациенток, получающих терапию ГД) установил, что у всех женщин с ХБП 3А и 3Б стадий имелось ухудшение функции

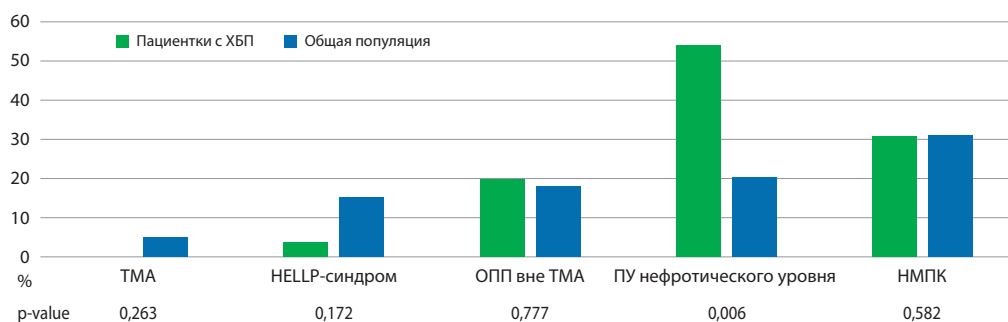


Рис. 2. Частота осложнений ПЭ у пациенток с ХБП и общей популяции

Fig. 2. Incidence of PE complications in patients with CKD and the general population

Примечание: ТМА – тромботическая микроангиопатия; HELLP-синдром – внутри сосудистый гемолиз, повышение печеночных ферментов, снижение уровня тромбоцитов; ОПП – острое повреждение почек; ПУ – протеинурия; НМПК – нарушение маточно-плацентарного кровотока.

Note: TMA – thrombotic microangiopathy; HELLP syndrome – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; AKI – acute kidney injury; PU – proteinuria; UBFD – uteroplacental blood flow disorders.

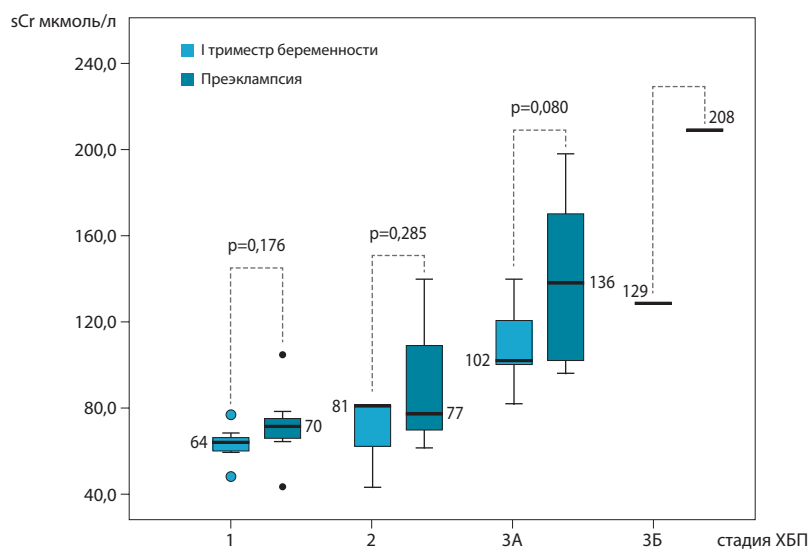


Рис. 3. Динамика Скр у пациенток с ХБП от I триместра к ПЭ

Fig. 3. Dynamics of sCr in patients with CKD from the first trimester to PE

Примечание: Скр – сывороточный креатинин; ХБП – хроническая болезнь почек; ПЭ – преэклампсия.

Note: sCr – serum creatinine; CKD – chronic kidney disease; PE – preeclampsia.

почек, тогда как у пациенток с ранними стадиями ХБП средний показатель Скр оставался в пределах допустимых для беременности значений (рис. 3). Однако следует отметить, что 4 из 13 пациенток с ХБП 1 ст. на момент постановки диагноза ПЭ имели Скр >90 мкмоль/л, что, в соответствии с критериями, было интерпретировано как ОПП у пациентки с ХБП и ранее сохранной азотвыделительной функцией почек.

У пациенток общей популяции повышение Скр было незначимо большим при ОПП в рамках микроангиопатических осложнений ПЭ (при развитии HELLP-синдрома и синдрома ТМА), чем вне

них: Ме Скр $107,5$ [98-165] мкмоль/л и $94,9$ [91-106] мкмоль/л, ($p = 0,105$) соответственно.

Ангиогенное соотношение исследовано у 13 пациенток: у 9 с ХБП 1-2 стадий и у 4 пациенток с ХБП 3-5 стадий. Анализ ангиогенного соотношения показал, что у пациенток с ранними стадиями ХБП ангиогенный коэффициент был повышен в сравнении с референсными показателями для данных сроков беременности и в среднем составил 81 ± 24 . У пациенток с ХБП поздних стадий, при не вызывающем сомнений диагнозе ПЭ ангиогенное соотношение определялось в пределах референсных значений, в среднем составляя 14 ± 8 .

Обсуждение

Известно, что диагностика ПЭ у пациенток с ХБП затруднена ввиду схожести клинических проявлений ПЭ и прогрессирования заболевания почек, даже если к моменту наступления беременности оно находилось в состоянии ремиссии. Тем более сложно диагностировать ПЭ, развивающуюся у пациенток с ХБП. Особенности клинических проявлений «наложенной» на ХБП ПЭ в настоящее время неизвестны. Проведенное нами исследование – первая попытка выявить и охарактеризовать особенности клинических проявлений ПЭ у пациенток с ХБП.

ПЭ определяется как осложнение второй половины беременности, патоморфологическую основу которой составляет системная эндотелиальная дисфункция, поражающая многие органы, в первую очередь почки. Самым частым признаком поражения почек при ПЭ является впервые возникшая ПУ, обусловленная сочетанием гломерулярного эндотелиоза и подоцитопатии (распластывание ножек подоцитов), которые обнаруживают при морфологическом исследовании ткани почки у пациенток, перенесших ПЭ [20, 21].

В настоящее время появляется все больше исследований, результаты которых свидетельствуют, что пациентки, перенесшие ПЭ, имеют высокий риск развития ХБП в будущем [6-8]. В свою очередь, ХБП (даже ранних стадий) является фактором риска развития осложнений беременности, в том числе – ПЭ [9, 10, 13, 22]. Результаты нашего исследования подтверждают это: из 24 пациенток с ХБП и развившейся ПЭ у 16 диагностирована ХБП 1-2 стадий, причем большинство женщин имели первую стадию. Следует отметить, что у 7 из 9 (у 77,8%) пациенток с указанными стадиями ХБП и известными догестационными значениями СКр отсутствовал физиологический ответ почек на беременность, что, по-видимому, могло способствовать развитию ПЭ у этих женщин. Ранее в одной из публикаций, посвященных прогнозу беременности при ХБП 3-5 ст., было показано, что физиологический ответ не только возможен даже у пациенток с поздними стадиями ХБП, но и является практически единственным фактором, снижающим риск ранних преждевременных родов в этой популяции беременных женщин [23]. Можно предположить, что физиологический ответ отражает сохранность остаточного почечного функционального резерва, а отсутствие ответа, вероятно, является следствием снижения его у части пациенток, начиная уже с ранних стадий ХБП, что, однако, требует дальнейших исследований.

Распространенность ХБП среди беременных достоверно неизвестна. Это обусловлено как отсутствием рутинного обследования молодых женщин и в большинстве случаев прегравидарной подготовки [24, 25], так и физиологическими изменениями, свойственными процессу гестации, которые

могут маскировать существующее до беременности нарушение азотовыделительной функции почек и артериальную гипертонию [26-28]. По данным ряда авторов, в странах с высоким уровнем дохода ХБП встречается у 3-6% женщин в возрасте 20-36 лет [29, 30] и у 3% всех беременных [30, 31]. Указывается также, что ХБП 3-5 стадий наблюдается у одной из 150 женщин детородного возраста [32] и лишь у одной из 750 беременных пациенток [33].

В настоящее время отмечается неуклонное увеличение среднего возраста женщин, вступающих в свою первую беременность. Только за последние 20 лет, в период 2000-2020 гг., средний возраст матери при рождении первенца возрос в нашей стране с 25,8 до 28,8 лет [34, 35]. Результаты нашего исследования подтверждают эту тенденцию: средний возраст беременных, как имеющих ХБП, так и без соматической патологии, составил 32 года, а возраст первородящих – 28 лет. Увеличение возраста рожениц обуславливает больший груз сопутствующих соматических состояний, могущих повлиять на течение и исходы беременности, что подтверждают результаты нашей работы: несмотря на молодой возраст пациенток основной группы, треть из них уже имела продвинутую стадию ХБП (в ряде случаев с потребностью в ЗГП) и в половине случаев – сопутствующую АГ, требующую медикаментозной коррекции. Следует отметить, что в настоящем исследовании нашел отражение и другой известный факт, касающийся структуры ХБП: в популяции молодых взрослых и подростков именно ХГН является самой частой причиной последней [36]. Очевидно, что это заболевание, наряду с диабетической нефропатией и волчаночным нефритом, будет доминировать и в популяции беременных, что и подтвердили результаты работы: ранее диагностированный ХГН явился причиной ХБП у 9 (38%) из 24 наших пациенток. Таким образом, к 30 годам число женщин, имеющих ХБП и/или АГ, ожидаемо увеличивается, а вместе с этим закономерно будет нарастать частота «наложенной» ПЭ.

Подходы к диагностике ПЭ в клинических рекомендациях Российской Федерации (РФ) и Международном сообществе по изучению гипертензивных расстройств беременности (ISSHP) [11, 12] разнятся: в РФ для постановки диагноза ПЭ остается обязательным наличие ПУ, тогда как в рекомендациях ISSHP этого не требуется, поскольку, по данным исследований, выявляется не более чем в 75% случаев [37], подтверждая нарастающую частоту атипичных форм ПЭ [38]. Следует отметить, что в последнем пересмотре рекомендаций РФ по ПЭ и гипертензивным расстройствам беременности от 2021 г упоминается, что при наличии симптомов тяжелой ПЭ (тяжелая же АГ в сочетании с признаками органного поражения (тромбоцитопения, церебральная, почечная или печеночная патология) «выраженная ПУ» необязательна для постановки данного диагноза.

Диагностика «наложенной» ПЭ сегодня является важной задачей акушерской нефрологии, в особенности у пациенток с ХБП, имеющих «догестационные» АГ и ПУ. Однако решение ее возможно лишь при выявлении неизвестных пока особенностей этой формы ПЭ, поскольку общий клинический фенотип прогрессирования нефрологического заболевания в виде гипертонии, протеинурии, нарушения экскреторной функции почек и ПЭ усложняет диагностику присоединившейся ПЭ у женщин с ХБП [13, 14]. Еще в 1996 году когортное исследование с включением 60 беременных пациенток с ХБП показало, что стандартные диагностические критерии ПЭ не могут быть использованы у 45 (75%) из них [39], хотя, по данным литературы, ПЭ осложняет течение беременности у 20-75% женщин с ХБП [13, 33, 40].

Течение и исходы ранней (развившейся до 34 недели гестации) и своевременной ПЭ (развившейся после этого срока) разнятся: ранняя ПЭ характеризуется тяжелым течением с развитием многих осложнений у матери (ОПП, НС, неврологические и гематологические осложнения [41]) и ребенка (антенатальная гибель и задержка роста плода (ЗРП), недоношенность, малая масса тела при рождении), тогда как при своевременной ПЭ исходы, в целом, благоприятные. Учитывая разницу в течении и исходах заболевания, было высказано предположение, что два этих типа ПЭ имеют разные причины развития и генез. Раннюю ПЭ, на которую приходится около 10% от всех случаев ПЭ, связывают с изначальной патологией плаценты, наступающей в результате нарушения плацентации на ранних сроках гестации, что, по мере прогрессирования беременности, приводит к дисбалансу между ангиогенными (VEGF, PlGF) и антиангиогенными факторами (sFlt-1, эндоглин), вырабатываемыми плацентой. Именно этот дисбаланс служит одним из основных механизмов системного эндотелиоза, приводящего к развитию ПЭ в будущем [42].

Своевременная ПЭ, развивающаяся в 90% случаев, связана с формированием дисбаланса между метаболическими потребностями плаценты и её перфузией, а ангиогенная дисрегуляция при таком течении ПЭ менее выражена [43]. Кроме того, наличие двух фенотипов ПЭ дало начало дискуссии о том, что же представляет собой ПЭ: болезнь или синдром? Еще в 2015 году в работе А.И. Меркушевой и Н.Л. Козловской впервые было высказано предположение, что ранняя ПЭ представляет собой первичную болезнь плаценты, а своевременная – синдром, который служит сигналом о необходимости завершения беременности [44]. В последующем данное представление нашло отражение в работах других авторов [41, 45].

Считается, что своевременная ПЭ в большей степени обусловлена «материнским фактором» и является результатом воздействия различных стрессорных механизмов, которые формируются как следствие ранее существующих заболеваний матери – ожире-

ния, артериальной гипертонии, сахарного диабета, ХБП, аутоиммунной патологии [46, 47] для которых, как и для ПЭ, также характерна эндотелиальная дисфункция, хотя они, безусловно, могут способствовать развитию патологии плаценты и трофобласта [45].

По-видимому, при наличии на догестационном этапе заболеваний, при которых имеется нарушение функции эндотелия, такой «стресс», как беременность, может стать достаточным триггером для развития ПЭ даже при отсутствии существенной ангиогенной дисрегуляции, поскольку ангиогенный порог, при котором проявляется ПЭ, в подобных случаях может быть снижен [48], что и приведет к более ранней манифестации этого осложнения. Однако патологические процессы, посредством которых этот риск реализуется, и сегодня остаются объектом активного изучения.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что у пациенток с ХБП чаще, хотя и не значимо, развивалась ранняя ПЭ ($p=0,082$), опережающая по срокам манифестации ПЭ у пациенток общей популяции в среднем на 2 недели ($p=0,022$). Выявленная нами обратная связь между сроком развития ПЭ и стадией ХБП ($r=-0,630$; $p=0,001$) подтверждает результаты предшествующих зарубежных исследований, установивших, что у пациенток с поздними стадиями ХБП ПЭ развивается на более ранних сроках. [13] Анализ сроков развития ПЭ в группе пациенток с ХБП показал, что при наличии сопутствующей АГ ПЭ манифестирует в среднем на три недели раньше, чем у пациенток с ХБП, не имеющих АГ: 32 нед. vs 35 нед. ($p=0,021$). Что именно лежит в основе более ранней манифестации ПЭ у пациенток с ХБП – ответить затруднительно. В нашем исследовании ХАГ чаще сопровождала пациенток с ХБП продвинутой стадий (87,5% у пациенток с ХБП 3-5 vs 37,5% у пациенток с ХБП 1-2). По-видимому, у пациенток с сочетанием продвинутой ХБП и ХАГ имеется более выраженное эндотелиальное повреждение, чем у пациенток с ранними стадиями ХБП и отсутствием АГ, что может обуславливать ранее присоединение ПЭ.

Выявленное нами неуклонное и устойчивое нарастание ПУ по мере пролонгирования беременности у пациенток с ХБП независимо от ее стадии и этиологии, по-видимому, может отражать нарастание ишемии почки вследствие усугубляющегося со временем эндотелиоза, обусловленного сочетанием ХБП и развивающейся ПЭ. Наше исследование показало, что ПЭ может проявляться развитием НС, причем у пациенток с ХБП более чем в 3 раза чаще, чем у беременных из общей популяции: 16,7% vs 5,1% соответственно. Эти результаты дают основание считать ПЭ серьезной причиной НС, что до настоящего времени не признаётся не только акушерами, но и некоторыми нефрологами, рассматривающими каждый случай НС у беременной женщины независимо от срока его развития как проявление ранее не диагностированного гломе-

рулонефрита. Мы полагаем, что появление НС у пациенток с ХБП любой этиологии после 20-й недели гестации должно настораживать врачей в отношении возможного развития ранней ПЭ у этой категории беременных. Наша позиция совпадает с точкой зрения коллег, утверждающих, что развитие НС в этом сроке беременности следует считать проявлением ПЭ, пока не доказано обратное [49].

Анализ показателей СКр в динамике у пациенток с ХБП позволил установить, что у беременных с ранними стадиями ХБП функция почек в большинстве случаев осталась прежней: в момент развития ПЭ средние значения СКр практически не изменились по сравнению с таковыми в начале беременности, хотя у 4 из 13 женщин с ХБП ст. 1 СКр превысил 90 мкмоль/л, что было расценено как ОПП, которым манифестировала ПЭ. Напротив, у пациенток со стадиями ХБП 3А и 3Б СКр неуклонно повышался в течение всей беременности и достиг максимальных значений в момент установления диагноза ПЭ. Наши данные дают основания предполагать, что у пациенток со стадиями ХБП 1 и 2 значения СКр, превышающие, пусть и незначительно, допустимые для беременности 90 мкмоль/л, могут маркировать развитие ПЭ, даже при относительно не высоких показателях ПУ и АД. У пациенток с ХБП 3-й стадии в целом, демонстрирующих нарастающее ухудшение функции почек по мере пролонгирования беременности, заподозрить дебют ПЭ, очевидно, сложнее.

Как предполагалось, рост величины ангиогенного коэффициента (sFlt1/PlGF) мог стать инструментом, помогающим клиницистам разграничить ПЭ от первичной нефропатии, что и было подтверждено рядом исследований [50, 51]. Аналогично им в нашей работе у пациенток с ранними стадиями ХБП показатель sFlt1/PlGF составил $81,0 \pm 24,0$. Однако при продвинутых стадиях ХБП ангиогенный коэффициент неожиданно оказался в референсных пределах. Такое несоответствие, во-первых, может быть связано с малым числом пациенток (всего 4), которым этот показатель определяли, причем одна из них получала терапию гемодиализом, что само по себе может снижать диагностическое значение маркеров ПЭ [52], а во-вторых, с массивной ПУ, превышавшей 3 г/сут и приведшей к развитию НС, у трех остальных. Поскольку sFlt-1 и PLGF являются белковыми структурами, нельзя исключить их потерю с ПУ. По-видимому, у женщин, получающих терапию гемодиализом и у пациенток с НС требуются иные подходы к интерпретации маркеров ПЭ, которые могут стать дополнительным элементом для диагностики ПЭ. Однако диагностика ПЭ у этих пациенток по-прежнему должна основываться на клинических проявлениях с прицельным выявлением признаков поражения органов мишеней и оценкой состояния маточно-плацентарных кровотоков и плода. Требуются дополнительные исследования на большей популяции пациенток.

Все чаще отмечается, что частой особенностью современной ПЭ является несоответствие её клинических проявлений (в первую очередь основных критериев – АД и ПУ) тяжести течения ПЭ. Это наблюдают как отечественные [38], так и зарубежные авторы [53, 54].

В нашем исследовании несоответствие выраженности АД тяжести ПЭ отмечено у 33% пациенток с ХБП и 26% – у пациенток общей популяции, у которых тяжелая ПЭ протекала с умеренной АД и даже в ее отсутствие (у 3-х пациенток с ХБП и у 1-й в группе общей популяции). Некоторые авторы указывают, что подобное течение ПЭ (без АД) наиболее характерно для HELLP-синдрома [55] и эклампсии [56]. Обращает на себя внимание более частое развитие осложнений ПЭ (HELLP-синдром, синдром ТМА, эклампсия, преждевременная отслойка плаценты) у пациенток общей популяции, чем у пациенток с ХБП, у которых присоединение осложнений было бы более ожидаемо. По-видимому, это обусловлено тщательным нефрологическим сопровождением пациенток из группы ХБП, которые получали своевременно назначенную профилактику ПЭ препаратами ацетилсалициловой кислоты и имели более частый контроль АД и лабораторных показателей крови и мочи с своевременным реагированием на тревожные изменения. Сегодня для профилактики ранней ПЭ у пациенток с высоким риском её развития, начиная с 12-й недели беременности, назначают препараты ацетилсалициловой кислоты, которые показали свою эффективность профилактики ранней ПЭ в крупных рандомизированных исследованиях [57-59]. Следует отметить, что, хотя 79% пациенток с ХБП получали профилактику препаратами ацетилсалициловой кислоты, это не предотвратило раннее присоединение ПЭ, но позволило избежать развития тяжелых осложнений ПЭ.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является малая выборка пациенток с ХБП, особенно поздних её стадий. Причиной этого служат как низкая частота беременностей у женщин с ХБП, так и регламентированные приказом №736 Минздравсоцразвития РФ от 03.12.07 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» ограничения возможности пролонгирования беременности у этих пациенток. Кроме того, сравнение беременных пациенток с ХБП с беременными в общей популяции затруднено отсутствием данных о течении беременности у женщин в последней группе и отсутствием своевременного исследования у них маркеров ПЭ. Важным фактором, ограничивающим исследование, является трудность логистики по рутинному исследованию ангиогенных факторов (sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF) у беременных женщин.

У 5 пациенток из общей популяции была выявлена ХАГ, поэтому полностью здоровыми их считать нельзя. Это могло повлиять на результаты анализа.

Заключение

Результаты нашего исследования, первого, принятого с целью выявить и охарактеризовать особенности ПЭ у пациенток с ХБП, позволяют прийти к следующему предварительному заключению относительно этой патологии беременности у женщин с заболеваниями почек. Основной особенностью ПЭ при ХБП можно считать ранний её дебют. Не зависящее от стадии и этиологии ХБП нарастание ПУ, достигающей в половине случаев нефротического уровня к моменту диагностики ПЭ, и отсутствие физиологического снижения креатинина крови в первом триместре беременности также можно рассматривать как особенности ПЭ у этих пациенток. Еще одной важной особенностью

у пациенток с продвинутой ХБП, безусловно, является нарастающий уровень креатинина крови, максимальные значения которого определяются в момент развития осложнения. Однако зафиксировать динамику показателя можно лишь при тщательном наблюдении пациентки, начиная с ранних сроков процесса гестации. У пациенток с ранними стадиями ХБП развитие ПЭ может манифестировать лишь небольшим повышением креатинина (ОПП 1 ст.), при отсутствии нарастания ПУ и невысоких значениях АД. Как и у женщин в общей популяции, у пациенток с ХБП в ряде случаев ПЭ протекает с несоответствующим тяжести течения артериальным давлением: у 33% у пациенток с ХБП и 26% пациенток общей популяции при несомненной тяжелой ПЭ АД было повышено умеренно или не повышалось совсем. И, наконец, недостаточная информативность ангиогенного коэффициента как дополнительного маркера ПЭ при поздних стадиях ХБП. Выявленные особенности, несомненно, требуют продолжения исследования на больших группах пациенток.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

None of the authors have conflicts of interest.

Вклад авторов:

Н.Л.К. – концепция и дизайн исследования, написание и окончательное редактирование текста рукописи; М.В.А. – сбор и обработка клинических данных, написание исходного варианта текста; С.В.А. – сбор и обработка клинических данных; К.А.Д. – сбор и обработка клинических данных; А.О.Л. – сбор и обработка клинических данных; Ю.В.К. – сбор и обработка клинических данных; А.Г.Ч. – сбор и обработка клинических данных, А.Р.Г. – общее руководство.

Author's contribution:

N.L.K. – concept and design of the study, writing and final editing of the manuscript; M.V.A. – data collection and analysis, writing the original version of the text; S.V.A. – data collection and analysis; K.A.D. – data collection and analysis; A.O.L. – data collection and analysis; Yu.V.K. – data collection and analysis; A.G.Ch. – data collection and analysis; A.R.G. general direction.

Информация об авторах:

Наталья Львовна Козловская – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», руководитель Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Мария Владимировна Алексеева – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6761-3827>

Сергей Владиславович Апресян – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», зам. главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». e-mail: sapresyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>

Ксения Андреевна Демьянова – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: ksedem@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>

Артем Олегович Луговой – анестезиолог-реаниматолог Родильного Дома ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: lugmd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3344-7891>

Юлия Вячеславовна Коротчаева – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: lumis-j@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0880-6346>

Аяна Гармаевна Чегодаева – нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: ayana.dondokova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2049-9219>

Артур Рудольфович Габриелян – д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», e-mail: gabrielyanarthur@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8895-8074>

Author's information:

Natalia Kozlovskaya, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Maria Alekseeva, e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6761-3827>

Sergey Apersyan, e-mail: sapresyan@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>

Ksenia Demyanova, e-mail: ksedem@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>

Artem Lugovoy, e-mail: lugmd@yandex.ru., <https://orcid.org/0000-0002-3344-7891>

Yulia Korotchaeva, e-mail: lumis-j@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0880-6346>

Ayana Chegodaeva, e-mail: ayana.dondokova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2049-9219>

Arthur Gabrielyan, e-mail: gabrielyanarthur@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8895-8074>

Список литературы

1. Kassebaum N. J., Barber R. M., Bhutta Z. A., et al. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016. 388(10053): 1775-1812. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31470-2
2. Rana S., Lemoine E. et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*. 2019. 124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
3. Giorgione V., Ridder A., Kalafat E. et al. Incidence of postpartum hypertension within 2 years of a pregnancy complicated by pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021. 128(3):495-503. doi: 10.1111/1471-0528.16545
4. Coutinho T., Lamai O., Nerenberg K. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases: current knowledge and future directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018. 20(7):56. doi: 10.1007/s11936-018-0653-8
5. Tooher J., Thornton C., Makris A., et al. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension*. 2017. 70(4):798-803. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09246
6. Barrett P.M., McCarthy F.P., Evans M., et al. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of chronic kidney disease: A Swedish registry-based cohort study. *PLoS Med*. 2020. 17(8):e1003255. doi: 10.1371/journal.pmed.1003255
7. Vikse B. E., Irgens L. M., Leivstad T., et al. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med*. 2008. 359(8):800-809. doi: 10.1056/NEJMoa0706790
8. Khashan A. S., Evans M., Kublickas M., et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. *PLOS Medicine*. 2019. 16(7):e1002875. doi: 10.1371/journal.pmed.1002875
9. Zhang J.J., Ma X.X., Hao L., et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015. 10(11):1964-1978 doi: 10.2215/CJN.09250914
10. Cabiddu G., Castellino S., et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J. Nephrol*. 2016. 29(3):277-303. doi: 10.1007/s40620-016-0285-6
11. Клинические рекомендации – Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде – 2021-2022-2023 (24.06.2021) – Утверждены Минздравом РФ. Clinical guidelines – Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, child-
- birth and the postpartum period – 2021-2022-2023 (06.24.2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation.
12. Brown M.A., Laura M.A., Louise K.C., et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*. 2018. 13:291-310. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
13. Piccoli G.B., Cabiddu G., Attini A., et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *Am Soc Nephrol*. 2015. 26(8):2011-2022. doi: 10.1681/ASN.2014050459
14. Bramham K., Seed P.T., Lightstone L., et al. Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2016. 89(4):874-885. doi: 10.1016/j.kint.2015.10.012
15. Lokki A.I., Heikkinen-Eloranta J. Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation. *Human Immunology*. 2021. 82(5):371-378. doi: 10.1016/j.humimm.2021.03.006
16. Wiles K., Bramham K., Seed P. T., et al. Diagnostic indicators of superimposed pre-eclampsia in women with chronic kidney disease. *Kidney International Reports*. 2019. 4(6):842-853. doi: 10.1016/j.ekir.2019.03.012
17. Morton A., Burke M. et al. Changes in proteinuria and diagnosing preeclampsia in CKD pregnancy. *Pregnancy Hypertension*. 2020. 20:92-95. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.005
18. Prakash J., Pant P., Prakash S. et al. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol*. 2016.26(4):262-267. doi: 10.4103/0971-4065.202406
19. Stepan H., Herruiz I., Schlembach D. et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015. 45(3):241-246. doi: 10.1002/uog.14799
20. Moghaddas S.H., Zununi V.S., Ardalan M. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2019. 109:408-416. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.082
21. Karumanchi S.A., Maynard S.E., Stillman I.E. et al. Preeclampsia: A renal perspective. *Kidney International*. 2003. 67(6):2101-2113. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x
22. Piccoli G. B., Fassio F., Attini R. et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012. 27(3):iii111-iii118. doi: 10.1093/ndt/gfs302
23. Wiles K., Webster P., Seed P. T. et al. The impact of chronic kidney disease Stages 3–5 on pregnancy outcomes. *Ne-*

phrology Dialysis Transplantation. 2020. 36(11):2008-2017. doi: 10.1093/ndt/gfaa247

24. Piccoli G.B., Zakharova E., et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Different CKD Stages and Phases. J. Clin. Med. 2018. 7(11):415. doi: 10.3390/jcm7110415

25. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В. и соавт., Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности. Альманах клинической медицины. 2015. 37:52-69. doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-52-69

Nikolskaya I.G., Prokopenko E.I., Novikova S.V. et al., Complications and outcomes of pregnancy in chronic renal failure. Almanac of Clinical Medicine. 2015. 37:52-69. doi: 10.18786/2072-0505-2015-37-52-69

26. Odutayo A., Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. Clinical journal of the American Society of Nephrology. 2012. 7(12):2073-80. doi: 10.2215/CJN.00470112

27. Williams D., Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. British medical journal. 2008. 336(7637):211-215. doi: 10.1136/bmj.39406.652986.BE

28. Меркушева Л.И., Козловская Н.А. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога. (Обзор литературы). Нефрология. 2018. 22(2):30-38. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38

Merkusheva L.I., Kozlovskaya N.A. Renal injury in pre-eclampsia: the view of nephrologist. (Literature review). Nephrology. 2018. 22(2):30-38. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38

29. Bello A.K., Levin A., Lunney M. et al. Status of care for end stage kidney disease in countries and regions worldwide: international cross sectional survey. BMJ. 2019. 367:15873. doi: 10.1136/bmj.15873

30. Webster P., Lightstone L. et al. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. Kidney International. 2017. 91(5):1047-1056. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.045

31. Munkhaugen J., Lydersen S., Romundstad P.R. et al. Kidney function and future risk for adverse pregnancy outcomes: a population-based study from HUNT II, Norway. Nephrol Dial Transplant. 2009. 24(12):3744-3750. doi: 10.1093/ndt/gfp320

32. Jones D.C., Hayslett J.P. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. N Engl J Med 1996. 335(4):226-32. doi: 10.1056/NEJM199607253350402

33. Williams D., Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. BMJ. 336(7637):211-215. doi: 10.1136/bmj.39406.652986.BE

34. Демографический ежегодник России. Статистический сборник 2021. Стр. 66.

Demographic Yearbook of Russia. Statistical Handbook 2021. Page 66.

