

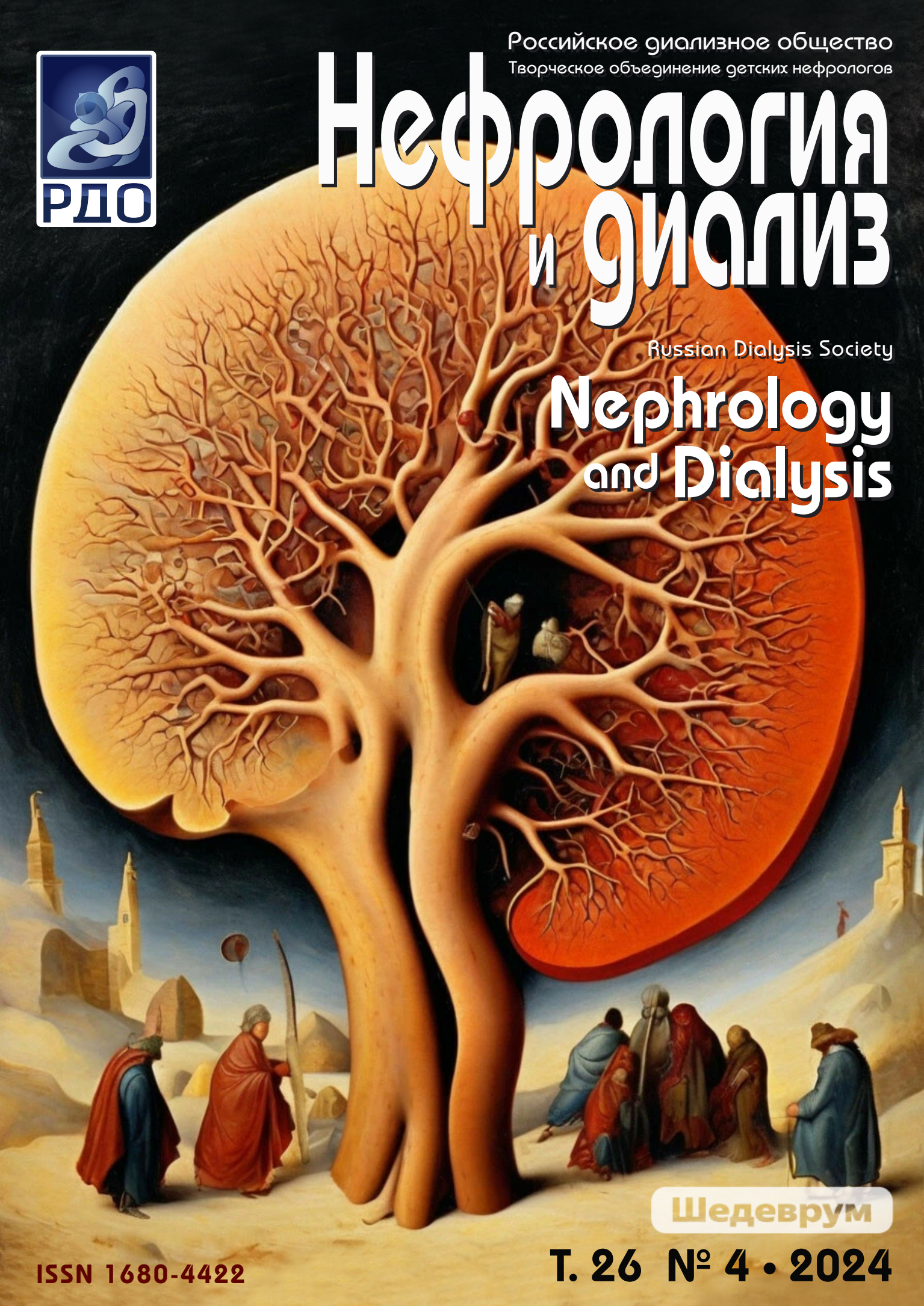


Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis



Шедевр

ISSN 1680-4422

T. 26 № 4 • 2024

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

T. 26 № 4 • 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".

394 Страница РДО

397 Клинические практические рекомендации KDIGO 2024
по ведению васкулита, ассоциированного с антителами
к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)
Перевод на русский язык Н.М. Буланова
под редакцией Е.В. Захаровой

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

435 Мембрано-атакующий комплекс комплемента при
осложненной преэклампсией беременности
Н.Л. Козловская, М.В. Алексеева, К.А. Демьянова,
Ю.В. Коротчаева, С.В. Апресян, А.О. Луговой,
А.Р. Габриелян, П.В. Авдонин, П.П. Авдонин

445 Снижение активности ADAMTS13 и тромбоцитопения
как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов
с COVID-19, находящихся на гемодиализе
Е.С. Иванова, П.П. Авдонин, О.Н. Котенко,
Е.С. Столяревич, Н.Ф. Фролова, М.С. Блинова,
В.С. Попкова, Е.Ю. Рыбакова, Н.В. Гончаров,
П.В. Авдонин

459 Качество жизни при иммуноглобулин А-нефропатии
И.А. Васильева, З.Ш. Кочоян, Е.Н. Левыкина,
В.А. Добронравов

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

469 Новые возможности в лечении С3 гломерулопатии:
что мы знаем сегодня
Обзор литературы
Е.В. Захарова, А.С. Зыкова

- 480 НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Поражение почек при синдроме
Берардинелли-Сейпа
Клиническое наблюдение
Ю.Г. Мотин, О.Г. Жгут, Т.Н. Затеева, Н.В. Мотина,
Д.Б. Лохин, А.В. Нечаев
- 487 Спонтанный тромбоз брюшной аорты – редкая причина
острого повреждения почек у новорожденного
Т.Ю. Абасеева, А.И. Макулова, Е.А. Саркисян,
Д.Д. Абретенёва, И.В. Журавлева, Н.В. Холоднова,
Л.М. Макарова, Е.И. Шабельникова, П.В. Шумилов
- 498 Страница ISN
- 499 Страница ERA-EDTA
- 500 Страница KDIGO

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

Рецензируемый научный журнал; включен в перечень ВАК для научных изданий РФ, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований 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 19.12.24

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

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>

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. Apreasian
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".

394 Russian Dialysis Society page

397 KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline
for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic
Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis
Translated into Russian by N.M. Bulanov,
edited by E.V. Zakharova

ORIGINAL ARTICLES

435 Membrane attack complex of complement
in pregnancy complicated by preeclampsia
N.L. Kozlovskaya, M.V. Alekseeva, K.A. Demyanova,
Yu.V. Korotchaeva, S.V. Apresyan, A.O. Lugovoy,
A.R. Gabrielyan, P.V. Avdonin, P.P. Avdonin

445 Reduced ADAMTS13 activity and thrombocytopenia
as predictors of unfavorable outcome in patients with
COVID-19 undergoing hemodialysis
Ekaterina S. Ivanova, Piotr P. Avdonin, Oleg N. Kotenko,
Ekaterina S. Stolyarevich, Nadiya F. Frolova, Maria S. Blinova,
Victoria S. Popkova, Elena Y. Rybakova, Nikolay V. Goncharov,
Pavel V. Avdonin

459 Quality of life in immunoglobulin A-nephropathy
I.A. Vasilieva, Z.Sh. Kochoyan, E.N. Levykina,
V.A. Dobronravov

EDUCATIONAL MATERIALS

469 Novel opportunities for C3 glomerulopathy treatment:
what do we know to date
Review of literature
E.V. Zakharova, A.S. Zytkova

- 480 CASE REPORT
Renal complications of Berardinelli-Seip syndrome
Case report
Yu.G. Motin, O.G. Zhgut, T.N. Zateeva, N.V. Motina,
D.B. Lokhin, A.V. Nechaev
- 487 Spontaneous abdominal aortic thrombosis,
a rare cause of acute kidney injury in a newborn
T.Y. Abaseeva, A.I. Makulova, E.A. Sarkisyan,
D.D. Abreteneva, I.V. Zhuravleva, N.V. Kholodnova,
L.M. Makarova, E.I. Shabelnikova, P.V. Shumilov
- 498 ISN page
- 499 ERA-EDTA page
- 500 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 приглашает Вас в 2025 году принять участие в мероприятиях:

Даты	Место проведения	Название	Формат
13 марта 2025 г.	Санкт Петербург	Научно-практическая конференция РДО, посвященная Всемирному Дню Почки – 2025 в Санкт-Петербурге: «В порядке ли ваши почки? Раннее выявление – залог здоровья почек»	
30-31 мая 2025 г.	Санкт Петербург	XXIV Северо-Западная нефрологическая школа РДО	
1 июня 2025 г.	Санкт-Петербург	XXV Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)	Онлайн-трансляция
5 сентября 2025 г.	Москва	III научно-практическая конференция с международным участием: «Боткинские чтения по нефрологии. Огни столицы»	
14-15 ноября 2025 г.	Москва	XX Общероссийская конференция РДО	
16 ноября 2025 г.	Москва	XXVI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)	Онлайн-трансляция
6-7 декабря 2025 г.	Санкт-Петербург	XVII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»	



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: _____



DOI: 10.28996/2618-9801-2024-4-397-434

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ KDIGO 2024
ПО ВЕДЕНИЮ ВАСКУЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО
С АНТИТЕЛАМИ К ЦИТОПЛАЗМЕ НЕЙТРОФИЛОВ (АНЦА)**

**KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE
FOR THE MANAGEMENT OF ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC
ANTIBODY (ANCA)-ASSOCIATED VASCULITIS**



Перевод на русский язык Н.М. Буланова под редакцией Е.В. Захаровой

Перевод осуществлен по инициативе РДО и одобрен KDIGO

Translated into Russian by N.M. Bulanov, edited by E.V. Zakharova

Translation initiated by RDS and approved by KDIGO

Для цитирования: Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению васкулита, ассоциированного с анти-телами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА). Перевод на русский язык Н.М. Буланова под редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. 2024. 26(4):397-434. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-397-434

For citation: KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. Translated into Russian by N.M. Bulanov, edited by E.V. Zakharova. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):397-434. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-397-434

СОДЕРЖАНИЕ

Клинические практические рекомендации KDIGO 2024 по ведению васкулита, ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)

399	Рисунки
400	Исполнительный комитет KDIGO
401	Ключевые обозначения
402	Номенклатура ХБП
403	Коэффициенты пересчета
404	Список сокращений
405	Уведомления
406	Предисловие
407	Состав рабочей группы
408	Резюме
409	Основные положения рекомендаций и практических советов
415	Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)
432	Список литературы

Эта статья опубликована как часть выпуска журнала, спонсируемая Инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes/(KDIGO). Мнения и взгляды, высказанные в этой статье – это мнения и взгляды ее авторов, и они не обязательно отражают мнения или рекомендации Международного общества нефрологов (International Society of Nephrology) или издательства Elsevier. Дозировки, показания и методы использования продуктов, на которые ссылаются авторы статьи, могут отражать их клинический опыт или быть получены из медицинской литературы и других клинических источников. Вследствие различий между результатами, полученными *in vitro* и *in vivo*, и между лабораторными моделями на животных и клиническими данными, полученными у человека, данные *in vitro* и у животных не обязательно коррелируют с клиническими результатами.

РИСУНКИ

- 409 Рисунок 1. Стратегия выполнения биопсии почки при подозрении на васкулит с поражением почек
- 416 Рисунок 2. Определения активности заболевания, ремиссии, рецидива и рефрактерного течения при AAB
- 417 Рисунок 3. Диагностический поиск при быстро прогрессирующем гломерулонефрите
- 417 Рисунок 4. Частота поражения различных органов при AAB
- 418 Рисунок 5. Гистопатологическая классификация АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита
- 410 Рисунок 6. Схемы лечения AAB
- 411 Рисунок 7. Факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для индукционной терапии AAB
- 411 Рисунок 8. Выбор способа введения циклофосфамида при AAB
- 412 Рисунок 9. Схема снижения дозы преднизолона при AAB
- 412 Рисунок 10. Дозирование иммуносупрессивных препаратов для лечения AAB
- 426 Рисунок 11. Дозы и частота плазмообменов для лечения AAB
- 413 Рисунок 12. Факторы риска рецидива AAB
- 413 Рисунок 13. Выбор между ритуксимабом и азатиоприном для поддерживающей терапии AAB
- 414 Рисунок 14. Дозирование иммуносупрессивных препаратов и продолжительность их применения для поддержания ремиссии AAB

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ KDIGO

Гарабед Эжноян
Норбер Лемер
Сопредседатели – основатели KDIGO

Вольфганг Винкельмайер
Экс-сопредседатель KDIGO

Мишель Жадуль
Сопредседатель KDIGO

Морган Грэмс
Сопредседатель KDIGO

Глория Ашунтантанг
Сунита Баванандан
Ирен де Лурд Норона
Мишель Денбур
Дженифер Флит
Масафуми Фукагава
Иоахим Айкс
Мег Жардин
Маркус Кеттлер

Мишель О'Шонесси
Патрик Россиньоль
Поль Сивенс
Рита Сури
Сидней Танг
Ирма Чохонелидзе
Марчелло Тонелли
Вольфганг Винкельмайер

Персонал KDIGO

Джон Дэвис, Главный исполнительный директор
Даниэлла Грин, Исполнительный директор
Мелисса Томпсон, Главный операционный директор
Майкл Чонг, Главный научный сотрудник
Эми Эрли, Директор по разработке рекомендаций
Дженифер Кинг, Директор по Медицинским текстам
Таня Грин, Директор по мероприятиям
Кэтлин Конн, Директор по связям
Корал Чижевски, Координатор по мероприятиям

Ключевые обозначения

НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНОК РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой Рекомендации её сила обозначена как **Уровень 1** или **Уровень 2**, а убедительность поддерживающих доказательств – как **A, B, C** или **D**.

Градация	Значение		
	Для пациентов	Для клиницистов	Для организаторов
Уровень 1 "Сильный" "Мы рекомендуем"	Большинство пациентов в вашей ситуации предпочли бы рекомендуемый курс лечения, и лишь небольшая часть этого не сделала бы	Большинству пациентов следует провести рекомендованный курс лечения	Рекомендацию можно рассматривать как аргумент в разработке политики с сфере организации здравоохранения и как критерий эффективности медицинской помощи
Уровень 2 "Слабый" "Мы предлагаем"	Большая часть пациентов в вашей ситуации выбрали бы рекомендуемый курс лечения, но многие этого бы не сделали	Разные варианты подойдут для разных пациентов. Каждому пациенту нужна помощь в принятии управленческого решения, соответствующего его ценностям и предпочтениям	Рекомендация, вероятно, потребует серьезного обсуждения и участия заинтересованных сторон, прежде чем можно будет выработать организационные решения
Градация	Качество доказательств	Значение	
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта	
B	Умеренное	Истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается	
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта	
D	Очень низкое	Оценка эффекта очень неопределенна, и часто она будет далека от истинного эффекта	

ТЕКУЩАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП), ИСПОЛЬЗУЕМАЯ KDIGO

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

KDIGO: прогноз ХБП на основании категорий СКФ и альбуминурии				Категории персистирующей альбуминурии Описание и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальный или слегка повышенный	Умеренно повышенный	Значительно повышенный
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м²) Описание и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Слегка сниженная	60-89			
	C3a	Слегка-умеренно сниженная	45-59			
	C3b	Умеренно-значительно сниженная	30-44			
	C4	Значительно сниженная	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (если нет других маркеров болезни почек, то нет ХБП); желтый – умеренный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск. СКФ, скорость клубочковой фильтрации.

КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕСЧЕТА ОБЫЧНЫХ ЕДИНИЦ В ЕДИНИЦЫ СИ

Обычные единицы измерения		Коэффициент перевода	Единицы СИ
Альбумин	г/дл	10	г/л
Креатинин	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Клиренс креатинина	мл/мин	0,01667	мл/сек
Циклоспорин	нг/мл	0,832	нмоль/л
Микофеноловая кислота	мкг/мл	3,12	мкмоль/л
Отношение белка к креатинину	мг/г	0,113	мг/ммоль

Система СИ – международная система единиц
Примечание: обычная единица × коэффициент перевода = единица СИ.

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ КАТЕГОРИЯМИ АЛЬБУМИНУРИИ И ПРОТЕИНУРИИ

Показатель	Категории		
	Нормальный или слегка повышен (A1)	Умеренно повышен (A2)	Сильно повышен (A3)
СЭА (мг/день)	<30	30–300	>300
СЭБ (мг/день)	<150	150–500	>500
ОАК			
(мг/ммоль)	<3	3–30	>30
(мг/г)	<30	30–300	>300
ОБК			
(мг/ммоль)	<15	15–50	>50
(мг/г)	<150	150–500	>500
Полоска на выявление белка	отрицательно или следы	следы или +	+ или более

ОАК – отношение альбумина к креатинину; СЭА – скорость экскреции альбумина; ОБК – отношение белок-креатинин; СЭБ – скорость экскреции белка. Соотношения между методами измерения внутри категории не совпадают точно. Например, соотношение между СЭА и ОАК, а также между СЭБ и ОБК основано на предположении, что средняя скорость экскреции креатинина составляет приблизительно 1,0 г/сут или 10 ммоль/сут. Преобразования округлены по прагматическим соображениям. (Для точного перевода из мг/г креатинина в мг/ммоль креатинина умножьте на 0,113.) Экскреция креатинина варьирует в зависимости от возраста, пола, расы и рациона питания; поэтому соотношение между этими категориями является лишь приблизительным. Взаимосвязь между результатами анализа мочи с помощью реагентов и другими показателями зависит от концентрации мочи.

Список сокращений

ААВ	АНЦА-ассоциированный васкулит	ОР	Относительный риск
АНЦА	Антитела к цитоплазме нейтрофилов	ОШ	Отношение шансов
в/в	внутривенно	ПРЗ	Протеиназа-3
ГБМ	Гломерулярная базальная мембрана	РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
ГОД	Группа обзора доказательств	рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
ГПА	Гранулематоз с полиангиитом	СКр	Креатинин сыворотки
ДИ	Доверительный интервал	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ММФ	Микофенолата мофетил	ТМП-СМК	Триметоприм-сульфаметоксазол
МПО	Миелопероксидаза	ЭГПА	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
МФК	Микофеноловая кислота	IgG	иммуноглобулин G
НЭКГН	Некротизирующий и экстракапиллярный гломерулонефрит	KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
ОПП	Острое повреждение почек		

Уведомления

РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Эти Клинические практические рекомендации основаны на результатах поиска литературы, проведенного в июле 2022 года и обновленного в апреле 2023 года. Рекомендации разработаны для того, чтобы помочь клиницистам в принятии решений. Рекомендации не предназначены для определения стандарта лечения и не должны интерпретироваться как предписывающие исключительный курс лечения. Различия в практике будут неизбежно и уместно возникать, когда врачи будут учитывать потребности отдельных пациентов, доступные ресурсы и ограничения, характерные только для конкретного учреждения или типа практики. Медицинские работники, использующие эти рекомендации, должны решить, как применить их в своей собственной клинической практике.

РАЗДЕЛ II: РАСКРЫТИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек (KDIGO) прилагает все усилия, чтобы избежать любых фактических или обоснованно предполагаемых конфликтов интересов, которые могут возникнуть из-за внешних отношений или личных, профессиональных или деловых интересов члена Рабочей группы. Все члены Рабочей группы должны были заполнить, подписать и представить форму раскрытия информации и подтверждения, в которой указаны все такие отношения, которые могут быть восприняты как фактические конфликты интересов. Этот документ обновляется ежегодно, и информация соответствующим образом корректируется. Вся представленная информация публикуется полностью в конце этого документа в разделе "Раскрытие информации членами Рабочей группы" и хранится в файле KDIGO.

Copyright © 2023, KDIGO. Опубликовано Elsevier Inc. от имени Международного общества нефрологов. Это статья размещена в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Отдельные копии могут быть сделаны для личного использования в соответствии с национальным законодательством об авторском праве. Для учебных заведений, желающих сделать ксерокопии для некоммерческого использования в образовательных целях, действуют специальные тарифы. Никакая часть этой публикации не может быть воспроизведена, изменена или передана в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование, запись или любую систему хранения и поиска информации, без письменного разрешения KDIGO. Подробную информацию о том, как запросить репринт, разрешение на воспроизведение или перевод, а также дополнительную информацию о политике разрешений KDIGO можно получить, связавшись с Мелиссой Томпсон, главным операционным директором KDIGO, по адресу melissa.thompson@kdigo.org.

Ни KDIGO, ни журнал *Kidney International*, ни авторы, ни участники подготовки публикации или редакторы не несут и не могут нести никакой ответственности за любые прямые, не прямые, случайные или намеренные убытки (включая не ограниченные размером потери прибыли) или любой вред/ущерб, причиненный людям или их имуществу, вызванные по любой теории ответственности в результате контрактов, жестких обязательств или правонарушений (включая ответственность за качество продуктов, халатность или что-либо иное) и возникающие в результате любого использования или эксплуатации любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащиеся в данном материале.

Предисловие

Миссия KDIGO состоит в том, чтобы улучшать качество помощи и исходы для лиц с заболеваниями почек во всем мире, осуществляя координирование, сотрудничество и интеграцию инициатив по созданию и внедрению клинических практических рекомендаций. С момента своего создания в 2003 г. KDIGO были опубликованы всесторонние рекомендации по многим конкретным темам, включая Клинические практические рекомендации по ведению гломерулонефритов в 2012 году и по ведению гломерулярных болезней в 2021 году. Это последнее Руководство включило рекомендации по 11 заболеваниям, основанные на доказательствах, доступных на июнь 2020 года. Настоящее обновление, сделанное спустя всего 2 года, отражает беспрецедентные темпы появления научных открытий в этой области и посвящено рекомендациям по диагностике, лечению и мониторингованию поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах.

KDIGO стремится выдерживать самые высокие стандарты совершенства и предоставлять клиницистам самые убедительные основанные на доказательствах рекомендации, объединяя как новейшие достижения, так и общепринятые клинические стандарты. Таким образом, обновленное руководство по АНЦА-ассоциированным васкулитам представляет собой сочетание имеющих градацию рекомендаций с практическими советами. Рекомендации основаны на результатах систематического обзора доказательств и имеют градацию по силе (уровень 1, «мы рекомендуем» или уровень 2, «мы предлагаем») и качеству доказательств (А, «высокое»; В, «среднее»; С, «низкое»; или D, «очень низкое»). Практические советы не имеют градации и представляют собой основанные на консенсусе положения, отражающие экспертное мнение Рабочей группы. Эти практические советы формулируются в случаях, когда не был проведен систематический обзор доказательств. Некоторые практические советы помогают читателю в вопросах внедрения, имеющих градацию рекомен-

даций, и часто представлены в графическом формате. Читатели могут рассматривать практические советы как экспертное руководство или как «положения по наилучшей клинической практике» и использовать их, если находят подходящими для оказания помощи пациентам.

Мы еще раз благодарим Йоргена Флэге и Брэда Ровина, которые возглавили эту важную инициативу, и мы высоко ценим преданность делу членов Рабочей группы – Дэвида Джейна, Йэна-Стефана Сандерса и Владимира Тезара. Все они добровольно посвятили время и знания созданию настоящих Рекомендаций по АНЦА-ассоциированным васкулитам. Независимая Группа по обзору доказательств (ГОД) из Школы общественного здоровья университета Брауна, возглавляемая Этаном Балком и Крейгом Гордоном, предоставила обновленный обзор доказательств, который и дал информацию для настоящей версии Рекомендаций.

Для обеспечения прозрачности и полноценности общественного обсуждения, согласно политике KDIGO, черновик Рекомендаций был предоставлен для комментирования в мае 2023 года. Мы высоко ценим ту обратную связь, которую мы получили от научного сообщества. Все члены Рабочей группы рассмотрели и одобрили обновления перед выпуском Рекомендаций.

Таким образом, мы рады предоставить эти обновленные Клинические практические рекомендации по ведению АНЦА-ассоциированных васкулитов, отражающие самые последние и самые современные доказательства по оказанию помощи лицам с АНЦА-ассоциированными васкулитами во всем мире. Мы воодушевлены темпами научных достижений и бесконечно благодарны сопредседателям и членам Рабочей группы и другим участникам этой важной работы.

Морган Грэмс
Мишель Жадуль
Сопредседатели KDIGO

Состав рабочей группы

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

Йорген Флёге
Университетский госпиталь Аахена,
Аахен, Германия

Брэд Ровин
Медицинский колледж Университета штата Огайо,
Колумбус, Огайо, США

РАБОЧАЯ ГРУППА

Дэвид Джейн
Университет Кэмбриджа
Кэмбридж, Соединенное Королевство

Владимир Тезар
Карлов Университет
Прага, Чешская Республика

Йэн-Стефан Сандерс F. Sanders, MD, PhD
Университет Гронингена
Гронинген, Нидерланды

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИТЕТА ПО МЕТОДОЛОГИИ

Марчелло Тонелли
Университет Калгари, Калгари, Альберта, Канада

ГРУППА ОБЗОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Центр синтеза доказательств по вопросам здоровья,
Школа общественного здоровья университета Брауна, Провиденс, Род-Айленд, США

Этан Балк, директор группы обзора доказательств
Крейг Гордон, содиректор группы обзора доказательств
Гален Адам, специалист по информации

РЕЗЮМЕ

Клинические практические рекомендации KDIGO («Инициативы по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек») 2024 по ведению васкулита, ассоциированного с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), представляют целенаправленное обновление главы Клинических практических рекомендаций KDIGO по ведению гломерулярных заболеваний 2021, посвященной АНЦА-ассоциированному васкулиту. Их основная цель — помочь врачам, оказывающим помощь лицам с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Обновление принимает во внимание результаты рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных после февраля 2022 года. Как и в 2021 году, глава построена по той же схеме и представляет руководство по диагностике, оценке прогноза, лечению и действиям в особых ситуациях. Будучи основано на доказательствах, это обновление преимущественно сфокусировано на рекомендациях по лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов. Разработка этих рекомендаций стала результатом детального анализа и оценки доказательной базы. Подходы к лечению и рекомендации основаны на систематическом обзоре релевантных исследований и оценке убедительности доказательной базы и силы рекомендаций по системе «Оценки, разработки и оценивания рекомендаций» (GRADE). В рекомендациях обсуждаются ограничения доказательной базы, а также представлены направления будущих исследований.

Ключевые слова: АНЦА; антитела к цитоплазме нейтрофилов; медицина, основанная на доказательствах; гломерулярные заболевания; гломерулонефрит; рекомендации; KDIGO; нефротический синдром; систематический обзор

ЦИТИРОВАНИЕ

При цитировании этого документа следует использовать следующий формат: 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.

ABSTRACT

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis represents a focused update of the ANCA-Associated Vasculitis chapter from the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. The aim is to assist clinicians caring for people with ANCA-associated vasculitis. The update takes into consideration evidence from randomized controlled trials published since February 2022. As in 2021, the chapter follows the same template providing guidance related to diagnosis, prognosis, treatment, and special situations. Based on the evidence, this update is mostly focused on guidance related to treatment of ANCA-associated vasculitis. Development of this guideline followed an explicit process of evidence review and appraisal. Treatment approaches and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant studies, and appraisal of the certainty of the evidence and the strength of recommendations followed the “Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation” (GRADE) approach. Limitations of the evidence are discussed and areas of future research are also presented.

Keywords: ANCA; antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; evidence-based; glomerular diseases; glomerulonephritis; guideline; KDIGO; nephrotic syndrome; systematic review

CITATION

In citing this document, the following format should be used: 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.

Основные положения рекомендаций и практических советов

9.1 Диагностика

Практический совет 9.1.1: если клинические проявления соответствуют васкулиту мелких сосудов и при этом выявляются положительные серологические тесты на АНЦА к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР3), ожидание выполнения биопсии почки или результатов морфологического исследования не должно стать причиной отсроченного начала иммуносупрессивной терапии, в особенности при быстром ухудшении состояния пациента (Рисунок 1).



Рисунок 1 | Стратегия выполнения биопсии почки при подозрении на васкулит с поражением почек. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; МПО, миелопероксидаза; ПР3, протеиназа-3.

Практический совет 9.1.2: лечение пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом (ААВ) следует проводить в центрах, обладающих опытом ведения пациентов с ААВ.

9.2 Прогноз

9.2.1 Выживаемость

[Рекомендации или практические советы отсутствуют]

9.2.2 Почечный прогноз и ремиссия

[Рекомендации или практические советы отсутствуют]

9.2.3 Обострения

Практический совет 9.2.3.1: сохранение повышенных титров АНЦА или их нарастание в динамике, а также обнаружение АНЦА у пациентов, которые ранее были серонегативными, могут быть прогностическим значимыми в отношении будущих обострений заболевания и должны быть приняты во внимание при принятии решений о лечении.

9.3 Лечение

9.3.1 Индукционная терапия

Рекомендация 9.3.1.1: мы рекомендуем глюкокортикоиды в сочетании с ритуксимабом или циклофосфамидом в качестве терапии первой линии при дебюте ААВ (1B).

Практический совет 9.3.1.1: практический алгоритм лечения ААВ с поражением почек представлен на Рисунке 6.