35. Архангельский В.Н., Калачикова О.Н. Возраст матери при рождении первого ребенка: динамика, региональные различия, детерминация. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2020. 13(5):200-217. doi: 10.15838/esc.2020.5.71.12

Arkhangelsky V.N., Kalachikova O.N. Mother's age at the

birth of the first child: dynamics, regional differences, determination. Economic and social changes: facts, trends, forecast. 2020. 13(5):200-217. doi: 10.15838/esc.2020.5.71.12

36. Перевод на русский язык Клинических практических рекомендаций KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней. И.Н. Бобкова, Н.М. Буланов, Е.В. Захарова и соавт. под общей редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. 2022. 24(4):577-874. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, translation into Russian. Bobkova I.N., Bulanov N.M., Zakharova E.V. et al. edited by E.V. Zakharova. Nephrology and Dialysis. 2022 24(4):577-874. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874

37. Homer C.S., Brown M.A., Mangos G. et al. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. J. Hypertens. 2008. 26(2):295-302. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f1a953

38. Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А. и соавт. Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. 16(6):16-23. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-16-23

Shalina R.I., Mikhaleva L.M., Simukhina M.A., et al. Modern features of the clinical course of severe forms of preeclampsia. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2017. 16(6):16-23. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-16-23

39. Roberts M., Lindheimer M.D., Davison J.M. Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporously membrane modeling in human pregnancy. Am J Physiol. 1996. 270(2 Pt):F338-F343. doi: 10.1152/ajprenal.1996.270.2.F338

40. Wiles K., Chappell L. C., Lightstone L. et al. Updates in Diagnosis and Management of Preeclampsia in Women with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2020. 15(9):1371-1380. doi: 10.2215/CJN.15121219

41. Masini G., Foo L.F., Tay J. et al. Reply: preeclampsia has 2 phenotypes that require different treatment strategies. Am J Obstet Gynecol. 2021. 227(1):114-115. doi: 10.1016/j.ajog.2021.09.006

42. Терехина В.Ю., Николаева М.Г., Момот А.П. и соавт. Сохраняющаяся дисфункция эндотелия у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе и особенности прегравидарной подготовки. Бюллетень медицинской науки. 2022. 3(27):65-73. doi: 10.31684/25418475_2022_3_65

Terekhina V.Yu., Nikolaeva M.G., Momot A.P. et al. Delayed endothelial dysfunction in patients with a history of early pre-eclampsia and features of pregravidary preparation. Bulletin of Medical Science. 2022. 3(27):65-73. doi: 10.31684/25418475_2022_3_65

43. Soto E., Romero R., Kusanovic J.P. et al. Late-onset pre-eclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015. 25(5):498-507. doi: 10.3109/14767058.2011.591461

44. Козловская Н.А., Меркушева Л.И., Кирсанова Т.В. и соавт. Дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза и клинические особенности «ранней» и «своевременной» ПЭ. Взгляд нефролога. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. 1(1):13-21.

- Kozłowska NL, Merkusheva LI, Kirsanova TV, Bobkova IN, Bobrova LA, Runikhina NK. Angiogenesis placental factors imbalance and clinical features of «early» and «late» preeclampsia. *Archive of obstetrics and gynecology them V.F. Snigereva*. 2014. 1(1):13-21 <https://archivog.com/2313-8726/article/view/35458>
45. Myatt L., Roberts J.M. Preeclampsia: syndrome or disease? *Curr Hypertens Rep*. 2015.17(11):83. doi: 10.1007/s11906-015-0595-4
46. Jena M.K., Sharma N.R., Pettit M. *et al*. Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules*. 2020. 10(6):953. doi: 10.3390/biom10060953
47. Vaishbuch E., Mazaki-Tovi S. Preeclampsia, portliness, and perturbation of adipose tissue function-are we beginning to connect the Dots? *Am J Hypertens*. 2017. 30(6):559-560. doi: 10.1093/ajh/hpx040
48. Roberts J.M., Catov J.M. Preeclampsia more than 1 disease: or is it? *Hypertension*. 2008. 51(4):989-990. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100248
49. Cote A.M., Sauve N. The management challenges of non-preeclampsia-related nephrotic syndrome in pregnancy. *Obstetric Medicine*. 2011. 4:133-139 doi: 10.1258/om.2011.110001
50. Rolfo A., Attini R., Nuzzo A.M. *et al*. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney Int*. 2013. 83(1):177-181. doi: 10.1038/ki.2012.348
51. Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. Дифференциальная диагностика преэклампсии у пациенток с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2019; 23 (1):45-50. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-45-50
- Темирбулатов Р.Р., Беженарь В.Ф., Смирнов А.В. Differential diagnostics of preeclampsia in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23(1):45-50. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-45-50
52. Morisawa H., Hirashima C., Sano M. *et al*. Difficulty of predicting early-onset super-imposed preeclampsia in pregnant women with hemodialysis due to diabetic nephropathy by serum levels of sFlt-1, PlGF, and sEng. *Case Reports*. 2019. 9(2):101-105. doi: 10.1007/s13730-019-00435-y
53. Sibai B.M., Stella C.L. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009. 200(5):481-487. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.048
54. Stevens A.B., Brasuell D.M., Higdon R.N. Atypical pre-eclampsia – Gestational proteinuria. *Journal of family medicine and primary care*. 2017. 6(3):669-671. doi: 10.4103/2249-4863.222029
55. Stella C.L., Malik K.M., Sibai B.M. HELLP syndrome: an atypical presentation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008. 198(5):e6-e8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.12.034
56. Zeeman G.G. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009. 33(3):166-72. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.003
57. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C.Y. *et al*. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017. 50(4):492-495. doi: 10.1002/uog.18816
58. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018. 218(3): 287-293. e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561
59. Duley L., Meher S., Hunter K.E. *et al*. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. 10:CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3

Дата получения статьи: 11.04.2024

Дата принятия к печати: 26.06.2024

Submitted: 11.04.2024

Accepted: 26.06.2024

Анализ особенностей течения и исходов COVID-19 на разных этапах пандемии у пациентов, получающих лечение гемодиализом

Н.Ф. Фролова^{1,2}, И.Г. Ким^{1,3}, В.И. Червинко^{1,3,4}, Е.В. Володина³, М.Л. Зубкин^{1,3,4}

¹ ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»,
123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова Минздрава России»,
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

³ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора», 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал),
107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7, Москва, Российская Федерация

Для цитирования: Фролова Н.Ф., Ким И.Г., Червинко В.И. и соавт. Анализ особенностей течения и исходов COVID-19 на разных этапах пандемии у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Нефрология и диализ. 2024. 26(3):334-349. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-334-349

Analysis of the course and outcomes of COVID-19 at different stages of the pandemic in hemodialysis patients

N.F. Frolova^{1,2}, I.G. Kim^{1,3}, V.I. Chervinko^{1,3,4}, E.V. Volodina¹, M.L. Zubkin^{1,3,4}

¹ Moscow City Clinical Hospital № 52, 3, Pekhotnaya street, Moscow, 123182, Russian Federation

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

³ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology,
10, Admiral Makarov Str., Moscow, 125212, Russian Federation

⁴ S.M. Kirov Military Medical Academy, 7, Malaya Cherkizovskaya Str., Moscow, 107392, Russian Federation

For citation: Frolova N.F., Kim I.G., Chervinko V.I. et al. Analysis of the course and outcomes of COVID-19 at different stages of the pandemic in hemodialysis patients. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):334-349. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-334-349

Ключевые слова: гемодиализ, COVID-19

Резюме

Целью настоящего исследования был сравнительный анализ особенностей течения и исходов COVID-19 у ГД-больных на разных этапах пандемии в аспекте применения иммуномодулирующей терапии.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включено 897 ГД-больных COVID-19 (возраст 60,7 лет, М 58,5%), находившихся на стационарном лечении в ГКБ №52 г. Москвы в период с 1.04.20 по 31.12.21 гг.

В зависимости от сроков возникновения заболевания от начала пандемии были выделены 2 группы больных. Группу 1 (n=720) составили пациенты, инфицированные в период с конца марта

Адрес для переписки: Фролова Надия Фяатовна
e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Frolova F. Nadiya
e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>

2020 по апрель 2021 года (период доминирования на территории г. Москвы, так называемого, «уханьского» штамма вируса), группу 2 ($n=177$) – больные, госпитализированные в мае-декабре 2021 г. (во время преимущественной циркуляции в регионе Дельта штамма возбудителя).

Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы в зависимости от подходов к лечению. В подгруппу 1а ($n=231$) включены пациенты начального периода пандемии, не получавшие адекватной иммуномодулирующей терапии, в подгруппу 1б – больные позднего этапа ($n=489$), в лечении которых активно использовали блокаторы рецепторов ИЛ-6 и кортикостероиды. Подобную терапию получали и 108 пациентов подгруппы 2а. У других 69 больных (подгруппа 2б) в ранние сроки болезни применяли нейтрализующие моноклональные антитела (NmAb).

Результаты. Летальность в гр. 1 и гр. 2 составила 20,1% и 14,7%, соответственно, $p<0,09$. Частота неблагоприятного исхода была наиболее высокой в подгруппе 1а и минимальной в подгруппе 2б (31,2% против 5,8%, $p<0,01$), причем величина каждого из показателей достоверно отличалась от числа неблагоприятных исходов в подгруппах 1б и 2а. Летальность в подгруппах 1б и 2а была сопоставимой (14,9% и 20,4%), несмотря на более тяжелое исходное поражение легких по данным КТ в подгруппе 2а. У этих больных чаще применяли иммуномодуляторы в сочетании с терапевтическим плазмобменом (ТПО) (42,6% против 10,2% в подгруппе 1б). Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода оказались прогрессирование легочной патологии с трансформацией стадий КТ 1-2 в КТ 3-4 и высокий индекс коморбидности.

Выводы. Применение иммуномодулирующих препаратов повысило эффективность лечения COVID-19 у больных с ХБП5Д. При тяжелом течении заболевания наиболее благоприятные результаты были получены при использовании комбинации иммунобиологических препаратов с кортикостероидами и ТПО. Еще более значимое снижение летальности было достигнуто у пациентов, получавших нейтрализующие моноклональные антитела. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 у ГД-больных были высокий индекс коморбидности и трансформация КТ 1-2 в КТ 3-4.

Abstract

The purpose of this study was a comparative analysis of the characteristics of the course and outcomes of COVID-19 in HD patients at different stages of the pandemic, focusing on the use of immunomodulatory therapy.

Materials and methods. The retrospective study included 897 HD patients with COVID-19 (mean age 60.7 years, M 58.5%) who were hospitalized at Moscow City Hospital № 52. Group 1 ($n=720$) consisted of patients infected between the end of March 2020 and April 2021, group 2 ($n=177$) included patients hospitalized in May-December 2021. Each of group was divided into 2 subgroups based on treatment approaches. Subgroup 1a ($n=231$) included patients of the initial period of the pandemic who did not receive adequate immunomodulatory therapy, while Subgroup 1b ($n=489$) included patients of the late stage, were treated with IL-6 receptor blockers and corticosteroids. In group 2, 108 patients in Subgroup 2a received similar therapy, while 69 patients in Subgroup 2b were treated with neutralizing monoclonal antibodies in the early stages of the disease.

Results. Mortality rates in Group 1 and Group 2 was 20.1% and 14.7%, respectively ($p<0.09$). The incidence of unfavorable outcome was highest in Subgroup 1a and lowest in Subgroup 2b (31.2% vs 5.8%, $p<0.01$). Mortality in Subgroups 1b and 2a was comparable (14.9% and 20.4%), despite more severe initial lung damage according to CT data in Subgroup 2a. In these patients, immunomodulators was more frequently combined with therapeutic plasma exchange (TPE). Independent risk factors for an unfavorable outcome were the progression of pulmonary pathology, with the transformation of stages CT 1-2 to CT 3-4, and a high comorbidity index.

Conclusions. The use of immunomodulatory drugs improved the effectiveness of COVID-19 treatment in patients with CKD5D. In severe cases, the most favorable outcomes were achieved with a combination of immunobiological drugs, corticosteroids, and TPE. An even more significant reduction in mortality was observed following the introduction of neutralizing monoclonal antibodies into clinical practice. Independent predictors of unfavorable outcome of COVID-19 in HD patients were a high comorbidity index and the progression of CT 1-2 into CT 3-4.

Key words: hemodialysis, COVID-19

Введение

Быстрое распространение новой коронавирусной инфекции с ее непредсказуемыми серьезными последствиями вызвало острую необходимость в анализе особенностей течения и исходов болезни, а также в разработке методов ее эффективного лечения и профилактики. С первых месяцев после объявления ВОЗ пандемии COVID-19 было установлено, что у значительной части больных заболевание сопровождается выраженной иммунологической реакцией с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, способных вызывать неконтролируемый «цитокиновый шторм» с угрозой развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1, 2]. В частности выяснилось, что повышение уровня сывороточного интерлейкина-6 (ИЛ-6) ассоциируется с тяжелым течением COVID-19 и риском фатального исхода [2, 3]. С учетом этих данных одним из методов лечения новой коронавирусной инфекции явилась иммуномодулирующая терапия, включающая применение кортикостероидов [4, 5] и иммунобиологических препаратов (ИБП), направленных на прямое или опосредованное подавление системного воспалительного ответа, в первую очередь на блокаду ИЛ-6 [6]. По данным мета-анализа 25 публикаций, выполненного Qiu Wei и соавт., применение блокатора рецепторов ИЛ-6 – тоцилизумаба – достоверно снижало риск смерти от COVID-19 ($OR=0,70$, 95% $CI: 0,54-0,90$, $p=0,007$) и улучшало прогноз у пациентов, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких ($OR=0,59$, 95% $CI: 0,37-0,93$, $p=0,02$). [7]. При этом было отмечено, что такая терапия была максимально эффективной у больных с выраженной воспалительной реакцией, сопровождавшейся значительным повышением уровня СРБ [2, 8].

Как известно, частота инфицирования и тяжелого течения COVID-19 возрастает в группах повышенного риска, к которым относят пациентов старшего возраста, больных, страдающих сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хронической обструктивной болезнью легких и хроническими заболеваниями почек, а также иммунодефицитными состояниями разной природы [9, 10]. В этом аспекте особого внимания заслуживают пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек, получающие заместительную терапию гемодиализом (ХБП 5Д). Для этих больных, как правило, более зрелого возраста характерно сочетание нескольких из вышеперечисленных заболеваний, что в условиях присущего ХБП5Д иммунодефицита еще больше повышает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения. По данным разных диализных центров, заболеваемость COVID-19 у больных, получающих лечение гемодиализом (ГД-больных), достигает 40-58% [11-17], многократно превышая этот

показатель в общей популяции [18]. Вместе с тем, в этой когорте пациентов иммуномодулирующие препараты, в том числе ИБП, на ранних этапах пандемии не использовали, т.к. клинические исследования по оценке их эффективности и безопасности на тот момент проводили только у лиц с нормальной функцией почек. Принимая во внимание это обстоятельство, а также высокий коморбидный фон [19-22], лечение ИБП у этих пациентов начинали с большой осторожностью. Подтверждение об их возможном использовании в этой микропопуляции были представлены позднее в основном в виде описания клинических случаев или ограниченного числа наблюдений [23-28].

В условиях первоначального отсутствия специфической этиотропной терапии подходы к применению противовирусных препаратов у ГД-больных, как и в общей популяции, менялись по мере накопления клинического опыта. В конечном итоге предпочтение было отдано молниеправу, который, как правило, назначали при более легком течении болезни, и ремдесивиру – для применения в стационарных условиях [29-31]. У ГД-больных ранняя терапия молниеправом достоверно снижала риск обращения за неотложной помощью (ОШ 0,28; 95% ДИ 0,07-0,64; $p=0,006$) и повышала вероятность негативного ответа на выявление антигена SARS-CoV-2 на 7-й день болезни (ОШ 6,20, 95% ДИ 2,51-15,36; $p<0,001$) [32]. Лечение ремдесивиру в диализной популяции проводили с ограничением дозы и увеличением интервалов введения из-за возможных токсических эффектов, связанных с замедленным выведением через диализную мембрану наполнителя препарата – сульфобутилового эфира-бета-циклодекстрина [18, 33]. Применение ремдесивира повышало общую выживаемость ГД-больных по сравнению с группой контроля (ОШ: 0,45, 95% ДИ 0,26-0,80, $p=0,004$) и снижало длительность госпитализации в среднем на 4,7 дней (95% ДИ 2,2-7,4, $p<0,001$) [18, 34].

Важным этапом совершенствования терапии COVID-19 стала разработка и внедрение в практику препаратов на основе нейтрализующих моноклональных антител (NmAb), представляющих собой рекомбинантные иммуноглобулины класса IgG1 к различным эпитопам рецептор-связывающего домена шиповидного белка (S-белка) SARS-CoV-2 [35]. NmAb были рекомендованы для амбулаторного лечения пациентов с легким и средне – тяжелым течением и в первую очередь для групп повышенного риска [36, 37]. В терапевтических целях применяют как отдельные препараты нейтрализующих антител (регданвимаб, сотровимаб и др.), так и их комбинированные формы (бамланивимаб/этесевимаб, казиригвимаб/имдевимаб, AZD8895/AZD1061 и др.). Предполагается, что в условиях частой мутации вируса такой «коктейль» антител, взаимодействуя с перекрывающимися эпитопами в S-белке, уменьшает

вероятность их одновременной неэффективности. Подтверждают сказанное данные о сохранении способности комбинации казиривилаб/имдевилаб снижать как выраженность виремии, так и частоту тяжелого течения COVID-19 при ее применении у пациентов, инфицированных разными штаммами возбудителями [38–40]. По-видимому, терапия NmAb более эффективна при ее использовании в ранние сроки болезни при небольшом объеме легочного поражения [38, 39]. Информация о применении NmAb в диализной популяции лимитирована публикациями с малым числом наблюдений [41–44].

В нашем предыдущем исследовании назначение нейтрализующих моноклональных антител у 69 ГД-больных в первые 5–7 дней от начала болезни достоверно снижало частоту потребности в кислородной поддержке и необходимость лечения в условиях ОРИТ, а также вероятность фатальных исходов по сравнению с группой больных, не получавших NmAb [45].

Целью настоящего исследования был сравнительный анализ особенностей течения и исходов COVID-19 у ГД-больных на разных этапах пандемии в аспекте применения иммуномодулирующей терапии.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное одноцентровое исследование включено 897 пациентов с терминальной стадией ХБП, которые были госпитализированы по поводу SARS-CoV-2 – инфекции в период с 1 апреля 2020 по 31 декабря 2021 года. Все больные получали заместительную почечную терапию гемодиализом. Лечение проводили в специализированном нефрологическом стационаре на базе Научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки при ГКБ №52 г. Москвы, перепрофилированной во время пандемии для оказания медицинской помощи больным с COVID-19. Средний возраст пациентов составил $60,7 \pm 14,7$ лет ($M - 58,5\%$), продолжительность лечения ГД – $33,0 (11,0; 71,0)$ мес. В исследование были включены больные в возрасте 18 лет и старше, получавшие лечение гемодиализом в течение 3 месяцев и более.

В зависимости от сроков инфицирования SARS-CoV-2 были выделены 2 группы больных. Группу 1 ($n=720$) составили пациенты, госпитализированные в ГКБ 52 в апреле 2020 – апреле 2021 года в период доминирования на территории г. Москвы, по данным Gushchin V.A. и соавт., так называемого «уханьского» штамма вируса, а группу 2 ($n=177$) – больные, находившиеся на стационарном лечении в мае–декабре 2021 г. во время циркуляции в регионе дельта штамма [46].

Принимая во внимание, что больные в анализируемых группах могли быть неоднородны не только

по тяжести течения, но и по подходам к лечению заболевания, которые корректировались на разных этапах пандемии по мере накопления научных данных и практического опыта, каждую из указанных выше групп разделили на 2 подгруппы. В группе 1 были выделены больные, инфицированные SARS-CoV-2 в первые 2,5 мес. пандемии (подгруппа 1а, $n=231$), когда практически еще не были разработаны подходы к терапии новой коронавирусной инфекции как для популяции в целом, так и для ГД-больных, в особенности. Поэтому, если им и назначали иммуномодулирующую терапию, то с осторожностью и в недостаточных дозировках. Подгруппу 1б ($n=489$) составили пациенты более позднего «уханьского периода», в лечении которых уже активно использовали блокаторы рецепторов ИЛ-6 (БИЛ-6) и кортикостероиды (КС). Подобную терапию получали и 108 пациентов подгруппы 2а, находившихся на стационарном лечении с начала мая по конец августа 2021 г. Остальные 69 больных 2 группы, госпитализированные по поводу COVID-19 в сентябре – декабре 2021 г., были включены в подгруппу 2б, в которой с первых дней болезни применяли нейтрализующие моноклональные антитела.

В выделенных подгруппах оценивали результаты лечения с учетом тяжести течения и исхода заболевания.

Диагноз COVID-19 устанавливали на основании идентификации РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носо- и ротоглотки и/или визуализации специфической КТ-картины вирусной пневмонии, выраженность которой оценивали в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава РФ [47]. При поражении до 25% легких констатировали степень тяжести пневмонии – КТ1; от 25% до 50% – КТ2; от 50% до 75% – КТ3, а при распространенности патологического процесса более 75% – КТ4. Антитела (классы IgM, IgG) к антигенам SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с использованием тест-системы "SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ" производства АО "Вектор-Бест" (Новосибирск, Россия). Уровень антител исследовали, как правило, дважды (при поступлении в стационар и при выписке, за исключением умерших).

При развитии дыхательной недостаточности пациенты получали кислородную поддержку, а в случае ее прогрессирования – искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Заместительную почечную терапию пациентам с COVID-19 проводили в виде гемодиализа, как оптимального метода коррекции уремии в условиях острого инфекционного процесса, позволяющего за счет конвекции дополнительно выводить токсины и вещества со средней молекулярной массой. При этом особенно тщательно мониторировали сухой

вес и уровень кальциемии, который, по нашим наблюдениям, у многих пациентов снижался на фоне инфекции.

Лечение новой коронавирусной инфекции проводили с учетом действовавших на тот период времени международных и временных национальных рекомендаций, которые подвергались корректировке по мере накопления клинического опыта. На ранних этапах пандемии в условиях отсутствия специфической противовирусной терапии (ПВТ) применяли лопинавир, бустированный ритонавиром, которые достаточно быстро (через 2-2,5 мес) были исключены из клинической практики из-за недоказанной эффективности и высокой частоты нежелательных явлений, также как и гидроксихлорохин. В последующем в нашем центре их заменил противовирусный препарат риамилловир («Триазавирин»), обладающий широким спектром действия в отношении РНК-вирусов, и позднее – молнупиравир. С января 2021 г. в схемы стационарного лечения был введен противовирусный препарат ремдесивир.

С целью профилактики тромботических осложнений в обязательном порядке назначали антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин). При присоединении бактериальной инфекции, а также в случаях повышенного риска активации хронических инфекций терапию дополняли антибиотиками. Пациенты раннего периода пандемии (подгруппа 1а) получали их в 100% случаев, т.к. в то время азитромицин был включен в общепринятый протокол лечения COVID-19. У пациентов более позднего этапа антибактериальные препараты применяли в 72,8% случаев.

Для подавления цитокиновой активности использовали иммуномодулирующие препараты, такие как моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб или левилимаб), в единичных случаях – антитела к ИЛ-6 (олокизумаб). Также применяли ингибиторы янус-киназы (барицитиниб, тофацитиниб) и кортикостероиды (дексаметазон). По показаниям назначали человеческий иммуноглобулин, выполняли терапевтический плазмаобмен (ТПО)/инфузии свежзамороженной плазмы, в т.ч. полученной от реконвалесцентов COVID-19. С сентября 2021 г. у больных с легким и средне-тяжелым течением вирусной инфекции начали применять моноклональные нейтрализующие антитела (Бамланевимаб/Этесевимаб, Касиривимаб/Имдевиимаб, Регданвимаб или Сотровимаб) в дозах, рекомендованных фирмами-производителями.

Принимая во внимание, что противовирусные препараты и антикоагулянты, наряду с другими противовоспалительными средствами, назначали на разных этапах пандемии практически всем пациентам, а варианты иммуномодулирующей терапии претерпевали существенные изменения, мы выделили несколько схем лечения (табл. 1).

Таблица 1 | Table 1

Схемы лечения с использованием разных комбинаций иммуномодулирующих препаратов

Treatment regimens using different combinations of immunomodulatory drugs

Вариант лечения	Иммуномодулирующая терапия	Число больных (n=897/100%)
Схема 0	Не проводилась	69/7,7%
Схема 1	иЯК* +/- БИЛ-6**	111/12,3%
Схема 2	БИЛ-6	177/19,7%
Схема 3	КС***	30/3,3%
Схема 4	БИЛ-6 + КС	341/38%
Схема 5	КС +/- БИЛ-6 + ТПО****	100/11,1%
Схема 6	NmAb***** +/- КС +/- БИЛ-6	69/7,7%

* ингибиторы Янус-киназы (Janus kinase inhibitors);

** блокаторы рецепторов интерлейкина 6 (IL-6 receptor blockers);

*** кортикостероиды (corticosteroids);

**** терапевтический плазмаобмен (therapeutic plasma exchange);

***** нейтрализующие моноклональные антитела (neutralizing monoclonal antibodies).

При анализе факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом, рассматривали такие параметры, как возраст, пол, длительность заместительной терапии ГД, срок от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации, распространенность легочного поражения по данным КТ, индекс коморбидности (ИК) по Charlson [48]. В соответствии с оценочными критериями Charlson M.E. и соавт. при расчете ИК всем пациентам с учетом тХБП добавляли 2 балла. Лабораторные показатели учитывали в точке максимальной клинической активности заболевания. Уровень прокальцитонина определяли в диапазоне значений: 0-0,49 нг/мл, 0,5-1,99 нг/мл, 2,0 нг/мл и более. За конечную точку исследования принимали выписку пациента из стационара либо летальный исход. Больных, не завершивших лечение к концу наблюдения, в анализ не включали.

Статистический анализ выполняли с использованием методов вариационной статистики. В зависимости от характера распределения непрерывных переменных рассчитывали средние значения со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$) либо медиану (Me). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью Т-критерия Стьюдента. Категориальные переменные выражали абсолютными числами или экстенсивным показателем (%), при сравнении которых применяли метод χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для выявления предикторов неблагоприятного исхода использовали многофакторную регрессионную модель Сох. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 22).

Результаты

Диагноз COVID-19 был установлен у 87,5% (785 из 897) больных на основании идентификации РНК SARS-CoV-2; у 7,8% (70 пациентов) – только по данным КТ (преимущественно в раннем периоде пандемии) и у 4,7% (42 пациента) – на основании данных КТ и выявления антител острой фазы к антигену вируса. В целом типичную картину вирусной пневмонии при КТ-исследовании обнаружили у 98,3% (882 из 897) пациентов.

Летальность за весь период наблюдения составила 19,1% (171 из 897 пациентов). При сравнении исходов заболевания в группе 1 и в группе 2 число фатальных случаев было сопоставимым: 20,1% (145 из 720 больных) и 14,7% (26 из 177 пациентов), соответственно, $p < 0,09$). В то же время анализ в подгруппах, выделенных в зависимости от периода пандемии, показал, что частота неблагоприятного исхода COVID-19 была наиболее высокой в подгруппе 1а и минимальной в подгруппе 2б: 31,2% и 5,8%, соответственно (рис. 1а). При этом величина каждого из этих показателей достоверно отличалась от частоты неблагоприятных исходов в подгруппах 1б и 2а. Летальность в подгруппах 1б и 2а оказалась сопоставимой и составила 14,9% и 20,4%, соответственно. Больные подгруппы 1а с максимальной частотой неблагоприятных исходов имели достоверно более высокий ИК и большую распространенность легочного поражения на момент гос-

питализации по сравнению с пациентами других подгрупп. У 50,5% этих больных наблюдалось прогрессирование пневмонии с трансформацией КТ 1-2 в КТ 3-4, сопровождавшееся значимым снижением уровня сатурации и увеличением потребности в ИВЛ по сравнению с другими подгруппами (табл. 2). Пациенты подгруппы 2б с минимальным показателем летальности в отличие от всех других больных характеризовались относительно низкой коморбидностью и менее распространенным патологическим процессом в легких к началу стационарного лечения. Только в этой подгруппе были пациенты без рентгенологических признаков поражения легких, доля которых составила 21,7% (15 из 69). Обращало на себя внимание, что даже после исключения пациентов с КТ0 из анализа летальность в подгруппе 2б оставалась достоверно ниже, чем в подгруппе 2а, больные которой не получали NmAb (7,4% против 20,4%, соответственно, $p = 0,001$). Кроме того оказалось, что в подгруппе 2б возраст пациентов и длительность болезни на момент госпитализации были ниже, чем в других подгруппах, между которыми эти показатели были сопоставимы (табл. 2).

С учетом разнородности анализируемых подгрупп на следующем этапе исследования исход заболевания был оценен только у больных с КТ1-КТ2 при поступлении в стационар, которые не получали NmAb ($n = 803$). Эти пациенты подгрупп 1а, 1б и 2а оказались сопоставимы по возрасту ($61,3 \pm 14,7$ и $60,8 \pm 14,3$ и $61,9 \pm 13,9$ лет, соответ-

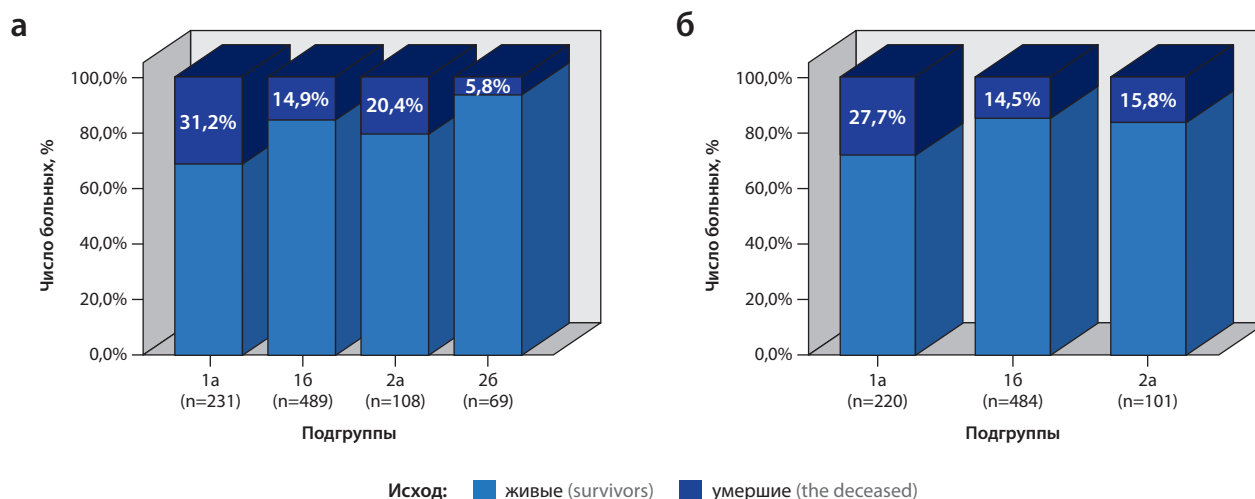


Рис. 1. Сравнение частоты летальных исходов в подгруппах:

- а) все больные ($n = 897$). Различия между подгруппами: 1а против 1б, $p < 0,01$; 1а против 2а, $p < 0,05$; 1а против 2б, $p < 0,01$; 1б против 2б, $p < 0,05$; 2а против 2б, $p < 0,01$; 1б против 2а – НЗ;
- б) У пациентов, сопоставимых по возрасту, частоте ССЗ и СД и исходной КТ1-КТ2 ($n = 803$). Различия между подгруппами: 1а против 1б, $p < 0,01$; 1а против 2а, $p < 0,05$; 1б против 2а – НЗ.

Fig. 1. Comparison of the frequency of deaths in subgroups:

- а) all patients ($n = 897$). Differences between subgroups: 1a vs. 1b, $p < 0,01$; 1a vs. 2a, $p < 0,05$; 1a vs. 2b, $p < 0,01$; 1b vs. 2b, $p < 0,05$; 2a vs. 2b, $p < 0,01$; 1b vs. 2a, $p > 0,05$;
- б) In patients of comparable age, frequency of CVD and DM and baseline CT1-CT2 ($n = 803$). Differences between subgroups: 1a vs. 1b, $p < 0,01$; 1a vs. 2a, $p < 0,05$; 1b vs. 2a, $p > 0,05$.

Таблица 2 | Table 2

Клиническо-демографическая характеристика сравниваемых подгрупп					
Clinical characteristics of the compared subgroups					
Показатели	Группа 1		Группа 2		Различия между подгруппами, р
	Подгруппа 1а (n=231)	Подгруппа 1б (n=489)	Подгруппа 2а (n=108)	Подгруппа 2б (n=69)	
Возраст, г	61,7±14,7	60,7±14,5	61,9±13,7	55,6±16,0	1а-2б, р=0,006 1б-2б, р=0,014 2а-2б, р=0,008 1а-1б, 1а-2а, 1б-2а, НЗ
Пол (М/%)	132/57,1%	282/57,7%	66/61,1%	45/65,2%	1а-1б, 1а-2а, 1а-2б, НЗ, 1б-2а, 1б-2б, 2а-2б, НЗ
Индекс коморбидности (по Charlson)	7,0±2,7	6,3±2,5	5,7±1,9	5,4±2,5	1а-1б, р=0,001 1а-2а, р=0,0001 1б-2а, р=0,019 1б-2б, р=0,0001 1а-2б, р=0,0001 2а-2б, НЗ
Сахарный диабет, n (%) (1 типа/2 типа)	77 (33,3%) 11/66	140 (28,6%) 37/103	23 (21,3%) 5/18	12 (17,4%) 3/9	1а-2а, р<0,05 1а-2б, р<0,05 1б-2б, р<0,05 1а-1б, 1б-2а, 2а-2б, НЗ
Сердечно-сосудистые заболевания	134 (58%)	256 (52,5%)	65 (60%)	33 (47,8%)	1а-1б, 1а-2а, 1б-2а, НЗ 1а-2б, 1б-2б, 2а-2б, НЗ
Продолжительность ГД-лечения, мес	30,0 (12,0; 68,0)	30,0 (8,0; 65,8)	48,0 (22,0; 86,0)	50,0 (24; 119,0)	1а-2а, р=0,026 1а-2б, р=0,0001 1б-2а, р=0,003 1б-2б, р=0,0001 1а-1б, 2а-2б, НЗ
Длительность болезни на момент госпитализации, сут	5,8± 4,7	6,3±4,8	6,5±3,5	4,9±2,4	1б-2б, р=0,016 2а-2б, р=0,001 1а-1б, 1а-2а, НЗ 1а-2б, 1б-2а, НЗ
Длительность лечения в стационаре, сут	12,2±6,7	17,2±11,3	15,1±9,2	11,4±3,9	1а-1б, р=0,0001 1а-2а, р=0,003 1б-2б, р=0,0001 2а-2б, р=0,002 1а-2б, 1б-2а, НЗ
Данные КТ на момент госпитализации					
0	-	-	-	15/21,7%	
1-2	220/95,2%	483/98,8%	102/93,5%	53/76,8%	1а-1б, р<0,01 1а-2б, р<0,01 1б-2а, р<0,01 1б-2б, р<0,01 1а-2а, 2а-2б, НЗ
3-4	11/4,8%	6/1,2%	7/6,5%	1/1,5%	1а-1б, р<0,01 1б-2а, р<0,01 1а-2а, 1а-2б, НЗ 1б-2б, 2а-2б, НЗ
Частота трансформации КТ1-2 в КТ3-4	111/50,5%	149/30,8%	21/21%	5/8,6%	1а-1б, р<0,01 1а-2б, р<0,01 1б-2а, р<0,05 1б-2б, р<0,01 2а-2б, р<0,05 1а-2а, р<0,01
SpO2, %	82,8±14,1	87,6±12,3	87,5±12,5	94,2±5,7	1а-1б, р=0,0001 1а-2а, р=0,003 1а-2б, р=0,0001 1б-2б, р=0,0001 2а-2б, р=0,0001 1б-2а, НЗ
Частота применения ИВЛ	61/26,4%	73/14,9%	25/23,1%	3/4,3%	1а-1б, р=0,0001 1а-2б, р=0,0001 1б-2а, р=0,037 1а-2б, р=0,016 2а-2б, р=0,001 1а-2а, НЗ

ственно), частоте ССЗ (56,5% (у 124 из 220), 52,5% (у 253 из 482) и 58,4% (у 59 из 101), соответственно) и СД (32,4% (у 69 из 220), 28,8% (у 139 из 482) и 20,8% (у 21 из 101), соответственно). При таком подходе, как и в предыдущем анализе, частота фатальных исходов в подгруппе 1а оставалась выше, чем в подгруппах 1б и 2а и не различалась между подгруппами 1б и 2а (рис. 1б). Исходя из допущения, что пациенты подгруппы 1б в подавляющем большинстве случаев были инфицированы «уханьским» штаммом, а в подгруппе 2а – Дельта штаммом, следует, что разновидность вируса SARS-CoV-2 не влияла на исход COVID-19.

Основной причиной смерти больных был ОРДС, на долю которого в структуре летальности приходилось в целом 82,5% (141 из 171). В подгруппе 1а этот показатель достигал 91,7% (66 из 72); в подгруппе 1б – 75,3% (55 из 73%); в подгруппе 2а – 81,8% (18 из 22) и в подгруппе 2б (2 из 4) – 50%. Септические осложнения, развивавшиеся более, чем в половине случаев на фоне ОРДС, были констатированы в целом у 16,4% (28 из 171) больных (рис. 2), в подгруппе 1а их частота составила 2,8% (2 из 72); в подгруппе 1б – 26% (19 из 73); в подгруппе 2а – 22,7% (5 из 22) и в подгруппе 2б – 50% (2 из 4).

Принимая во внимание разнообразие иммуномодулирующей терапии, которую применяли, как отмечено ранее, на фоне противовирусных, антикоагулянтных и других противовоспалительных препаратов, первоначально мы оценили влияние различных ее схем на исход COVID-19 у всех больных в целом (рис. 3а). Эффективность лечения была низкой у пациентов, не получавших иммуномодуляторы (схема лечения 0), точно так же, как и в случаях изолированного применения ингибиторов янус-киназы или их сочетания с БИЛ-6 (схема 1). Летальность у этих больных составила 37,7% и 32,5%, соответственно, и была достоверно выше, чем у пациентов, получавших другие варианты лечения (схемы 2, 3, 4, 5 и 6). Более углубленный анализ показал, что при использовании схемы 1 в подавляющем большинстве (94,9%) случаев назначали низкие дозы БИЛ-6 (тоцилизумаб 3-6 мг/кг). Адекватные дозы БИЛ-6 (8 мг/кг и более) получали только 5,1% больных, тогда как при применении схем терапии 2, 4, 5 и 6 их доля возрастала до 18,6% ($p<0,01$), 43,4% ($p<0,01$), 56,7% ($p<0,01$) и 37,3% ($p<0,01$), соответственно.

Особенно результативным оказалось применение нейтрализующих моноклональных антител (схема 6) в виде монотерапии или в комбинации с другими иммуномодуляторами (рис. 3). Обращало на себя внимание, что наиболее результативные схемы лечения реже получали больные в раннем периоде пандемии. Частота их суммарного применения в подгруппе 1а составила лишь 33,7% против 95,3% в подгруппе 1б ($p<0,01$) и 97,3% в подгруппе 2а ($p<0,01$). В подгруппе 2б с минимальным числом неблагоприятных исходов всем больным назначали NmAb (табл. 3).

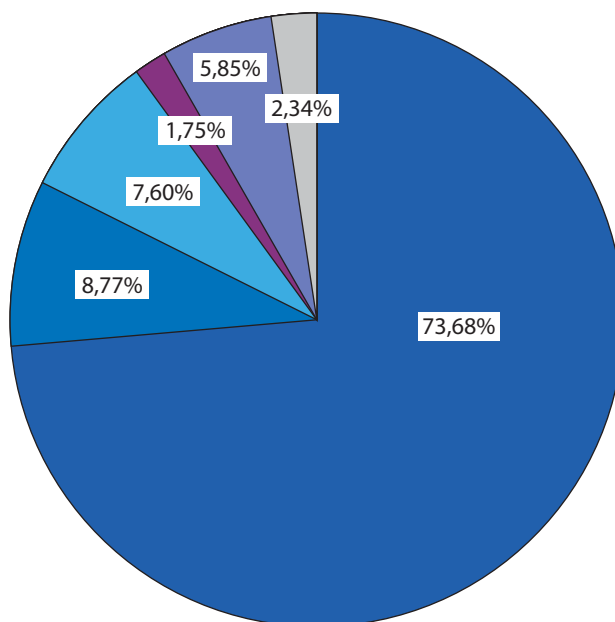


Рис. 2. Структура летальности больных с COVID-19 (n=171)

Fig. 2. Mortality structure of patients with COVID-19 (n=171)

- Острый респираторный дистресс синдром (acute respiratory distress syndrome)
- Острый респираторный дистресс синдром + сепсис (acute respiratory distress syndrome + sepsis)
- Сепсис (sepsis)
- Острое нарушение мозгового кровообращения (stroke)
- Сердечно-сосудистые осложнения (cardiovascular complications)
- Прочие (other)

Таким образом, пациенты подгруппы 1а отличались не только высоким показателем коморбидности и выраженностью легочного поражения при поступлении в стационар, но и неадекватными режимами терапии, обусловленными отсутствием опыта лечения новой коронавирусной инфекции на раннем этапе пандемии.

Учитывая вышесказанное аналогичный анализ был выполнен у больных, сопоставимых по возрасту, частоте ССЗ и СД и исходной КТ1-КТ2 (рис. 3б). Также как и во всей группе в целом наиболее эффективными оказались варианты лечения с изолированным применением БИЛ-6 (схема 2), сочетание БИЛ-6 с КС (схема 4) или комбинация последних с ТПО (схема 5), в то время как монотерапия кортикостероидами не подтвердила своих преимуществ. Последнее возможно было связано с недостаточным числом наблюдений.

При сравнении частоты фатальных септических осложнений у всех больных в целом на фоне разных вариантов лечения выяснилось, что этот показатель был сопоставим в группе пациентов, не получавших ИБП, и у больных, терапия которых включала БИЛ-6

Таблица 3 | Table 3

Частота применения разных схем лечения в сравниваемых подгруппах
Frequency of use of different treatment regimens in the compared subgroups

Подгруппы	Схема 0 (без ИБП)	Схема 1 (ИЯК* +/- БИЛ-6)	Схема 2 (БИЛ-6**)	Схема 3 (КС***)	Схема 4 (БИЛ-6 + КС)	Схема 5 (КС +/- БИЛ-6 + ТПО****)	Схема 6 (NmAb***** +/- КС +/- БИЛ-6)	Всего
1a	51 22,1%	102 ¹ 44,1%	64 ¹ 27,7%	6 2,6%	4 ¹ 1,7%	4 ¹ 1,7%	0 0,0%	231 100,0%
1б	17 3,5%	7 1,4%	102 20,9%	22 4,5%	291 59,5%	50 10,2%	0 0,0%	489 100,0%
2a	1 0,9%	2 1,9%	11 10,2%	2 1,9%	46 42,6%	46 42,6%	0 0,0%	108 100,0%
2б	0 0,0%	0 0,0%	(21) ² 30,4%	(6) ² 7,2%	(38) ² 55,1%	0 0,0%	69 100%	69 100,0%
Всего	69	111	177	30	341	100	69	897

* ингибиторы Янус-киназ (Janus kinase inhibitors);
** блокаторы рецепторов интерлейкина 6 (IL6 receptor blockers);
*** кортикостероиды (corticosteroids);
**** терапевтический плазмаобмен (therapeutic plasma exchange);
***** нейтрализующие моноклональные антитела (neutralizing monoclonal antibodies).
¹ дозы БИЛ-6 были неадекватными (the doses of IL6 receptor blockers were inadequate);
² применение в сочетании с NmAb (use in combination with NmAb).

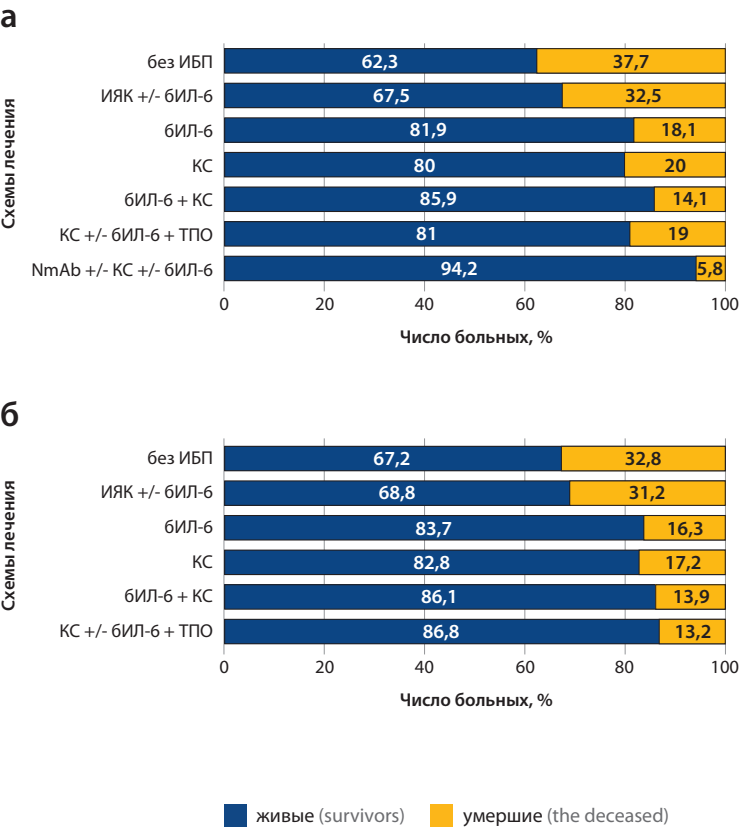


Рис. 3. Эффективность разных схем лечения с применением иммуномодулирующих препаратов
а) Все больные (n=897). Схемы лечения без ИБП и ИЯК +/- БИЛ-6 сопоставимы по результатам лечения и достоверно различаются от всех других сравниваемых вариантов терапии, $p < 0,01$; БИЛ-6 + КС против БИЛ-6 ($p < 0,01$); БИЛ-6 + КС против КС +/- БИЛ-6 + ТПО ($p < 0,01$); NmAb против других видов лечения, $p < 0,01$.
б) Пациенты, сопоставимые по возрасту, частоте ССЗ и СД и исходной КТ1-КТ2 (n=803). Схемы лечения без ИБП и ИЯК +/- БИЛ-6 сопоставимы по результатам лечения и достоверно ниже, чем при терапии БИЛ-6 ($p < 0,01$), БИЛ-6 + КС ($p < 0,01$) и КС +/- БИЛ-6 + ТПО ($p < 0,01$), на фоне применения которых частота фатальных исходов не различалась ($p > 0,05$).

Fig. 3. Efficacy of different treatment regimens using immunomodulatory drugs
a) all patients (n=897). Treatment regimens without immunomodulators and Janus kinase inhibitors +/- IL6 receptor blockers are comparable in terms of treatment results and significantly differ from all other compared therapy options, $p < 0.01$. IL6 receptor blockers+ corticosteroids vs. IL6 receptor blockers ($p < 0.01$); IL6 receptor blockers + corticosteroids vs. corticosteroids +/- IL6 receptor blockers + plasma exchange ($p < 0.01$). NmAb vs. other treatments, $p < 0.01$.
b) Patients comparable in age, frequency of CVD and DM and baseline CT1-CT2 (n=803). Treatment regimens without immunomodulators and Janus kinase inhibitors +/- IL6 receptor blockers are comparable in terms of treatment results and significantly differ from therapy of IL6 receptor blockers ($p < 0.01$), IL6 receptor blockers + corticosteroids ($p < 0.01$) and corticosteroids +/- IL6 receptor blockers + plasma exchange ($p < 0.01$), against the background of which the frequency of adverse outcomes did not differ ($p > 0.05$).

или КС, бИА-6 в комбинации с КС, а также NmAb +/- КС +/- бИА-6, и составил: 7,2% (5 из 69); 3,3% (1 из 30); 4,5% (8 из 177); 3,2% (11 из 341) и 2,9% (2 из 69). При применении КС +/- бИА-6 + ТПО число летальных исходов, вызванных сепсисом, оказалось даже ниже, чем у пациентов которым не назначали иммуномодуляторы: 1% (1 из 100) против 7,2%, соответственно, $p < 0,05$.

При анализе факторов риска неблагоприятного исхода для формирования более однородной выборки больные подгруппы 1а с максимально неблагоприятным исходом и подгруппы 2б, отличавшиеся более легким течением в условиях применения NmAb, из дальнейшего исследования были исключены. При сравнении пациентов подгруппы 1б и подгруппы 2а выявилась их сопоставимость по возрасту и срокам госпитализации от начала болезни (табл. 2), однако в подгруппе 2а, по данным КТ, чаще, чем в подгруппе сравнения констатировали тяжелую степень поражения легких при поступлении в стационар (6,5% против 1,2%, соответственно, $p < 0,01$) и более высокую потребность в ИВЛ (23,1% против 14,9%, соответственно, $p < 0,037$). Вместе с тем, летальность в сравниваемых подгруппах, как при анализе в целом, так и у больных, сопоставимых по возрасту, частоте ССЗ и исходной КТ 1-2, как показано выше, достоверно не различалась. Обращало на себя внимание, что в подгруппе 2а чаще, чем в подгруппе 1б применяли иммуномодулирующие препараты в сочетании с ТПО (42,6% против 10,2%, соответственно, $p < 0,01$), что сопровождалось снижением частоты прогрессирования пневмонии с переходом КТ 1-2 в КТ 3-4 (21% против 30,8% соответственно, $p < 0,05$) (табл. 2). Кроме того, больные в подгруппе 2а отличались более низкой коморбидностью (ИК $5,7 \pm 1,9$ против $6,3 \pm 2,5$ в подгруппе 1б, $p = 0,019$), что, наряду с модификацией терапии, могло благоприятно отразиться на исходе заболевания.

При анализе факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 подгруппы 1б и 2а были объединены ($n = 597$). Летальность составила 15,9% (95 из 597). Сравнимые по исходу заболевания больные оказались сопоставимы по полу, длительности лечения ГД, срокам от начала болезни до госпитализации. Умершие пациенты были старше по возрасту и имели более высокий ИК; у них достоверно чаще наблюдалось тяжелое поражение легких (КТ 3-4) к моменту госпитализации и снижение сатурации, чем у больных с благоприятным течением (табл. 4). У пациентов с фатальным исходом в процессе болезни более выраженными оказались анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, гипоальбуминемия и исходная лимфопения; были выше показатели СРБ, ферритина, АДГ и Д-димера. У них также достоверно чаще наблюдалось прогрессирование пневмонии с трансформацией КТ 1-2 в КТ 3-4 (83,9% против 19,5% в группе выживших) и, как следствие,

возрастала потребность в ИВЛ (90,5% против 2,4%, соответственно). Неблагоприятное прогностическое значение имело повышение уровня прокальцитонина до 2 нг/мл и более, частота выявления которого составила 71,9% у умерших и 33,5% у пациентов с благоприятным исходом.

При использовании многофакторной регрессионной модели Сох независимыми предикторами неблагоприятного исхода оказались потребность в ИВЛ ($p = 0,0001$), выраженность лимфопении ($p = 0,016$) и тромбоцитопении ($p = 0,018$). Учитывая, что ИВЛ, как правило, применяли на поздних стадиях заболевания, для выделения более ранних прогностических факторов, мы исключили этот параметр из анализа. При таком подходе предикторами тяжелого течения COVID-19 стали трансформация КТ 1-2 в КТ 3-4 ($p = 0,0001$) и высокий ИК по Charlson ($p = 0,04$).

Обсуждение и заключение

Мутации SARS-CoV-2 и быстро меняющиеся подходы к лечению заболевания в значительной мере определяли характер его течения и исходы на разных этапах пандемии. В ее ранние сроки максимальные показатели летальности у больных с ХБП5Д, по данным разных авторов достигали, 38-41%, более, чем в 10 раз превышая их у населения в целом [20, 49, 50]. В нашем наблюдении в первые месяцы пандемии частота неблагоприятных исходов составила 31,2%. Вместе с тем, в течение последующего периода наблюдения в условиях продолжавшего доминировать на территории г. Москвы «уханьского» штамма на фоне изменений подходов к лечению частота неблагоприятных исходов снизились до 14,9% и достоверно не отличались от летальности пациентов, инфицированных штаммом Дельта, до внедрения в клиническую практику NmAb. Основной причиной смерти во всех случаях был ОРДС, который в целом констатирован у 82,5% умерших, что согласуется с другими наблюдениями [22, 51]. Доля септических осложнений, развивавшихся более, чем в половине случаев на фоне ОРДС, составила 16,4%, причем их частота не различалась у пациентов, не получавших и получавших иммуномодулирующую терапию, что также не противоречит данным литературы [52, 53].

Как уже было отмечено ранее, терапия COVID-19 у больных подгруппы 1а была неадекватной из-за отсутствия опыта лечения на начальном этапе пандемии. Кроме того, если в подгруппе 1а предпочтение отдавали изолированным моноклональным антителам к рецепторам ИЛ-6 (с использованием недостаточных дозировок), то в других подгруппах более, чем в половине случаев их комбинировали с кортикостероидами (табл. 3), сочетание с которыми оказалось более результативным. При этом следует отметить, что в настоящем наблюдении, как и в пре-

Таблица 4 | Table 4

Сравнение больных с благоприятным и неблагоприятным исходом COVID-19 в объединенной группе (1б и 2а)
Comparison of patients with favorable and unfavorable outcomes of COVID-19 in the combined group (1b and 2a)

Параметры	Все больные, n=597	Благоприятный исход n=502	Неблагоприятный исход n=95	p
Возраст, г (старше 65 лет, n/ %)	60,9±14,4 (259/43,4%)	59,3±14,4 (193/38,4%)	69,5±11,0 (66/69,5%)	0,0001
Пол: м/% ж/%	348/58,3% 249/41,7%	299/59,6% 203/40,4%	49/51,6% 46/48,4%	НЗ
Длительность ГД, мес.	31,0 (9,0; 68,5)	30,0 (9,0; 66,0)	48,0 (17,0; 88,7)	0,034
Срок от начала COVID-19 до госпитализации, сут.	6,3±4,5	6,4±4,4	5,9±4,4	НЗ
Длительность госпитализации, сут.	16,8±11,0	15,8±10,0	21,9±14,2	0,001
Индекс коморбидности (по Charlson)	6,2±2,4	6,0±2,4	7,7±1,8	0,0001
Индекс массы тела	28,1±6,1	27,9±6,2	29,2±4,4	НЗ
Степень легочного поражения при поступлении в стационар:				
КТ1-2, n/%	584/97,8%	497/99,0%	87/91,6%	0,0001
КТ3-4, n/%	13/2,2%	5/1,0%	8/8,4%	0,0001
Трансформация КТ1-2 в КТ 3-4	170/29,1%,	97/19,5%	73/83,9%	0,0001
Число больных с SpO2 менее 95%, n/%	401/67,2%	306/61,0%	95/100,0%	0,0001
Средний показатель сатурации, %	86,5±17,7	91,7%±7,5	65,6%±10,2	0,0001
ИВЛ, n/%	98/16,4%	12/2,4%	86/90,5%	0,0001
Гемоглобин, г/л	87,4±18,2	88,4±17,1	76,0±17,1	0,0001
Лейкоциты × 10 ⁹ /л (при поступлении в стационар)	3,1±1,6	2,9±1,5	3,4±1,9	0,028
Лейкоциты × 10 ⁹ /л (максимальный уровень)	13,3±7,5	11,4±5,4	20,0±10,4	0,0001
Лимфоциты × 10 ⁹ /л (при поступлении в стационар)	0,5±0,4	0,6±0,4	0,4±0,4	0,01
Тромбоциты × 10 ⁹ /л	125,6±66,1	134,9±63,8	76,7±55,6	0,0001
Ферритин, мкг/л	674,6±653,1	637,4±536,5	876,9±829,4	0,002
С-реактивный белок, мг/л	89,1±84,2	83,0±81,3	164,8±105,4	0,0001
Альбумин, г/л	29,5±4,8	30,4±4,3	24,8±4,0	0,0001
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	13,2 (9,3; 19,4)	13,3 (9,5; 19,5)	12,3 (8,6; 18,7)	НЗ
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	20,7 (15,3; 28,0)	20,4 (15,1; 27,6)	22,6 (16,8; 31,3)	0,038
Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), Ед/л	45,2 (27,6; 82,7)	43,5 (25,7; 73,1)	65,1 (37,8; 130,5)	0,0001
Лактатдегидрагиназа (ЛДГ), Ед/л	439,7±286,9	273,3±104,6	302,4±106,6	0,016
Щелочная фосфатаза, Ед/л	105,3±66,7	94,5±50,0	138,4±97,6	0,0001
Фибриноген, г/л	6,1±1,7	6,1±1,6	6,2±1,9	НЗ
Д-димер, мкг/л	887,0 (440,0; 2205,8)	758,0 (381,5; 1852,5)	2227,0 (970,5; 3339,0)	0,0001
Прокальцитонин (число исследований, n)	504	415	89	
0-0,49 нг/мг	75/14,9%	71/17,1%	4/4,5%	0,01
0,5-1,99 нг/мл	226/44,8%	205/49,4%	21/23,6%	0,01
2,0 нг/мл и более	203/40,3%	139/33,5%	64/71,9%	0,01
Частота суммарного применения эффективных схем лечения	570/95,5%	482/96%	88/92,5%	НЗ

дыдущем [27], в отличие от ряда других авторов [13, 25] иммуномодуляторы применяли, как правило, на ранних стадиях воспалительной активности, что, по-видимому, сыграло решающую роль в снижении летальности. Эффективность раннего назначения тоцилизумаба у ГД-пациентов продемонстрирована и в публикации итальянских авторов [25].

Несмотря на общепринятые представления о более тяжелом течении COVID-19 в случаях инфицирования штаммом Дельта по сравнению с пер-

вичным возбудителем, неблагоприятные исходы в выделенных нами подгруппах 1б и 2а оказались сопоставимыми. Широкое применение иммуномодулирующих препаратов, особенно в комбинации с терапевтическим плазмообменом у тяжелых больных подгруппы 2а, позволило снизить частоту летальных исходов, а у пациентов с более легким течением болезни – предотвратить распространение легочного поражения с трансформацией КТ1-2 в КТ3-4. В этом аспекте особого внимания

заслуживает относительно новая группа препаратов – нейтрализующие моноклональные антитела, рекомендованные для применения в ранние сроки COVID-19 у пациентов с нетяжелым течением. В нашем наблюдении использование NmAb изолированно, либо в сочетании с другими с иммуномодулирующими препаратами (подгруппа 2б) снижало летальность до 5,8%. Прогрессирование легочного процесса в таких случаях по данным КТ было отмечено лишь у 8,6% больных, при этом ни у кого из пациентов с исходной стадией КТ 0 не наблюдалось отрицательной динамики.

Неблагоприятный исход заболевания, как и в предыдущем нашем исследовании [54] ассоциировался с возрастом, индексом коморбидности, степенью тяжести пневмонии (КТ 3-4) к моменту госпитализации, трансформацией КТ 1-2 в КТ 3-4, уровнем десатурации и потребностью в ИВЛ, что согласуется с результатами, представленными в других публикациях [11, 55-58]. Летальность, как и у других авторов [21, 55, 56, 59], коррелировала с выраженностью анемии, лимфопении, тромбоцитопении, лейкоцитоза и гипоальбуминемии. Данным литературы [21, 55, 56, 57] не противоречат определявшиеся у больных с неблагоприятным исходом более высокие показатели СРБ, ферритина, ЛДГ, Д-димера и прокальцитонина по сравнению с группой выздоровевших. Мнения о влиянии продолжительности диализного лечения на исход COVID-19 в литературе расходятся [56, 60, 61], также как и в отношении связи последнего с избыточной массой тела [21, 62, 63, 64]. В нашем наблюдении, как и в работах Goicoechea M. и соавт. и Savino M. и соавт. [21, 58], диализный стаж в группе умерших оказался более продолжительным, чем у выживших пациентов, в то время как ИМТ в сравниваемых группах не различался.

Ранними независимыми предикторами неблагоприятного исхода при использовании многофакторной модели оказались высокий индекс коморбидности Charlson и трансформация КТ 1-2 в КТ 3-4. Необходимо подчеркнуть, что в нашем исследовании в первые месяцы пандемии наиболее уязвимыми в отношении инфицирования и тяжелого течения COVID-19 оказались ГД-больные с серьезными сопутствующими заболеваниями и максимально высоким ИК, в то время как в более поздние сроки этот показатель достоверно снижался и был мини-

мальным у пациентов последнего периода исследования. Таким образом, представляется, что больные с высокими показателями коморбидности стали первыми жертвами новой коронавирусной инфекции со значительным уровнем смертности, и поэтому в более поздние сроки пандемии пациенты с COVID-19 характеризовались относительно низким ИК.

Выполненный нами анализ в силу объективных причин имел ряд существенных ограничений. Одним из важных был ретроспективный характер наблюдения, т.к. в условиях малоизученной патологии с очень высоким уровнем летальности проведение проспективного контролируемого исследования не представлялось возможным. Более того, в лечении ГД-больных, отличавшихся тяжелым течением, применяли несколько групп препаратов различной направленности (противовирусные, антикоагулянты, противовоспалительные), а схемы и режимы иммунобиологической терапии часто менялись. Тем не менее, учитывая относительную однородность базового лечения, мы посчитали допустимым оценить эффективность применения различных комбинаций иммуномодулирующих препаратов. Другим недостатком исследования являлось отсутствие возможности генотипирования вируса-возбудителя у большинства больных, а также определения уровня ИЛ-6 до и после назначения блокаторов рецепторов ИЛ-6. Не оценивалось также влияние вакцинации на течение заболевания, т.к. в раннем периоде пандемии вакцины еще не были разработаны, а после их внедрения – в связи с массовым отказом ГД-больных от иммунизации.