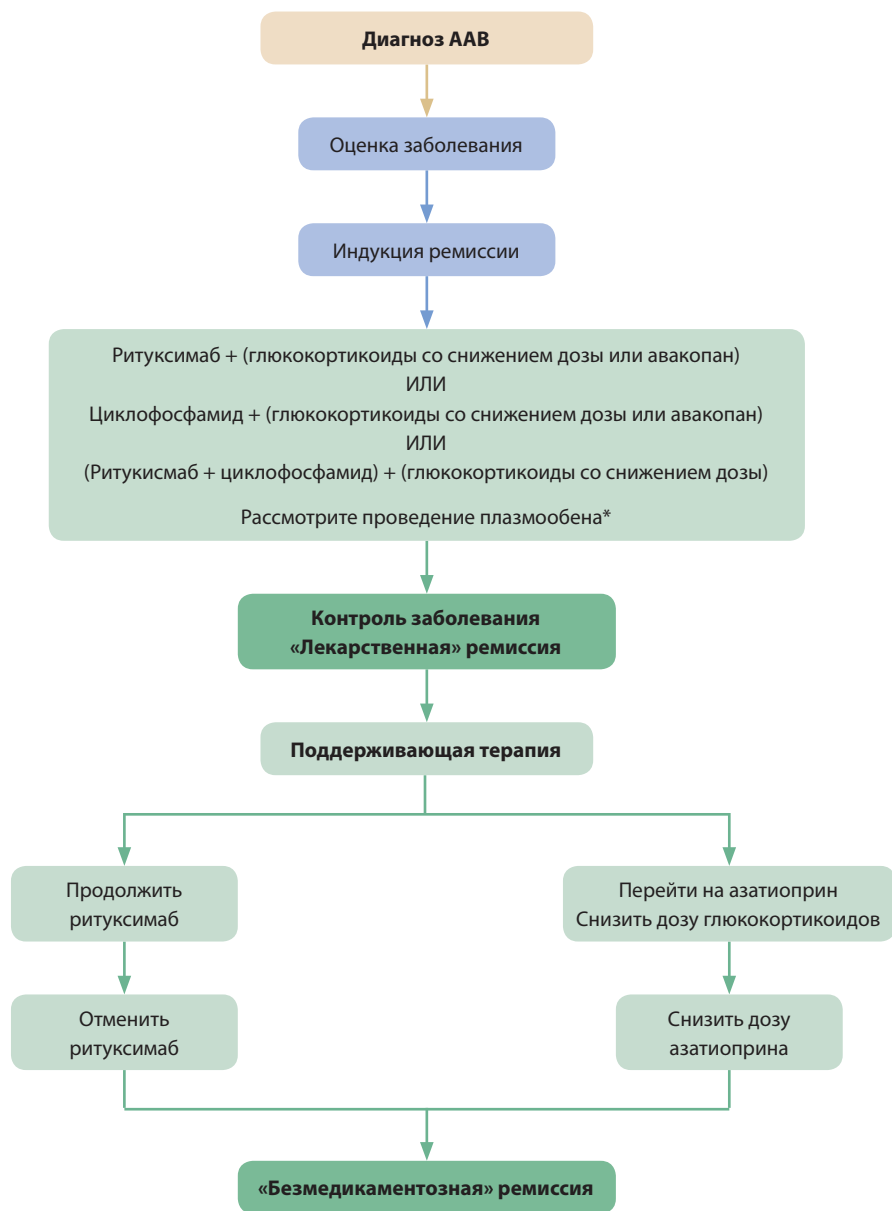


Рисунок 6 | Схемы лечения ААВ. * Смотрите Практический Совет 9.3.1.9. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Практический совет 9.3.1.2: данных, обосновывающих возможность применения комбинации ритуксимаба и глюкокортикоидов для лечения пациентов с выраженным или быстро прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (креатинин сыворотки [СКр] >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]), недостаточно. В этой ситуации можно рассмотреть назначение циклофосфамида в комбинации с глюкокортикоидами или ритуксимаба в комбинации с циклофосфамидом.

Практический совет 9.3.1.3: факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для проведения индукционной терапии, представлены на Рисунке 7.

Ритуксимаб предпочтительнее	Циклофосфамид предпочтительнее
• Дети и подростки • Женщины в пре-менопаузе и мужчины, желающие сохранить фертильность • Ослабленные пожилые люди • Необходимость реализации стероид-сберегающего эффекта • Рецидивы заболевания • Наличие ПРЗ-АНЦА	• Ритуксимаб труднодоступен • Тяжелый ГН (сывороточный креатинин >4 мг/дл [354 мкмоль/л])*

Рисунок 7 | Факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для индукционной терапии ААВ. * Можно рассмотреть комбинацию ритуксимаба и двух инфузий циклофосфамида. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГН, гломерулонефрит; ПРЗ, протеиназа-3; СКр, сывороточный креатинин.

Практический совет 9.3.1.4: факторы, влияющие на выбор способа введения циклофосфамида, представлены на Рисунке 8.

Внутривенное введение	Пероральный прием
• Пациенты уже получившие умеренную кумулятивную дозу • Пациенты с лейкопенией • Пациенты, которым возможно установить инфузионный катетер • Пациенты, у которых возможны проблемы с приверженностью к лечению при приеме внутрь	• Пациенты, для которых стоимость лечения является значимым фактором • Пациенты, которым затруднительно обеспечить проведение инфузий • Пациенты, для которых самостоятельный прием препарата не является проблемой

Рисунок 8 | Выбор способа введения циклофосфамида при ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Практический совет 9.3.1.5: рассмотрите возможность прекращения иммуносупрессивной терапии через 3 месяца у пациентов, которые остаются диализ-зависимыми, если у них отсутствуют внепочечные проявления заболевания.

Практический совет 9.3.1.6: рекомендации по снижению дозы глюкокортикоидов для приема внутрь представлены на Рисунке 9.

Неделя лечения	Уменьшенная доза глюкокортикоидов в исследовании PEXIVAS		
	<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	В соответствии со сложившейся локальной практикой		

Рисунок 9 | Схема снижения дозы преднизолона при ААВ. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; PEXIVAS, Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis / Плазмообмен и глюкокортикоиды для лечения АНЦА-ассоциированного васкулита.

Практический совет 9.3.1.7: авакопан может быть использован в качестве альтернативы глюкокортикоидам. Пациенты с повышенным риском развития токсичности глюкокортикоидов с наибольшей вероятностью получают преимущества от назначения авакопана. У пациентов с низкой СКФ может быть достигнуто более значимое восстановление СКФ.

Практический совет 9.3.1.8: рекомендуемые дозы иммуносупрессивных препаратов представлены на Рисунке 10.

Пероральный прием циклофосфамида	Внутривенное введение циклофосфамида	Ритуксимаб	Ритуксимаб и циклофосфамид в/в	ММФ	Авакопан
2 мг/кг/сут 3 месяца, максимально 6 месяцев при сохраняющейся активности	15 мг/кг в недели 0, 2, 4, 7, 10 и 13 (при необходимости – в недели 16, 19, 21, 24)	375 мг/м ² /нед × 4 недели ИЛИ 1 г в недели 0 и 2	Ритуксимаб 375 мг/м ² /нед × 4 недели в сочетании с циклофосфамидом 15 мг/кг в/в в недели 0 и 2 ИЛИ Ритуксимаб 1 г в недели 0 и 2 в сочетании с циклофосфамидом 500 мг каждые две недели × 6	2000 мг/сут в несколько приемов, с возможностью увеличения до 3000 мг/сут при недостаточном ответе на лечение	30 мг два раза в день в качестве альтернативы глюкокортикоидам, в комбинации с ритуксимабом или циклофосфамидом
Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 1,5 мг/кг/сут • 70 лет – 1,0 мг/кг/сут Снизить на 0,5 мг/кг/сут при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 12,5 мг/кг • 70 лет – 10 мг/кг Снизить на 2,5 мг/кг при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²				

Рисунок 10 | Дозирование иммуносупрессивных препаратов для лечения ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; в/в, внутривенно; ММФ, микофенолата мофетил.

Практический совет 9.3.1.9: рассмотрите проведение процедур плазмообмена пациентам с СКр $>3,4$ мг/дл (>300 мкмоль/л), пациентам нуждающимся в лечении диализом, или при быстром нарастании уровня СКр, или пациентам с диффузным альвеолярным кровотечением и гипоксемией.

Практический совет 9.3.1.10: лечение пациентов с перекрестом АНЦА-ассоциированного васкулита и васкулита, ассоциированного с антителами к гломерулярной базальной мембране (ГБМ), следует дополнить процедурами плазмообмена.

9.3.2 Поддерживающая терапия

Рекомендация 9.3.2.1: после индукции ремиссии мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию ритуксимабом или комбинацией азатиоприна и глюкокортикоидов в низкой дозе (1С).

Практический совет 9.3.2.1: после индукционной терапии ритуксимабом поддерживающая терапия должна быть назначена большинству пациентов.

Практический совет 9.3.2.2: оптимальная продолжительность поддерживающей терапии составляет от 18 месяцев до 4 лет с момента индукции ремиссии.

Практический совет 9.3.2.3: при решении вопроса о возможности отмены поддерживающей терапии следует принять во внимание риск рецидивов, а также проинформировать пациентов о необходимости срочного обращения за медицинской помощью при повторном появлении симптомов (Рисунок 12).

Исходные факторы	Факторы, возникающие после установления диагноза	Факторы, связанные с лечением
• Диагноз гранулематоза с полиангиитом • ПРЗ-АНЦА • Низкий уровень сывороточного креатинина • Распространенное заболевание • Поражение ЛОР-органов	• Рецидивы в анамнезе • Серопозитивность по АНЦА в конце индукции ремиссии • Повышение уровня АНЦА	• Низкая кумулятивная доза циклофосфида • Отмена иммуносупрессивной терапии • Отмена глюкокортикоидов

Рисунок 12 | Факторы риска рецидива ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ПРЗ, протеиназа-3.

Практический совет 9.3.2.4: рассмотрите возможность назначения микофенолата мофетила (ММФ) или метотрексата в качестве альтернативы азатиоприну для поддержания ремиссии у пациентов с непереносимостью азатиоприна. Метотрексат не следует назначать пациентам с СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Практический совет 9.3.2.5: факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и азатиоприном для поддержания ремиссии, представлены на Рисунке 13.

Ритуксимаб предпочтительнее	Азатиоприн предпочтительнее
• Рецидивирующее заболевание • ПРЗ-АНЦА • Ослабленные пациенты старшего возраста • Необходимость достижения стероид-сберегающего эффекта • Аллергия на азатиоприн	• Низкий исходный уровень IgG (<300 мг/дл) • Ограниченная доступность ритуксимаба

Рисунок 13 | Выбор между ритуксимабом и азатиоприном для поддерживающей терапии ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; IgG, иммуноглобулин G; ПРЗ, протеиназа-3.

Практический совет 9.3.2.6: рекомендации по выбору дозы и определению продолжительности поддерживающего лечения представлены на Рисунке 14.

Ритуксимаб	Азатиоприн	ММФ
Протокол с регулярным введением: 1. 500 мг x 2 при достижении полной ремиссии, затем по 500 мг в месяцы 6, 12 и 18 (протокол MAINRITSAN) ИЛИ 2. Инфузия 1000 мг после индукции ремиссии и в месяцы 4, 8, 12 и 16 после первой инфузии (протокол RITAZAREM*)	1,5-2 мг/кг/сут после достижения полной ремиссии в течение года после установления диагноза, с последующим снижением дозы на 25 мг каждые три месяца	2000 мг/сут в несколько приемов с момента достижения полной ремиссии в течение двух лет
	Продлить прием азатиоприна до четырех лет после установления диагноза; начать с дозы 1,5-2 мг/кг/сут в течение 18-24 мес., затем снизить до 1 мг/кг/сут до 4 лет после установления диагноза, в дальнейшем постепенно снижать дозу на 25 мг каждые три месяца. Следует продолжать прием глюкокортикоидов в дозе 5-7,5 мг/сут в течение двух лет и затем постепенно снижать дозу на 1 мг каждые два месяца	

Рисунок 14 | Дозирование иммуносупрессивных препаратов и продолжительность их применения для поддержания ремиссии ААВ. MAINRITSAN, Поддержание ремиссии с использованием ритуксимаба при системном АНЦА-ассоциированном васкулите; ММФ, микофенолата мофетил; RITAZAREM, Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis / Ритуксимаб или азатиоприн для поддержания ремиссии при васкулите, ассоциированном с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ААВ) * В исследование RITAZAREM участвовали пациенты с рецидивами ААВ.

9.3.3 Рецидивы

Практический совет 9.3.3.1: пациентам с рецидивом заболевания необходимо провести повторный курс индукционной терапии (Рекомендация 9.3.1.1.), предпочтительно ритуксимабом.

9.4 Особые ситуации

9.4.1 Рефрактерное течение заболевания

Практический совет 9.4.1.1: при рефрактерном течении заболевания может быть увеличена доза глюкокортикоидов (внутривенно или внутрь), к лечению может быть добавлен ритуксимаб, если ранее была проведена индукционная терапия циклофосфамидом, и наоборот. Можно рассмотреть возможность проведения процедур плазмаобмена.

Практический совет 9.4.1.2: при развитии диффузного альвеолярного кровотечения с гипоксемией можно рассмотреть возможность проведения процедур плазмаобмена в дополнение к терапии глюкокортикоидами в сочетании с циклофосфамидом или ритуксимабом.

9.4.2 Трансплантация

Практический совет 9.4.2.1: выполнение трансплантации следует отложить до тех пор, пока пациенты не будут в состоянии полной клинической ремиссии в течение ≥6 месяцев. Трансплантацию не следует откладывать на более поздний срок из-за сохранения повышенного уровня АНЦА.

Васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов

9.1 Диагностика

Васкулиты мелких сосудов представляют группу заболеваний, характеризующихся некротизирующим воспалением артериол, капилляров и венул и отсутствием отложения/незначительным отложением иммунных комплексов в стенках сосудов (малоиммунное воспаление). В ряде случаев в патологический процесс могут также быть вовлечены средние или крупные сосуды. К малоиммунным васкулитам мелких сосудов относят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. Поражение почек, ассоциированное с этими заболеваниями, протекает с развитием малоиммунного фокального и сегментарного некротизирующего и экстракапиллярного гломерулонефрита (НЭКГН). Активный малоиммунный васкулит мелких сосудов обычно ассоциирован с наличием циркулирующих антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) и, согласно Консенсусу по определению первичных системных васкулитов, принятому в Чепел-Хилл в 2012 году, ГПА, МПА и ЭГПА были объединены в группу «АНЦА-ассоциированных васкулитов» (ААВ) [1]. НЭКГН может развиваться как одновременно с внепочечными проявлениями заболевания, так и в их отсутствие.

У пациентов с системными васкулитами могут развиваться внепочечные проявления с вовлечением одной или нескольких систем органов, с поражением почек или без него. Наиболее часто вовле-

каются верхние и нижние дыхательные пути, кожа, глаза и нервная система. У 10% пациентов с ААВ возникают легочные кровотечения, ассоциированные с высоким риском летального исхода [2]. Необходимость лечения внепочечных проявлений может повлиять на тактику ведения почечного васкулита.

Клинические проявления, ассоциированные с НЭКГН, включают микрогематурию с преобладанием измененных эритроцитов и эритроцитарными цилиндрами, а также протеинурию, преимущественно умеренную (1-3 г/сут). Малоиммунный НЭКГН часто ассоциирован с быстрым, в течение нескольких дней или недель, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Описано также медленно прогрессирующее течение почечного процесса, и тогда при гистологическом исследовании может быть трудно обнаружить проявления активного васкулита; у части пациентов с поражением почек, в особенности при наличии внепочечных проявлений заболевания, диагноз устанавливают, когда СКФ еще не снижена.

Острое повреждение почек (ОПП) может развиваться одновременно с альвеолярным кровотечением, это состояние нередко называют «легочно-почечным синдромом». Хотя легочно-почечный синдром может быть проявлением нескольких заболеваний, одновременное повреждение легких и почек должно побудить настороженность в отношении васкулита. В этой ситуации ключевое значение для своевременной диагностики имеют

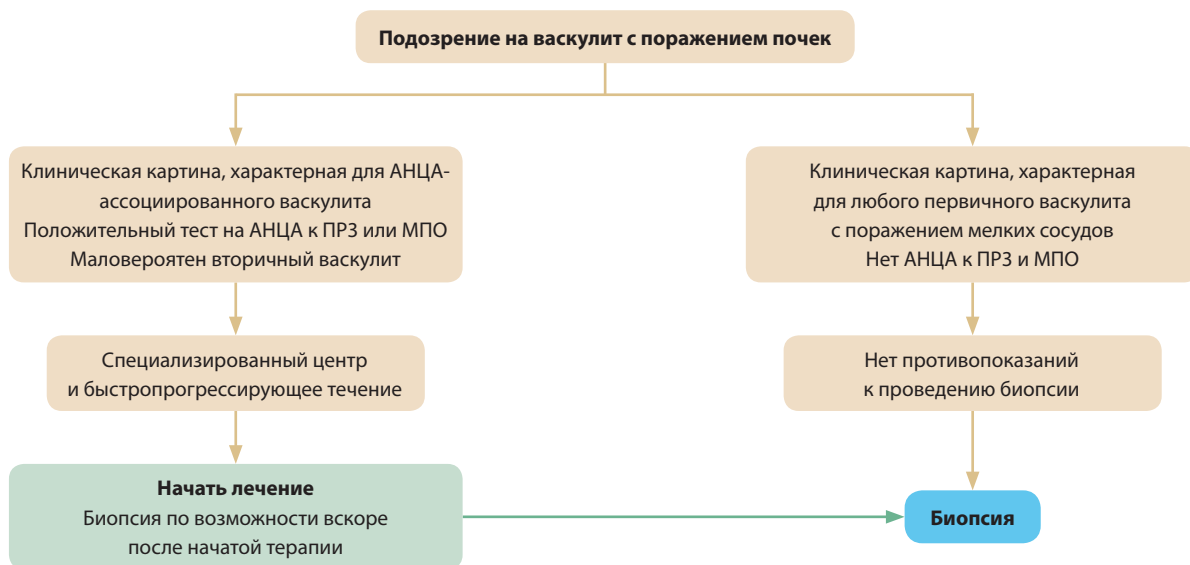


Рисунок 1 | Стратегия выполнения биопсии почки при подозрении на васкулит с поражением почек. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; МПО, миелопероксидаза; ПРЗ, протеиназа-3.

серологическое обследование и интерпретация его результатов. Положительный результат анализа на антитела к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) свидетельствуют в пользу анти-ГБМ болезни (ранее «синдром Гудпасчера»), что требует немедленного, не дожидаясь результатов биопсии, проведения процедур плазмообмена (Рисунок 1), тогда как положительный результат анализа на АНЦА к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР3) свидетельствует в пользу ААВ. У некоторых пациентов выявляют двойную серопозитивность: наличие и АНЦА, и антител к ГБМ. Диагностика ААВ опирается на сочетание клинических проявлений, результатов визуализирующих и лабораторных методов обследования, таких как определение уровня С-реактивного белка, общий анализ крови, показатели функции почек и исследование осадка мочи.

Примерно у 90% пациентов с васкулитом мелких сосудов или НЭКГН выявляют АНЦА, направленные преимущественно против ферментов гранул нейтрофилов – МПО или ПР3, однако отрицательный результат анализа на АНЦА не исключает диагноз ААВ [3]. В соответствии с пересмотренными в 2017 году положениями международного консенсуса по проведению тестов на АНЦА при ГПА и МПА, предпочтительным методом скрининга на МПО-и ПР3-АНЦА является высококачественный антиген-специфический иммуноферментный анализ [4].

Практический совет 9.1.1: если клинические проявления соответствуют васкулиту мелких сосудов и при этом выявляются положительные серологические тесты на АНЦА к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР3), ожидание выполнения биопсии почки или результатов морфологического исследования не должно стать причиной отсроченного начала иммуносупрессивной терапии, в особенности при быстром ухудшении состояния пациента (Рисунок 1).

У пациентов с ААВ биопсия почки имеет существенное значение для диагностики как в дебюте заболевания, так и при его обострении. Это также

относится к обострению заболевания после трансплантации почки (Рисунки 2 и 3). Биопсия остается золотым стандартом диагностики, а при ГПА диагностическая мощность биопсии почки может достигать 91,5% [5]. Оценка гистопатологических изменений в клубочках, тубулоинтерстиции и сосудах делает биопсию почки важным прогностическим инструментом [6]. В связи с этим выполнение биопсии почки следует рассматривать у пациентов с подозрением на активное поражение почек, однако в случаях серопозитивности по МПО-или ПР3-АНЦА и при клинической картине, позволяющей заподозрить васкулит мелких сосудов с низкой вероятностью его вторичной этиологии, необходимость в безотлагательном выполнении биопсии может отсутствовать, а ее проведение не должно быть причиной отсроченного начала лечения.

Рекомендации по лечению в этом документе основаны на результатах исследований с участием пациентов с ААВ и/или НЭКГН. Около 10% пациентов с клиническими проявлениями МПА, ГПА или НЭКГН остаются устойчиво АНЦА-негативными. Лечение этих пациентов не отличается от такового у АНЦА-позитивных пациентов, однако исследования, которые изучали бы лечение именно АНЦА-негативных пациентов, отсутствуют. При оценке АНЦА-негативных пациентов следует принять во внимание, что целый ряд других заболеваний, не относящихся к группе васкулитов, могут имитировать васкулит мелких сосудов. В их числе системные ревматические заболевания, такие как системная красная волчанка, а также инфекционные и онкологические заболевания (Рисунок 4 [7]).

Практический совет 9.1.2: лечение пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом (ААВ) следует проводить в центрах, обладающих опытом ведения пациентов с ААВ.

Центр, обладающий опытом ведения пациентов с ААВ, оснащен адекватным оборудованием для быстрого установления диагноза и начала лечения. Для диагностики заболевания необходимы соответствующие

Активность АНЦА-ассоциированного васкулита определяется клиническими проявлениями или симптомами, которые можно объяснить активным поражением того или иного органа в рамках основного заболевания

Ремиссия – отсутствие клинических проявлений васкулита и ГН (BVAS=0). Ремиссия ГН означает стабильный уровень или увеличение скорости клубочковой фильтрации. Несмотря на то, что гематурия и протеинурия присутствуют при активном заболевании и могут полностью разрешиться, их наличие не обязательно характеризует активность заболевания

Рецидив – появление признаков активности заболевания после периода частичной или полной ремиссии. Возникновение или нарастание гематурии и протеинурии могут указывать на почечный рецидив. Рецидивы по тяжести течения могут быть легкими или тяжелыми, последние характеризуются угрозой для жизни или функции органа (диффузное альвеолярное кровотечение, подскладочный стеноз, ГН и васкулит органа зрения)

Рефрактерное к лечению заболевание определяется как персистирующие или вновь возникшие почечные и/или системные проявления васкулита в период лечения, соответствующего по интенсивности инициальной иммуносупрессивной терапии

Рисунок 2 | Определения активности заболевания, ремиссии, рецидива и рефрактерного течения при ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score/Бирмингемский индекс активности васкулита; ГН, гломерулонефрит.

ющие серологические и гистологические исследования. В центре также должны быть доступны все варианты лечения, включая ритуксимаб и плазмообмен. Специалисты центра должны обладать опытом в применении этих методов лечения и терапии ассоциированных с их применением осложнений. Наконец, центр должен располагать отделениями интенсивной терапии и острого гемодиализа.

9.2 Прогноз

9.2.1 Выживаемость

В литературе описаны факторы, влияющие на вероятность наступления ремиссии (отсутствие активности заболевания или значение Бирмингемского Ин-

декса Активности Васкулита/Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS] = 0; Рисунок 2), развития обострений, почечную выживаемость и выживаемость пациентов при ААВ [8-10]. Важными факторами, ассоциированными с выживаемостью, являются возраст, функция почек и/или вовлечение почек на момент установления диагноза. В отсутствие иммуносупрессивной терапии ААВ ассоциирован с неблагоприятными исходами. Следовательно, иммуносупрессивная терапия имеет критическое значение для выживаемости пациентов с активным системным ААВ, включая пациентов старшего возраста (>75 лет), у которых применение иммуносупрессивной терапии также ассоциировано с улучшением выживаемости [11].

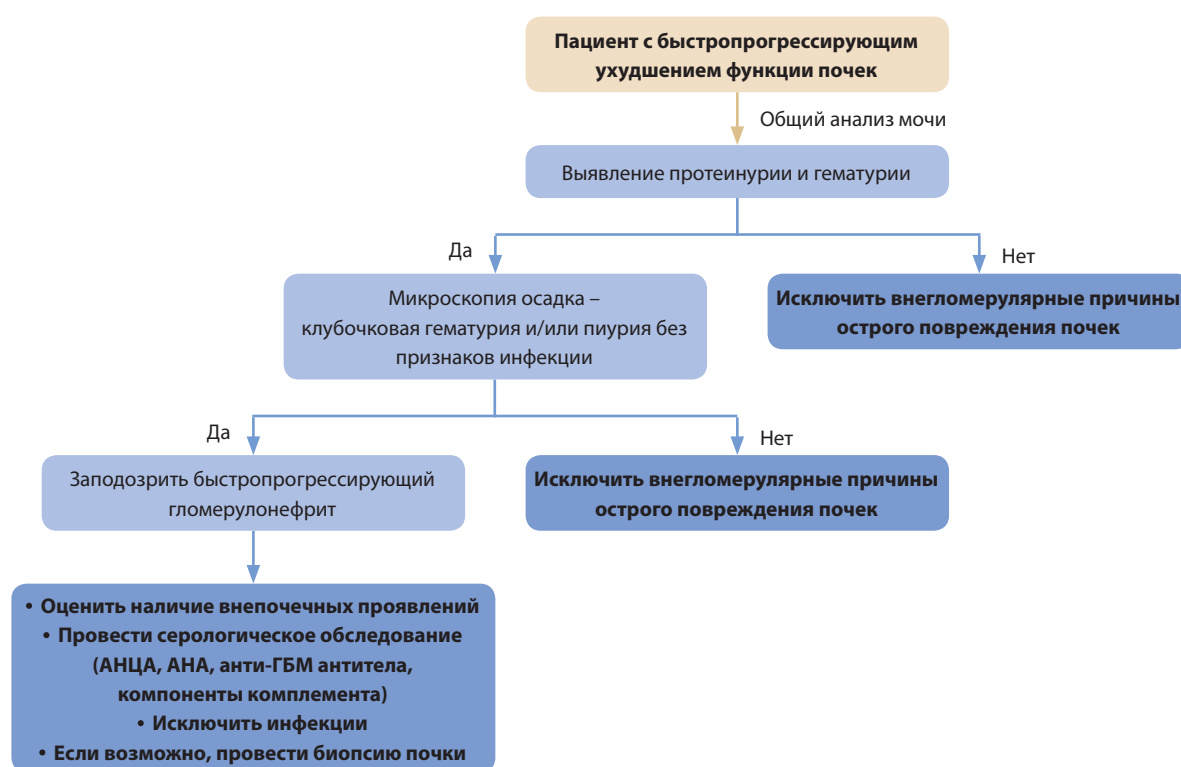


Рисунок 3 | Диагностический поиск при быстро прогрессирующем гломерулонефрите. АНА, антинуклеарные антитела; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана.

Орган/Система органов	Микроскопический полиангиит, МПА (%)	Гранулематоз с полиангиитом, ГПА (%)	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ЭГПА (%)
Кожа	40	40	60
Почки	90	80	45
Легкие	50	90	70
ЛОР-органы	35	90	50
Опорно-двигательная система	60	60	50
Нервная система	30	50	70
Желудочно-кишечный тракт	50	50	50

Рисунок 4 | Частота поражения различных органов при ААВ. Воспроизведено по *The New England Journal of Medicine*, Jennette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis, Volume 337, Pages 1512–1523 [7]. Copyright © 1997 Massachusetts Medical Society. Репринт с разрешения Медицинского общества Массачусетса. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

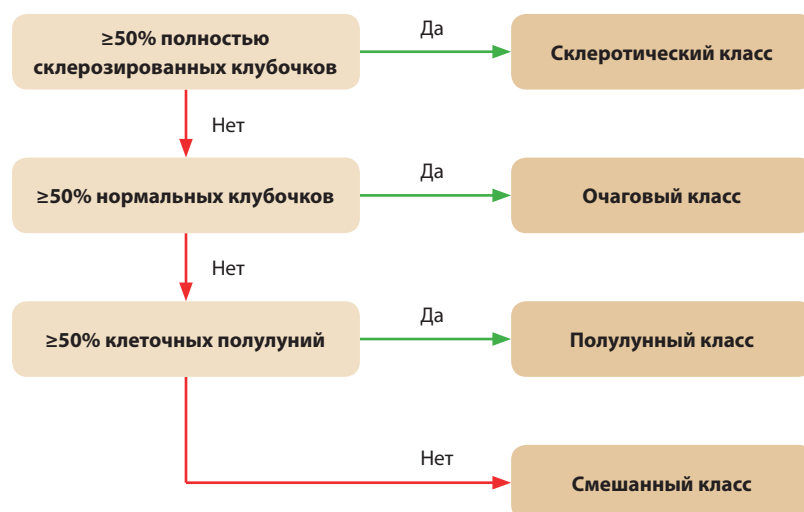


Рисунок 5 | Гистопатологическая классификация АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита. Гломерулярные повреждения в биоптатах следует оценивать в следующем порядке: полностью склерозированные клубочки, нормальные клубочки и клубочки с клеточными полулуниями. Биоптаты, которые не соответствуют ни одной из категорий на основании доминирующего гломерулярного фенотипа должны быть отнесены к смешанной категории [6]. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

9.2.2 Почечный прогноз и ремиссия

Гистологическое исследование ткани почек позволяет прогнозировать долгосрочный риск развития почечной недостаточности; разработаны прогностические шкалы, основанные на данных морфологического исследования (например, Berden *et al.* [6] и Brix *et al.* [12]; Рисунок 5 [6]).

При валидации гистопатологической классификации Berden *et al.* было установлено, что фокальный класс с $>50\%$ сохранных клубочков в биоптате был ассоциирован с благоприятным исходом, в то время как глобальный склероз $>50\%$ клубочков был ассоциирован с неблагоприятным исходом [13]. Согласно шкале оценки почечного риска, разработанной Brix *et al.*, большая доля нормальных клубочков в биоптате ($>25\%$) также была ассоциирована с благоприятными почечными исходами [12]. Вместе с тем, в отношении полулунного класса ($>50\%$ клеточных полулуний) и смешанного класса данные об исходах противоречивы.

Необходимо отметить, что восстановление функции почек может наблюдаться и при далеко зашедшем повреждении, в связи с чем неблагоприятная морфологическая картина не должна быть основанием для отказа от проведения лечения.

Оценка ремиссии почечного васкулита может быть затруднительна ввиду длительного сохранения гематурии и протеинурии, наблюдаемого у 50% пациентов. В таких случаях следует ориентироваться на неуклонное снижение уровня креатинина в сыворотке крови (СКр); достижение контроля над внепочечными проявлениями заболевания и нормализация уровня воспалительных маркеров, например С-реактивного белка также могут быть полезны, однако не позволяют исключить сохраняющуюся

активность почечного процесса. Кроме того, следует принять во внимание другие причины ОПП, не связанные с ААВ, в связи с чем вопрос о выполнении биопсии почки следует рассмотреть в дебюте заболевания, а также в случае плохого ответа на лечение (Рисунок 1).