Таким образом, применение иммуномодулирующих препаратов повысило эффективность лечения COVID-19 у больных с ХБП5Д и сыграло важную роль в снижении уровня летальности. При тяжелом течении заболевания наиболее благоприятные результаты были получены в условиях применения комбинации иммунобиологических препаратов с кортикостероидами и ТПО. Еще более значимое снижение летальности было достигнуто после внедрения в клиническую практику нейтрализующих моноклональных антител. Независимыми предикторами неблагоприятного исхода COVID-19 у ГД-больных были высокий индекс коморбидности и трансформация КТ 1-2 в КТ 3-4.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Исследование не имело финансовой поддержки.

The study had no financial support.

Вклад авторов:

Н.Ф.Ф. – редактирование текста рукописи и общее руководство, И.Г.К. – концепция и дизайн исследования, статистический анализ и написание рукописи; В.И.Ч. – сбор материала, Е.В.В. – сбор материала и обработка клинических данных; М.Л.З. – концепция исследования, окончательное редактирование текста рукописи, общее руководство.

Author's contribution:

N.F.F. – editing of the manuscript text and supervision; I.G.K. – the concept of the study, statistical analysis, writing the manuscript; V.I.C. – data collection; E.V.V. – data collection and processing of clinical data; Z.M.L. – the concept of the study, final editing of the manuscript text and supervision.

Информация об авторах:

Фролова Надия Фятовна – к.м.н., заместитель главного врача по нефрологии, заведующий межклубного нефрологического центра ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры нефрологии ФДПО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России; e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>.

Ким Ирина Гиховна – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинко-диагностического отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», консультант-нефролог Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; e-mail: kig21@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5555-9993>.

Червинко Валерий Иванович – к.м.н., ведущий научный сотрудник клинко-диагностического отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», нефролог консультативно-диагностического нефрологического отделения ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал); e-mail: dok534@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>.

Володина Елизавета Владимировна – младший научный сотрудник клинко-диагностического отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора»; e-mail: vol.e.v@yandex.ru.

Зубкин Михаил Леонидович – докт. мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель клинко-диагностического отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора», консультант-нефролог Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; e-mail: m-zubkin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>.

Author's information:

Frolova Nadiya Fatovna, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>

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

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

Volodina Elizaveta Vladimirovna, e-mail: vol.e.v@yandex.ru

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

Список литературы

1. Manson J.J., Crooks C., Naja M., et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020. Oct;2(10):e594-602. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30275-7.
2. Galván-Román J. M., Rodríguez-García S.C., Roy-Vallejo E., et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021. Jan;147(1):72-80.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.018.
3. Zhang J., Hao Y., Ou W., et al. Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study. *J Trans Med* 2020. 18:406. doi: 10.1186/s12967-020-02571-x.
4. Agarwal A., Hunt B., Stegemann M., et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. Practice guideline // *BMJ.* 2020. Vol. 370. P. m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379.
5. Horby P., Lim S., Emberson J.R., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary Report. The RECOVERY Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* 2021. 384(8):693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
6. Kyriakopoulos C., Ntritsos G., Gogali A., et al. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2021. Nov;26(11):1027-1040. doi: 10.1111/resp.14152.
7. Qiu Wei, Hua Lin, Rong-Guo Wei, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty.* 2021. 10(1):71. doi: 10.1186/s40249-021-00857-w.
8. Martínez-Sanz J., Muriel A., Ron R., et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021. 27(2):238-43. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.021.
9. Yang J., Zheng Ya, Gou Xi, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020. May;94:91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
10. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020. 323:2052-2059, doi: 10.1001/jama.2020.6775.
11. Xiong M.F., Tang H., Liu L., et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(7):1387-1397. doi: 10.1681/ASN.2020030354.
12. Chen C.Y., Shao S.C., Chen Y.T. et al. Incidence and

Clinical Impacts of COVID-19 Infection in Patients with Hemodialysis: Systematic Review and Meta-Analysis of 396,062 Hemodialysis Patients // Healthcare (Basel). 2021. 9(1): 47. doi: 10.3390/healthcare9010047.

13. *Ossareh S., Bagheri S. M., Abbasi M., et al.* A Role of Screening for COVID-19 in Hemodialysis Wards, Results of a Single Center Study. IJKD. 2020. 14(5):389-98.

14. *Clarke C., Predecki M., Dhutia A., et al.* High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 Infection in Hemodialysis Patients Detected Using Serologic Screening. JASN. 2020. 31: 1969-1975. doi: 10.1681/ASN.2020060827.

15. *Albalade M., Arribas P., Torres E., et al.* High Prevalence of Asymptomatic COVID-19 in Haemodialysis: Learning Day by Day in the First Month of the COVID19 Pandemic. Nefrologia. 2020. 40 (3):279-286, doi: 10.1616/j.nefro.2020.04.005.24.

16. *Khatrri M., Islam S., Dutka P. et al.* COVID-19 Antibodies and Outcomes Among Outpatient Maintenance Hemodialysis Patients // Kidney 360. 2021. 2(2):263-269, doi: 10.34067/KID.0006292020.

17. *Зубкин М.А., Шило В.Ю., Новикова А.И. и др.* Частота инфицирования SARS-CoV-2 среди больных, получающих лечение программным гемодиализом. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. 10(3):23-32. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-23-32.

Zubkin M.L., Shilo V.Ju., Novikova L.I. i dr. Chastota inficirovaniya SARS-CoV-2 sredi bol'nyh, poluchajushhih lechenie programnym gemodializom. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2021. 10(3):23-32. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-23-32.

18. *Ito J., Kimura M., Toya T., et al.* Remdesivir administration for Japanese COVID-19 patients undergoing maintenance hemodialysis: a retrospective observation with six case reports Renal Replacement Therapy. 2022. 8:14. doi: 10.1186/s41100-022-00404-9.

19. *Hsu C.M., Weiner D.E., Aweh G., et al.* COVID-19 among US dialysis patients: risk factors and outcomes from a national dialysis provider. Am J Kidney Dis. 2021. 77(5):748–56, doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.003.

20. *Jager K. J., Kramer A., Chesnaye N. C., et al.* Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. Kidney Int. 2020. Dec; 98(6):1540-1548, doi: 10.1016/j.kint.2020.09.006.

21. *Goicoechea M., Ca'mara L.A.S., Mac'as N., et al.* COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. Kidney International. 2020. 98: 27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.

22. *Alberici F., Delbarba E., Manenti C., et al.* A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. Kidney International. 2020. 98:27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.030.

23. *Abe T, Izumo T, Ueda A, et al.* Successful treatment of two Japanese ESRD cases with severe COVID-19 pneumonia. CEN Case Rep. 2021. Feb;10(1):42-45. doi: 10.1007/s13730-020-00512-7.

24. *N. Nourie, M.A., Chamaa, S., Monawad, M.M., et al.* Effective treatment with Tocilizumab in a COVID-19 patient on

maintenance hemodialysis: A case report. CEN Case Reports. 2021. Aug;10(3):364-369. doi: 10.1007/s13730-021-00577-y.

25. *Castellano G., Infante B., Mercuri S., et al.* Treatment of COVID-19 atypical pneumonia by early Tocilizumab administration in “non-critically-ill” patients on hemodialysis. J Nephrol. 2021. Feb;34(1):259-262. doi: 10.1007/s40620-020-00872-4.

26. *Stephen S., Park Y-A., Chrysostomou A.* Clinical benefits of Tocilizumab in COVID-19-related cytokine release syndrome in a patient with end-stage kidney disease on haemodialysis in Australia. Nephrol Carlton Vic. 2020. 25(11):845-9. doi: 10.1111/nep.13767.

27. *Фролова Н.Ф., Кум И.Г., Ушакова А.И. и др.,* COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. 10(1):14-23. doi:10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23.

Frolova N.F., Kim I.G., Ushakova A.I. i dr. COVID-19 u bol'nyh, poluchajushhih lechenie programnym gemodializom // Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2021. 10(1):14-23. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23.

28. *Nilofar Salehi, Seyed Mojtaba Sobhrevardi, Shabrijar Salehi Tali, et al.* Clinical Characteristics of Hemodialysis Patients with COVID-19 Referred to Hemodialysis Centers Affiliated with the Shahrekord University of Medical Sciences Between 2020 and 2021. Chronic Dis Care. 2023. April; 12(2):e135670. doi: 10.5812/jjcdc-135670.

29. *J. Bernal A., G. da Silva M.M., Musungaie D.B., et al;* MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. Engl J Med. 2022. Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.

30. *Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd LE, et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med. 2020. Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

31. *Szarpak Ł., Dzieciatkowski T., Jaguszewski M.J., et al.* Is remdesivir important in clinical practice as a treatment of COVID-19? A study based on meta-analysis data. Pol Arch Intern Med. 2021. Jan 29;131(1):96-97. doi: 10.20452/pamw.15686.

32. *Chang Y.-C., Chen Y.-C., Huang C.-C., et al.* Clinical effectiveness of molnupiravir in patients with COVID-19 undergoing haemodialysis. International Journal of Antimicrobial Agents 2023. July; 62(1):106834. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106834.

33. *Aiswarya D., Arumugam V., Dineshkumar T, et al.* Use of remdesivir in patients with Covid-19 on hemodialysis: a study of safety and tolerance. Kidney Int Rep. 2021. 6:586–93. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.003.

34. *Kikuchi K., Nangaku M., Ryuzaki M.n, et al.* Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. Ren Replace Ther. 2021. 7:59. doi: 10.1186/s41100-021-00378-0.

35. *Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al.* Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Nature Reviews Immunology. 2021. 21:382-393. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x.

36. Coronavirus (COVID-19) up-date: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. FDA news release. 2020. November 21 (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>).

37. US Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. 2020. FDA. <https://www.fda.gov/media/143603/download>.
38. Weinreich D.M., Sivapalasingam S., Norton Th., et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021. 384:238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002.
39. Baum A, Fulton BO., E. Wloga, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*. 2020. 369 (6506): 1014-1018. doi: 10.1126/science.abd0831.
40. Baum A., Ajithdoss D., Copin R., et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020. 370(6520):1110-1115. doi: 10.1126/science.abe2402.
41. Arikawa S., Fukuoka K., Nakamoto K., et al. Effectiveness of neutralizing antibody cocktail in hemodialysis patients: a case series of 20 patients treated with or without REGN-COV2. *Clin Exp Nephrol*. 2022. May;26(5):476-485. doi: 10.1007/s10157-021-02151-3.
42. Gasperoni L., Abenavoli C., Donati G., et al. Safety of Intradialytic Bamlanivimab/Etesevimab Administration in Two COVID-19 Dialysis Outpatients. *Blood Purif*. 2022. 51(10):875-878. doi: 10.1159/000521637.
43. Terakawa K., Katagiri D., Shimada K., et al. Safety of casirivimab/imdevimab administration in a SARS-CoV-2 positive maintenance dialysis patient in Japan. *CEN Case Rep*. 2022. Aug;11(3):328-332. doi: 10.1007/s13730-021-00671-1.
44. Takeda K., Kasai H., Sakao S., et al. Clinical Outcomes of Sotrovimab Treatment in 10 High-Risk Patients with Mild COVID-19: A Case Series. *Am J Case Rep*. 2022. Jul 8;23:e936832. doi: 10.12659/AJCR.936832.
45. Володина Е.В., Фролова Н.Ф., Лысенко М.А. и др. Применение нейтрализующих моноклональных антител при SARS-CoV-2-инфекции у больных, получающих лечение гемодиализом. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. 11(4):36-48. doi:10.33029/2305-3496-2022-11-4-38-46.
- Volodina E.V., Frolova N.F., Lysenko M.A. i dr. Primenenie nejtralizujushhih monoklonal'nyh antitel pri SARS-CoV-2- infekcii u bol'nyh, poluchajushhih lechenie gemodializom. // Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2022. 11(4):36-48. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-4-38-46.
46. Gushchin V. A., Pochtovyi A.A., Kustova D.D., et al. Dynamics of SARS-CoV-2 Major Genetic Lineages in Moscow in the Context of Vaccine Prophylaxis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022. 23, 14670. doi: 10.3390/ijms232314670.
47. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Минздрава Российской Федерации (версия 1-10).
Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19)" Minzdrava Rossijskoj Federacii (versii 1-10).
48. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987. 5:373-83.
49. Hilbrands L.B., Duivenvoorden R., Vart P., et al. ERA-CODA Collaborators. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020. Vol. 35, Issue 11, November, 1973-1983. doi: 10.1093/ndt/gfaa261.
50. Report of the COVID-19 - ERA-EDTA Registry. URL: <https://www.era-edta.org/en/registry/covid-19> (date of access 17 July, 2021). European Centre for Disease Prevention and Control COVID-19 situation update for the EU/EEA and the UK (Available at: 14.07.21, <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>).
51. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // *JAMA*. 2020. Vol. 323, N 16. P. 1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
52. Abelenda-Alonso G., Rombauts A., Gudiol C. et al. Immunomodulatory therapy, risk factors and outcomes of hospital acquired bloodstream infection in patients with severe COVID-19 pneumonia: a Spanish case-control matched multicentre study (BACTCOVID). *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27:1685-1692. doi: 10.1016/j.cmi.2021.06.041.
53. Tomazini B.M., Maia I.S., Cavalcanti A.B., et al. Effect of dexamethasone on days alive and Ventilator-Free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the Codex randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. 324:1307. doi: 10.1001/jama.2020.17021.
54. Зубкин М.А., Фролова Н.Ф., Ким И.Г. и др. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; 10(1):14-23. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23.
- Zubkin M.L., Frolova N.F., Kim I.G. i dr. COVID-19 u bol'nyh, poluchajushhih lechenie programmnyh gemodializom. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2021. 10(1):14-23. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-1-14-23.
55. Ng H., Hirsch J.S., Wanchoo R., et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020. Dec;98(6):1530-1539. doi: 10.1016/j.kint.2020.07.030.
56. Fisher M., Yunes M., Mokrzycki M.H., et al. Chronic Hemodialysis Patients Hospitalized with COVID-19: Short-term Outcomes in the Bronx, New York. *Kidney360*. 2020. August;1(8) 755-762. doi: 10.34067/KID.0003672020.
57. Valeri A.M., Robbins-Juarez S. Y, Stevens J.S., et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *JASN*. 2020. 31:1409-1415. doi: 10.1681/ASN.202004047.
58. Savino M., Casula A., Santhakumaran S., et al. Sociodemographic features and mortality of individuals on haemodialysis treatment who test positive for SARS-CoV-2: A UK Renal Registry data analysis *PLOS ONE*. 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0241263.
59. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. 46: 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
60. Corbett R.W., Blakey S., Nitsch D., et al. Epidemiology of COVID-19 in an Urban Dialysis Center. *JASN*. 2020. 31: 1815-

1823. doi: 10.1681/ASN.2020040534.

61. Manganaro M., Baldovino S. *on behalf of The Working group of the Piedmont and Aosta Valley Section of the SIN.* First considerations on the SARS CoV 2 epidemic in the Dialysis Units of Piedmont and Aosta Valley, Northern Italy. *J. Nephrol.* 2020. 33(3):393-395. doi: 10.1007/s40620-020-00732-1.

62. Garg S., Kim L., Whitaker M., *et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/>

volumes/69/wr/mm6915e3. htm. Accessed April 14, 2020. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.

63. Creput C., Fumeron C., Toledano D., *et al.* COVID-19 in Patients Undergoing Hemodialysis: Prevalence and Asymptomatic Screening During a Period of High Community Prevalence in a Large Paris Center. *Kidney Med.* 2020. 2(6):716-723. doi: 10.1016/j.xkme.2020.09.001.

64. Scheen AJ. Obesity and risk of severe COVID-19. *Rev Med Suisse.* 2020. 16(695):1115-9; doi: 10.53738/REVMED.2020.16.695.1115.

Дата получения статьи: 19.02.2024

Дата принятия к печати: 04.07.2024

Submitted: 19.02.2024

Accepted: 04.07.2024

Болезни почек у подростков, классифицированные в соответствии с номенклатурой функций и болезней почек (KDIGO 2019): одномоментное исследование регионального реестра 2013-2022 гг.

Е.Н. Кулакова¹, А.П. Савченко², Т.Л. Настаушева^{1,2}, Т.Г. Звягина², А.Ю. Мокроусова², Е.М. Ковалик², Ю.В. Хорошилова², Д.О. Руднева², Л.Н. Шлапакова²

¹ Кафедра госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, Российская Федерация

² БУЗ ВО Воронежская областная детская клиническая больница № 1, 394024, Воронеж, ул. Бурденко, д. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Кулакова Е.Н., Савченко А.П., Настаушева Т.Л. и соавт. Болезни почек у подростков, классифицированные в соответствии с номенклатурой функций и болезней почек (KDIGO 2019): одномоментное исследование регионального реестра 2013-2022 гг. Нефрология и диализ. 2024. 26(3):350-365. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-350-365

Kidney diseases in adolescents classified according to nomenclature for kidney function and disease (KDIGO 2019): a cross-sectional study of the regional register 2013-2022 years

E.N. Kulakova¹, A.P. Savchenko², T.L. Nastaushcheva^{1,2}, T.G. Zvyagina², A.Yu. Mokrousova², E.M. Kovalik², Yu.V. Khoroshilova², D.O. Rudneva², L.N. Shlapakova²

¹ Department of Hospital Pediatrics, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

² Voronezh Regional Children's Clinical Hospital №1, 1 Burdenko str., Voronezh, 394024, Russian Federation

For citation: Kulakova E.N., Savchenko A.P., Nastaushcheva T.L. et al. Kidney diseases in adolescents classified according to nomenclature for kidney function and disease (KDIGO 2019): a cross-sectional study of the regional register 2013-2022 years. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):350-365. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-350-365

Ключевые слова: подростки, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, острая болезнь почек, острое повреждение почек, номенклатура функций и болезней почек

Резюме

Цели работы. Определить структуру болезней почек у 17-летних подростков перед их переходом в систему здравоохранения для взрослых, используя номенклатуру функций и болезней почек KDIGO (2019).

Методы. Одноцентровое одномоментное описательное исследование на основе 10-летнего регионального реестра, который включал информацию о 17-летних подростках, госпитализированных в нефрологическое отделение им. В.П. Ситниковой Воронежской областной детской клинической больницы № 1 с 01.01.2013 по 31.12.2022 гг. Критерии хронической болезни почек (ХБП), острой

Адрес для переписки: Елена Николаевна Кулакова

e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru

Corresponding author: Elena N. Kulakova

e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9880-1188>

болезни почек (ОБП), острого повреждения почек (ОПП) определялись в соответствии с нефрологической номенклатурой 2019 года. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формулам CKiDbd (2009) и CKD-EPI (2009). Статистическая обработка выполнена в программе IBM SPSS Statistics. Наличие статистической значимости определялось при p -значении $<0,05$.

Результаты. Итоговый реестр содержал информацию о 893 пациентах. Более 70% всех госпитализаций были обусловлены заболеваниями из трех блоков МКБ-10: N10-N16 (Тубулоинтерстициальные болезни почек); Q60-Q64 (Врожденные аномалии мочевой системы); N00-N08 (Гломерулярные болезни). Структура заболеваний органов мочевой системы у 17-летних подростков была представлена следующими составляющими: ХБП – 327 (36,6%), ОБП (без ОПП) – 133 (14,9%), ОБП на фоне ХБП – 76 (8,5%), ОПП – 4 (0,4%), ОПП на фоне ХБП – 12 (1,3%), нет болезней почек – 341 (38,2%). Доля ХБП у лиц мужского пола статистически значимо ($p<0,001$) преобладала по сравнению с женским (ХБП у мальчиков – 69,5%, у девочек – 45,3%), в то время как ОБП (вне ХБП) чаще регистрировалась у лиц женского пола (ОБП у мальчиков – 15,1%, у девочек – 38,0%). При расчете СКФ получены следующие результаты: по формуле CKiDbd – 85 [75-99] мл/мин/1,73 м²; по формуле CKD-EPI – 119 [104-130] мл/мин/1,73 м². После перехода с расчета СКФ по формуле CKiDbd на расчет по формуле CKD-EPI у более половины (55,8%) подростков была изменена категория СКФ и, соответственно, стадия ХБП или ОБП. Установлено наибольшее несоответствие между расчетами СКФ по двум формулам у лиц мужского пола с медианой разницы 37 мл/мин/1,73 м².

Основные выводы. В соответствии с обновленной нефрологической номенклатурой выполнено классифицирование болезней почек у 17-летних подростков. Идентифицированы пациенты с ХБП, ОБП и ОПП. Определены различия структуры болезней почек у лиц женского и мужского пола. Подтверждено, что несоответствие подходов к расчету СКФ в педиатрической и терапевтической службах приводит к различиям в определении категорий СКФ и стадий ОБП и ХБП у подростков и молодых взрослых.

Abstract

Aim. To determine the structure of kidney diseases in 17-year-old adolescents before their transition to the adult healthcare system using the 2019 KDIGO.

Methods. This single-center, cross-sectional descriptive study analysed a 10-year regional register of 893 adolescents hospitalized in the V.P. Sitnikova nephrology department at Voronezh Regional Children's Clinical Hospital between 2013 and 2022. Kidney functions assessed using the CKiDbd (2009) and CKD-EPI (2009) equations. Statistical significance was defined as a $p<0.05$.

Results. Over 70% of all hospitalizations were related attributed renal tubulo-interstitial diseases (N10-N16), congenital malformations of the urinary system (Q60-Q64), and glomerular diseases (N00-N08). The distribution of kidney conditions included CKD (36.6%), AKD without AKI (14.9%), AKD combined with CKD (8.5%), AKI (0.4%), AKI combined with CKD (1.3%), and no kidney disease. CKD was more prevalent in males (69.5%, *vs* 45.3% in females, $p<0.001$), while AKD was more common in females (38.0% *vs* 15.1% in males). GFR calculation discrepancies between CKiDbd and CKD-EPI equations led to changes in GFR categories and CKD/AKD stages 55.8% of adolescents, with the largest median discrepancy in males (37 ml/min/1.73 m²).

Conclusions. the study classified kidney diseases in 17-year-old, revealing gender differences and highlighting the impact of varying GFR calculation methods of disease staging. The findings emphasized the need for consistent GFR assessment approaches across pediatric and young adult healthcare.

Key words: adolescents, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, acute kidney disease, acute kidney injury, nomenclature for kidney function and disease

Введение

В каждом разделе медицины есть специальные термины, систематизированный перечень которых называется номенклатурой [1]. Общепринятая номенклатура является важной составляющей безопасности клинической практики, а также эффективности научно-исследовательской деятельности. Это обусловлено тем, что использование единого словаря терминов снижает риски системных и случайных ошибок, уменьшает неопределенность при

обмене информацией, облегчает взаимопонимание и взаимодействие, а также оптимизирует разработку дизайна научных исследований и подготовку публикаций [1].

Общепризнанным лидером движения по разработке и совершенствованию нефрологической номенклатуры является международная организация KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes; Болезни почек: улучшение глобальных исходов). В 2019 году эксперты KDIGO пересмотрели и обновили англоязычную номенклатуру, которая должна

использоваться для описания функций и болезней почек [1]. В 2022 году представители той же организации опубликовали отчет конференции, целью которой было согласование определений и классификаций острой болезни почек (ОБП) и хронической болезни почек (ХБП) [2]. Перевод на русский язык этих двух документов был выполнен Российским диализным обществом (РДО) [3, 4].

В соответствии с обновленной номенклатурой ОБП и ХБП объединяются под единым термином «болезнь почек» [1]. Следовательно, термин «болезнь почек» является наиболее всеобъемлющим в нефрологической номенклатуре и включает все нарушения структуры и функции почек, которые оказывают влияние на здоровье. ОБП и ХБП отличаются друг от друга преимущественно на основании длительности патологического процесса, а именно термин «острая» характеризует состояния с недавним и быстрым дебютом, которые чаще бывают кратковременными и обратимыми, а термин «хроническая» определяет длительные и персистирующие состояния. В соответствии с концепцией KDIGO острое повреждение почек (ОПП) входит в структуру ОБП, при этом ОБП и ОПП могут развиваться на фоне ХБП (рис. 1).

Применение единой номенклатуры для описания болезней почек у подростков в период достижения совершеннолетия и переходе под наблюдение врачей, оказывающих медицинскую помощь взрослым, является основой преемственности и непрерывности оказания медицинской помощи. Однако есть разные подходы к определению и классифицированию болезней почек в педиатрической и терапевтической (взрослой нефрологической) службах, что может приводить к различиям в тактике наблюдения пациентов и стать причиной неблагоприятных клинических результатов [5, 6].

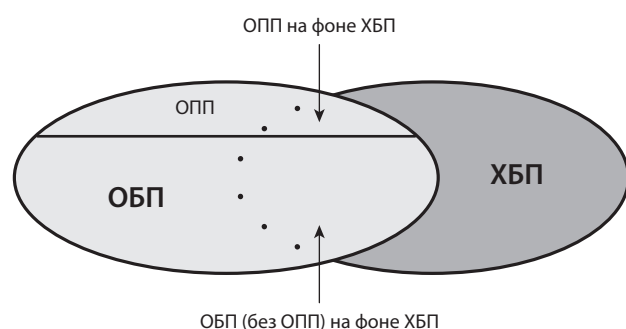


Рис. 1. Структура болезней почек в соответствии с номенклатурой KDIGO 2019

ХБП – хроническая болезнь почек, ОБП – острая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек.

Fig. 1. Structure of kidney diseases according to KDIGO nomenclature

CKD – chronic kidney disease, AKD – acute kidney disease, AKI – acute kidney injury.

До настоящего времени не опубликованы результаты наблюдательных эпидемиологических исследований, имеющих цель оценить возможность применения обновленной номенклатуры для классифицирования заболеваний органов мочевой системы у подростков перед переходом в терапевтическую/нефрологическую службу для взрослых.

Цель исследования – определить структуру болезни почек у 17-летних подростков перед их переходом в систему здравоохранения для взрослых, используя номенклатуру функций и болезней почек KDIGO (2019).

Задачи исследования:

1. Создать реестр 17-летних подростков на основании медицинской документации их последней госпитализации в нефрологическое отделение им. В.П. Ситниковой БУЗ ВО ВОДКБ №1 (ВОДКБ №1) в 2013-2022 гг.
2. Классифицировать болезни почек у 17-летних подростков с выделением трех основных составляющих: ХБП, ОБП и ОПП, а также их сочетаний.
3. Установить различия структуры болезней почек у подростков женского и мужского пола.
4. Определить клиническую значимость применения разных формул для расчета СКФ у подростков и взрослых, а именно установить частоту изменения стадии ХБП/ОБП при переходе с расчета СКФ по «прикроватной» формуле Шварца (СКiDbed) на расчет по формуле СКD-EPI.

Методы

Исследование проведено в соответствии с решением Этического комитета ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (ВГМУ им. Н.Н. Бурденко) (протокол №1 от 24.03.2020) в контексте многокомпонентной программы по улучшению готовности подростков с ХБП к переходу во взрослую службу здравоохранения [7]. Программа выполняется сотрудниками кафедры госпитальной педиатрии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и врачами нефрологического отделения им. В.П. Ситниковой ВОДКБ №1.

Дизайн исследования. Одноцентровое одномоментное (поперечное; cross-sectional) описательное исследование на основе 10-летнего регионального реестра 17-летних подростков в период завершения их наблюдения в детской нефрологической службе. Планирование исследования и подготовка рукописи с его результатами выполнялись с учетом публикационного руководства по оформлению результатов наблюдательных исследований STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology statement) [8].

Условия проведения. Исследование проведено с января 2022 по март 2023 года на базе нефрологического отделения им. В.П. Ситниковой ВОДКБ №1.

Данное отделение рассчитано на 45 коек и является единственным специализированным детским нефрологическим отделением в Воронежской области.

Участники. Критерии включения: житель Воронежской области, включая г. Воронеж; возраст – 17 лет (до 17 лет 11 месяцев 31 дня); даты последней госпитализации в нефрологическое отделение им. В.П. Ситниковой ВОДКБ №1 – с 01.01.2013 по 31.12.2022. Критерии исключения: недоступность архивной медицинской документации в период исследования.

Переменные. Анализировались следующие качественные и ранговые переменные: классификационная группа болезней почек, соответствующая номенклатуре KDIGO 2019 (ХБП, ОБП без ОПП, ОПП, ОБП/ОПП на фоне ХБП); категория скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (С1, С2, С3а, С3б, С4, С5 и С1Т-С5Т – после трансплантации почки); категория альбуминурии/протеинурии (А1, А2, А3), стадия ОПП (1, 2, 3), пол пациентов. В анализ включена одна количественная переменная – СКФ. Кроме того, для целей статистического анализа выполнялась следующая группировка переменных: формирование укрупненных категорий СКФ С1-С2 и С3а-С5 с включением в последнюю С1Т-С5Т, а также укрупненной категории альбуминурии А2-А3.

Определения и/или критерии диагностики анализируемых переменных в контексте данного исследования

ХБП определялась при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или наличии маркеров повреждения почек, которые персистировали в течение более 3 месяцев [1, 9, 10]. Продолжительность заболевания определялась на основании анамнеза, а также учитывались особенности выявленной патологии, например, врожденные аномалии развития почек с уменьшением объема функционирующей паренхимы классифицировались как ХБП вне зависимости от длительности наблюдения.

С учетом локальной клинической практики следующие маркеры повреждения почек учитывались в качестве критериев ХБП (в том числе при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²):

1. Лабораторные маркеры:

- протеинурия/альбуминурия стойкая (персистирующая более 3 месяцев) после исключения ее ортостатического генеза;
- гематурия с нарушением морфологии эритроцитов (дисморфные эритроциты – 50-80%, акантоциты $>5\%$) и/или наличием эритроцитарных цилиндров, а также гематурия в структуре клинико-лабораторного симптомокомплекса подтвержденного гломерулярного заболевания;
- изменение состава крови и мочи вследствие канальцевых дисфункций.

2. Нарушение структуры почек, выявленное при визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия, ангиография), которое оказывает влияние на состояние здоровья (или потенциально может приводить к снижению функции почек), в том числе при отсутствии альбуминурии/протеинурии:

- врожденные аномалии развития: агенезия, аплазия, гипоплазия, дисплазия, аномалии взаимоотношения (подковообразная почка, L-образная почка и др.);
- кистозные болезни: аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь, медуллярные кистозные болезни, мультикистозная дисплазия, множественные кисты неуточненные, осложненная солитарная киста и др.
- рефлюксная нефропатия, обструктивная уропатия/нефропатия (при наличии признаков структурных нарушений: уменьшение размеров почек, и/или истончение паренхимы почек, и/или нарушение кровотока паренхимы, и/или структурно-функциональные нарушения по данным сцинтиграфии почек);
- сочетание непрогрессирующей необструктивной дилатации чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), малых анатомических аномалий с локальным истончением и/или уменьшением объема функционирующей паренхимы, нарушением кровотока паренхимы и/или структурно-функциональными нарушениями по данным сцинтиграфии;
- деформация ЧЛС на фоне повторных атак пиелонефрита (хронический пиелонефрит);
- маленькие гиперэхогенные почки, в том числе при неустановленной причине, объемные образования почек, локальные деструктивные изменения, множественные дивертикулы ЧЛС, нефрокальциноз, стеноз почечной артерии.