Гистологическая активность маловероятна в отсутствие гематурии. Сохраняющаяся протеинурия может отражать активность заболевания или хроническое повреждение паренхимы почки вследствие предшествующего воспаления; такое хроническое повреждение вносит вклад в неблагоприятный отдаленный почечный прогноз. Значение персистирующей гематурии неясно. В ретроспективном исследовании не было обнаружено различий по частоте развития почечной недостаточности между пациентами с сохраняющейся гематурией и без нее, однако почечные обострения чаще развивались у пациентов с гематурией [14]. Большее значение имеет повторное возникновение гематурии после ее регресса, что может свидетельствовать о развитии почечного обострения.

9.2.3 Рецидивы

Практический совет 9.2.3.1: сохранение повышенных титров АНЦА или их нарастание в динамике, а также обнаружение АНЦА у пациентов, которые ранее были серонегативными, могут быть прогностически значимыми в отношении будущих обострений заболевания и должны быть приняты во внимание при принятии решений о лечении.

Как для ПРЗ-, так и для МПО-ААВ характерно развитие рецидивов. У пациентов с ПРЗ-АНЦА ре-

цидивы развиваются чаще, чем у пациентов с МПО-АНЦА [15]. Достижение АНЦА-негативности после индукционной терапии ассоциировано с меньшим риском рецидивов [16, 17]. Как повышение титров АНЦА в динамике, так и их персистирование обладают лишь умеренным прогностическим значением в отношении развития будущих рецидивов [18]. Вместе с тем изменение статуса по АНЦА с серонегативного на серопозитивный ассоциировано с большей частотой возникновения рецидивов, и в такой ситуации следует учитывать необходимость более частого проведения клинического обследования. Однако в целом, касаясь рецидивирующего фенотипа ААВ, терапевтические решения у конкретных пациентов не следует принимать только на основании результатов анализа на АНЦА.

9.3 Лечение

Лечение ААВ обычно разделяют на начальную фазу, обычно называемую «индукционной», и последующую «поддерживающую» фазу.

9.3.1 Индукционная терапия

Рекомендация 9.3.1.1: мы рекомендуем глюкокортикоиды в сочетании с ритуксимабом или циклофосфамидом в качестве терапии первой линии при дебюте ААВ (1В).

Наиболее качественная доказательная база имеется для пациентов с дебютом ААВ. Данные об эффективности индукционной терапии ритуксимабом у пациентов с тяжелым поражением почек (СКр >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]) ограничены.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. Циклофосфамид в сочетании с глюкокортикоидами был использован для индукционной терапии в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). В двух РКИ ритуксимаб в режиме монотерапии или в сочетании с двумя пульсами циклофосфамида оказался так же эффективен, как циклофосфамид, с сопоставимой частотой инфекционных осложнений. (Дополнительная Таблица S4 [19-22]). Однако в исследовании Ритуксимаб при АНЦА-ассоциированном васкулите/Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (RAVE) при *post hoc* анализе с коррекцией по возрасту, полу и исходной клинической ситуации (дебют заболевания или обострение), была продемонстрирована значимо более высокая частота достижения ремиссии к 6 месяцам лечения у пациентов с ПР3-АНЦА при использовании ритуксимаба; отношение шансов (ОШ) составило 2,11 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,04-4,30) [23]. Среди пациентов с ПР3-ААВ и обострениями заболевания большее число больных достигли ремиссии к 6 и 12 месяцам

при использовании ритуксимаба; ОШ составило 3,57 (95% ДИ: 1,43-8,93) на сроке 6 месяцев и 4,32 (95% ДИ: 1,53-12,15) на сроке 12 месяцев [23]. У пациентов с МПО-ААВ не было обнаружено связи между используемым препаратом и вероятностью достижения ремиссии (исследование RAVE; Дополнительная Таблица S5 [20, 22]).

Результаты применения циклофосфамида перорально и внутривенно (в/в) значимо не отличались, однако в/в введение циклофосфамида позволяет добиться меньшей по сравнению с пероральным приемом кумулятивной дозы препарата. В исследовании Пульс-терапия или постоянный прием циклофосфамида для индукции ремиссии АНЦА-ассоциированных васкулитов/Pulse Versus Continuous Cyclophosphamide for Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitides (CYCLOPS) в/в введение было ассоциировано с меньшей частотой развития лейкопении (Дополнительная Таблица S6 [22, 24]). Тем не менее, при длительном наблюдении обострения чаще развивались у пациентов, получавших циклофосфамид в/в.

При не угрожающем жизни течении заболевания, за исключением случаев быстро прогрессирующего поражения почек, в подгруппе пациентов с МПО-АНЦА в качестве альтернативы циклофосфамиду может быть использован микофенолат мофетил (ММФ). В клиническом исследовании Микофенолат или циклофосфамид при АНЦА-ассоциированном васкулите/Mycophenolate Versus Cyclophosphamide in ANCA Vasculitis (MYCYC [27]) частота достижения ремиссии была сопоставима в группах лечения ММФ и циклофосфамидом у пациентов как с ПР3-, так и с МПО-АНЦА (Дополнительная Таблица S7 [25-28]), однако риск обострений у пациентов с ПР3-АНЦА, получавших ММФ, был существенно выше.

Метотрексат в сочетании с глюкокортикоидами успешно использовали для лечения пациентов с ААВ без поражения почек и необратимого поражения органов, однако его применение было ассоциировано с большей частотой обострений заболевания и более интенсивным отсроченным накоплением необратимых повреждений по сравнению с циклофосфамидом (Дополнительная Таблица S8 [22, 29, 30]).

Применение глюкокортикоидов вносит основной вклад в развитие нежелательных явлений. Внутривенное введение метил-преднизолона в дозе от 1 до 3 г широко используют для лечения тяжелых проявлений заболевания, однако его эффективность не была изучена в РКИ. В большинстве РКИ пациентам назначали преднизолон или преднизон перорально в начальной дозе 1,0 мг/кг/сут, однако эффективность такого подхода не поддерживается данными специальных РКИ, посвященных именно глюкокортикоидам. Темпы снижения дозы глюкокортикоидов отличаются в различных исследованиях: в некоторых стремились к полной отмене препарата к 5 месяцам лечения, в то время

как в других пациенты продолжали принимать препарат в дозе 5-10 мг/сут после 6 месяцев [31]. Исследование Плазмообмен и глюкокортикоиды для лечения АНЦА-ассоциированного васкулита/Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis (PEXIVAS) показало, что у пациентов с СКФ <50 мл/мин/1,73 м² схема с более быстрым снижением дозы была сопоставима по эффективности, однако превосходила по безопасности «стандартную» схему снижения дозы [32]. В исследовании Низкие дозы глюкокортикоидов для индукции ремиссии при васкулите/Low-Dose Glucocorticoid Vasculitis Induction Study (LoVAS) сравнили эффективность глюкокортикоидов в уменьшенной дозе и в высокой дозе в сочетании с ритуксимабом для индукции ремиссии ААВ [33]. Из исследования были исключены пациенты с тяжелым гломерулонефритом (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] <15 мл/мин/1,73 м²) и альвеолярным кровотечением (потребность в ингаляции кислорода >2 л/мин). Пациенты были рандомизированы к лечению преднизолоном в уменьшенной (0,5 мг/кг/сут) или высокой (1 мг/кг/сут) дозе в сочетании с четырьмя инфузиями ритуксимаба в дозе 375 мг/м² с недельными интервалами. Применение глюкокортикоидов в уменьшенной дозе не уступало в эффективности по частоте достижения ремиссии и при этом было ассоциировано с меньшей тяжестью инфекционных осложнений. Поскольку в исследовании участвовали японские пациенты, среди которых преобладали носители МПО-АНЦА, возможность широкого применения такого режим лечения в других популяциях остается неопределенной. В исследовании RAVE кумулятивная доза глюкокортикоидов была ниже в группе лечения ритуксимабом, а наблюдательные исследования подтверждают возможность ранней отмены глюкокортикоидов при использовании ритуксимаба.

Комплемент-блокирующая терапия предоставляет еще одну возможность ограничить нагрузку глюкокортикоидами. Клиническое исследование третьей фазы CCX168 (Авакопан) у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом/CCX168 (Avacopan) in Patients with ANCA-Associated Vasculitis (ADVOCATE) продемонстрировало, что пероральный антагонист рецептора C5a авакопан может быть эффективной альтернативой глюкокортикоидам в лечении ААВ, а также обладает потенциальной возможностью улучшать почечные исходы [34]. В этом РКИ авакопан назначали в дозе 30 мг два раза в сутки. Из исследования были исключены пациенты с наиболее тяжелым поражением органов-мишеней, в частности с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² и альвеолярным кровотечением, требующим искусственной вентиляции. К 26 неделе ремиссия была достигнута у 72,3% пациентов, получавших авакопан, и у 70,1%, получавших преднизолон, что подтвердило гипотезу о неуступающей эффективности (noninferiority)

препарата. Post hoc анализ результатов исследования ADVOCATE показал, что лечение авакопаном приводило к более раннему снижению альбуминурии и более выраженному улучшению функции почек по сравнению с преднизолоном, в особенности у пациентов с рСКФ <20 мл/мин/1,73 м² [35].

Качество доказательств. Общее качество доказательной базы оценено как среднее. В РКИ, в которых сравнивали ритуксимаб и циклофосфамид, были представлены важные исходы, такие как ремиссия и обострения; достоверность этих данных была расценена как средняя ввиду существенной неточности (Дополнительная Таблица S4 [19-22]). В этих исследованиях оценивали критически значимый исход – смерть от всех причин, однако ни в одном из двух исследований не были представлены данные о частоте развития почечной недостаточности. Только в исследовании RAVE были заслеплены как участники, так и исследователи, в связи с чем с точки зрения рабочей группы оно является наилучшим из доступных источников доказательной базы. Качество доказательств эффективности в отношении достижения ремиссии через 6 месяцев, частоты обострений и тяжелых нежелательных явлениях расценена как средняя. В последующей публикации были представлены данные о достижении ремиссии в подгруппах с различными типами АНЦА, качество доказательств сочли низким ввиду неточности (было проведено только одно исследование). В исследовании не было зарегистрировано различий по частоте почечных исходов, а пациенты с СКр >4 мг/дл (>354 мкмоль/л) были исключены. Кроме того, период наблюдения был непродолжительным и составил 18 месяцев.

Исследования, в которых сравнивали продолжительное лечение циклофосфамидом перорально и в/в, были открытыми (участники и исследователи не были заслеплены; Дополнительная Таблица S9 [22, 36-38]). В целом качество доказательств для таких значимых результатов как частота достижения ремиссии и развития лейкопении было оценено как среднее ввиду ограничений исследования. Другие исходы характеризовались низким качеством доказательств вследствие выраженной неточности, связанной с очень низким числом зарегистрированных событий, в частности обострений и смерти от всех причин. По мнению Рабочей Группы исследование CYCLOPS является лучшим в этой области, в т.ч. из-за назначения азатиоприна в обеих группах, в связи с чем его оценивали отдельно от остальных исследований (Дополнительная Таблица S6 [22, 24]). Качество доказательств для всех ключевых исходов была низкой, ввиду неточности, обусловленной наличием лишь одного исследования.

В РКИ, в которых сравнивали ММФ и циклофосфамид, было зарегистрировано лишь небольшое количество критических и важных исходов, таких как смерть от всех причин, почечная недостаточ-

ность, злокачественные новообразования и серьезные нежелательные явления, в связи с чем качество доказательств оценено как низкое (Дополнительная таблица S7 [25-28]). Однако в отношении конечных точек, связанных с инфекционными осложнениями и обострениями, качество доказательств было средним ввиду ограничений исследований, в частности отсутствия четкого указания на заслепление персонала, оценивавшего исходы. В исследованиях MYCYS [27] и Tuin et al. [28] первичную конечную точку достижения ремиссии на сроке 6 месяцев оценивала независимая заслепленная группа, однако в отношении других работ остаются сомнения касательно заслепления, в связи с чем качество доказательств для этого исхода расценено как среднее.

Оба РКИ, в которых сравнивали стандартную и уменьшенную дозу глюкокортикоидов, были открытыми. Только в одном из них (LoVAS) изучали уменьшенную начальную дозу глюкокортикоидов. В другом РКИ (PEXIVAS) начальная доза глюкокортикоидов была идентичной в обеих группах, однако в одной из них дозу препарата снижали быстрее. Качество доказательств, касающихся достижения стойкой ремиссии, было расценено как среднее, а для других конечных точек, включая нежелательные явления и тяжелые инфекционные осложнения, как низкое, в первую очередь из-за неточных оценок размера эффекта (Дополнительная таблица S10 [32, 33]).

Применение авакопана при ААВ изучали в двух плацебо-контролируемых РКИ. Одно из них (ADVOCATE) не имело серьезных методологических недочетов, однако в другом – Клиническая безопасность и эффективность ингибиторов рецептора C5a при АНЦА-ассоциированном васкулите/Clinical ANCA Vasculitis Safety and Efficacy Study of Inhibitor of C5aR (CLASSIC), были отмечены высокие темпы досрочного выбывания пациентов и изменена а priori первичная конечная точка. Качество доказательств в отношении достижения стойкой ремиссии и тяжелых нежелательных явлений было средним, а данные об инфекционных осложнениях и прекращении терапии вследствие нежелательных явлений – низким (Дополнительная Таблица S11 [34, 39]). В исследовании CLASSIC изучали две дозировки препарата, однако это было исследование 2 фазы с небольшим числом рандомизированных пациентов, вследствие чего качество доказательств в отношении различных доз препарата было очень низким (Дополнительная Таблица S12 [39]). Из исследования ADVOCATE были исключены пациенты с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м².

Ценности и предпочтения. Рабочая Группа придает относительно высокое значение достижению ремиссии заболевания, являвшемуся первичной конечной точкой в большинстве исследований. Однако продолжительная иммуносупрессивная терапия должна быть ассоциирована с минимальным числом

нежелательных явлений. В подгруппах пациентов, для которых важно сохранение фертильности, а также у пациентов с рецидивами заболевания назначение ритуксимаба может быть более предпочтительным.

Исходы заболевания при применении циклофосфамида внутривенно и перорально сходны. Однако кумулятивная доза при применении препарата в/в ниже. Согласно результатам исследования CYCLOPS риск обострения может быть выше у пациентов, получавших циклофосфамид в/в.

Пациенты негативно относятся к лечению глюкокортикоидами, и применение этих препаратов является одной из ведущих причин развития нежелательных явлений. Использование ритуксимаба или комбинации ритуксимаба с циклофосфамидом может снизить потребность в глюкокортикоидах, что особенно предпочтительно у пациентов с высоким риском развития глюкокортикоидной токсичности [20, 40]. Ингибитор рецептора C5a авакопан является потенциальной альтернативой глюкокортикоидам, к тому же было показано, что препарат не только позволяет эффективно контролировать проявления заболевания у пациентов с ААВ, но и, по сравнению с преднизолоном, улучшает качество жизни [34].