3. Гистологические изменения, в том числе предполагаемые (например, минимальные изменения при нефротическом синдроме, в том числе в период ремиссии заболевания).

4. Трансплантация почки в анамнезе (реципиент почечного трансплантата).

5. Нефрэктомия (основные причины: нефробластома, травма, терминальный гидронефроз, мультикистозная дисплазия).

ОБП (без ОПП) определялась как нарушение структуры и/или функции почек продолжительностью до 3 месяцев включительно, характеризующееся хотя бы одним из следующих критериев: СКФ <60 мл/мин/1,73 м², снижение расчетной СКФ на 35% и более, нарастание креатинина крови более чем на 50% и/или наличие маркеров повреждения почек [1, 2, 11]. При отсутствии данных о базовом уровне креатинина применялся обратный расчет креатинина по формуле CKiDbed от предполагаемой исходной СКФ 90 мл/мин/1,73 м².

С учетом локальной клинической практики следующие маркеры повреждения почек учитывались

как критерии ОБП (при их продолжительности не более 3 месяцев) [2, 12]:

- протеинурия/альбуминурия после исключения ее ортостатического генеза;
- лейкоцитурия в структуре клинико-лабораторного симптомокомплекса пиелонефрита;
- гематурия с нарушением морфологии эритроцитов и/или наличием эритроцитарных цилиндров, а также гематурия в структуре клинико-лабораторного симптомокомплекса подтвержденного гломерулярного заболевания;
- изменение состава крови и мочи вследствие канальцевых дисфункций;
- нарушение структуры почек, выявленное при визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия, ангиография), которое оказывает влияние на состояние здоровья и имеет предполагаемую продолжительность не более 3 месяцев;
- гистологические изменения, в том числе предполагаемые (например, минимальные изменения при нефротическом синдроме, в том числе в период мочевого ремиссии заболевания).

ОПП рассматривалось как составляющее ОБП и определялось при наличии как минимум одного из следующих критериев: нарастание сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) и более в течение 48 часов; нарастание сывороточного креатинина в 1,5 раза (на 50%) и более в течение 7 дней [1, 11]. При отсутствии данных о базовом уровне креатинина применялся обратный расчет креатинина по формуле CKiDbed от предполагаемой исходной СКФ 90 мл/мин/1,73 м². Критерии ОПП, основанные на диурезе, не использовались.

Категории СКФ определялись вне зависимости от наличия или отсутствия заболевания почек (за исключением пациентов с ОПП, у которых категория СКФ определялась не ранее чем через 7 дней от дебюта этого состояния после стабилизации уровня креатинина [1]): C1 – СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²; C2 – СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²; C3a – СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м²; C3b – СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²; C4 – СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²; C5 – СКФ < 15 мл/мин/1,73 м². После трансплантации почки категории СКФ обозначались как C1T-C5T.

Категории альбуминурии/протеинурии [1, 9] определялись на основании исследования суточной мочи (при отсутствии данных о суточной альбуминурии/протеинурии категория определялась на основании не менее трех общих анализов мочи):

- A1 – суточная экскреция альбумина < 30 мг/сут, и/или суточная экскреция белка < 150 мг/сут, и/или белок в общих анализах мочи менее 0,15 г/л (или его отсутствие), и/или транзиторная протеинурия более 0,15 г/л, выявленная не более чем 1-2 раза за период госпитализации;
- A2 – суточная экскреция альбумина 30-300 мг/сут или суточная экскреция белка 150-500 мг/сут

в сочетании как минимум с однократным выявлением протеинурии от 0,15 до 0,5 г/л в общем анализе мочи;

- A3 – суточная экскреция альбумина > 300 мг/сут или суточная экскреция белка > 500 мг/сут в сочетании как минимум с однократным выявлением протеинурии более 0,5 г/л в общем анализе мочи.

При отсутствии данных о суточной протеинурии категория A2 определялась на основании не менее трех общих анализов мочи с протеинурией от 0,15 г/л до 0,5 г/л; категория A3 определялась на основании не менее трех общих анализов мочи с протеинурией более 0,5 г/л.

Стадии ОПП [1, 11]:

- Критерии ОПП 1 стадии: сывороточный креатинин в 1,5-1,9 раза выше исходного или повышение креатинина на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) и более.
- Критерии ОПП 2 стадии: сывороточный креатинин в 2,0-2,9 раза выше исходного.
- Критерии ОПП 3 стадии: сывороточный креатинин в 3,0 раза выше исходного, и/или острое повышение креатинина до 5,0 мг/дл (354 мкмоль/л), и/или начало заместительной почечной терапии.

Группа «нет болезней почек» (нет БП) [2] – пациенты, у которых по данным анамнеза и результатам проведенного обследования критерии ОБП и ХБП в период госпитализации не выявлены. Указанная группа имеет название, которое является прямым переводом английского словосочетания «no kidney disease» и, в соответствии с рекомендациями KDIGO [2], включает не только пациентов без заболеваний почек, но и тех, кто имеет малые структурные нарушения, которые не оказывают влияние на здоровье. С учетом вышесказанного, в данную группу были отнесены пациенты, у которых диагностированы: малые структурные нарушения без изменения паренхимы почек (пиелоэктазия, каликоэктазия), удвоение ЧЛС/мочеточника, дистопия почек, нефроптоз, ротация почек, единичные дивертикулы чашечек, мочекаменная болезнь без развития осложнений, солитарная неосложненная киста почки, патология нижних мочевых путей, а также пациенты с ОБП в анамнезе после полного восстановления структуры и функции почек.

Источники данных, измерения. Исходным материалом для исследования была база госпитализаций нефрологического отделения им. В.П. Ситниковой ВОДКБ №1 за 2013-2022 гг. На каждого пациента, соответствующего критериям включения, из архива ВОДКБ №1 получена медицинская карта стационарного больного. На основании полученной медицинской документации сформирован реестр 17-летних подростков в программе Microsoft Excel.

СКФ рассчитывалась по формулам CKiDbed (2009) [13] и CKD-EPI (2009) [14] на основании уровня креатинина в сыворотке крови. Уровень

креатинина для расчета СКФ извлечен из результатов биохимического анализа крови пациентов. В клинично-диагностической лаборатории ВОДКБ №1 в настоящее время количественное определение креатинина в сыворотке выполняется кинетическим колориметрическим методом на анализаторах Beckman Coulter с использованием реагентов того же производителя. Значения калибратора (System Calibrator) для креатинина стандартизованы на основе IDMS (isotope-dilution mass spectrometry; масс-спектрометрия с изотопным разведением) через стандартный референсный материал (Standard Reference Material; SRM) Национального института стандартов и технологий (National Institute of Standards and Technology; NIST). Однако в течение 10-летнего периода исследования также использовался некомпенсированный метод Яффе. Сопоставление двух методов в условиях лаборатории стационара привело к определению коэффициента пересчета для цели данного эпидемиологического исследования – 0,95. Таким образом, для ретроспективной стандартизации креатинина выполнялось умножение результата определения креатинина некомпенсированным методом Яффе на коэффициент 0,95. Эта тактика согласуется с подходами, представленными в зарубежных публикациях [15].

Систематические ошибки. Проводился систематический поиск и при необходимости коррекция ошибок ввода данных в реестр пациентов.

Объем исследования. Предварительный расчет выборки не проводился. Все 17-летние подростки, госпитализированные в нефрологическое отделение им. В.П. Ситниковой ВОДКБ №1 с 01.01.2013 по 31.12.2022, проживающие на территории Воронежской области, при наличии доступной исследователям их архивной медицинской документации, составили объем исследования.

Количественные переменные. Количественная переменная СКФ, кроме указанных выше категорий, группировалась в дополнительные категории: C2a (СКФ 75-89 мл/мин/1,73 м²) и C2b (СКФ 60-74 мл/мин/1,73 м²).

Статистические методы. Данные созданного реестра были перенесены в программу IBM SPSS Statistics (версия 28.01.1), в которой была выполнена вся последующая статистическая обработка результатов исследования. В анализируемом файле не было пропущенных данных. Проверка на нормальность распределения количественной переменной (критерий Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk) показала, что анализируемые данные не имеют нормального распределения. Для описательной статистики качественные (номинальные/ранговые) переменные были представлены в виде абсолютного значения с указанием доли/частоты (%), а количественная переменная (СКФ) – в виде медианы (Me), а также первого и третьего квартилей [Q1-Q3]. Изучение различий в группах выполнялось методами непараметрической статистики с использованием следующих критериев: Mann-Whitney (2 независимые группы; количественные признаки), Wilcoxon (2 зависимые группы, количественные признаки), критерий Kruskal-Wallis (более 2 независимых групп, количественные признаки), биномиальный критерий (2 независимые группы; номинальные признаки), критерий Pearson's χ^2 (2 и более независимых групп; номинальные или ранговые признаки; с попарным сравнением столбцов в таблице сопряженности; с коррекцией р-значения методом Бонферрони при множественном сравнении). При проверке статистических гипотез наличие статистической значимости определяли при p -значении $<0,05$. Если p -значение было меньше 0,001, то использовали запись $p<0,001$.

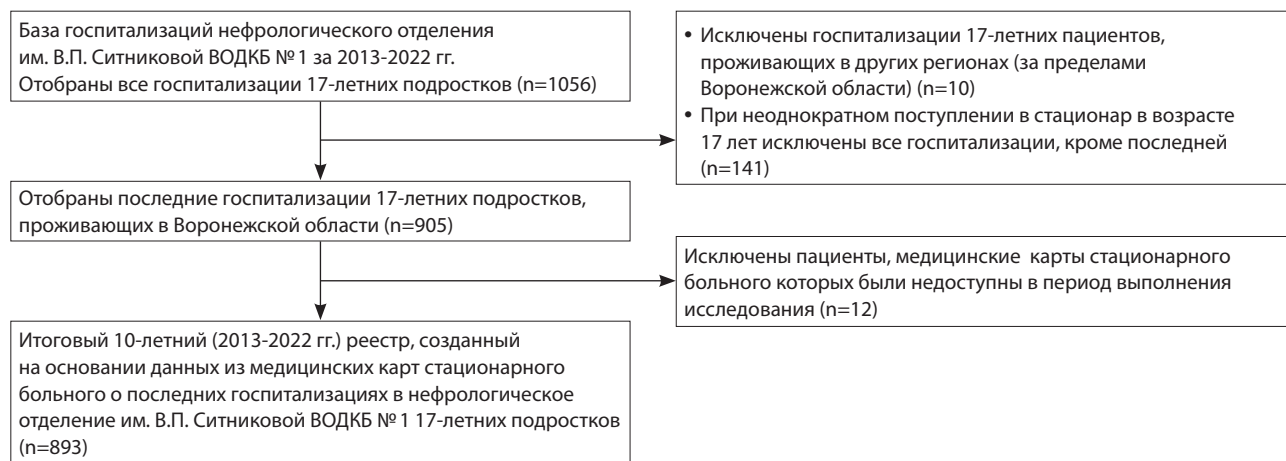


Рис. 2. Этапы формирования регионального реестра 17-летних подростков, госпитализированных в нефрологическое отделение им. В.П. Ситниковой ВОДКБ №1 в 2013-2022 гг.

Fig. 2. Stages in creating a regional register of 17-year-old adolescents hospitalized in the V.P. Sitnikova nephrology department at Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1 in 2013-2022 years

Результаты

Участники

Этапы формирования реестра 17-летних подростков, госпитализированных в нефрологическое отделение ВОДКБ № 1, представлены на рисунке 2 в виде блок-схемы.

Описательные данные:

общая характеристика реестра подростков

Итоговый реестр содержал информацию о 893 пациентах, основная характеристика которых представлена в таблице 1.

Максимальное число госпитализаций 17-летних подростков было в 2022 году, что, с одной стороны, могло быть обусловлено эпидемиологической об-

становкой 2020-2021 гг., а с другой – началом выполнения программы по улучшению готовности подростков с ХБП к переходу во взрослую службу здравоохранения на базе ВОДКБ № 1. Более 70% всех госпитализаций были обусловлены заболеваниями из трех основных блоков МКБ-10: N10-N16 (основные коды: N11.8 – необструктивный хронический пиелонефрит, N11.0 – необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом, N11.1 – хронический обструктивный пиелонефрит); Q60-Q64 (основные коды: Q63 – другие врожденные аномалии почек, Q61 – кистозная болезнь почек, Q60 – агенезия и другие редукционные дефекты почки); N00-N08 (основные коды: N03 – хронический нефритический синдром, N04 – нефротический синдром, N00 – острый нефритический синдром). Среди пациентов, включенных в реестр, преобладали мальчики, но без статистически значимых отличий ($p=0,228$).

Таблица 1 | Table 1

Основная характеристика пациентов
Key Patient Characteristics

Показатель	Значение показателя, n (%)
Всего	893 (100%)
Год	
2013	74 (8,3%)
2014	81 (9,1%)
2015	60 (6,7%)
2016	72 (8,1%)
2017	102 (11,4%)
2018	106 (11,9%)
2019	110 (12,3%)
2020	60 (6,7%)
2021	107 (12%)
2022	121 (13,5%)
Пол	
Мальчики	465 (52,1%)
Девочки	428 (47,9%)
Основной диагноз при госпитализации. Блок соответствующего класса МКБ-10	
N10-N16	380 (42,6%)
Q60-Q64	188 (21,1%)
N00-N08	91 (10,2%)
N30-N39	89 (10%)
N20-N23	56 (6,3%)
N25-N29	53 (5,9%)
N17-N19	34 (3,8%)
Другие	2 (0,2%)

Коды МКБ-10: N00-N08 – Гломерулярные болезни, N10-N16 – Тубуло-интерстициальные болезни почек, N17-N19 – Почечная недостаточность, N20-N23 – Мочекаменная болезнь, N25-N29 – Другие болезни почки и моче-точника, N30-N39 – Другие болезни мочевой системы, Q60-Q64 – Врожденные аномалии мочевой системы.

ICD-10 codes: N00-N08 – Glomerular diseases, N10-N16 – Renal tubulo-interstitial diseases, N17-N19 – Renal failure, N20-N23 – Urolithiasis, N25-N29 – Other disorders of kidney and ureter, N30-N39 – Other diseases of urinary system, Q60-Q64 – Congenital malformations of the urinary system.

Основные результаты

Болезни почек у подростков,
классифицированные в соответствии
с номенклатурой функций и болезней почек
(KDIGO 2019)

Количество пациентов с ХБП, ОБП и ОПП, которые были госпитализированы в возрасте 17 лет в областной стационар, представлено в таблице 2.

Около 2/3 пациентов в период госпитализации имели маркеры болезней почек, соответствующие критериям обновленной нефрологической номенклатуры, у большинства из которых диагностирована ХБП (46,5%; 415/893), включая случаи сочетания ХБП и ОБП. У 23,4% пациентов (209/893) установлена ОБП (без ОПП), в трети из которых ОБП зарегистрирована на фоне ХБП. Основным диагнозом у пациентов, которые были классифицированы как имеющие ОБП, в большинстве случаев установлен острый пиелонефрит (N10) или обострение хронического пиелонефрита (N11). ОБП определялась преимущественно по выявленным маркерам повреждения почек (протеинурия, лейкоцитурия, гематурия и др.). Функциональные критерии, основанные на динамике СКФ и креатинина, были выявлены у 8,1% (17/209) пациентов среди всех случаев ОБП, причем у большинства из этих подростков в качестве исходного использовался сывороточный креатинин, полученный путем обратного расчета с использованием формулы CKiDbed (при предполагаемой СКФ до дебюта заболевания, равной 90 мл/мин/1,73 м²).

ОПП определялось преимущественно на основании обратной динамики креатинина при учете данных анамнеза о сроках дебюта заболевания. Первая стадия ОПП выявлена в 69% случаев (11/16). У всех подростков с ОПП через 7 дней после дебюта заболевания сохранялись маркеры повреждения почек,

Таблица 2 | Table 2

Структура заболеваний органов мочевой системы у 17-летних подростков, госпитализированных в ВОДКБ № 1
Structure of urinary system diseases in 17-year-old adolescents hospitalized in Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1

Классификационная группа	Количество, n (%)	Основной диагноз при госпитализации. Коды МКБ-10* (в порядке убывания частоты)
Всего	893 (100%)	
Болезни почек	552 (61,8%)	
ХБП	327 (36,6%)	N11, Q63, N18, N03, N04
ОБП (без ОПП)	133 (14,9%)	N11, N10, N20, N00
ОБП на фоне ХБП	76 (8,5%)	N11, N03, N18
ОПП	4 (0,4%)	N11, N12
ОПП на фоне ХБП	12 (1,3%)	N11, N18
Нет БП	341 (38,2%)	Q63, N39, N20, N31, Q61, N25, N28

* По данным стационарной базы. ХБП – хроническая болезнь почек, ОБП – острая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек, нет БП – нет болезней почек – заболевания органов мочевой системы при отсутствии критериев ХБП и ОБП.

* According to the Hospital Database. CKD – chronic kidney disease, AKD – acute kidney disease, AKI – acute kidney injury, No KD – No Kidney Disease – urinary system diseases without criteria for CKD and AKD.

что соответствовало формированию ОБП в исходе ОПП.

Среди пациентов, которые были госпитализированы без критериев ХБП, ОБП или ОПП, большинство имело клинически незначимые врожденные аномалии мочевой системы и заболевания нижних мочевых путей.

При оценке функции почек у всех подростков, госпитализированных в возрасте 17 лет, выявлено преобладание категории СКФ С2 (57,3%; 512/893). Подростки с категорией СКФ С2, которые имели СКФ менее 75 мл/мин/1,73 м², были выделены в отдельную категорию С2б. Всего подростков с этой дополнительной категорией было 19,6% (175/893). Среди подростков из группы «нет БП» категория СКФ С2б была установлена в 15,5% (53/341).

Категории СКФ и альбуминурии у пациентов с ХБП и ОБП представлены в таблице 3.

Выявлено статистически значимое преобладание укрупненной категории С3б-С5 и А2-А3 у пациентов с ОБП на фоне ХБП ($p<0,001$) по сравнению с двумя другими классификационными группами (ХБП и ОБП).

При изучении структуры болезней почек в зависимости от пола выявлены следующие статистически значимые ($p<0,001$) отличия: доля ХБП у лиц мужского пола значительно преобладала по сравнению с женским (ХБП у мальчиков – 69,5% (221/318), у девочек – 45,3% (106/234)), в то время как ОБП (вне ХБП) чаще регистрировалась у лиц женского пола: ОБП у мальчиков – 15,1% (48/318), у девочек – 38,0% (89/234). Следовательно, среди пациентов

Таблица 3 | Table 3

Категории СКФ и альбуминурии у пациентов с ХБП и ОБП
Categories of GFR and albuminuria in patients with CKD and AKD

Категории	ХБП n (%)	ОБП** n (%)	ОБП** на фоне ХБП n (%)
Всего	327 (100%)	137 (100%)	88 (100%)
Категория СКФ*			
С1	106 (32,4%)	46 (33,6%)	29 (33,0%)
С2	203 (62,1%)	81 (59,1%)	44 (50,0%)
С3а	12 (3,7%)	10 (7,3%)	5 (5,7%)
С3б	4 (1,2%)	0	5 (5,7%)
С4	2 (0,6%)	0	3 (3,4%)
С5	0	0	2 (2,3%)
Категория альбуминурии			
А1	280 (85,6%)	118 (86,1%)	59 (67,0%)
А2	28 (8,6%)	16 (11,7%)	18 (20,5%)
А3	19 (5,8%)	3 (2,2%)	11 (12,5%)

* У пациентов, госпитализированных с критериями ОПП, категория СКФ определялась не ранее 7 дня от дебюта заболевания, ** включая ОБП после ОПП. ХБП – хроническая болезнь почек, ОБП – острая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

* For patients hospitalized with AKI, the GFR category was determined no earlier than 7 days from the onset of the disease, ** including AKD after AKI. CKD – chronic kidney disease, AKD – acute kidney disease, AKI – acute kidney injury, GFR – glomerular filtration rate.

Таблица 4 | Table 4

Категории СКФ и альбуминурии у подростков с ХБП и ОБП в зависимости от пола			
Categories of GFR and albuminuria in adolescents with CKD and AKD, stratified by gender			
Категория	Мужской пол	Женский пол	p
Всего	318 (100%)	234 (100%)	
Категория СКФ			
C1-C2	282 (88,7%)	225 (96,2%)	0,002
C3a-C5 и C1T-C5T	36 (11,3%)	9 (3,8%)	
Категория альбуминурии			
A1	252 (79,2%)	205 (87,6%)	0,01
A2-A3	66 (20,8%)	29 (12,4%)	

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
GFR – glomerular filtration rate.

с ХБП значительно преобладали лица мужского пола, а среди пациентов с ОБП – женского (рис. 3). Выявлены статистически значимые различия частоты встречаемости категорий СКФ и альбуминурии у лиц мужского и женского пола (табл. 4). Установлена большая доля укрупненных категорий C3a-C5 и A2-A3 у мальчиков по сравнению с девочками. В возрасте 17 лет было госпитализировано только 3 пациента с трансплантированной почкой (2 девочки, 1 мальчик).

Расчетная СКФ у подростков на этапе подготовки к переходу под наблюдение врачей, оказывающих медицинскую помощь взрослым

При расчете СКФ у всех госпитализированных подростков по двум анализируемым формулам получены следующие результаты: СКФ по формуле

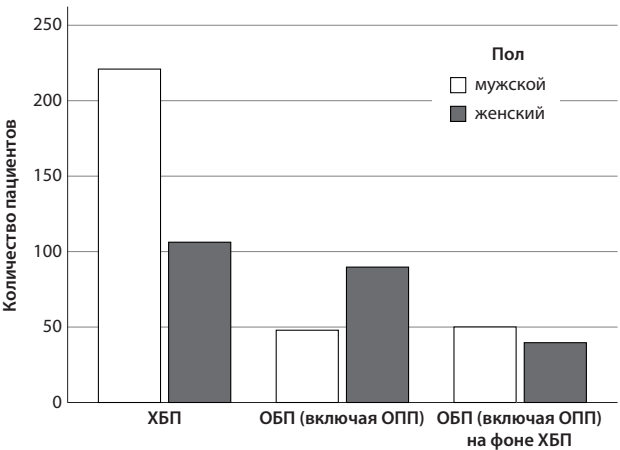


Рис. 3. Структура болезней почек у подростков в зависимости от пола

ХБП – хроническая болезнь почек, ОБП – острая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек.
Fig. 3. Structure of kidney diseases in adolescents based on gender
CKD – chronic kidney disease, AKD – acute kidney disease, AKI – acute kidney injury.

СКiDbед – 85 [75-99] мл/мин/1,73 м²; по формуле СКD-EPI – 119 [104-130] мл/мин/1,73 м². При парном сравнении этих результатов выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$). Указанные отличия приводят к определению другой категории СКФ и, следовательно, стадии ХБП и ОБП при переходе с одной формулы на другую (табл. 5). Наибольшие различия при расчете СКФ по двум формулам имели пациенты с категорией C1 и C2, наименьшие – с категорией C4, у пациентов с категорией C5 различий в расчетной СКФ не выявлено. Медиана различий достигала 32 мл/мин/1,73 м² у пациентов с категориями СКФ C2. Это приводило

Таблица 5 | Table 5

Сравнение результатов расчета СКФ с использованием двух формул (СКiDbед, СКD-EPI)				
Comparison of estimated GFR using two equations (СКiDbед, СКD-EPI)				
Категория СКФ*	Количество пациентов указанной категории		Разница между расчетной СКФ по формулам СКD-EPI и СКiDbед*** мл/мин/1,73 м ² Me [Q1-Q3]	p****
	при расчете СКФ по формуле СКiDbед	при расчете СКФ по формуле СКD-EPI (18 лет)**		
C1	338 (37,8%)	801 (89,7%)	27 [21-34]	<0,001
C2	512 (57,3%)	76 (8,5%)	32 [23-39]	
C3A	27 (3,0%)	8 (0,9%)	21 [15-25]	
C3B	9 (1,0%)	2 (0,2%)	13 [10,5-17,5]	
C4	5 (0,6%)	4 (0,4%)	3 [2,5-6]	
C5	2 (0,2%)	2 (0,2%)	0	

* Категория СКФ определялась у всех пациентов, в том числе в группе «нет БП», а также у пациентов с ОПП (через 7 дней после дебюта заболевания), ** расчет выполнялся на возраст 18 лет в соответствии с уровнем креатинина в период госпитализации, *** разница равна СКФ по СКD-EPI минус СКФ по СКiDbед (распределение по категориям соответствовало расчету СКФ по формуле СКiDbед), **** для разницы расчета СКФ по двум формулам в зависимости от категории СКФ. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.
* The GFR category was determined for all patients, including those in the "no KD" group, as well as for patients with AKI (7 days after the onset of the disease), ** the calculation was performed at the age of 18 years based on the creatinine level during hospitalization, *** the difference is calculated as GFR according to CKD-EPI minus GFR according to CKiDbед (distribution by category corresponded to the estimated GFR using the CKiDbед equation), **** for the difference in estimated GFR using two equations depending on the GFR category. GFR – glomerular filtration rate.

Таблица 6 | Table 6

Сравнение результатов расчета СКФ с использованием двух формул у пациентов мужского и женского пола
Comparison of estimated GFR using two equations in male and female patients

Показатель	СКФ (мл/мин/1,73 м ²) Me [Q1-Q3]		Разница между СКД-EPI и SKiDbed мл/мин/1,73 м ² Me [Q1-Q3]		p***
	При расчете СКФ по формуле SKiDbed	p*	При расчете СКФ по формуле СКД-EPI (18 лет)	p**	
Мальчики	79 [71-90]	<0,001	121 [104,5-129]	0,626	37 [31-40]
Девочки	90 [80-106]		116,5 [101-131]		22 [17-27]

* Для различий СКФ, рассчитанной по формуле SKiDbed, между мальчиками и девочками, ** для различий СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI, между мальчиками и девочками, *** для разницы расчета СКФ по двум формулам между лицами женского и мужского пола. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

* For differences in GFR, calculated using the SKiDbed equation, between boys and girls, ** for differences in GFR, calculated using the SKD-EPI equation, between boys and girls, *** for the difference in estimated GFR using two equations between females and males. GFR – glomerular filtration rate.

к тому, что после перехода с расчета СКФ по формуле SKiDbed на расчет по формуле СКД-EPI у более половины (55,8%; 498/893) подростков была изменена категория СКФ и, соответственно, стадия ХБП или ОБП. Изменение категории СКФ с С2 на С1 определено у 51,8% (463/893), с С3А на С2 – у 2,9% (26/893), с С3Б на С3а – у 0,8% (7/893), с С4 на С3Б только у одного подростка, при этом количество пациентов с категорией С5 оставалось неизменным независимо от используемой формулы.

Кроме того, установлены статистически значимые отличия расчетной СКФ по формуле SKiDbed и формуле СКД-EPI в зависимости от пола пациентов (табл. 6).

Установлено наибольшее несоответствие между расчетами СКФ по формулам SKiDbed и СКД-EPI у лиц мужского пола с медианой разницы между результатами 37 мл/мин/1,73 м². Средняя разница расчета СКФ по двум формулам у девочек составила 22 мл/мин/1,73 м². Расчетная СКФ по формуле SKiDbed у лиц мужского пола была статистически значимо ниже ($p<0,001$), чем у лиц женского пола, а по формуле СКД-EPI имела обратное соотношение, то есть была выше у мальчиков по сравнению с девочками, но без статистически значимых отличий ($p=0,626$).

Обсуждение

Резюме основных результатов

В ходе проведенного исследования создан региональный реестр 17-летних подростков, которые были госпитализированы в областной стационар в последний год наблюдения в детской нефрологической службе. Выполнено классифицирование болезней почек в соответствии с нефрологической номенклатурой, разработанной и обновленной в 2019 году KDIGO [1]. Определена структура болезней почек у изучаемого контингента пациентов, а именно количество пациентов с ХБП, ОБП и ОПП. Установлено, что около трети пациентов не имели критериев ОБП и ХБП и, следовательно, они были отнесены к группе «нет БП». Определены гендерные различия

структуры болезней почек у 17-летних подростков в период их последней госпитализации в детский стационар, а именно установлен больший процент ХБП среди лиц мужского пола и ОБП среди лиц женского пола. При этом доля пациентов с категориями СКФ С3а-С5 и категориями альбуминурии А2-А3 также была выше у мальчиков по сравнению с девочками. Подтверждено, что несоответствие подходов к расчету СКФ в педиатрической и терапевтической службах приводит к различиям в определении категорий СКФ и стадий ОБП и ХБП у подростков и молодых взрослых.

Ограничения

Проведенное исследование было одноцентровым и основывалось на архивной медицинской документации об одной госпитализации подростков. Категория альбуминурии во многих случаях определялась на основании протеинурии. Причем не у всех пациентов была исследована суточная экскреция белка, то есть в отдельных случаях учитывались общие анализы мочи. Не у всех пациентов был мониторинг креатинина каждые 48 часов, кроме того, у многих подростков не было данных о базовом уровне креатинина, что исключает возможность регистрации всех случаев ОБП, в том числе ОПП. Категория СКФ определялась с использованием расчетных формул, основанных на концентрации сывороточного креатинина, с ретроспективной стандартизацией показателя путем умножения на коэффициент 0,95. Этот коэффициент был рассчитан клинико-диагностической лабораторией ВОДКБ №1 при сопоставлении некомпенсированного метода Яффе и метода, стандартизированного по IDMS, у подростков 17 лет. Учитывая отсутствие единого подхода к пониманию фразы «оказывает влияние на состояние здоровья», которая представлена в определении болезней почек, при классифицировании подростков на имеющих ХБП и/или ОБП решение принималось в отдельных случаях индивидуально, что может ограничивать воспроизводимость данного исследования. Структура болезней почек у госпитализированных подростков на этапе

завершения наблюдения в детской нефрологической службе может зависеть от организационных решений, эпидемиологической и социальной обстановки и, следовательно, не в полной мере отражать реальную распространенность заболеваний.

Интерпретация результатов

Классифицирование болезней почек, включающее не только ХБП и ОПП, но и ОБП (без ОПП) (табл. 7), может оптимизировать статистическую отчетность, анализ клинических результатов, а также ведение конкретного пациента за счет системного мониторинга его состояния в динамике.

Наибольшие трудности в ходе выполненного исследования были связаны с адаптацией понятия «острая болезнь почек» к локальной клинической практике. Регистрация этого состояния преимущественно основывалась на критериях нарушения структуры почек (маркерах повреждения, таких как лейкоцитурия, протеинурия, гематурия), а не на функциональных нарушениях (динамике СКФ и креатинина), что обусловлено отсутствием информации о базовом уровне креатинина у большинства пациентов. Это не противоречит концепции ОБП [1, 2, 16], согласуется с мнением экспертов [12] и результатами опубликованных ранее исследований [17], однако свидетельствует о разных фенотипах ОБП в зависимости от конкретного структурного подразделения и медицинской организации, в которых выполняется диагностика этого состояния [18-21].

При отсутствии данных о базовом уровне креатинина было принято решение об использовании значения 90 мл/мин/1,73 м² в качестве предполагаемого уровня СКФ у подростков до дебюта ОБП с последующим обратным расчетом креатинина

по формуле CKiDbd. Целесообразно отметить, что это было консенсусным решением авторов, учитывая, что у детей предлагается использовать значение 120 мл/мин/1,73 м² [18, 22], а у взрослых – 75 мл/мин/1,73 м² [2, 11].

Эксперты KDIGO рекомендуют при регистрации ОБП (без ОПП или после ОПП) указывать стадию этого состояния, а именно категорию СКФ и альбуминурии, аналогично практике, используемой в контексте ХБП [1, 2]. В нашем исследовании при определении категории альбуминурии у подростков с ОБП возникли следующие вопросы:

- достаточно ли одного анализа мочи для определения (в том числе изменения) категории альбуминурии/протеинурии, если нет, то в течение какого промежутка времени должны быть выполнены подтверждающие тесты;
 - возможно ли определение категории альбуминурии (A1, A2, A3) на основании протеинурии в общем анализе мочи, какими в этом случае должны быть количественные критерии для каждой категории (важно отметить, что определение суточной экскреции альбумина/белка или отношения альбумина (общего белка) к креатинину мочи не всегда рационально в контексте ОБП).
- Таким образом, необходима адаптация категорий альбуминурии для их использования в контексте ОБП.

Если будут согласованы все вопросы, связанные с определением и стадированием ОБП, то останутся сложности с ее регистрацией в структуре клинического диагноза [19]. Стандартизация этого процесса требует коллегиальных решений, однако возможно предположить следующий вариант: ОБП C1-C5 A1-A3. Например:

- острый пиелонефрит, активная стадия. ОБП C1A2;

Таблица 7 | Table 7

Сравнительная характеристика критериев ОПП, ОБП и ХБП [1], которые были применены в данном исследовании
Comparative characteristics of the criteria for AKI, AKD, and CKD [1] applied in this study

	ОПП	ОБП (включая ОПП)	ХБП
Продолжительность	В течение 7 дней	≤3 мес.	>3 мес.
Критерии нарушения функции почек			
Уровень СКФ	–	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² в течение ≤3 месяцев	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² >3 месяцев
Изменение СКФ в динамике	–	Снижение СКФ ≥35% в течение ≤3 месяцев	–
Изменение сувороточного креатинина в динамике	Повышение креатинина ≥0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов; повышение креатинина ≥50% в течение 7 дней	Повышение креатинина >50% в течение ≤3 месяцев	–
и/или			
Критерии нарушения структуры почек			
Маркеры повреждения почек	–	Протеинурия, гематурия, лейкоцитурия и др.	Протеинурия, альбуминурия и др.

ХБП – хроническая болезнь почек, ОБП – острая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

CKD – chronic kidney disease, AKD – acute kidney disease, AKI – acute kidney injury, GFR – glomerular filtration rate.

- нефротический синдром, дебют заболевания. ОБП С2А3;
- гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с диареей (СТЕС-ГУС). ОБП С3бА2 в исходе ОПП 3 стадии (заместительная почечная терапия (перитонеальный диализ, даты);
- хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом, обострение. Рефлюкс-нефропатия. ОБП С2А2 на фоне ХБП (стадия ХБП будет уточнена после купирования ОБП).

Ограничением эффективного применения обновленной номенклатуры также является неоднозначность словосочетания «оказывает влияние на состояние здоровья», представленного в определении болезней почек [4]. В контексте нашего проекта возникли трудности с тем, какие именно структурные нарушения, выявляемые при визуализации, должны рассматриваться как критерии болезни почек. В результате принятых решений, а также с учетом опубликованных рекомендаций [2, 22] малые структурные аномалии/нарушения (например, удвоение ЧЛС/мочеточника, солитарная киста) были отнесены к группе «нет БП». Другие исследователи могли выбрать иную тактику [23] и, следовательно, получить результаты, отличные от наших.

Соответственно, возникает вопрос о необходимости отдельной классификационной группы для таких состояний в нефрологической номенклатуре, например, с таким названием, как группа риска по ОБП/ХБП (с указанием категории СКФ). К этой группе в контексте педиатрической практики могли быть отнесены не только дети и подростки с малыми структурными аномалиями/нарушениями, но и пациенты после перенесенного острого постинфекционного гломерулонефрита, обострения рецидивирующего пиелонефрита, с мочекаменной болезнью и др.

Результатами нашего исследования продемонстрирована клиническая значимость несогласованности расчета СКФ по формулам, которые используются в педиатрической и терапевтической практике (СКiDbед и СКD-EPI). Завышение расчетной СКФ по формуле СКD-EPI у молодых взрослых [24] приводило к изменению категории СКФ, а следовательно, стадии ХБП у пациентов при достижении возраста 18 лет и старше. Указанное несоответствие стадирования ХБП может приводить к нарушению преемственности оказания медицинской помощи и неблагоприятным исходам как для пациента, так и для системы здравоохранения, учитывая высокую стоимость заместительной почечной терапии.

Предложения по оптимизации расчета СКФ у подростков в период достижения совершеннолетия и завершения наблюдения в педиатрической службе были представлены в предыдущих публикациях [6] и будут тестированы на разработанном в этом исследовании

реестре. В соответствии с анализом международной практики, несмотря на опубликованную критику [25–27] и необходимость поиска лучших решений, рационально для расчета СКФ у подростков и молодых взрослых с дебютом болезни почек в детском возрасте использовать формулу U25 (СКiD under 25) [28]. Эта формула может применяться до 25 лет или до возраста, когда результаты расчета СКФ по формуле U25 и формуле СКD-EPI станут сопоставимыми, но не дольше, чем до 25 лет. Об этом должны быть осведомлены не только педиатры, но и терапевты, нефрологи и другие специалисты. После 25 лет, до принятия иных коллегиальных решений, у всех пациентов расчет должен выполняться по формуле СКD-EPI.

Учитывая появившиеся данные о важности возрастнo-специфического подхода к оценке СКФ, в том числе о возможности принятия решения о диагностике ХБП при СКФ менее 75 мл/мин/1,73 м² у детей, подростков и молодых взрослых [29], целесообразно выделить две подгруппы во второй категории СКФ: С2а и С2б. Это позволит персонализировать ведение пациентов с ХБП С2. Однако изменение критериев ХБП с 60 на 75 мл/мин/1,73 м² будет требовать поиска оптимальных подходов к оценке СКФ, чтобы исключить гипердиагностику ХБП у подростков из-за неточности расчетных формул [6]. Например, в контексте данного исследования среди подростков из группы «нет БП» категория СКФ С2б (СКФ 60–74 мл/мин/1,73 м² при расчете по формуле СКiDbед) была установлена в 15,5% случаев.

Несмотря на все ограничения, представленные выше, классифицирование болезней почек у подростков в период завершения наблюдения в детской нефрологической службе позволило выявить гендерные отличия патологии органов мочевой системы в этом возрасте. Среди лиц мужского пола было больше госпитализированных с ХБП, причем доля пациентов с укрупненными категориями СКФ С3а–С5 и альбуминурии А2–А3 была также выше среди мальчиков по сравнению с девочками. Кроме того, именно у лиц мужского пола после перехода с расчета СКФ по формуле СКiDbед на расчет по формуле СКD-EPI наблюдалась наибольшая разница результатов, что приводило к изменению категории СКФ и стадии ХБП на менее значимую (чаще с С2 на С1 и с С3а на С2). То есть подростки мужского пола имели больше факторов риска прогрессирования ХБП и неблагоприятного исхода, но, учитывая погрешность в оценке СКФ, могли не получить адекватного контроля функции почек в возрасте 18 лет и старше. Таким образом, молодые взрослые мужского пола, у которых дебют болезни почек состоялся в детском возрасте, требуют особого внимания после перехода в терапевтическую и/или взрослую нефрологическую службу.

Обобщаемость (внешняя достоверность). Направления для дальнейших исследований

Формирование реестров и выполнение исследований подобного дизайна в других регионах позволит сделать обобщенный вывод о сложившейся клинической практике в подростковой нефрологии и определить направления для дальнейшего развития. Классифицирование болезней почек в соответствии с обновленной нефрологической номенклатурой может улучшить мониторинг клинических результатов и должно быть интегрировано в многокомпонентную модель подготовки подростков к переходу под наблюдение врачей, оказывающих медицинскую помощь взрослым [5, 30, 31].

Заключение

Проведено одномоментное исследование регионального реестра 17-летних подростков, госпитализированных в областной детский стационар перед переходом в терапевтическую/нефрологическую службу. Выполнено классифицирование болезней почек у изучаемого контингента пациентов в соответствии с обновленной нефрологической номенклатурой. На основании установленных критериев идентифицированы пациенты с ХБП, ОБП и ОПП. Определены различия структуры болезней почек у лиц женского и мужского пола. Подтверждено, что несоответствие подходов к расчету СКФ в педиатрической и терапевтической службах приводит к различиям в определении категорий СКФ и стадий ОБП и ХБП у подростков и молодых взрослых. Указанное несоответствие может стать причиной нарушения преемственности оказания медицинской помощи и привести к неблагоприятным клиническим и экономическим результатам.

Авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

The authors received no financial support for this manuscript.

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

Е.Н.К. – дизайн исследования, работа с архивными материалами, разработка реестра, обработка материала, написание исходного варианта рукописи; А.П.С. – дизайн исследования, организация работы с архивными материалами; Т.Л.Н. – дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи; Т.Г.З., А.Ю.М., Е.М.К., Ю.В.Х., Д.О.Р., Л.Н.Ш. – сбор клинических данных для реестра.

Author's contribution:

E.N.K. – research design, work with archival materials, development of a register, processing of material, writing the original version of the manuscript; A.P.S. – research design, organization of work with archival materials; T.L.N. – research design, final editing of the manuscript; T.G.Z., A.Yu.M., E.M.K., Yu.V.Kh., D.O.R., L.N.Sh. – collection of clinical data for the register.

Информация об авторах:

Елена Николаевна Кулакова – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9880-1188>, e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru

Андрей Пантелеевич Савченко – канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части, БУЗ ВО «ВОДКБ №1», <https://orcid.org/0000-0001-6284-1575>, e-mail: pediatr-nephro@mail.ru

Татьяна Леонидовна Настаушева – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>, e-mail: nastat53@mail.ru

Татьяна Гениевна Звягина – канд. мед. наук, врач-нефролог высшей категории, заведующая нефрологическим отделением им. В.П. Ситниковой, БУЗ ВО «ВОДКБ №1», <https://orcid.org/0000-0001-6301-4723>, e-mail: tatiana_zvyagina@mail.ru

Алла Юрьевна Мокроусова – врач-нефролог первой категории, нефрологическое отделение им. В.П. Ситниковой, БУЗ ВО «ВОДКБ №1», <https://orcid.org/0009-0007-8067-859X>, e-mail: mocrousova.alla-11-04-1979@yandex.ru

Евгения Михайловна Ковалик – врач-нефролог второй категории, нефрологическое отделение им. В.П. Ситниковой, БУЗ ВО «ВОДКБ №1», <https://orcid.org/0009-0004-8765-9031>, e-mail: frauovalik@mail.ru

Юлия Валериевна Хорошилова – врач-нефролог, нефрологическое отделение им. В.П. Ситниковой, БУЗ ВО «ВОДКБ №1», <https://orcid.org/0009-0002-3492-4183>, e-mail: vyu.horoshilova@yandex.ru

Дарья Олеговна Руднева – врач-нефролог, нефрологическое отделение им. В.П. Ситниковой, БУЗ ВО «ВОДКБ №1», <https://orcid.org/0009-0009-3503-7229>, e-mail: rudneva_darya@mail.ru

Людмила Николаевна Шлапакова – заведующая клинико-диагностической лабораторией, БУЗ ВО «ВОДКБ №1», e-mail: labohim@mail.ru

Author's information:

Elena Kulakova, e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9880-1188>

Andrij Savchenko, e-mail: pediatr-nephro@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6284-1575>

Tatjana Nastaushcheva, e-mail: nastat53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>

Tatjana Zvyagina, e-mail: tatiana_zvyagina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6301-4723>

Alla Mokrousova, e-mail: mokrousova.alla-11-04-1979@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8067-859X>

Evgenia Kovalik, e-mail: frauvalik@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-8765-9031>

Yuliya Khoroshilova, e-mail: vyu.horoshilova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0002-3492-4183>

Darya Rudneva, e-mail: rudneva_darya@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-3503-7229>

Ljudmila Shlapakova, e-mail: labohim@mail.ru

Список литературы

1. *Levey A.S., Eckardt K.U., Dorman N.M., et al.* Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020. 97(6):1117-1129. doi:10.1016/J.KINT.2020.02.010
2. *Lameire N.H., Levin A., Kellum J.A., et al.* Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2021. 100(3):516-526. doi:10.1016/J.KINT.2021.06.028
3. Номенклатура функции и болезней почек: отчет о результатах согласительной конференции инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO): пер. с англ. Е.В. Захаровой. *Нефрология и диализ.* 2020. 22(3):271-292. doi:10.28996/2618-9801-2020-3-271-292
Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference: translation from English E.V. Zakharova. *Nephrology and Dialysis.* 2020. 22(3):271-292. doi:10.28996/2618-9801-2020-3-271-292
4. Согласование определений и классификации острой и хронической болезни почек: отчет о консенсусной конференции KDIGO (инициативы по улучшению глобальных исходов болезней почек). Перевод на русский язык А.Ю. Земченкова и А.Ш. Румянцев под редакцией Е.В. Захаровой. *Нефрология и диализ.* 2023. 25(1):11-25. doi:10.28996/2618-9801-2023-1-11-25
Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Translated into Russian by A.Y. Zemchenkov and A.S. Rumyantsev edited by E.V. Zakharova. *Nephrology and Dialysis.* 2023. 25(1):11-25. doi:10.28996/2618-9801-2023-1-11-25
5. *Кулакова Е.Н., Настаушева Т.А., Кондратьева И.В. и соавт.* Переход подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения: систематическое обзорное исследование литературы. Вопросы современной педиатрии. 2021. 20(1):38-50. doi:10.15690/vsp.v20i1.2235
Kulakova E.N., Nastaushcheva T.A., Kondratjeva I.V., et al. Transition of Adolescents with Chronic Kidney Disease to Adult Health Service: Scoping Review. *Current Pediatrics.* 2021. 20(1):38-50. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2235>
6. *Кулакова Е.Н., Настаушева Т.А., Звягина Т.Г. и соавт.* Проблемы оценки скорости клубочковой фильтрации у подростков и молодых взрослых: описательный обзор литературы и примеры из практики. *Нефрология и диализ.* 2021. 23(4):472-488. doi:10.28996/2618-9801-2021-4-472-488
Kulakova E.N., Nastaushcheva T.A., Zvyagina T.G. et al. Problems in the estimation of the glomerular filtration rate in adolescents and young adults: a narrative review and examples from clinical practice. *Nephrology and Dialysis.* 2021. 23(4):472-488. doi:10.28996/2618-9801-2021-4-472-488
7. *Кулакова Е.Н., Савченко А.П., Настаушева Т.А. и соавт.* Подростки с заболеваниями органов мочевой системы на этапе завершения наблюдения в детской нефрологической службе: одномоментное исследование на основе 10-летней базы областного стационара. *Педиатрия им ГН Сперанского.* 2023. 102(4):28-39. doi:10.24110/0031-403X-2023-102-4-28-39
Kulakova E.N., Savchenko A.P., Nastaushcheva T.A., et al. Adolescents with urinary system diseases in their final stage of pediatric nephrology care: a cross sectional study based on a regional hospital's 10-year database. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2023. 102 (4): 28-39. – doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-4-28-39
8. *Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med.* 2007. 147(8):573-577. doi:10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010
9. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013. 3:1-150. doi:10.1038/kisup.2012.76
10. *Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В. и соавт.* Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования “эпидемиология ХБП” (город Киров). *Нефрология и диализ.* 2021. 23(2):192-202. doi:10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
Batiushin M.M., Kasimova I.S., Gavrilov D.V., et al. Prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study “CKD epidemiology” (Kirov City). *Nephrology and Dialysis.* 2021. 23(2):192-202. doi:10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
11. *Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P., et al.* Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury.

Kidney Int Suppl. 2012. 2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1

12. *Levey A.S.* Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron*. 2022. 146(3):302-305. doi:10.1159/000516647

13. *Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F., et al.* New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009. 20(3):629-637. doi:10.1681/ASN.2008030287

14. *Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009. 150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

15. *Laszczyńska O., Azevedo A., Ferreira-Almeida M., et al.* Conversion methods for modified Jaffe reaction assays of serum creatinine. *Porto Biomed J*. 2020. 5(3):1-4. doi:10.1097/j.pbj.0000000000000072

16. Кулакова Е.Н., Настаушева Т.А., Стахурлова А.П. и соавт. Номенклатура Болезней Почек в Педиатрической Практике (Вопросы и Ответы). Воронеж: Кварта, 2022. 105 с. Доступно 04.11.2023. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49748357>

Kulakova E.N., Nastaushcheva T.A., Stahurlova A.P., et al. Nomenclature of Kidney Diseases in Pediatric Practice (Questions and Answers). *Voronezh: Kvarta*, 2022. 105 p. Accessed November 04, 2023. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49748357>

17. *James M.T., Levey A.S., Tonelli M., et al.* Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. *JAMA Netw Open*. 2019. 2(4):e191795. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.1795

18. *Patel M., Hornik C., Diamantidis C., et al.* Patient level factors increase risk of acute kidney disease in hospitalized children with acute kidney injury. *Pediatric Nephrology*. 2023. 38(10):3465-3474. doi:10.1007/s00467-023-05997-9

19. Шутлов А.М., Ефремова Е.В., Мензоров М.В. Почечный континуум: проблемы классификации. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023. (1):43-49. doi:10.34014/2227-1848-2023-1-43-49

Shutov A.M., Efremova E.V., Menzorov M.V. Pochechnyy kontinuum: problemy klassifikatsii [Renal continuum: Classification problems]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023. 1:43-49. doi: 10.34014/2227-1848-2023-1-43-49

20. Супрунович К.С., Палтышев И.А., Захаренко А.А. и соавт. Онконефрология: острая болезнь почек после превентивной илеостомии у пациента с колоректальным раком. Нефрология. 2023. 27(1):102-107. doi:10.36485/1561-6274-2023-27-1-102-107

Suprunovich K.S., Paltyshev I.A., Zakharenko A.A., et al. Onconephrology: acute kidney disease after preventive ileostomy in a patient with colorectal cancer. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2023. 27(1):102-107. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-1-102-107>

21. Кулакова Е.Н., Настаушева Т.А., Кондратьева И.В. Определение и критерии острой болезни почек: систематическое обзорное исследование литературы. Нефрология и диализ. 2020. 22(1):71-83. doi:10.28996/2618-9801-2020-1-71-83

Kulakova E.N., Nastaushcheva T.A., Kondratjeva I.V.

Definition and criteria of acute kidney disease: scoping review. *Nephrology and Dialysis*. 2020. 22(1):71-83. doi:10.28996/2618-9801-2020-1-71-83

22. *Arner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., et al.* *Pediatric Nephrology*. Springer Berlin Heidelberg; 2015. doi:10.1007/978-3-662-43596-0

23. Союз педиатров России, Творческое объединение детских нефрологов, Российское трансплантологическое общество. Клинические Рекомендации “Хроническая Болезнь Почек”. Кодирование По МКБ-10: N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.9. Возрастная Категория: Дети; 2022. Доступно 04.11.2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/713_1

The Union of Pediatricians of Russia, Creative Association of Pediatric Nephrologists, Russian Transplant Society. Clinical guidelines “Chronic kidney disease”. ICD-10: N18.1, N18.2, N18.3, N18.4, N18.5, N18.9. Age category: Children; 2022. Accessed November 04, 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/713_1

24. *Pottel H., Björk J., Courbebaisse M., et al.* Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med*. 2021. 174(2):183-191. doi:10.7326/M20-4366

25. *Schwaderer A.L., Maier P., Greenbaum L.A., et al.* Application of GFR estimating equations to children with normal, near-normal, or discordant GFR. *Pediatric Nephrology*. Published online 2023. doi:10.1007/s00467-023-06045-2

26. *Inker L.A., Tighiouart H., Adingwupu O.M., et al.* Performance of GFR Estimating Equations in Young Adults. *American Journal of Kidney Diseases*. Published online September 2023. doi:10.1053/j.ajkd.2023.06.008

27. *Filler G., Ahmad F., Bbayana V., et al.* Limitations of U25 CKiD and CKD-EPI eGFR formulae in patients 2–20 years of age with measured GFR > 60 mL/min/1.73 m²—a cross-sectional study. *Pediatric Nephrology*. Published online October 16, 2023. doi:10.1007/s00467-023-06185-5

28. *Pierre C.B., Muñoz A., Ng D.K., et al.* Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021. 99(4):948-956. doi:10.1016/j.kint.2020.10.047

29. *Delanaye P., Glasscock R.J., Pottel H., et al.* An Age-Calibrated Definition of Chronic Kidney Disease: Rationale and Benefits. *Clin Biochem Rev*. 2016. 37(1):17-26. Accessed November 04, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810758/>

30. Райкевич-Ляховская О.В., Сукало А.В., Байко С.В. Проблемные вопросы оптимизации перевода реципиентов почечного трансплантата из детской во взрослую службу здравоохранения (обзор литературы). Нефрология. 2023. 27(2):21-28. doi:10.36485/1561-6274-2023-27-2-21-28

Raikerich-Liachovskaya O.V., Sukalo A.V., Baiko S.V. Problematic issues of optimizing the transfer of renal transplant recipients from pediatric to adult health care (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2023. 27(2):21-28. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-2-21-28>

31. Маковецкая Г.А., Порецкова Г.Ю., Мазур А.И.

и соавт. Подросток с хронической болезнью почек — готовность к переходу во взрослую нефрологическую службу здравоохранения и трудности переходного периода: обзор литературы, собственные наблюдения. Педиатрия им ГН Сперанского. 2023. 102(4):16-27. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-4-16-27

Makovetskaya G.A., Poretskova G.Yu., Mazur L.I., et al. Adolescent patient with chronic kidney disease: readiness for transfer from pediatric into adult nephrology healthcare system, challenges of the transition. Bibliographical review and Authors' own observations. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2023. 102 (4): 16-27. — doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-4-16-27

Дата получения статьи: 09.11.2023

Дата принятия к печати: 07.02.2024

Submitted: 09.11.2023

Accepted: 07.02.2024

Оценка эффективности местных инъекций парикальцитола в околощитовидные железы на течение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек

Т.В. Саприна, Е.М. Жулина, А.С. Угольников, А.Р. Лоскутова, А.П. Зима

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация

Для цитирования: Саприна Т.В., Жулина Е.М., Угольников А.С. и соавт. Оценка эффективности местных инъекций парикальцитола в околощитовидные железы на течение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ. 2024. 26(3):366-375. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-366-375

The effect of local injections of a vitamin d receptor activator into the parathyroid glands on the level of parathyroid hormone and mineral metabolism in patients with secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease

T.V. Saprina, E.M. Zhulina, A.S. Ugolkov, A.R. Loskutova, A.P. Zima

Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

For citation: Saprina T.V., Zhulina E.M., Ugolkov A.S. et al. The effect of local injections of a vitamin d receptor activator into the parathyroid glands on the level of parathyroid hormone and mineral metabolism in patients with secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):366-375. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-366-375

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз; хроническая болезнь почек; минеральные и костные расстройства; парикальцитол; местные инъекции

Резюме

Цель: оценить динамику лабораторных показателей (общий кальций, неорганический фосфор, альбумин, уровень щелочной фосфатазы) и концентрации паратгормона после применения местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в околощитовидные железы (ОЩЖ) у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек терминальной стадии и исходной концентрацией паратгормона 300-600 пг/мл.

Методы: в исследование включено 48 пациентов с диагностированной хронической болезнью почек терминальной стадии, получавших лечение в отделении нефрологии и диализа. В основную группу вошли 34 пациента, которым проводились две последовательные инъекции активатора рецепторов витамина D (Парикальцитола) в наиболее увеличенную и технически доступную околощитовидную железу под ультразвуковым контролем положения иглы в ткани. Группу контроля составили 14 пациентов, продолжающие консервативное лечение, у которых не было технической возможности проведения инъекций. Эффективность проведенного лечения оценивалась сравни-

Адрес для переписки: Елизавета Михайловна Жулина

e-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com

Corresponding author: Dr. Elizaveta Zhulina

e-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0798-1089>

тельным анализом лабораторных показателей до вмешательства и через 6 месяцев после инъекций препарата в основной группе, а также у пациентов с хронической болезнью почек, продолжавших стандартную медикаментозную терапию вторичного гиперпаратиреоза.

Результаты: результаты показали статистически значимое снижение уровня паратгормона после 3 и 6 месяцев лечения в основной группе. В контрольной группе, продолжавшей стандартную медикаментозную терапию, отмечалось продолженное увеличение уровня паратгормона и фосфатов в крови. Нежелательные явления и осложнения, такие как гипокальциемия, кровотечение, аллергические реакции и парез возвратного гортанного нерва, не были зарегистрированы за весь период наблюдения.

Заключение: исследование подтверждает эффективность местных инъекций активаторов рецепторов витамина D (Парикальцитола) в снижении уровня паратгормона без серьезных осложнений и изменений в уровне кальция. Этот метод может быть использован для коррекции и предотвращения осложнений вторичного гиперпаратиреоза на ранних стадиях у пациентов с хронической болезнью почек терминальных стадий в качестве более безопасного и эффективного лечения.

Abstract

Aim: to assess the dynamics of laboratory parameters (total calcium, inorganic phosphorus, albumin, and alkaline phosphatase levels) and parathyroid hormone (PTH) concentrations after administrating local injections of vitamin D receptor activators into the parathyroid glands of patients with secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. The initial PTH concentration ranged from 300 to 600 pg/ml. This range was chosen to explore a more active strategy for managing the disease at its early stages and preventing the induction and progression of cardiovascular complications associated with secondary hyperparathyroidism.

Methods: the study included 48 patients diagnosed with end-stage of chronic kidney disease, who were treated in the nephrology and dialysis department. The main group consisted of 34 patients who received two consecutive injections of a vitamin D receptor activator (Paricalcitol) into the most enlarged and technically accessible parathyroid gland under ultrasound guidance. The control group included 14 patients who continued with conservative treatment due to technical infeasibility of performing the injections. Effectiveness was assessed by comparing laboratory parameters before the intervention and six months after the injections in the main group, and among patients continuing standard medical therapy for secondary hyperparathyroidism.

Results: the results showed a statistically significant reduction in parathyroid hormone levels after 3 and 6 months of treatment. In the control group, which continued to receive standard drug therapy, PTH and blood phosphate levels continued to rise. No undesirable effects or complications, such as hypocalcemia, bleeding, allergic reactions, and recurrent laryngeal nerve paralysis, were not observed throughout the observation period.

Conclusion: this research confirms the efficacy of local injections of vitamin D receptor activators (Paricalcitol) in reducing PTH levels without significant complications or changes in calcium levels. This method could be employed to correct and prevent secondary hyperparathyroidism complications in early stages among patients with end-stage chronic kidney disease, offering a safer and more effective treatment option.

Key words: Secondary Hyperparathyroidism; Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder; paricalcitol; local injections

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из главных причин преждевременной смертности колоссального количества людей, в том числе и трудоспособного населения. По данным анализа 77 719 результатов тестов расчетной скорости клубочковой фильтрации в период 2014-2020 годов в 50,5% случаях выявлены отклонения, при этом 10,8% соответствовало 3-5 стадиям почечной недостаточности [1].

В общей популяции Москвы доля пациентов с ХБП составила 4% на 2019 год, из них 4,8% приходилось на 4-5 стадии [2].

Адаптивная функция околощитовидных желез (ОЩЖ) в виде повышения секреции паратгормона (ПТГ) в ответ на прогрессирующее нарастание уровня фосфора, снижение уровня кальция и кальцитриола в крови при декомпенсации процесса приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [3-4], что значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и летальности [5-6]. С длительностью диализной терапии возрастает доля случаев, в которых консервативное лечение ВГПТ неэффективно, достигая 20% после 16 лет от начала заместительной почечной терапии [7-8]. Недавние исследования, основанные на анализе модели выживаемости, показывают четкую

корреляцию выраженности минерально-костных нарушений у пациентов с ВГПТ и количеством летальных исходов. В связи с этим исследователями разных стран рекомендуется коррекция нарушений кальций-фосфорного обмена с нормализацией лабораторных показателей на ранних стадиях ХБП [9]. Доказана эффективность применения малоинвазивного лечения ВГПТ у пациентов, резистентных к консервативному лечению. Использование чрескожных инъекций этанола, направленных на частичную или полную деструкцию ткани ОЩЖ с целью снижения концентрации ПТГ, может достигать эффективности до 80%, однако этот метод сопровождается значительным риском осложнений [10-13]. Парикальцитол действует как селективный активатор витамина D чувствительных рецепторов (VDR), ингибируя секрецию ПТГ ОЩЖ при ВГПТ [14]. Однако при внутривенном введении парикальцитол также может увеличивать всасывание кальция и фосфора из кишечника, повышая риск гиперкальциемии и прогрессирования сердечно-сосудистой кальцификации при ХБП [15]. Исследования показывают, что локальное введение парикальцитола в ткань ОЩЖ вызывает апоптоз паратироцитов, что в свою очередь снижает концентрацию ПТГ в сыворотке, уменьшает размер желез и не вызывает серьезных побочных эффектов. В отличие от этанола, при местных инъекциях препаратов активной формы витамина D (парикальцитола) концентрация ПТГ снижалась до уровней ниже 360 пг/мл после проведения трех инъекций в ОЩЖ, при этом не наблюдалось гипокальциемии и серьезных осложнений, таких как паралич гортанного нерва или кровоизлияние, в отличие от инъекций этанола [16]. Исследования также подтверждают снижение паратормона с 921 ± 356 до 754 ± 330 пг/мл через 1 месяц после проведения инъекций и с $1887,81 \pm 726,81$ пг/мл до $631,06 \pm 393,06$ пг/мл через 6 месяцев после инъекций с сохранением стабильного уровня в течение одного года. Также отмечалось значимое снижение уровня фосфатов (с $1,94 \pm 0,36$ ммоль/л до $1,71 \pm 0,34$ ммоль/л) и объема ОЩЖ (от $0,87 \pm 0,50$ см³ до $0,60 \pm 0,36$ см³) [14, 17]. Кроме того, данный способ доказал значимое улучшение выживаемости пациентов с ВГПТ и уровнем ПТГ >600 пг/мл [18].