Использование ресурсов и затраты. Ритуксимаб сам по себе дороже циклофосфамида, однако, если принять в расчет вторичные расходы на лечение циклофосфамидом (инфузии и мониторинг), а также более низкую цену биоаналогов ритуксимаба, общая стоимость лечения может быть сопоставима. Простота введения и мониторинга, стероид-сберегающий эффект, а также более низкая по сравнению с циклофосфамидом ранняя токсичность ритуксимаба являются дополнительными факторами, определяющими стоимость лечения и использование других ресурсов.

В/в введение циклофосфамида сопряжено с накоплением меньшей кумулятивной дозы препарата по сравнению с пероральным приемом. Однако пероральные формы препарата дешевле. При применении как в/в, так и пероральных форм циклофосфамида необходимо частое регулярное обследование для мониторинга токсических эффектов терапии, в частности лейкопении.

Существенными препятствиями для более широкого применения авакопана являются его высокая стоимость, ограниченная доступность и отсутствие данных о долгосрочной безопасности.

Соображения, касающиеся внедрения. Выбор схемы лечения зависит от сопутствующих заболеваний, возраста и предпочтений пациента, а также доступности препаратов и их стоимости.

Обоснование

Циклофосфамид в сочетании с глюкокортикоидами применяли для индукционной терапии ААВ в многочисленных РКИ. В двух РКИ было проде-

монстрировано, что эффективность ритуксимаба и циклофосфамида для индукции ремиссии сопоставима [19, 20]. Частота обострений в течение первых 1-6 месяцев лечения ритуксимабом и циклофосфамидом, по всей видимости, не различается или различается очень незначительно (относительный риск [ОР]: 0,63; 95% ДИ: 0,35-1,14). Частота тяжелых нежелательных явлений, включая инфекции, при применении ритуксимаба и циклофосфамида сопоставима. Однако долгосрочный риск развития коморбидных состояний, таких как злокачественные новообразования, реактивация инфекций, вызванных вирусом гепатита В и вирусом гепатита С, и вторичный иммунодефицит, при применении ритуксимаба и циклофосфамида различается и может повлиять на выбор препарата [41, 42].

В исследовании RAVE у пациентов с обострениями заболевания чаще удавалось добиться ремиссии на сроках 6 и 12 месяцев в группе лечения ритуксимабом по сравнению с группой лечения циклофосфамидом и азатиоприном [23, 43]. Анализ данных по АНЦА-статусу показал, что у пациентов с ПР3-АНЦА статистически значимо чаще удавалось добиться ремиссии к 6 месяцам в группе лечения ритуксимабом, чем в группе лечения циклофосфамидом и азатиоприном [23].

При интерпретации результатов исследования RAVE необходимо принять во внимание, что пациенты с тяжелым поражением почек (СКр >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]) были исключены. Недавнее ретроспективное одноцентровое исследование показало, что частота достижения ремиссии к 6 месяцам лечения при использовании ритуксимаба и циклофосфамида была сопоставима [44]. Однако проспективные данные об эффективности индукционной терапии ритуксимабом у пациентов с тяжелым поражением почек отсутствуют. В исследовании Ритуксимаб или циклофосфамид при АНЦА-ассоциированных васкулитах/Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Vasculitis (RITUXVAS), напротив, были включены такие пациенты, и было показано, что ритуксимаб в комбинации с двумя инфузиями циклофосфамида и глюкокортикоидами был сопоставим с циклофосфамидом по частоте достижения ремиссии и количеству нежелательных явлений [19].

В четырех РКИ сравнивали индукционную терапию циклофосфамидом в/в и перорально [22, 24, 36-38]. В/в введение и пероральный прием циклофосфамида были сопоставимы по частоте достижения ремиссии, однако лейкопения реже развивалась при в/в введении. В исследовании CYCLOPS в группе лечения циклофосфамидом в/в была зарегистрирована более высокая частота обострений [24]. Этот факт отражает двукратное уменьшение кумулятивной дозы циклофосфамида при в/в введении препарата; короткие курсы лечения циклофосфамидом перорально также сопряжены с более высоким риском обострений.

В нескольких исследованиях сравнивали эффективность ММФ и метотрексата с циклофосфамидом у пациентов с нетяжелым течением заболевания. Значимых различий в результатах лечения ММФ и циклофосфамидом обнаружено не было, однако была отмечена тенденция к большей эффективности и меньшей частоте развития обострений при применении циклофосфамида [22, 25-28]. Лечение метотрексатом было ассоциировано с большей частотой обострений по сравнению с циклофосфамидом (ОР: 1,50; 95% ДИ: 1,03-2,17) [22, 29, 30, 45]. Влияние на другие критические и важные исходы неясно, поскольку о них либо не сообщалось, либо они развивались нечасто.

Глюкокортикоиды являются компонентом индукционной терапии. В исследовании PEXIVAS все пациенты получали преднизолон или преднизон перорально в дозе 1 мг/кг/сут в течение первой недели, после чего дозу снижали по ускоренной или стандартной схеме. В результате разница в кумулятивной дозе глюкокортикоидов за первые 6 месяцев лечения составила примерно 50%. Схема с ускоренным снижением дозы не уступала традиционной по эффективности, при этом превосходила ее по безопасности, поэтому ее применение более предпочтительно [32, 46]. Все пациенты в исследовании PEXIVAS в начале лечения получали метил-преднизолон в/в в дозе 1-3 г; оптимальная доза препарата в настоящее время не определена. Следует отметить, что большинство пациентов в исследовании PEXIVAS получали циклофосфамид.

Авакопан является альтернативой глюкокортикоидам для индукции ремиссии при использовании в комбинации с ритуксимабом или циклофосфамидом. Однако его применение ограничено финансовыми соображениями и отсутствием данных долгосрочного наблюдения. Наибольшую пользу от назначения препарата могут получить пациенты с повышенным риском развития токсичности глюкокортикоидов, в том числе с высоким риском инфекционных осложнений, предсуществующим сахарным диабетом, психическими заболеваниями и остеопорозом. Препарат также может быть предпочтительным у пациентов со снижением функции почек (рСКФ <20 мл/мин/1,73 м²), поскольку лечение авакопаном у таких пациентов было сопряжено с более значимым восстановлением почечной функции [35]. Доза циклофосфамида должна быть снижена при нарушении функции почек и у лиц старшего возраста, поскольку риск инфекционных осложнений у таких пациентов выше.

Прием триметоприма-сульфаметоксазола (ГМП-СМК) или его аналогов в низкой дозе рекомендован для профилактики пневмоцистной пневмонии на все время лечения циклофосфамидом и в течение 6 месяцев после индукционной терапии ритуксимабом. Более продолжительный курс профилактики

следует рассмотреть у пациентов, получающих повторные инфузии ритуксимаба, при наличии органических заболеваний легких, а также при необходимости продленного лечения иммуносупрессантами или глюкокортикоидами.

В ретроспективном исследовании уровень иммуноглобулина G (IgG) до введения ритуксимаба коррелировал с выраженностью гипогаммаглобулинемии после инфузии препарата [47]. В связи с этим, у пациентов, получающих лечение ритуксимабом, уровень IgG следует определять до начала лечения и затем каждые 6 месяцев. Низкий исходный уровень IgG (<3 г/л) может быть предиктором повышенного риска развития вторичного иммунодефицита при лечении ритуксимабом [47].

Практический совет 9.3.1.1: Практический алгоритм лечения ААВ с поражением почек представлен на Рисунке 6.

Практический совет 9.3.1.2: данных, обосновывающих возможность применения комбинации ритуксимаба и глюкокортикоидов для лечения пациентов с выраженным или быстро прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (креатинин сыворотки [СКр] >4 мг/дл [>354 мкмоль/л]), недостаточно. В этой ситуации можно рассмотреть назначение циклофосфамида в комбинации с глюкокортикоидами или ритуксимаба в комбинации с циклофосфамидом.

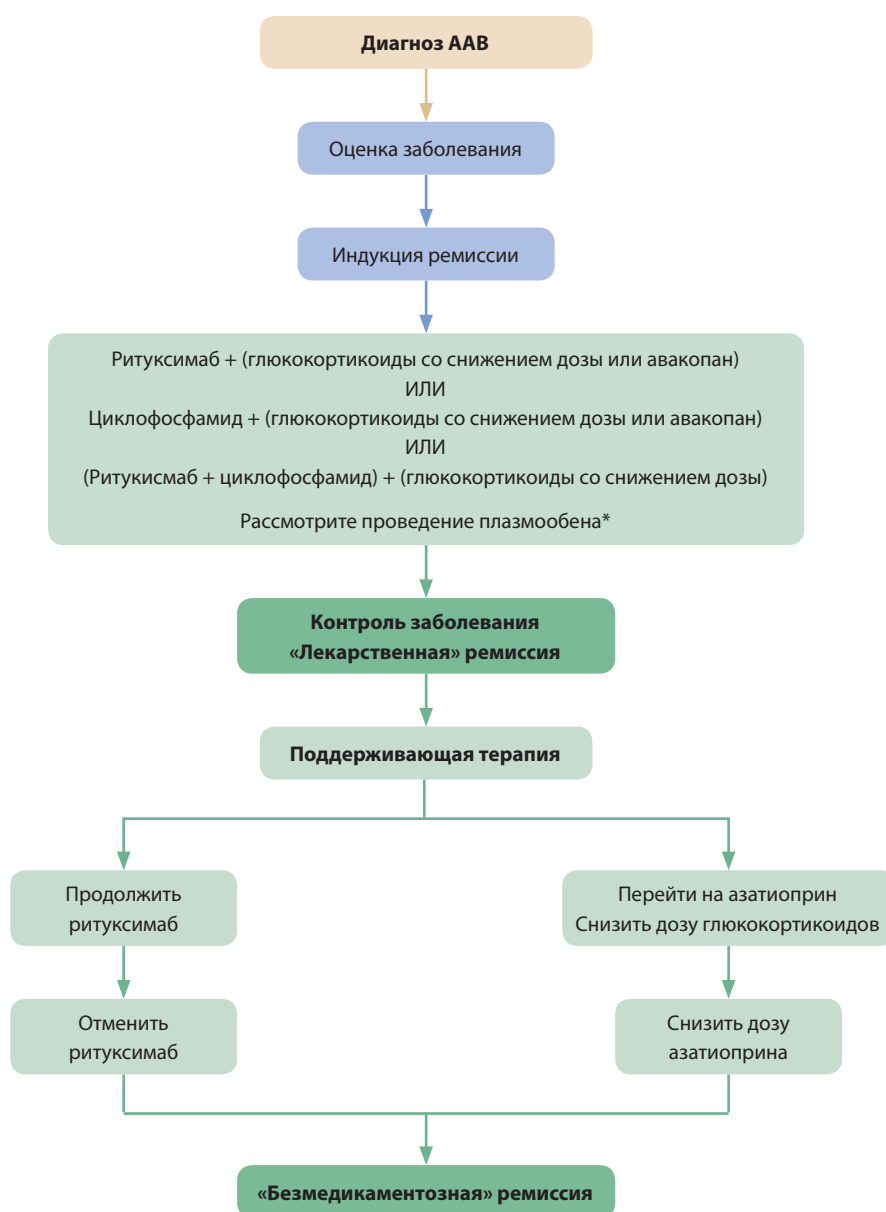


Рисунок 6 | Схемы лечения ААВ. * Смотрите Практический Совет 9.3.1.9. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Ритуксимаб предпочтительнее	Циклофосфамид предпочтительнее
• Дети и подростки • Женщины в пре-менопаузе и мужчины, желающие сохранить фертильность • Ослабленные пожилые люди • Необходимость реализации стероид-сберегающего эффекта • Рецидивы заболевания • Наличие ПРЗ-АНЦА	• Ритуксимаб труднодоступен • Тяжелый ГН (сывороточный креатинин >4 мг/дл [354 мкмоль/л])*

Рисунок 7 | Факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для индукционной терапии ААВ. * Можно рассмотреть комбинацию ритуксимаба и двух инфузий циклофосфамида. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГН, гломерулонефрит; ПРЗ, протеиназа-3; СКр, сывороточный креатинин.

Внутривенное введение	Пероральный прием
• Пациенты уже получившие умеренную кумулятивную дозу • Пациенты с лейкопенией • Пациенты, которым возможно установить инфузионный катетер • Пациенты, у которых возможны проблемы с приверженностью к лечению при приеме внутрь	• Пациенты, для которых стоимость лечения является значимым фактором • Пациенты, которым затруднительно обеспечить проведение инфузий • Пациенты, для которых самостоятельный прием препарата не является проблемой

Рисунок 8 | Выбор способа введения циклофосфамида при ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Пациенты с СКр >4 мг/дл (>354 мкмоль/л) не были включены в исследование RAVE, поэтому данные об эффективности индукционной терапии ритуксимабом у пациентов с тяжёлым поражением почек ограничены, а циклофосфамид остается предпочтительным препаратом для индукционной терапии при тяжелом поражении почек. При тяжелом поражении почек комбинацию четырех инфузий ритуксимаба с интервалом в одну неделю, двух инфузий циклофосфамида и глюкокортикоидов можно рассматривать в качестве альтернативы в/в введению циклофосфамида на протяжении 3–6 месяцев. В исследовании RITUXVAS эта схема лечения была сходна со стандартной терапией циклофосфамидом по частоте достижения ремиссии и развитию нежелательных явлений [19].

Практический совет 9.3.1.3: факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и циклофосфамидом для проведения индукционной терапии, представлены на Рисунке 7.

Практический совет 9.3.1.4: Факторы, влияющие на выбор способа введения циклофосфамида, представлены на Рисунке 8.

Практический совет 9.3.1.5: рассмотрите возможность прекращения иммуносупрессивной терапии через 3 месяца у пациентов, которые остаются диализ-зависимыми, если у них отсутствуют внепочечные проявления заболевания.

Практический совет 9.3.1.6: рекомендации по снижению дозы глюкокортикоидов для приема внутрь представлены на Рисунке 9.

Быстрое снижение пероральной дозы глюкокортикоидов более предпочтительно, чем медленное снижение, поскольку эти два подхода практически не отличаются по частоте достижения устойчивой ремиссии.

После индукции циклофосфамидом доза преднизолона для приёма внутрь должна быть снижена до 5 мг/сут к 6 месяцам. После индукции ритуксимабом преднизолон может быть отменен к 6 месяцам.

Неделя лечения	Уменьшенная доза глюкокортикоидов в исследовании PEXIVAS		
	<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	В соответствии со сложившейся локальной практикой		

Рисунок 9 | Схема снижения дозы преднизолона при ААВ. АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; PEXIVAS, Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis / Плазмообмен и глюкокортикоиды для лечения АНЦА-ассоциированного васкулита.

Пероральный прием циклофосамида	Внутривенное введение циклофосамида	Ритуксимаб	Ритуксимаб и циклофосамид в/в	ММФ	Авакопан
2 мг/кг/сут 3 месяца, максимально 6 месяцев при сохраняющейся активности	15 мг/кг в недели 0, 2, 4, 7, 10 и 13 (при необходимости – в недели 16, 19, 21, 24)	375 мг/м ² /нед × 4 недели ИЛИ 1 г в недели 0 и 2	Ритуксимаб 375 мг/м ² /нед × 4 недели в сочетании с циклофосамидом 15 мг/кг в/в в недели 0 и 2 ИЛИ Ритуксимаб 1 г в недели 0 и 2 в сочетании с циклофосамидом 500 мг каждые две недели × 6	2000 мг/сут в несколько приемов, с возможностью увеличения до 3000 мг/сут при недостаточном ответе на лечение	30 мг два раза в день в качестве альтернативы глюкокортикоидам, в комбинации с индукцией ритуксимабом или циклофосамидом
Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 1,5 мг/кг/сут • 70 лет – 1,0 мг/кг/сут Снизить на 0,5 мг/кг/сут при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	Коррекция дозы по возрасту • 60 лет – 12,5 мг/кг • 70 лет – 10 мг/кг Снизить на 2,5 мг/кг при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²				

Рисунок 10 | Дозирование иммуносупрессивных препаратов для лечения ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; СКФ, скорость клубочковой фильтрации; в/в, внутривенно; ММФ, микрофенолата мофетил.