Однако остается малоизученной возможность проведения данного вида терапии на более ранних стадиях заболевания, когда индукция и прогрессирование осложнений вторичного гиперпаратиреоза еще могут быть предотвращены. Целесообразность более ранней коррекции ВГПТ обосновано с позиции профилактики сердечно-сосудистых осложнений и минерально-костных нарушений ВГПТ, а также с позиции более активной и прогнозируемой лечебной тактики у пациентов с полипрагматией и низкой приверженностью к приему большого количества лекарственных препаратов – какими и являются пациенты с ХБП.

Цель исследования – оценить динамику лабораторных показателей (общий кальций, неорганический фосфор, альбумин, уровень щелочной фосфатазы) и концентрации паратормона после применения местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в ОЩЖ у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек и исходной концентрацией паратормона 300-600 пг/мл.

Материалы и методы

Исследование включало 48 пациентов с ВГПТ и ХБП терминальных стадий.

Критерии включения: возраст 18-80 лет, диагноз ХБП терминальной стадии, концентрация ПТГ в крови 300-600 пг/мл, верифицированные паращитовидные железы по данным сцинтиграфии, совмещенной с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии неключения: планируемое оперативное вмешательство на органах шеи, паратиреоидэктомии в анамнезе, наличие онкологических заболеваний, беременность, тяжелое соматическое состояние, отказ от процедуры или дальнейшего наблюдения.

В группу включения сформировано 2 выборки детерминированным способом по данным ультразвукового исследования околощитовидных желез. Первая выборка – основная группа (14 человек), в которой у пациентов имелись технические возможности проведения инъекций в ОЩЖ. Вторая выборка – группа сравнения (34 человека), в которой у пациентов не было возможности проведения инъекций в ОЩЖ или ОЩЖ не определялись при ультразвуковом исследовании шеи.

Местные инъекции препарата группы активаторов рецепторов витамина D – раствор для внутривенного введения Земплар (Парикальцитол) 5 мкг/мл – в околощитовидные железы под УЗИ-контролем положения иглы. Процедура включала в себя УЗИ ОЩЖ для предварительного расчета их объема, топографии, кровоснабжения, технической возможности проведения пункции. Далее производилось введение препарата объемом, составляющим 1/3 от объема ОЩЖ, инъекционно в одну околощитовидную железу по 1 инъекции через 1 день. Суммарно пациент основной группы получал 2 инъекции.

Данный объем препарата (1/3) был выбран с учетом объема паращитовидных желез, поскольку большее введение может спровоцировать разрыв их капсулы. Кроме того, выбранный нами диапазон ПТГ составляет 300-600 пг/мл, в связи с чем для достижения целевых значений и предотвращения нежелательных явлений, нами принято решение ограничиться двумя инъекциями.

Для оценки эффективности проводимого лечения оценивались лабораторные показатели согласно клиническим рекомендациям минеральных и костных нарушений при ХБП (Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD): интактный паратгормон (ПТГ), общий кальций, неорганический фосфор, биохимические показатели (альбумин, уровень щелочной фосфатазы, креатинин). Для более точной оценки уровня кальция в крови использовалась формула Пейна.

Интактный паратгормон определялся методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Диапазон определения: 1,2-5000 пг/мл. Референсные значения: 15-65 пг/мл.

При ультразвуковом исследовании околощитовидных желез (оборудование SonoScape, S35, производство КНР, В-режим) использовали следующие методы и параметры для выбора оптимального места проведения инъекций: определение положения желез относительно окружающих органов, оценку их количества и размеров, расчет объема и анализ кровотока (режим доплерографии).

Эффективность проведенного лечения оценивалась сравнительным анализом лабораторных показателей до вмешательства и через 6 месяцев после инъекций препарата в основной группе, а также у пациентов с хронической болезнью почек, продолжавших стандартную медикаментозную терапию вторичного гиперпаратиреоза.

Для статистического анализа данных использовался пакет прикладных статистических программ Statistica (v 13.5.0.17, TIBCO Software Inc.). Было выполнено описание основных характеристик выборки пациентов, таких как среднее значение, стандартное отклонение, медиана, минимальное и максимальное значения. Для сравнения лабораторных показателей между группами пациентов использовался U-тест Манна-Уитни. Для оценки показателей в динамике и различий между ними использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Оценка статистической значимости результатов проводилась с использованием соответствующих статистических критериев и уровня значимости ($p < 0,05$).

Сроки проведения исследования: декабрь 2020 – май 2023 г.

ЛЭК ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России вынесено заключение об одобрении проведения клинического исследования (протокол №8476/1 от 30.11.2020 г.).

Результаты

В исследование включено 48 пациентов. Результаты предварительного сравнения групп пациентов показали отсутствие статистически значимых раз-

личий в сравниваемых показателях, включая пол, возраст, стаж заместительной почечной терапии и количество госпитализаций за последние 2 года. Анализ сопутствующей патологии с использованием индекса коморбидности Charlson также не выявил статистически значимых различий между группами. Исходный уровень паратгормона в исследуемой группе был также сопоставим в обеих группах ($p=0,172$), средние концентрации паратгормона в обеих группах пациентов находились в диапазоне 300-600 пг/мл (табл. 1).

Методы заместительной почечной терапии

В основной группе ЗПТ методом гемодиализа получали 92,86% пациентов, 7,14% – перитонеальным. В группе сравнения 88,24% пациентов находилось на гемодиализе, 11,76% – на перитонеальном.

Медикаментозная терапия

На момент проведения исследования согласно действующим национальным рекомендациям по лечению ХБП уровень паратгормона у пациентов с ХБП С3-С5, при котором следует планировать превентивные мероприятия развития клинических осложнений ВГПТ, принято считать 50% превышение верхней границы нормы (≈ 65 -130 пг/мл). У пациентов с С5Д стадией ХБП при стойком четырехкратном превышении верхней границы нормы рекомендовано проводить лечение, целью которого является достижение целевого диапазона паратгормона 130-260 пг/мл. [19].

Медикаментозная коррекция ВГПТ у пациентов назначалась лечащим врачом-нефрологом при повышении ПТГ выше 200 пг/мл. Коррекция гиперфосфатемии проводилась с помощью Севеламера (суточная доза 2400 мг), который был назначен 41% пациентов в группе сравнения, в основной группе – 50%.

В качестве кальцимиметика применялся Цинакальцет (суточная доза 30 мг), который был назначен всем пациентам обеих групп. Однако приверженность пациентов к соблюдению приема данного препарата оказалась крайне низкой в обеих группах. Так, в основной группе доля пациентов, принимающих Цинакальцет по назначению врача составила 64,2%, в группе сравнения – 67,6%.

Регуляторы кальциево-фосфорного обмена – Альфакальцидол (0,25-1мкг 3 раза в неделю) либо Парикальцитол (5 мкг 3 раза в неделю) – также были назначены всем пациентам обеих групп. Данные препараты пациенты получали в основной группе в 85,7% случаев (12 пациентов), в группе сравнения – 88,2% (30 пациентов).

Кальция карбонат (суточные дозы 4,0-6,0 г) в основной группе получали 28,5% пациентов, в группе сравнения – 17,6%.

Таблица 1 | Table 1

Основные статистические показатели при сравнении контрольной и исследуемой групп
The main characteristics of the groups

Показатели	Группа сравнения (n=34)	Основная группа (n=14)	
% женщин	39,58% (19)	8,3% (4)	
Причины ХБП	Пиелонефрит 26,47% Гломерулонефрит 23,53% Поликистоз 20,58% Сахарный диабет 17,64% Нефросклероз 2,94% Врожденные аномалии 2,94% Другие 5,88%	Пиелонефрит 28,57% Диабет 21,42% Поликистоз 21,42% Гломерулонефрит 14,28% Нефросклероз 7,14% Аутоимунные 7,14%	
	медиана (Q1; Q3)	медиана (Q1; Q3)	P
Возраст, лет	56,5 (43; 68)	59 (49; 65)	0,829
Длительность ЗПТ, мес	36 (12; 69)	60 (27; 96)	0,210
Количество госпитализаций за последние 2 года (предшествующих началу наблюдения)	4 (3; 5)	5 (2; 8)	0,854
Индекс коморбидности Charlson, баллы	6 (5; 8)	6 (4; 7)	0,112
Исходный уровень ПТГ, пг/мл	365 (320; 425)	504 (489,25; 601)	0,172
Исходный уровень кальция, ммоль/л	2,1 (2,01; 2,3)	2,1 (2,13; 2,5)	0,633
Исходный уровень альбумин-скорректированного кальция, ммоль/л	2,2 (2,1; 2,39)	2,3 (2,1; 2,38)	0,936
Исходный уровень фосфора, ммоль/л	1,41 (1,1; 1,6)	1,49 (1,3; 1,7)	0,203
Исходный уровень альбумина, г/л	36 (30; 39)	36,15 (34; 40,3)	0,460
Исходный уровень щелочной фосфатазы, мел/л	93,5 (65,9; 126,8)	98 (82,2; 110,7)	0,307
Исходный уровень креатинина, мкмоль/л	428,85 (278,6; 668)	520,6 (423; 627)	0,312

Ультразвуковое исследование
околощитовидных желез

По данным УЗИ в основной группе паращитовидные железы были визуализированы у всех пациентов. При этом у каждого пациента визуализирована минимум одна железа, 2 – в 21,4% (3 пациента), 3 – в 7,14% (1 пациент). Медиана объема железы составляла 0,015 (0,012; 0,018) мл.

В группе сравнения паращитовидные железы визуализированы в 14,7% (5 пациентов), в единичном количестве с медианой объема 0,016 (0,015; 0,018) мл, при этом наблюдались технические сложности для выполнения инъекций. Так, у 2 пациентов отмечалось близкое расположение магистральных сосудов, у 1 пациента визуализированная железа располагалась на 7 см в глубину от поверхности кожи, у 1 пациента отмечалась эктопированная в средостение околощитовидная железа, у 1 пациента наблюдались трудности с УЗ-дифференцировкой железы с окружающими органами (лимфоузел, узел щитовидной железы).

Результаты применения местных инъекций
парикальцитола в паращитовидные железы

В основной группе пациентов, которым были проведены местные инъекции активатора рецепторов витамина D в околощитовидные железы под ультразвуковым контролем, наблюдалось стойкое и ста-

тистически значимое снижение уровня паратормона ($p<0,05$) у всех пациентов. После проведения инъекций внутривенный прием парикальцитола был отменен. После 3 месяцев лечения медиана концентрации паратормона снизилась с 504 (489,25; 601) пг/мл до 426,55 (363,75; 510,75) пг/мл, что составляет снижение на 15,3% ($p=0,001$). Через 6 месяцев наблюдения после проведенных инъекций уровень паратормона дальше снизился до 171,9 (115,5; 266,9) пг/мл, что составляет 65,8% от исходного уровня ($p=0,000001$; рис. 1).

В контрольной группе было отмечено статистически значимое увеличение медианы концентрации паратормона ($p=0,001$) с 365 (320; 425) до 498 (353; 694), что составило 36,4% от исходного уровня за 6 месяцев (рис. 1).

В группе пациентов, которым проводили местные инъекции активатора рецепторов витамина D в околощитовидные железы, не было обнаружено статистически значимых изменений уровня ионизированного кальция крови, альбумина и альбумин-скорректированного кальция в течение всего периода наблюдения. Эти результаты указывают на стабильность этих показателей при проведении местных инъекций парикальцитола.

В группе сравнения, в которой продолжалась стандартная медикаментозная терапия для управления вторичным гиперпаратиреозом, наблюдался статистически значимый прирост уровня фосфатов крови за 6 месяцев наблюдения с 1,41 (1,1; 1,6)

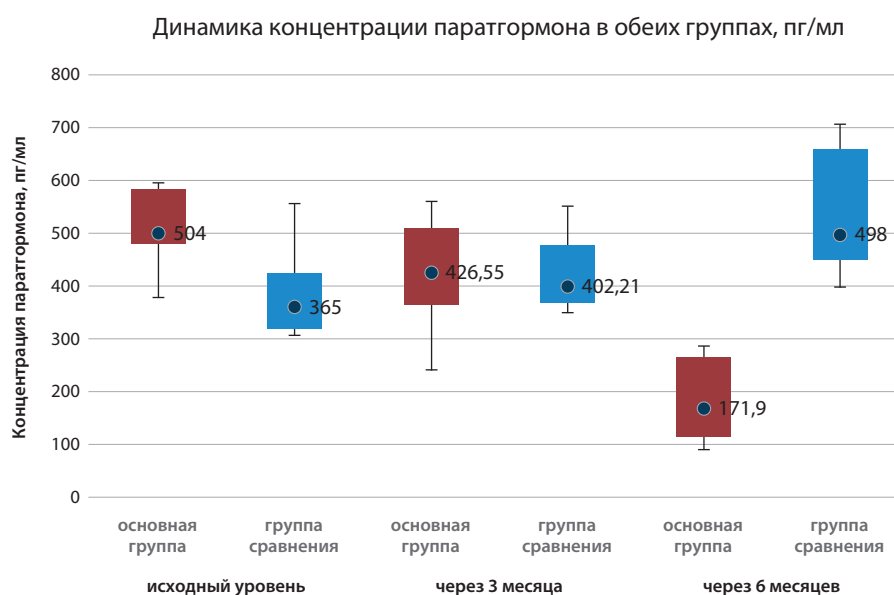


Рис. 1. График динамики уровня паратгормона до исследования, через 3 месяца, через 6 месяцев в обеих группах

Fig. 1. The PTH levels before the study, after 3 months, and after 6 months in the both groups

до 1,6 (1,2; 1,9) ммоль/л, $p < 0,05$. Это изменение свидетельствует о нарастании гиперфосфатемии, что может быть неблагоприятным фактором и маркером прогрессирования осложнений хронической болезни почек, а также фактором риска возникновения внекостной кальцификации. В то же время, в основной группе пациентов, которым проводили местные инъекции активатора рецепторов витамина D, не наблюдалось статистически значимого изменения уровня фосфатов крови ($p = 0,822$). Это указывает на сохранение стабильного уровня фосфатов при проведении местных инъекций активатора рецепторов витамина D (табл. 2).

Также, у пациентов, продолжающих стандартную медикаментозную терапию, отмечался прирост паратгормона за 6 месяцев наблюдения на 230,21 (182; 327) пг/мл у 23 пациентов, что составило 63% от начального уровня паратгормона. У 4 пациентов концентрация ПТГ осталась на том же уровне. У 7 пациентов отмечалось снижение на 18,7% – 69,8 (43; 89) пг/мл.

Дополнительно, в основной группе пациентов было обнаружено статистически значимое снижение уровня щелочной фосфатазы в течение 6 месяцев наблюдения. Это может свидетельствовать о положительном воздействии местных инъекций

Таблица 2 | Table 2

Изменение лабораторных показателей до исследования и через 6 месяцев от начала наблюдения в обеих группах
Changes in laboratory parameters before the study and after 6 after the beginning of the observation

Показатели	Группа сравнения (n=34), исходный уровень, медиана (Q1; Q3)	Группа сравнения (n=34), через 6 месяцев, медиана (Q1; Q3)	p	Исследуемая группа (n=14), исходный уровень, медиана (Q1; Q3)	Исследуемая группа (n=14), через 6 месяцев, медиана (Q1; Q3)	p
Уровень ПТГ, пг/мл	365 (320; 425)	498 (353; 694)	<0,05	504 (489,25; 601)	171,9 (115,5; 266,9)	<0,05
Уровень кальция, ммоль/л	2,1 (2,01; 2,3)	2,18 (2,03; 2,3)	0,371	2,1 (2,13; 2,5)	2,2 (2,1; 2,2)	0,751
Уровень альбумин-скорректированного кальция, ммоль/л	2,2 (2,1; 2,39)	2,2 (2,09; 2,4)	0,712	2,3 (2,1; 2,38)	2,2 (2,13; 2,38)	0,701
Уровень фосфора, ммоль/л	1,41 (1,1; 1,6)	1,6 (1,2; 1,9)	<0,05	1,49 (1,3; 1,7)	1,57 (1,25; 1,7)	0,822
Уровень альбумина, г/л	36 (30; 39)	36,2 (32,7; 39,5)	0,251	36,15 (34; 40,3)	36 (35,05; 37,8)	0,344
Уровень щелочной фосфатазы, мел/л	93,5 (65,9; 126,8)	97,4 (72,2; 134,7)	0,275	98 (82,2; 110,7)	78,6 (67,5; 106,6)	<0,05
Уровень креатинина, мкмоль/л	428,85 (278,6; 668)	640,75 (375; 767)	<0,05	520,6 (423; 627)	479,4 (262; 583)	0,307

активатора рецепторов витамина D на течение ВГПТ и обмен фосфатов.

После выполнения местных инъекций парикальцитола не отмечалось осложнений в виде гипокальциемии, аллергических реакций, кровотечений, гематом, пареза возвратного гортанного нерва в течение всего периода наблюдения.

Обсуждение

Полученные в исследовании результаты подтверждают эффективность местных инъекций активатора рецепторов витамина D в околощитовидные железы для управления вторичным гиперпаратиреозом на ранних стадиях развития заболевания у пациентов с хронической болезнью почек.

Местные инъекции препаратов активаторов рецепторов витамина D в околощитовидные железы предоставляют значительные преимущества по сравнению с продолжением консервативной терапии. Низкая приверженность курсу лечения, как отмечено в группах сравнения и основной группе, может существенно влиять на эффективность терапии и повышать риск возникновения осложнений. Важно отметить, что контролируемое введение препаратов может предоставить дополнительные преимущества, такие как степень управления пациентами назначенным лечением. Прямое введение препаратов может способствовать более надежному выполнению рекомендаций, что, в свою очередь, может снизить риск сердечных осложнений и улучшить общие результаты лечения ВГПТ.

Одним из основных преимуществ является безопасность проводимой процедуры с помощью парикальцитола по сравнению с инъекциями этанола [16]. Инъекции активаторов рецепторов витамина D обычно не вызывают серьезных осложнений. По данным литературы инъекции этанола вызывают гипокальциемию в 50% случаев, боль – 9,6%, кровотечение и гематомы (2%), парез возвратного гортанного нерва (8,34–13,6%) и некроз окружающих тканей (0,2%) [9–12]. Это гарантирует минимальное появление нежелательных побочных эффектов и повышает общий уровень безопасности ее проведения.

Данный способ лечения обладает высокой эффективностью и способен статистически значимо снизить уровень паратормона, что является ключевым фактором в контроле функции околощитовидных желез, прогрессированием минерально-костных нарушений, внекостной кальцификации и развитием сердечно-сосудистой патологии в данной когорте пациентов. Инъекционный местный метод введения парикальцитола имеет значительное преимущество перед внутривенным введением в терапевтических дозах. Это может быть обосновано тем, что местные инъекции обладают более точным доза-эффектом и обеспечивают высокую концентрацию препарата

в паращитовидных железах, что приводит к более быстрому и стабильному снижению уровня ПТГ без гиперкальциемии. Местные инъекции парикальцитола позволяют уже через 3 месяца достигать целевых значений ПТГ. Это в свою очередь повышает соблюдение режима лечения со стороны пациентов и снижает общие затраты на терапию, делая метод более эффективным и экономически обоснованным.

Сравнивая наши данные с представленной в литературных источниках информацией, мы видим сопоставимые тенденции в снижении уровня паратормона. В нашем исследовании уровень ПТГ снизился на 15,3% после 3 месяцев лечения и на 65,8% после 6 месяцев лечения. Эти результаты сопоставимы с данными исследования Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. и соавт. ($n=37$) [17], где отмечалось уменьшение концентрации ПТГ с 921 ± 356 до 574 ± 330 пг/мл за 1 месяц, и до 556 ± 227 пг/мл (39,6%) за год. Также результаты применения местных инъекций Парикальцитола 24 пациентам показали снижение паратормона с $1887,81 \pm 726,81$ пг/мл до $1061,77 \pm 701,49$ пг/мл в течение 1-й недели. Через 1 месяц после первой инъекции отмечалось повышение ПТГ выше 600 пг/мл у 17 пациентов, в данном случае был назначен повторный курс. После которого через 1 неделю отмечалось снижение концентрации ПТГ с $1625,81 \pm 795,69$ пг/мл до $876,12 \pm 501,01$ пг/мл. У восьми пациентов значения ПТГ восстановились через 3 месяца, и им был назначен третий сеанс лечения. После третьего сеанса лечения уровень ПТГ снизился с $1208,89 \pm 322,06$ пг/мл до $831,32 \pm 280,74$ пг/мл через 1 неделю. В конце наблюдения, уровень ПТГ у всех пациентов снизился с $1887,81 \pm 726,81$ пг/мл до $631,06 \pm 393,06$ пг/мл, что составляет в среднем 37,7% [14]. Однако исследование Xie S. et al. [14] было проведено с изначально высоким уровнем ПТГ, что объясняет нестабильный результат применения местных инъекций. В нашем исследовании за весь период наблюдения не отмечалось повышения уровня паратормона в крови ни у одного из пациентов.

Другим важным преимуществом является стабильность уровня кальция. В отличие от инъекций этанолом, которые могут вызывать гипокальциемию в 50% случаев [9, 10], инъекции парикальцитола не вызывают статистически значимых изменений уровня ионизированного кальция крови за 6–12 месяцев наблюдения [14, 17], аналогично нашему исследованию. Это позволяет поддерживать стабильные уровни кальция и предотвращает возможные осложнения, связанные с его дисбалансом.

В отличие от нашего исследования, некоторые данные показывают снижение уровня фосфатов в сыворотке с $1,94 \pm 0,36$ ммоль/л до $1,71 \pm 0,34$ ммоль/л у всех пациентов за 6 месяцев после курсов местных инъекций [14]. В то время как наше когортное исследование показало, что продолжение консервативной

терапии приводит к статистически значимому повышению их уровня. Вероятно, это связано с нечетким выполнением рекомендаций по приему препаратов, назначенных с целью коррекции ВГПТ, что приводило к меньшей эффективности консервативной терапии. Как нерегулярность приема препаратов из-за низкой приверженности лечению, так и нарушения в лекарственном обеспечении пациентов с ХБП и ВГПТ, являются факторами риска прогрессирования ВГПТ и в дальнейшем обеспечивают снижение эффективности любой лекарственной терапии. Изменение тактики управления заболеванием на ранних стадиях у пациентов с ВГПТ, у которых имеется техническая возможность проведения малоинвазивных процедур в ОЩЖ, способствует установлению контроля над заболеванием, а значит и снижение рисков, связанных с прогрессированием ВГПТ, в том числе, летальности пациентов.

Другой аспект, который необходимо иметь в виду, состоит в том, что не всегда имеется техническая возможность введения лекарственных средств в ОЩЖ на ранних стадиях ВГПТ. Так, в нашей когорте пациентов с ХБП и ВГПТ (с уровнем секреции ПТГ 300-600 пг/мл) такая возможность была только у 29% больных. С увеличением уровня ПТГ и прогрессированием ВГПТ визуальное увеличение одной или нескольких ОЩЖ, уже более вероятно, и процент таких больных становится больше.

Результаты данного исследования имеют высокую клиническую значимость, поскольку они предлагают новую перспективу в лечении вторичного

гиперпаратиреоза и могут способствовать улучшению здоровья и качества жизни пациентов с ХПН. Данный метод лечения способен эффективно справляться с уровнем ПТГ у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, даже у резистентных к консервативной терапии. Снижение уровня ПТГ может уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, данный метод сохраняет стабильный минеральный обмен и не вызывает гипокальциемии. Эти результаты предоставляют новые перспективы для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек и могут быть полезными для будущих исследований и клинической практики.

Заключение

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают эффективность местных инъекций активатора рецепторов витамина D в паращитовидные железы для управления вторичным гиперпаратиреозом у пациентов с ХБП, особенно в отношении снижения уровня паратормона и фосфатов в крови. Данный способ является безопасной и эффективной альтернативой контролю ВГПТ на более ранних стадиях у пациентов с ХБП.

Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения данных результатов и более глубокого понимания механизмов воздействия активаторов рецепторов витамина D на паращитовидные железы и обмен минералов в организме.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

None of the authors have conflicts of interest.

Вклад авторов:

Т.В.С. – концепция и дизайн исследования, общее руководство, окончательное редактирование текста рукописи, Е.Ж.М. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание исходного варианта текста А.С.У. – сбор и обработка данных А.Р.Л. – сбор и обработка данных, А.П.З. – сбор и обработка данных, написание исходного варианта текста.

Author's contribution:

T.V.S. – research concept and design, supervision and final editing of the manuscript text, E.Z.M. – research concept and design, statistical data processing, writing the manuscript; A.S.U. – data collection and analysis, A.R.L. – data collection and analysis, A.P.Z. – data collection and analysis, writing the manuscript.

Информация об авторах:

Татьяна Владимировна Саприна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>;

Елизавета Михайловна Жулина – ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0798-1089>

Александр Сергеевич Угольников – студент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: penekcanek@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0004-3302-8074>

Арина Романовна Лоскутова – ординатор, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», e-mail: Arinapsrnk47@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-4582-0381>

Анастасия Павловна Зима – д-р мед. наук, руководитель центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» e-mail: zima2302@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>

Author's information:

Tatiana Saprina, e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>

Elizaveta Zhulina, e-mail: elisaveta.zhulina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0798-1089>

Alexander Ugolkov, e-mail: penekcanek@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0004-3302-8074>

Arina Loskutova, e-mail: Arinapsrnk47@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-4582-0381>

Anastasia Zima, e-mail: zima2302@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>

Список литературы

1. Фадин А.В., Федин В.А., Зингерман Б.В. и др. Результаты 5-летнего опыта тестирования лабораторией Инвитро скорости клубочковой фильтрации на территории Российской Федерации. Клиническая нефрология. 2021;13(2):27-33. doi: 10.18565/nephrology.2021.2.27-33
1. Fadin DV, Fedin VA, Zingerman BV. The results of 5-year experience in testing the glomerular filtration rate by the Invitro laboratory in the territory of the Russian Federation. Clinical Nephrology. 2021;13(2):27-33. (In Russ.). doi: 10.18565/nephrology.2021.2.27-33
2. Дудко М.Ю., Котенко О.Н., Шутлов Е.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы. Клиническая нефрология. 2019;3:37-41. doi: 10.18565/nephrology.2019.3.37-41
2. Dudko M.Yu., Kotenko O.N., Shutlov E.V., Vasina N.V. et al. Epidemiology of chronic kidney disease among residents of Moscow. Clinical Nephrology (In Russ.). doi: 10.18565/nephrology.2019.3.37-41
3. Sato T, Kikkawa Y, Yamamoto S, Tanaka Y. Disrupted tubular parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor signaling and damaged tubular cell viability possibly trigger postsurgical kidney injury in patients with advanced hyperparathyroidism. Clin Kidney J. 2019. 12(5):686-692. doi: 10.1093/cjkj/sfy136
4. Гайсина А.Р., Вахитова Р.И., Самигуллина А.И. и др. Вторичный гиперпаратиреоз при ХБП. ПИМ. 2022. 20(1):120-122. doi: 10.32000/2072-1757-2022-1-120-122
4. Gaysina A. R., Vakhitova R. I., Samigullina A. I. et al. Secondary hyperparathyroidism in CKD. Practical Medicine. 2022. 20(1):120-122. doi: 10.32000/2072-1757-2022-1-120-122
5. Bradbury B.D., Fissell R.B., Albert J.M. et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. 2(1):89-99. doi: 10.2215/CJN.01170905
6. Jung H.Y., Jeon Y., Park Y. et al. Better quality of life of peritoneal dialysis compared to hemodialysis over a two-year period after dialysis initiation. Sci. Rep. 2019. 9(1):10266. doi: 10.1038/s41598-019-46744-1
7. Волгина Г.В., Перепеченых Ю.В. Лечение вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической почечной недостаточностью (Практические рекомендации). Нефрология и диализ. 2000. 2(4):352-357.
7. G.V. Volgina, Y.V. Perepechenyh Practical recommendations on the therapy of secondary hyperparathyreosis in patients with chronic renal failure. Nephrology and Dialysis 2000. 2(4):352-357.
8. Самохвалова Н.А., Романчишен А.Ф., Герасимчук Р.П. и др. Вторичный гиперпаратиреоз: частота, клинические проявления, лечение. Вестник хирургии. 2007. 166(5):78-81.
8. Samokhvalova N.A., Romanchishen A.F., Gerasimchuk R.P. et al. Secondary Hyperparathyroidism: Frequency, Clinical Manifestations, Treatment. Vestnik Khirurgii. Surgery Bulletin. 2007. 166(5):78-81.
9. D'Arrigo G, Mallamaci F, Pizzini P, et al. CKD-MBD biomarkers and CKD progression: an analysis by the joint model. Nephrol Dial Transplant. 2023. 38(4):932-938. doi: 10.1093/ndt/gfac212.
10. Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, et al. Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy for secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis as evaluated by parathyroid hormone levels according to K/DOQI guidelines. Ther Apher Dial. 2005. 9(1):48-52. doi: 10.1111/j.1774-9987.2005.00214.x.
11. Chen HH, Lin CJ, Wu CJ, et al. Chemical ablation of recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy. Ann Surg. 2011. 253(4):786-90. doi: 10.1097/SLA.0b013e318211ccc2.
12. Kakuta T, Fukagawa M, Kitaoka M, et al. Japanese Society for Parathyroid Intervention. Percutaneous ethanol injection therapy for advanced renal hyperparathyroidism in Japan: 2004 survey by the Japanese Society for Parathyroid Intervention. NDT Plus. 2008. 1(3):iii21-iii25. doi: 10.1093/ndtplus/sfn082.
13. Onoda N, Fukagawa M, Tominaga Y, et al. Japanese Society for Parathyroid Intervention. New clinical guidelines for selective direct injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. NDT Plus. 2008 1(3):iii26-iii28. doi: 10.1093/ndtplus/sfn083.
14. Xie S, Yu Y, Liu Y, et al. Effectiveness and Safety of Ultrasound-Guided Local Paricalcitol Injection in Treating Secondary Hyperparathyroidism in ESRD: A Retrospective Study. J Clin Med. 2022. 11(22):6860. doi: 10.3390/jcm11226860.
15. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. Expert Opin Pharmacother. 2016. 17(10):1363-73. doi: 10.1080/14656566.2016.1182985.
16. Nakanishi S, Yano S, Nomura R, et al. Efficacy of direct injection of calcitriol into the parathyroid glands in uraemic patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant. 2003. 18(3):iii47-9. doi: 10.1093/ndt/gfg1012.
17. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Новокшинов К.Ю. и др. Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы. Нефрология. 2016. 20(4):80-92
17. Zemchenkov A.Y., Gerasimchuk R.P., Novokshonov K.Y.

et al. Comparative analysis of the parathyroidectomy and local vitamin D receptor activator injections into parathyroid glands. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016. 20(4):80-92.