Доза преднизолона внутрь составляет 1 мг/кг/сут в течение первой недели лечения, после чего начинают ее плановое снижение (Рисунок 9). Внутривенные инфузии метилпреднизолона в суммарной дозе 1–3 г часто назначают пациентам с тяжелыми проявлениями заболевания. У этого подхода отсутствует доказательная база и он, весьма вероятно, вносит вклад в развитие глюкокортикоидной токсичности.

Практический совет 9.3.1.7: авакопан может быть использован в качестве альтернативы глюкокортикоидам. Пациенты с повышенным риском развития токсичности глюкокортикоидов с наибольшей вероятностью получают преимущества от назначения авакопана. У пациентов с низкой СКФ может быть достигнуто более значимое восстановление СКФ.

Практический совет 9.3.1.8: рекомендуемые дозы иммуносупрессивных препаратов представлены на Рисунке 10.

Практический совет 9.3.1.9: рассмотрите проведение процедур плазмообмена пациентам с СКр >3,4 мг/дл (>300 мкмоль/л), пациентам, нуждающимся в лечении диализом, или при быстром нарастанием уровня СКр, или пациентам с диффузным альвеолярным кровотечением и гипоксемией.

Исследование Метил-преднизолон или плазмообмен для лечения почечного васкулита/Methylprednisolone Versus Plasma Exchange for Renal Vasculitis (MEPEX) показало улучшение почечных исходов у пациентов с тяжелым поражением почек (СКр >5,7 мг/дл [>500 мкмоль/л]), которые получали лечение плазмообменами [48]. Кроме

того, в мета-анализе было продемонстрировано, что добавление к терапии сеансов плазмообмена было ассоциировано с меньшей частотой развития почечной недостаточности на сроках 3 и 6 месяцев после установления диагноза (Дополнительная таблица S13 [19, 22, 32, 48–54]). Однако исследование PEXIVAS не смогло доказать, что плазмообмен влияет на время до развития почечной недостаточности или до летального исхода у пациентов с ААВ и СКФ <50 мл/мин/1,73 м² или альвеолярным кровотечением, медиана продолжительности динамического наблюдения за которыми составила 2,9 лет [32].

Мета-анализ подтвердил снижение риска развития почечной недостаточности к 12 месяцам при использовании плазмообмена, но также показал и сопутствующее повышение риска инфекционных осложнений [55]. Снижение относительного риска развития почечной недостаточности к 12 месяцам было сопоставимо в подгруппах пациентов с СКр <5,7 мг/дл (500 мкмоль/л) и СКр ≥5,7 мг/дл (500 мкмоль/л) или нуждавшихся в лечении диализом на момент начала лечения. Снижение абсолютного риска развития почечной недостаточности к 12 месяцам составило 4,6% (95% ДИ: 1,2%–6,8%) у пациентов с СКр в диапазоне от 3,4 мг/дл (300 мкмоль/л) до 5,7 мг/дл (500 мкмоль/л), и 16% у пациентов с СКр более 5,7 мг/дл (500 мкмоль/л) [55]. Поэтому проведение процедур плазмообмена следует рассмотреть у пациентов с СКр свыше 3,4 мг/дл (300 мкмоль/л), или при развитии альвеолярного кровотечения и гипоксемии, у которых высок риск летального исхода.

Практический совет 9.3.1.10: лечение пациентов с перекрестом АНЦА-ассоциированного васкулита и васкулита, ассоциированного с антителами

АНЦА-ассоциированный васкулит с тяжелым поражением почек	Васкулит с диффузным альвеолярным кровотечением	Васкулит, ассоциированный с анти-ГБМ антителами
Семь процедур за максимальный период 14 дней, объем замещения 60 мл/кг альбумином	Ежедневно до прекращения кровотечения, заменить альбумин свежемороженой плазмой	Ежедневно в течение двух недель, пока анти-ГБМ антитела не перестанут определяться

Рисунок 11 | Дозы и частота плазмообменов для лечения ААВ. Если у пациента имеется риск кровотечения, замещение следует проводить свежемороженой плазмой. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана.

к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) следует дополнить процедурами плазмообмена.

В одноцентровом исследовании 5% АНЦА-позитивных пациентов были обнаружены также и антитела к ГБМ, а у 32% анти-ГБМ-позитивных пациентов выявлялись АНЦА [56]. Таким образом, двойная серопозитивность по АНЦА и анти-ГБМ антителам встречается часто. Клиническое течение заболевания у таких пациентов больше напоминает анти-ГБМ болезнь, чем ААВ, что обосновывает проведение плазмообмена (Рисунок 11). Однако в отличие от классической анти-ГБМ болезни у этих пациентов могут развиваться обострения, и они должны получать поддерживающую терапию.

9.3.2 Поддерживающая терапия

Рекомендация 9.3.2.1: после индукции ремиссии мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию ритуксимабом или комбинацией азатиоприна и глюкокортикоидов в низкой дозе (1С).

Эта рекомендация придает большее значение профилактике рецидивов и сравнительно меньшее значение развитию нежелательных явлений, связанных с иммуносупрессивными препаратами.

Ключевая информация

Баланс пользы и вреда. До настоящего времени большинство исследований, в которых изучали эффективность поддерживающей терапии, проводились после индукции ремиссии с помощью циклофосфамида и глюкокортикоидов. Схемы поддерживающей терапии со временем менялись, а в исследованиях были изучены различные препараты. Азатиоприн, назначенный после индукционной терапии циклофосфамидом в течение ≥ 3 месяцев, был так же эффективен, как и продленный до 12 месяцев курс лечения циклофосфамидом в отношении профилактики рецидивов, и при этом реже приводил к развитию лейкопении (Дополнительная Таблица S14 [22, 57]). По сравнению с азатиоприном ММФ в качестве поддерживающего препарата был менее эффективен для профилактики рецидивов и не превосходил его по частоте развития инфекционных

осложнений (Дополнительная Таблица S15 [22, 58]). И напротив, метотрексат и азатиоприн были сопоставимы по эффективности для профилактики рецидивов, обладали сходной токсичностью и не отличались по отдаленным исходам (Дополнительная Таблица S16 [22, 59]). В целом, азатиоприн оставался стандартным препаратом для поддерживающей терапии ААВ на протяжении последних нескольких лет.

Была изучена и продолжительность поддерживающей терапии азатиоприном. По сравнению с постепенным снижением дозы азатиоприна после 12 месяцев лечения, более продолжительный прием препарата со снижением дозы спустя 4 года лечения сопровождался меньшей частотой развития рецидивов и почечной недостаточности [30, 60]. Преимущества длительной поддерживающей терапии азатиоприном были сопоставимы у пациентов с ПРЗ- и МПО-АНЦА, а также у пациентов, которые достигли АНЦА-негативного статуса после 12 месяцев лечения по сравнению с теми, у кого сохранялся повышенный уровень АНЦА. В этих исследованиях не было выявлено значимых различий между группами лечения по смертности от всех причин, частоте развития инфекционных осложнений и тяжелых нежелательных явлений, однако качество доказательств было очень низким (Дополнительная Таблица S17 [22, 30, 60]).

После того, как была доказана эффективность ритуксимаба для индукции ремиссии ААВ, была изучена возможность применения препарата для поддерживающей терапии. После индукционной терапии циклофосфамидом у пациентов с дебютом ААВ поддерживающая терапия ритуксимабом позволила снизить риск развития тяжелых («больших»), но не легких («малых») рецидивов, по сравнению с азатиоприном (исследование Поддержание ремиссии при использовании ритуксимаба при системных АНЦА-ассоциированных васкулитах/MAINRITSAN; Дополнительная Таблица S18 [22, 61]). Однако в другом исследовании – Ритуксимаб или азатиоприн для поддержания ремиссии при васкулите, ассоциированном с антителами к цитоплазме нейтрофилов/Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis

[RITAZAREM]) [62], у пациентов с рецидивами AAB поддерживающая терапия ритуксимабом после индукции ремиссии ритуксимабом снижала последующий риск развития и тяжелых, и легких обострений заболевания по сравнению с азатиоприном. При этом частота инфекционных осложнений при использовании азатиоприна и ритуксимаба не отличалась (Дополнительная Таблица S19 [22, 62, 63]).

При проведении поддерживающей терапии ритуксимаб можно вводить через фиксированные промежутки времени либо при повторном появлении в циркуляции CD19+ В-лимфоцитов и/или АНЦА. Хотя обе эти схемы были одинаково эффективны для профилактики рецидивов, введение ритуксимаба при нарастании числа В-лимфоцитов требовало меньшего количества инфузий препарата. Частота нежелательных явлений не различалась (MAINRITSAN2; Дополнительная Таблица S18 [22, 61]). В исследовании MAINRITSAN3 после 18 месяцев поддерживающей терапии пациенты были рандомизированы к продолжению инфузий препарата или плацебо 2 раза в год. Поддерживающая терапия ритуксимабом позволила снизить количество рецидивов по сравнению с плацебо (ОР: 0,16; 95% ДИ: 0,04-0,66), однако данные о частоте инфекционных осложнений и других исходах были неточными ввиду малого размера выборки (Дополнительная Таблица S20 [61]).

Дополнительное назначение к поддерживающей терапии ТМП-СМК (160/800 мг) практически не оказывало влияния на поддержание ремиссии через 1 и 2 года по сравнению с плацебо (Дополнительная Таблица S21 [22, 64, 65]).

Качество доказательств. Общее качество доказательной базы было низким ввиду более низкого качества данных о поддерживающей терапии ритуксимабом, которые основаны на результатах меньшего числа РКИ по сравнению с азатиоприном. Для всех сравнений, за исключением продолжительности терапии азатиоприном, были использованы данные единичных исследований со сравнительно небольшим числом пациентов и ограниченной продолжительностью динамического наблюдения, что привело к широким ДИ размеров эффектов и значительной неточности, в особенности в отношении критически значимых исходов, таких как смерть от всех причин и почечная недостаточность. Качество доказательств в отношении поддерживающей терапии азатиоприном для профилактики обострений было средним и основывалось на РКИ, в которых сравнивали азатиоприн с циклофосфамидом (Дополнительная Таблица S14 [22, 57]), метотрексатом (Дополнительная Таблица S16 [22, 59]) и ММФ (Дополнительная Таблица S15 [22, 58]), а также на РКИ, в котором сравнивали стандартную и продленную поддерживающую терапию азатиоприном (Дополнительная Таблица S17 [22, 30, 60]). Оценка качества доказательств была снижена ввиду

неточности, поскольку каждое сравнение проводили на основании только одного исследования. Сравнение ММФ и азатиоприна обладало низким качеством доказательности в отношении риска инфекционных осложнений (вследствие широких ДИ, которые указывали на неопределенность наблюдаемого эффекта). Качество доказательств, касающихся продолжения терапии ритуксимабом после 18 месяцев лечения, было оценено как очень низкое из-за выраженной неточности.

Доступная доказательная база, касающаяся поддерживающей терапии после индукции ремиссии ритуксимабом и глюкокортикоидами, в настоящее время ограничена. Качество доказательств о тяжелых рецидивах, полученное в исследованиях, в которых сравнивали ритуксимаб и азатиоприн, было низким ввиду отсутствия заслепления исследователей, оценивавших результаты лечения, а также выраженной неточности, обусловленной наличием лишь двух РКИ, в которых проводили это сравнение (Дополнительные Таблицы S18 [22, 61] и S19 [22, 60, 63]). РКИ, в котором изучали схему введения ритуксимаба «по требованию» при восстановлении пула CD19+ В-лимфоцитов и повышении уровня АНЦА, характеризовалось низким качеством доказательств в отношении больших рецидивов и нежелательных явлений, включая смерть от всех причин, инфекционные осложнения и злокачественные новообразования (Дополнительная Таблица S18 [22, 61]). Оценка качества доказательств в этом РКИ была снижена ввиду выраженной неточности, поскольку это было единственное исследование, а его исходы характеризовались очень широкими границами ДИ, указывающими на низкую убедительность данных об эффекте лечения. Качество доказательств для большинства исходов единственного исследования, в котором сравнивали поддерживающее лечение ритуксимабом и плацебо, было очень низким из-за выраженной неточности, обусловленной малым размером выборки; и только качество доказательств этого исследования в отношении рецидивов было оценено как низкое, поскольку выявленный эффект был сильным и статистически значимым (Дополнительная Таблица S20 [61]).

Данные о продолжении терапии глюкокортикоидами в период поддерживающей терапии также ограничены. В большинстве РКИ глюкокортикоиды отменяли еще в период индукционной терапии или вскоре после ее завершения. Однако в Рандомизированном контролируемом исследовании пролонгированного лечения АНЦА-ассоциированного васкулита в фазе ремиссии/Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis (REMAIN) пациенты в качестве поддерживающей терапии получали комбинацию низких доз глюкокортикоидов и азатиоприна [30]. В мета-анализе наблюдательных исследований и РКИ более продолжительное лечение глюкокор-

тикоидами при ААВ было ассоциировано с меньшим количеством рецидивов [66].

Ценности и предпочтения. Рабочая Группа придает относительно высокую ценность профилактике рецидивов, которые влияют на общую тяжесть течения заболевания и рекомендует назначать поддерживающую терапию всем пациентам после индукции ремиссии. Однако продолжительная иммуносупрессивная терапия должна быть ассоциирована с наименьшим числом нежелательных явлений, а риск рецидивов может влиять на решение об инициации поддерживающей терапии, на выбор препарата и продолжительность лечения.

Ранее были установлены несколько факторов риска рецидивов ААВ, в том числе предшествующие рецидивы в анамнезе и наличие ПРЗ-АНЦА, а не МПО-АНЦА в циркуляции [15, 67]. В исследовании RAVE пациенты не получали поддерживающее лечение после индукционной терапии ритуксимабом, и высокая частота рецидивов была отмечена как в группе ритуксимаба, так и циклофосфамида-азатиоприна, но следует иметь в виду что глюкокортикоиды были отменены на сроке до 6 месяцев [23]. В современной практике и, как следствие в экспертном сообществе, не сложилось единого мнения о возможности отказаться от проведения поддерживающей терапии у пациентов с МПО-ААВ после индукции ремиссии ритуксимабом. Мнения в отношении необходимости применения глюкокортикоидов для поддерживающего лечения, а также его продолжительности, также разнятся. В исследовании REMAIN, в котором участвовали пациенты с почечным васкулитом в анамнезе, не было отмечено различий в риске рецидивов между различными серотипами АНЦА. В случае, если поддерживающее лечение не проводится, следует расценивать риск развития рецидива как высокий и проводить соответствующее наблюдение [30].