18. Гerasимчук Р.П., Земченков А.П. Влияние местных инъекций препаратов активной формы витамина D в паращитовидные железы под контролем ультразвукового исследования на динамику лабораторных показателей минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек и на выживаемость пациентов с рефрактерным вторичным гиперпаратиреозом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(2):74-81. doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-74-81

Gerasimchuk R.P., Zemchenkov A.Yu. Effect of ultrasound-guided direct vitamin D injections into parathyroid glands on laboratory markers and survival of patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016;18(2):74-81. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2016-2-74-81

19. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10-82. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82

Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):10-82. (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82

Дата получения статьи: 07.02.2024

Дата принятия к печати: 26.06.2024

Submitted: 07.02.2024

Accepted: 26.06.2024

Ответ на комментарий Е.М. Зелтынь-Абрамова к статье «Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)»

А.Б. Зулькарнаев

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

Для цитирования: Зулькарнаев А.Б. Ответ на комментарий Е.М. Зелтынь-Абрамова к статье «Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)». Нефрология и диализ. 2024. 26(3):376-379. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-376-379

Response to E.M. Zeltyn-Abramov's comment to the article "Left ventricular ejection fraction: association with risk of death and incidence of arteriovenous fistula dysfunction (mid-term results)"

A.B. Zulkarnaev

*Surgery Department of Kidney Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"),
build. 61/2 Shchepkina str., 129110 Moscow, Russia*

For citation: Zulkarnaev A.B. Response to E.M. Zeltyn-Abramov's comment to the article "Left ventricular ejection fraction: association with risk of death and incidence of arteriovenous fistula dysfunction (mid-term results)". Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):376-379. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-376-379

Авторы искренне благодарны за «обратную связь». С одной стороны это свидетельствует о важности затрагиваемой проблемы, а с другой стороны – порождает интересный прецедент. Ранее, при подготовке статей, известных как «Подводные камни...», мы акцентировали внимание на особенностях интерпретации результатов анализа **авторами статьи**, приводили примеры верных и неверных интерпретаций, хороших и плохих формулировок. Настоящий же комментарий является ярким примером концептуально неверной интерпретации результатов статьи **читателем**. Забегая вперед, отметим, что мы не согласны ни по одному из пунктов и готовы последовательно и структурировано аргументировать свою позицию.

Нас несколько удивило, что во введении член редколлегии выступает от лица всей редакции журнала, но мы принимаем такую позицию.

1. Тот факт, что «...**один Эхо-КГ параметр, каким бы важным он ни был, не может быть определяющим в выборе диализного доступа...**» не вызывает сомнений, и мы неоднократно указываем на это в работе.

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

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

<https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

Кроме того, прямо отмечаем вариабельность фракции выброса во времени, «операторозависимость» и т.д., в чем читатели могут легко убедиться. Более того, это указано в ограничениях исследования. Исследование проведено с учетом данного факта.

2. В контексте выбора вида сосудистого доступа целесообразно разделение ФВЛЖ на ...менее 30%..., 30-39%..., 40-49%..., ФВ $\geq 50\%$

Категории ФВ были выбраны на основании рекомендаций [1], упомянутых в работе (которые, как мы думаем, были составлены с учетом иностранных рекомендаций [2, 3]). А значит, большая доля клинических решений в реальной практике будет принята с учетом такой дискретизации. При этом условность отнесения пациента к той или иной категории также открыто упомянута нами в обсуждении.

При всей условности ФВ мы определяли категорию ее снижения *«как обобщающий статус, косвенно отражающий состояние сердца и потенциально ассоциированный с большей вероятностью наличия тех или иных состояний, которые могут быть связаны с изучаемыми исходами»*. Иными словами, мы исходили из предположения, что пациент, достигший на момент формирования АВФ меньшей ФВ по сравнению с пациентом с большей ФВ, при одних и тех же показателях волемического статуса, электролитных, метаболических нарушениях и т.п. (что вполне можно на приемлемом уровне методологически контролировать), будет иметь больший риск оцениваемых исходов.

3. Попытаемся рассмотреть ситуацию с учетом позиции авторов публикуемой статьи: «следует воздержаться от использования четкого и безапелляционного доминирующего принципа «формирование АВФ у пациентов с низкой ФВ противопоказано».

Из комментария к статье непонятно, почему этот тезис привлекает *«обманчивой простотой»*, а самое главное – в чем состоит антитезис, поскольку и в цитируемой фразе, и в статье в целом мы вполне допускаем формирование АВФ у пациентов со сниженной ФВ в контексте рисков нежелательных сердечно-сосудистых событий.

Далее следует субъективное представление автора комментария о возможности формирования АВФ у пациентов с разной степенью снижения ФВ. Мы уважаем *«...10 лет работы в кардионефрологии...»*, но отметим, что практические рекомендации, транслируемые в рутинную клиническую практику, которые, вполне вероятно, будут определять судьбы пациентов, не подкреплены, как это принято в **научных** публикациях, убедительными доказательствами (непосредственно в комментарии).

4. Эта группа (прим. с «ФВЛЖ более 30%, но менее 40%») самая сложная и требует персонализированного подхода. «Усреднить» такого пациента на основании анализа любого единственного показателя, вырванного из сложного клинического контекста, невозможно.

Авторы благодарны за экскурс в пространство потенциальных причин нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов со сниженной ФВ, однако, отметим, что данные теоретические размышления лежат вне контекста конкретного, обсуждаемого исследования, целью которого не было изучение всех потенциальных рисков нежелательных сердечно-сосудистых событий и смерти (которые, в целом, хорошо известны). Мы оценили связь выраженности снижения ФВ с двумя неблагоприятными исходами: смертью от всех причин и дисфункцией АВФ. При этом снижение ФВ не увеличивало риск смерти в среднесрочной перспективе (срок наблюдения был ограничен 5-ю годами), но был сопряжен с риском дисфункции АВФ. Это означает лишь то, что когда практикующий врач принимает решение о формировании АВФ у пациента с низкой ФВ, он в первую очередь должен планировать судьбу (в контексте сосудистого доступа и модальности ЗПТ) пациента (т.н. «life plan» [4]) исходя не из риска нежелательных сердечно-сосудистых событий, а исходя из риска дисфункции АВФ, развитие которой, очевидно (для любого специалиста, близкого к нефрологии) во многом определяет судьбу пациента.

Как видно по рисунку S3, *«К 42-м месяцам под наблюдением не осталось ни одного пациента с низкой ФВ, они выбыли из-под наблюдения примерно в равных долях по причине смерти, конверсии ЗПТ на ПД или конверсии доступа на ЦВК.»*

А это означает, что, если на момент формирования АВФ у пациента с ФВ, например, менее 40%, АВФ была сформирована и было начато использование ее на ГД (наши критерии включения/невключения позволяют сделать только такой вывод), следует обеспечить пациенту возможность **своевременной**, плановой конверсии сосудистого доступа или модальности ЗПТ.

5. *«Возвращаясь к представленной работе: количество пациентов с ФВЛЖ менее 40% в выборке составило всего 14 человек (менее 1,5% от 962 включенных в исследование), причем количество пациентов со значительно сниженной ФВЛЖ (менее 30%) осталось неизвестным. А именно у этих пациентов выбор АВФ в качестве сосудистого доступа нецелесообразен с точки зрения кардиологического прогноза.»*

Если внимательно ознакомиться с таблицей 1, то становится очевидно, что в нашей выборке (см. критерии включения/невключения) не было пациентов с ФВ менее 30%: в группе ФВ в группе «Низкая ФВ – ФВ менее 40%» – «37,8 (0,9), от **37,0 до 39,0%**». Мы с искренним интересом пообщаемся с доктором, решившимся формировать АВФ при ФВ менее 30%. Очевидно, что данная ситуация является казуистической и не рассматривалась нами. Субъектами в исследовании были пациенты, выжившие в течение трех месяцев после начала ГД, у которых не просто была предпринята попытка формирования АВФ, но АВФ использовалась для ГД, т.к. именно эти пациенты будут в дальнейшем подвержены рискам нежелательных сердечно-сосудистых событий, сопряженных с АВФ.

Это вполне закономерно. Есть исследование [5], которое показывает, как возрастает объемная скорость кровотока по АВФ после формирования: к 6 неделям после формирования объемная скорость кровотока более 1 л/мин. достигается примерно у 17-18% пациентов с случае «дистальной» АВФ и примерно у 50% пациентов в случае «проксимальной» АВФ при условии, что пациент будет жив, а АВФ будет функционировать. Однако это исследование основано на результатах наблюдения за пациентами из общей популяции пациентов на ГД. Вполне закономерно, что у пациентов с низкой (менее 40%) ФВ кровотока по АВФ будет возрастать в меньшей степени, о чем косвенно свидетельствуют исследования о замедленном созревании при низкой ФВ [6,7]. Именно этим, по нашему мнению, можно объяснить наблюдаемые нами результаты. Пациенты с низкой ФВ в меньшей степени подвержены риску нежелательных сердечно-сосудистых событий по сравнению с существенно возросшим риском дисфункции АВФ.

6. *«...несмотря на аргументы статистического характера, экстраполяция результатов, основанных на анализе судьбы 14 человек на всю популяцию пациентов, ожидающих формирования сосудистого доступа, представляется спорной».*

Это типичный пример широко распространенного мифа, который кочует из уст в уста во всем своем многообразии и существует в виде «нельзя экстраполировать результаты небольшой выборки на всех пациентов», «минимальный объем выборки – 30 пациентов» (вне контекста центральной предельной теоремы), «... статистика малых групп» и т.д. Кроме этого, речь не идет о всех пациентах на ГД и пациентах, ожидающих формирования доступа. Речь идет о тех пациентах, у которых АВФ была сформирована и стала функциональной (использовалась для ГД).

Наука знает примеры и меньших выборок [8-11], вплоть до одного пациента [12-14], подтверждающих или опровергающих наличие причинной-следственной связи между определенными факторами риска и исходами. Качество исследования определяется методологией, возможностью контролировать систематические ошибки и т.д., но не объемом выборки самим по себе.

Тем не менее, отметим, что существенное различие групп по количеству субъектов, негативно сказывается на его мощности (мощность определяется объемом наименьшей группы). В то же время, факт того, что на одной и той же выборке был зафиксирован один эффект (увеличение риска дисфункции), но не был зафиксирован другой (увеличение риска смерти), свидетельствует в пользу того, что первый эффект имеет большую величину (сильнее).

Можно сколь угодно долго теоретизировать у постели больного о возможности формирования АВФ, тем не менее, то или иное решение будет принято. И если было принято решение о формировании АВФ, то, по нашему мнению, следует планировать судьбу пациента с низкой ФВ **в первую очередь** исходя из рисков утраты функции АВФ.

Список литературы

1. *Cr.minzdrav.gov [Internet]*. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Дата обращения 12 июля 2024.
Cr.minzdrav.gov [Internet]. Chronic heart failure. Clinical guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Accessed July 12, 2024 (In Russian)
2. *Ahajournals.org [Internet]*. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines | Circulation. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>. Accessed July 12, 2024
3. *Academic.oup.com [Internet]*. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | Euro-

pean Heart Journal | Oxford Academic. Available at: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045>. Accessed 12, 2024

4. Lok C.E., Huber T.S., Lee T. *et al.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020. 75(4 Suppl 2):S1-S164. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.12.001
5. Robbin M.L., Greene T., Cheung A.K. *et al.* Arteriovenous Fistula Development in the First 6 Weeks after Creation. *Radiology.* 2016. 279(2):620-629. DOI:10.1148/radiol.2015150385
6. Faaborg-Andersen C.C., Ramos C.R., Minton K. *et al.* Pre-existing Systolic Dysfunction is the Most Powerful Predictor of Failed Arteriovenous Fistula Maturation. *Ann Vasc Surg.* 2022. 87:174-180. DOI:10.1016/j.avsg.2022.01.020
7. Wang Q., Lin J., Han H. *et al.* Preoperative Cardiac Index as a Predictor of Maturation and Primary Patency of Radiocephalic Arteriovenous Fistula in Hemodialysis. *Blood Purif.* 2022. 51(11):932-942. DOI:10.1159/000521956
8. Wang B., Schub M., Robinson D.L., Howell D.N. Infection as a trigger of acute, transient glomerular deposition of clonal immunoglobulins. *Ultrastruct Pathol.* 2024. 48(4):304-309. DOI:10.1080/01913123.2024.2356112
9. Wong E., Nester C., Cavero T. *et al.* Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2023. 8(12):2754-2764. DOI:10.1016/j.ekir.2023.09.017
10. Olivier C.B., Sundaram V., Chertow G.M. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial to evaluate safety and efficacy of vorapaxar on arteriovenous fistula maturation. *J Vasc Access.* 2020. 21(4):467-474. DOI:10.1177/1129729819887269
11. Langer S., Paulus N., Koepfel T.A. *et al.* Cardiovascular remodeling during arteriovenous fistula maturation in a rodent uremia model. *J Vasc Access.* 2011. 12(3):215-223. DOI:10.5301/JVA.2010.6066
12. Niedbalska-Tarnowska J., Jakubowska A., Majkowski M. *et al.* Case-inspired exploration of renin mutations in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: not all paths lead to the endoplasmic reticulum. *Pediatr Nephrol.* 2024. 39(8):2363-2375. DOI:10.1007/s00467-024-06350-4
13. Campos M.A.G., Ataides R.J.C., Ferreira M.C. *et al.* Atypical hemolytic-uremic syndrome after COVID-19 vaccine: A case report. *Immun Inflamm Dis.* 2024. 12(7):e1270. DOI:10.1002/iid3.1270
14. Zakharova E., Nikitina E., Parshina E., Vorobyeva O. A case of CFHR5 nephropathy in a patient without cypriot ancestry. *Kidney International Reports.* 2022. 7(6):S445-S446. DOI:10.1016/j.ekir.2022.04.039

Ответ на комментарий Е.В. Паршиной и соавт. к статье Д.Д. Долидзе и соавт. «Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение»

Д.Д. Долидзе^{1,2}, Е.В. Шутов^{1,2}, Е.В. Захарова^{1,2,3}

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр Боткинская больница» ДЗМ, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Для цитирования: Долидзе Д.Д., Шутов Е.В., Захарова Е.В. Ответ на комментарий Е.В. Паршиной и соавт. к статье Д.Д. Долидзе и соавт. «Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение». Нефрология и диализ. 2024. 26(3):380-381. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-380-381

Response to the Comment by E.V. Parshina et al on the paper by D.D. Dolidze et al. "Secondary hyperparathyroidism. Specific features, complexity, features of treatment (literature review). Part II – Surgical treatment"

D.D. Dolidze^{1,2}, E.V. Shutov^{1,2}, E.V. Zakharova^{1,2,3}

¹ Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center Botkin Hospital of Moscow City Healthcare Department, 5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Russian Federation Ministry of Health, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 123995, Russian Federation

³ Russian University of Health of Russian Federation Ministry of Health, 20, Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

For citation: Dolidze D.D., Shutov E.V., Zakharova E.V. Response to the Comment by E.V. Parshina et al on the paper by D.D. Dolidze et al. "Secondary hyperparathyroidism. Specific features, complexity, features of treatment (literature review). Part II – Surgical treatment". Nephrology and Dialysis. 2024. 26(3):380-381. doi: 10.28996/2618-9801-2024-3-380-381

Мы с интересом ознакомились с опубликованным в №2 журнала «Нефрология и Диализ» за 2024 год комментарием Е.В. Паршиной и соавт., и вынуждены в первую очередь заметить, что согласно положениям Committee on Publication Ethics (COPE), комментарии и рецензии должны соответствовать ряду требований, а именно: не допускать унижительных комментариев или безосновательных обвинений; быть конкретными в своей критике и подтверждать солидными доказательствами и соответствующими ссылками; помнить, что это авторская работа, и не пытаться переписать ее в соответствии со своими стилистическими предпочтени-

Адрес для переписки: Шутов Евгений Викторович

e-mail: Shutov_e_v@mail.ru

Corresponding author: Dr. Evgeny V. Shutov

e-mail: Shutov_e_v@mail.ru

https://orcid.org/0000-0002-1047-0378

ями, если она в целом качественная и написана ясно; формулировать свои комментарии соответствующим образом и с должным уважением; не изображать в своей рецензии других людей в негативном свете или необъективно; не предлагать авторам включить в публикацию ссылки на работы рецензента/комментатора (или его коллег) только для того, чтобы увеличить цитирование или видимость их работ; все предложения авторам должны быть основаны только на основании их научной или технологической ценности.

В качестве примеров некорректности комментария Е.В. Паршиной и соавт., дадим несколько выдержек из него. В первом же абзаце комментарий сразу настраивает читателей на негативный лад: «...ряд утверждений, приведенных в статье, представляется нам спорным и не подкрепленным ни научными данными, ни последовательной логикой». Мы вынуждены указать комментаторам, что комментируемая ими статья содержит лишь обзор литературы и приводит данные научных исследований, в основном уважаемых зарубежных специалистов. Следующая цитата из комментария: «Нами также была проведена детальная оценка распространенности ВГПТ в большой когорте пациентов Северо-Западного региона РФ, находящихся на ЗПТ гемодиализом (n=1594), в целом, близкая к выводам DOPPS», и приводится ссылка на собственную статью, что, как указано выше, противоречит положениям COPE. По сути, по данным DOPPS имеется большой разброс распространенности ВГПТ в разных регионах мира, и как распространенность ВГПТ в Северо-Западном регионе РФ может этому соответствовать, не понятно. Еще одна цитата из комментария: «Однако уже довольно скоро кальцимиметики заняли свою очерченную нишу в лечении больных с ВГПТ, а частота выполнения ПТЭ по данным анализа регистра USRDS не только восстановилась до исходной, но и возросла в 3,5 раза в период с 2006 по 2016 год». У неискушенного читателя может сложиться впечатление, что это истина в последней инстанции, если не обратить внимание на существенные детали, а именно на тот факт, что речь идет только о популяции больных из США, где такой результат был получен в основном за счет афроамериканцев. И еще один пример недружелюбного тона комментаторов: «В настоящем виде статьи, таким образом, нельзя признать, что она содержит "сравнительный анализ", это лишь повествовательный обзор литературы (narrative literature review) без претензии на объективность». Во-первых, narrative literature review является вполне принятой в мировой литературе формой публикации, а во-вторых, цитируемая фраза не только недружелюбна по сути, но и содержит грамматические ошибки.

Мы не станем подробно останавливаться на всех не соответствующих истине положениях комментария, достаточно и тех примеров, которые указаны выше. Отметим еще только, что принципиальных ошибок в комментарии довольно много, к примеру – проводится анализ научных работ и статистических методов исследований, представленных зарубежными учеными, но при этом критикуются почему-то авторы статьи, которые лишь приводят эти данные. Должны заметить, что все публикации, на которые ссылаются авторы статьи проходят серьезное рецензирование в международных журналах с обязательным привлечением специалистов по статистике.

И, наконец, авторы комментария опровергают выводы, содержащиеся в комментируемой статье: «Объем операции должен быть выбран в соответствии с индивидуальными особенностями пациента... Вопрос о выборе объема операции у больных с ВГПТ все еще не имеет единого решения». Этому выводу комментаторы противопоставляют следующий постулат: «Вероятно это решение состоит в том, что обоснованный выбор между субтотальной ПТЭ и тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией осуществляется по хирургическим критериям», тем самым лишь подтверждая, что единого решения нет. И это наводит на грустные размышления о целесообразности и этичности комментария в целом.

Комментарий заместителя главного редактора журнала «Нефрология и диализ» Е.И. Прокопенко к дискуссии вокруг статьи Д.Д. Долидзе и соавт. «Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение»

Comment of the Deputy editor of "N&D" prof. Prokopenko on the discussion around the article by D.D. Dolidze et al. "Secondary hyperparathyroidism. Specific features, complexity, features of treatment (literature review). Part II – Surgical treatment"

Минеральные и костные нарушения у пациентов с ХБП и, прежде всего, подходы к лечению вторичного гиперпаратиреоза, несмотря на огромное количество опубликованных во всем мире исследований, наличие клинических рекомендаций, остаются сложной, мультидисциплинарной и до конца не решенной проблемой современной медицины. Об этом свидетельствует и горячая дискуссия, развернувшаяся вокруг опубликованной в нашем журнале второй части обзора литературы по вторичному гиперпаратиреозу, посвященной его хирургическому лечению.

Авторы комментария к статье подвергли критике ряд положений обзора, высказав свою точку зрения на проблему, апеллируя к другим литературным источникам и собственным исследованиям. Редакция всегда приветствовала дискуссии на страницах журнала, для этого и был создан раздел «Дискуссионный клуб». Именно полемика позволяет прийти к консенсусу специалистов в самых сложных вопросах, выработать единые подходы к ведению проблемных пациентов.

В то же время мы не можем не согласиться с ответом на комментарий авторов статьи «Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение» в части необходимости соблюдения этических принципов при написании комментариев и рецензий. При любом «накале страстей» в процессе обсуждения комментарии должны быть не только профессиональными по сути, но и уважительными по форме. Мы твердо придерживаемся мнения, что дискуссии призваны способствовать не разделению, а сплочению научно-медицинского сообщества, и призываем их участников быть максимально корректными по отношению друг к другу. Редакция журнала «Нефрология и диализ» выражает сожаление, что допустила публикацию в недружелюбном тоне и приносит авторам и читателям свои извинения.

Памяти Павла Яковлевича Филиппцева (19.05.1947-02.08.2024)



2 августа 2024 года умер Павел Яковлевич Филиппцев — легенда Российской трансплантологии. Стороннему человеку может показаться, что это звучит слишком пышно, но Павел Яковлевич и в самом деле легендарный человек. П.Я. Филиппцев стоял у истоков трансплантации органов в нашей стране, еще совсем молодым хирургом он пришел в НИИ трансплантологии и искусственных органов и очень быстро стал ведущим специалистом не только в области трансплантации почки, но и в области формирования сосудистого доступа для гемодиализа. Прошло очень много лет, но и до сих пор живы некоторые пациенты, которых он оперировал. На его похороны пришла пациентка, которой Павел Яковлевич выполнил трансплантацию почки более 40 лет назад. И дело не только в блестящей хирургической технике, которой он владел, и в доскональном понимании особенностей иммуносупрессивной терапии, возможности которой в те далекие времена были гораздо меньшими по сравнению с тем, чем мы располагаем сегодня, но и в понимании индивидуальных особенностей людей, которых он оперировал. Недаром в 2009 году, одним из первых, Павел Яковлевич был награжден медалью «Академик В.И. Шумаков», учрежденной в качестве общественного признания заслуг награждаемого лица в области трансплантологии, создания искусственных органов, сердечно-сосудистой хирургии.

За свою долгую и невероятно плодотворную профессиональную жизнь Павел Яковлевич возглавлял ряд центров трансплантации почки, таких как отделение хронического диализа и пересадки почки в МОНИКИ имени И.В. Владимирского и центр трансплантации почки в ГКБ №7 (ныне ГКБ им. С.С. Юдина), который он же и организовал. Он воспитал целую плеяду блестящих хирургов-трансплантологов, которые в настоящее время продолжают развивать трансплантацию органов. Что не удивительно — сам Павел Яковлевич был настолько увлечен своим делом, что невольно заражал любовью к профессии, энтузиазмом и даже талантом буквально каждого, кто с ним соприкасался. Этому немало способствовал его парадоксальный юмор, некоторые его высказывания «ушли в народ» до сих пор бытуют среди трансплантологов и нефрологов, причем молодое поколение подчас не знает их автора. Что тоже не удивительно — Павел Яковлевич при всей своей яркости был совершенно не склонен не только к «саморекламе», но и вообще ни к какой самости. Готовя этот текст я предприняла поиск в Интернете и не нашла там почти ничего, ни биографии, ни фотографий, ни сведений о работе, не говоря уж о статьях в Википедии и страницах в соцсетях. Только автореферат докторской диссертации на сайте Российской государственной библиотеки.

Вот такой он был, Павел Яковлевич, талантливый, увлеченный, чудовищно работоспособный, веселый, остроумный, необычный, полностью реализовавший в этой жизни все таланты, которые ему были отпущены.

Е.В. Захарова

Кафедра нефрологии лечебного факультета
НОИ "Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко"
ФГБОУ ВО РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ
МИНЗДРАВА РОССИИ

Учебно-производственный план кафедры нефрологии лечебного факультета
НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко»
ФГБОУ ВО РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ МИНЗДРАВА РОССИИ

№ п/п	Наименование цикла, продолжительность	Вид обучения: ПП – проф. переподготовка ПК – повышение квалификации	Контингент слушателей	Дата проведения
1	Нефрология, 576 ч	ПП	при наличии подготовки в интернатуре/ординатуре по одной из специальностей: «Анестезиология-реаниматология», «Гастроэнтерология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Детская эндокринология», «Кардиология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия», «Эндокринология»	с 29.01.2024 по 17.05.2024
2	Актуальные вопросы нефрологии и диализа, 144 ч	ПК	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 05.02.2024 по 01.03.2024
3	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек, 72 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 11.03.2024 по 22.03.2024
4	Актуальные вопросы трансплантации почки, 36 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-уролог, врач-хирург, врач-детский хирург, врач-сердечно-сосудистый хирург, врач-уролог, врач-трансплантолог, врач-патоморфолог	с 18.03.2024 по 22.03.2024
5	Актуальные вопросы нефрологии и диализа, 144 ч	ПК	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 01.04.2024 по 26.04.2024
6	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек, 36 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 13.05.2024 по 17.05.2024
7	Нефрология, 576 ч	ПП	при наличии подготовки в интернатуре/ординатуре по одной из специальностей: «Анестезиология-реаниматология», «Гастроэнтерология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Детская эндокринология», «Кардиология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия», «Эндокринология»	с 07.10.2024 по 27.12.2024
8	Актуальные вопросы нефрологии и диализа, 144 ч	ПК	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 09.09.2024 по 04.10.2024

9	Актуальные вопросы трансплантации почки, 36 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-уролог, врач-хирург, врач-детский хирург, врач-сердечно-сосудистый хирург, врач-уролог, врач-трансплантолог, врач-патоморфолог	с 30.09.2024 по 04.10.2024
10	Актуальные вопросы нефрологии и диализа, 144 ч	ПК	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 14.10.2024 по 11.11.2024
11	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек, 72 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 21.10.2024 по 01.11.2024
12	Хроническая болезнь почек, избранные вопросы, 36 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 05.11.2024 по 11.11.2024

Бюджетные места на циклы повышения квалификации и профессиональной переподготовки предоставляются после формирования заявки на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Контактный телефон: +7 (985) 66-400-28 **E-mail:** kafedra.nefrolog@yandex.ru



Российское Диализное Общество
аффилировано к ISN более 10 лет.

Российское Диализное Общество аффилировано к ISN более 10 лет. Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по региону «Новые Независимые Государства и Россия». В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана. После WCN 2023 изменился состав региональной команды по СНГ&России.

Текущий состав команды:

Лариса Приходина (Россия) –
председатель команды
Кирилл Комиссаров (Беларусь) –
заместитель председателя команды
Нора Сарисвили (Грузия) –
представитель аффилированного общества
Олимхон Шарапов (Узбекистан) –
представитель аффилированного общества
Константин Вишневецкий (Россия) –
представитель аффилированного общества
Дмитро Иванов (Украина) –
представитель аффилированного общества
Айперид Асанбек Кызы (Республика Киргизия) –
член команды

Ольга Воробьева (Россия) – член команды
Ирма Чохонелидзе (Грузия) – член команды
Николай Буланов (Россия) – член команды
Исмаил Рашидов (Таджикистан) – член команды
Елена Захарова (Россия) – член команды
Ашот Саркисян (Армения) – член команды
Абдулжаппар Гайпов (Казахстан) – член команды
Фергюс Каски (Великобритания) –
представитель Исполнительного комитета ISN
Анна Петрова (Украина) – член команды
Комильджон Хамзаев (Узбекистан) –
член команды
Вилмер Джим Эскобар (Перу) –
представитель Комитета молодых нефрологов

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME и EAP – в течение всего года, но не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке <http://www.theisn.org>.

С 2021 года начала работать новая программа ISN – программа Региональных учебных центров, эти центры начинают функционировать во всех регионах мира, для России и СНГ таким центром стала ГКБ имени С.П. Боткина (г. Москва)

Всемирный конгресс нефрологов 2024 состоялся в Буэнос-Айресе 13-16 апреля 2024 года в смешанном формате.

Всемирный Конгресс нефрологов 2025 состоится в Дели 6-9 февраля 2025 года.

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.

ISN предлагает членам Российского диализного общества возможность группового членства в ISN на 2025 год со значительной скидкой на оплату членского взноса. Присоединиться к группе можно в Телеграм-канале РДО [nephro_rus](https://t.me/nephro_rus): чат. Координатором является Н.М. Буланов. Детали, касающиеся оплаты членского взноса для членов РДО будут сообщены позже

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research
- Regional Training Centers

Председатель РДО
Е.В. Захарова



Российское Диализное Общество аффилировано к ERA 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, а в марте 2018 года силами Регистра ERA 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 с 2016 по 2020 год, включительно:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>

и публиковались в отчете Регистра ERA EDTA:

<https://www.era-edta.org/en/registry/registries/registry-information/>

По инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) по ведению гипонатриемии, синдрома длительного сдавления, ведению пожилых пациентов с ХБП и сосудистому доступу:

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1987>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=72>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=74>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2177>

Члены РДО принимают участие в работе ERA с молодыми нефрологами (YNP и YNP Advisory Program):

<http://web.era-edta.org/ynp-national-representatives>

<http://web.era-edta.org/era-edta-ynp-advisory-program>

Узнать все новости ERA, стать членом ERA и принять участие в работе программ и конгрессов можно по ссылке: <http://web.era-edta.org/>.

61 Конгресс состоялся в Стокгольме 23-26 мая 2024 года в смешанном формате.

62 Конгресс состоится в Вене 4-7 июня 2025 года.

С 2022 года члены РДО, оплатившие взносы за предыдущий год, становятся членами ERA.



KDIGO – Международная независимая организация, занимающаяся разработкой и внедрением основанных на доказательствах рекомендаций по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения заболеваний почек.

Для выполнения этой задачи KDIGO проводит конференции по противоречиям, комплектует доказательную базу, и создает и публикует рекомендации, разрабатываемые рабочими группами, в которые входят ведущие специалисты в той или иной области.

Российское Диализное общество активно сотрудничает с KDIGO (Kidney Disease | Improving Global Outcomes) с 2010 года.

За это время по инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ многие рекомендации KDIGO.

<http://www.nephro.ru/index.php?r=site/contentView&id=7>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1986>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=112>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=62>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=30>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1936>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2143>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2197>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2206>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2289>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=114>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2361>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2368>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2378>

Полный список и тексты Рекомендаций KDIGO можно найти по ссылке <https://kdigo.org/guidelines/>, там же можно ознакомиться с имеющимися переводами Рекомендаций на русский язык.

Вебинары, проводимые KDIGO совместно с ISN по различной тематике доступны:

на сайте KDIGO <https://kdigo.org/conferences/glomerular-diseases/>

на Youtube канале KDIGO https://www.youtube.com/channel/UCm7zHM_wBaPbQxRDJwyvqMg

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.