В подгруппе пациентов с МПО-ААВ и хронической почечной недостаточностью, но без внепочечных проявлений заболевания риск рецидивов низкий, так что риск инфекционных осложнений вследствие иммуносупрессивной терапии может перевешивать пользу профилактики рецидивов [68]. Поэтому пациенты с МПО-АНЦА, которые получают лечение диализом и у которых не было выявлено внепочечных проявлений заболевания при тщательном обследовании, в том числе проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, риски поддерживающей терапии могут перевешивать ее пользу. Более того, при достижении полной клинической ремиссии часть пациентов с МПО-АНЦА и нарушением функции почек может не нуждаться в поддерживающем лечении, и вместо этого возможно тщательное динамическое наблюдение с регулярной оценкой уровня АНЦА.

Таким образом наилучшая доказательная база накоплена в отношении эффективной профилактики

рецидивов при поддерживающей терапии ритуксимабом или при длительном применении азатиоприна в сочетании с глюкокортикоидами в низкой дозе. Однако ритуксимаб может иметь преимущество над азатиоприном. В исследовании MAINRITSAN сравнивали качество жизни, обусловленное состоянием здоровья у пациентов, получавших ритуксимаб или азатиоприн. Среднее улучшение показателей по Опроснику оценки состояния здоровья/Health Assessment Questionnaire (HAQ) к 24 месяцам по сравнению с исходными было значительно более выраженным у пациентов, получавших ритуксимаб [69].

В связи с этим Рабочая Группа отдает предпочтение поддерживающему лечению ритуксимабом, в особенности у пациентов с рецидивирующим течением заболевания, ПРЗ-АНЦА, непереносимостью азатиоприна, а также после индукционной терапии ритуксимабом (RITAZAREM). Однако при использовании препарата следует проявить некоторую осторожность, поскольку данные о долгосрочных эффектах поддерживающей терапии ритуксимабом ограничены. Несмотря на то, что в РКИ не было отмечено значимого снижения уровня IgG после лечения ритуксимабом, данные продолжительных наблюдательных исследований указывают на повышенный риск развития вторичного иммунодефицита в этой популяции.

Использование ресурсов и затраты. Ритуксимаб — сравнительно дорогой препарат, который недоступен в некоторых регионах мира, однако появление биоаналогов потенциально может повысить его доступность. Кроме того, профилактика рецидивов снижает расходы как на стационарное лечение, так и на повторную индукционную терапию, которая сопряжена с частым обращением в медицинские учреждения. Использование ритуксимаба также позволяет отменить глюкокортикоиды.

Соображения по внедрению. Внепочечные рецидивы ААВ могут развиваться и в действительности развиваются даже у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, поэтому ремиссию следует закрепить поддерживающим лечением. Пациенты с почечной недостаточностью и МПО-АНЦА в отсутствие внепочечных проявлений могут не нуждаться в длительной поддерживающей терапии. В этой ситуации потребность в проведении поддерживающей терапии и ее продолжительность следует оценивать индивидуально.

Обоснование

Рабочая Группа рекомендует проводить поддерживающую терапию всем пациентам с ААВ после индукции ремиссии циклофосфамидом или ритуксимабом. Целью поддерживающей терапии является профилактика рецидивов заболевания после достижения ремиссии. Ремиссия определяется как отсутствие проявлений васкулита. Для оценки клиниче-

ских признаков активности заболевания может быть использован валидированный инструмент, например BVAS [70]. В ходе динамического наблюдения всем пациентам следует проводить структурированное клиническое обследование и оценку уровня лабораторных маркеров воспалительной активности и функции почек.

Поддерживающая терапия ритуксимабом после индукции ремиссии циклофосфамидом показала свое превосходство над азатиоприном в одном РКИ. По всей видимости ритуксимаб снижает число тяжелых рецидивов заболевания; различий по частоте нежелательных явлений отмечено не было (MAINRITSAN) [61]. Продолжение поддерживающей терапии ритуксимабом после 18 месяцев лечения было ассоциировано с меньшей частотой рецидивов по сравнению с плацебо [71]. Поддерживающее лечение азатиоприном в течение 18 месяцев после индукции ремиссии циклофосфамидом было сопоставимо по эффективности с продолжением терапии циклофосфамидом (Циклофосфамид или азатиоприн в фазу ранней ремиссии васкулита/Cyclophosphamide versus Azathioprine for Early Remission Phase of Vasculitis [CYCAZAREM]) в течение 1 года с последующим переходом на азатиоприн [58].

Доказательная база в отношении минимальной продолжительности поддерживающей терапии остается слабой; более длительное лечение снижает частоту рецидивов, однако может быть ассоциировано с большим числом нежелательных явлений. Лечение азатиоприном на протяжении 4 лет снижает число рецидивов по сравнению с двухлетним курсом лечения (исследование REMAIN; Продленный или стандартный курс поддерживающей терапии азатиоприном у пациентов с впервые диагностированным васкулитом, ассоциированным с антителами к протеиназе-3, у которых сохраняется серопозитивность по АНЦА после индукции ремиссии/Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial [AZA-ANCA]) [30, 60].

Поскольку целью поддерживающей терапии является профилактика рецидивов, их риск следует принять во внимание при выборе как иммуносупрессивного препарата, так и продолжительности терапии.

К известным факторам риска рецидивов относятся ПР3-АНЦА (по сравнению с МПО-АНЦА), а также поражение сердечно-сосудистой системы и легких [15, 67]. Также была установлена роль персистирования повышенного уровня АНЦА после индукции ремиссии [30, 72]. РКИ, в котором сравнивали четырёхлетний и двухлетний курсы поддерживающей терапии азатиоприном у пациентов

с сохраняющимся повышением ПР3-АНЦА, продемонстрировало различия, не достигавшие статистической значимости (частота обострений за 4 года составила 24% и 48%, соответственно), однако мощность исследования была недостаточной [60].

Сравнение с другими рекомендациями. В рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций/ European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) ритуксимаб также признан предпочтительным, чем азатиоприн для поддержания ремиссии [31]. Рекомендации EULAR советуют продолжать поддерживающую терапию на протяжении 24-48 месяцев после индукции ремиссии. Наша группа рекомендует продолжительность лечения в диапазоне от 18 месяцев до 4 лет после индукции ремиссии в соответствии с индивидуальной оценкой риска рецидивов и с учетом препаратов, используемых для поддерживающей терапии. Кроме того, после индукции ремиссии ритуксимабом у пациентов с МПО-ААВ иногда можно воздержаться от проведения поддерживающей терапии, если возможен тщательный мониторинг состояния. Однако это положение основано на экспертном мнении, поскольку доказательная база очень ограничена, а консенсус даже между экспертами не достигнут.

Практический совет 9.3.2.1: после индукционной терапии ритуксимабом поддерживающая терапия должна быть назначена большинству пациентов.

Опираясь на результаты наблюдательных исследований и неопубликованные данные исследования RITAZAREM Рабочая Группа отдает предпочтение использованию ритуксимаба для поддержания ремиссии. В исследовании RITAZAREM также было показано, что после индукционной терапии ритуксимабом по поводу рецидивов ААВ, поддерживающая терапия ритуксимабом сопровождалась меньшим числом тяжелых и легких рецидивов по сравнению с азатиоприном (RITAZAREM) [62]. Тем не менее, комбинацию азатиоприна и глюкокортикоидов можно рассматривать в качестве альтернативы ритуксимабу.

В исследовании RAVE поддерживающую терапию после индукции ремиссии не проводили. Частота рецидивов у пациентов с МПО-ААВ была ниже, чем у пациентов с ПР3-ААВ. На основании этих данных некоторые эксперты пришли к выводу о том, что пациенты с МПО-ААВ, достигшие полной клинической ремиссии после индукционной терапии ритуксимабом и с низким риском рецидивов, могут не нуждаться в поддерживающей терапии. Вместо этого можно проводить тщательный мониторинг с регулярным определением уровня АНЦА и выполнением анализов мочи. Однако Рабочей Группой KDIGO не был достигнут консенсус в отношении возможности отказа от проведения поддерживающей терапии.

Исходные факторы	Факторы, возникающие после установления диагноза	Факторы, связанные с лечением
• Диагноз гранулематоза с полиангиитом • ПРЗ-АНЦА • Низкий уровень сувороточного креатинина • Распространенное заболевание • Поражение ЛОР-органов	• Рецидивы в анамнезе • Серопозитивность по АНЦА в конце индукции ремиссии • Повышение уровня АНЦА	• Низкая кумулятивная доза циклофосамида • Отмена иммуносупрессивной терапии • Отмена глюкокортикоидов

Рисунок 12 | Факторы риска рецидива ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; ПРЗ, протеиназа-3.

Ритуксимаб предпочтительнее	Азатиоприн предпочтительнее
• Рецидивирующее заболевание • ПРЗ-АНЦА • Ослабленные пациенты старшего возраста • Необходимость достижения стероид-сберегающего эффекта • Аллергия на азатиоприн	• Низкий исходный уровень IgG (<300 мг/дл) • Ограниченная доступность ритуксимаба

Рисунок 13 | Выбор между ритуксимабом и азатиоприном для поддерживающей терапии ААВ. ААВ, АНЦА-ассоциированный васкулит; АНЦА, антитела к цитоплазме нейтрофилов; IgG, иммуноглобулин G; ПРЗ, протеиназа-3.

Ритуксимаб	Азатиоприн	ММФ
Протокол с регулярным введением: 1. 500 мг x 2 при достижении полной ремиссии, затем по 500 мг в месяцы 6, 12 и 18 (протокол MAINRITSAN) ИЛИ 2. Инфузия 1000 мг после индукции ремиссии и в месяцы 4, 8, 12 и 16 после первой инфузии (протокол RITAZAREM*)	1,5-2 мг/кг/сут после достижения полной ремиссии в течение года после установления диагноза, с последующим снижением дозы на 25 мг каждые три месяца	2000 мг/сут в несколько приемов с момента достижения полной ремиссии в течение двух лет
	Продлить прием азатиоприна до четырех лет после установления диагноза; начать с дозы 1,5-2 мг/кг/сут в течение 18-24 мес., затем снизить до 1 мг/кг/сут до 4 лет после установления диагноза, в дальнейшем постепенно снижать дозу на 25 мг каждые три месяца. Следует продолжать прием глюкокортикоидов в дозе 5-7,5 мг/сут в течение двух лет и затем постепенно снижать дозу на 1 мг каждые два месяца	

Рисунок 14 | Дозирование иммуносупрессивных препаратов и продолжительность их применения для поддержания ремиссии ААВ. MAINRITSAN, Поддержание ремиссии с использованием ритуксимаба при системном АНЦА-ассоциированном васкулите; ММФ, микофенолата мофетил; RITAZAREM, Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis / Ритуксимаб или азатиоприн для поддержания ремиссии при васкулите, ассоциированном с антителами к цитоплазме нейтрофилов (ААВ) * В исследовании RITAZAREM участвовали пациенты с рецидивами ААВ.

Практический совет 9.3.2.2: оптимальная продолжительность поддерживающей терапии составляет от 18 месяцев до 4 лет с момента индукции ремиссии.

Практический совет 9.3.2.3: при решении вопроса о возможности отмены поддерживающей терапии следует принять во внимание риск рецидивов, а также проинформировать пациентов о необходимости срочного обращения за медицинской помощью при повторном появлении симптомов (Рисунок 12).

Практический совет 9.3.2.4: рассмотрите возможность назначения микофенолата мофетила

(ММФ) или метотрексата в качестве альтернативы азатиоприну для поддержания ремиссии у пациентов с непереносимостью азатиоприна. Метотрексат не следует назначать пациентам с СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Практический совет 9.3.2.5: факторы, влияющие на выбор между ритуксимабом и азатиоприном для поддержания ремиссии, представлены на Рисунке 13.

Практический совет 9.3.2.6: рекомендации по выбору дозы и определению продолжительности поддерживающего лечения представлены на Рисунке 14.

9.3.3 Рецидивы заболевания

Практический совет 9.3.3.1: пациентам с рецидивом заболевания необходимо провести повторный курс индукционной терапии (Рекомендация 9.3.1.1.), предпочтительно ритуксимабом.

При рецидивах заболевания частота достижения ремиссии в ответ на иммуносупрессивную терапию не отличается от таковой при первом эпизоде, и при тяжелых рецидивах следует заново инициировать индукционную терапию. При решении вопроса о допустимости повторного назначения циклофосфамида следует принять во внимание накопленную кумулятивную дозу препарата. Кумулятивные дозы более 36 г ассоциированы с развитием злокачественных новообразований [73]. При *post hoc* анализе исследования RAVE в группе лечения ритуксимабом по сравнению с группой циклофосфамида была отмечена более высокая частота достижения ремиссии у пациентов с рецидивами, особенно у пациентов с ПРЗ-АНЦА [23]. В связи с этим ритуксимаб предпочтителен при рецидивах ААВ. В исследовании RITAZAREM оценивали эффект индукционной терапии ритуксимабом у 187 пациентов с рецидивами ГПА или МПА, в результате была отмечена высокая частота достижения ремиссии (>90% за 4 месяца лечения) [74].

У пациентов с нетяжелыми рецидивами иммуносупрессивная терапия должна быть усилена, но при этом назначения циклофосфамида следует избегать. Эффективность ММФ в комбинации с глюкокортикоидами для индукционной терапии у пациентов с рецидивами была изучена в РКИ, однако данные об эффективности других схем лечения отсутствуют [27, 28]. Однако лечение нетяжелых обострений ММФ сопряжено с повышенным риском последу-

ющих рецидивов, а кумулятивная доза глюкокортикоидов также увеличивается, в связи с чем в этих рекомендациях предпочтение отдано ритуксимабу.

9.4 Особые ситуации

9.4.2 Трансплантация почки

Практический совет 9.4.2.1: выполнение трансплантации следует отложить до тех пор, пока пациенты не будут в состоянии полной клинической ремиссии в течение ≥ 6 месяцев. Трансплантацию не следует откладывать на более поздний срок из-за сохранения повышенного уровня АНЦА.

После трансплантации почки могут развиваться рецидивы ААВ. Частота рецидивов ААВ в нескольких ретроспективных исследованиях составляла 0,02-0,03 случая на пациенто-лет [75, 76]. Частота рецидивов не зависела от продолжительности ремиссии или уровня АНЦА до трансплантации [75].

Рекомендации по проведению дальнейших исследований

- Необходимы РКИ, направленные на оценку исходов, сообщаемых пациентами, отдаленных исходов заболевания, определение роли ритуксимаба при тяжелом ААВ, а также оценку эффективности лечения в этнически разнородных популяциях.
- Необходимы исследования для идентификации ранних маркеров обострений заболевания, маркеров, способствующих выбору оптимальной терапии, в т.ч. плазмообмена, оптимальных доз и интервалов между введениями ритуксимаба, а также суррогатных маркеров ремиссии заболевания.

С разделами методы разработки рекомендаций, биографии и раскрытие конфликта интересов, благодарности, и дополнительные материалы можно ознакомиться в оригинальной публикации: 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.

Список литературы

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11.
- Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J et al. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: the influence of ANCA subtype. *J Rheumatol.* 2017;44:1458–1467.
- Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:647–653.
- Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y et al. Position paper: revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:683–692.
- Aasroed K, Bostad L, Hammerstrom J et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:953–960.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1628–1636.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997;337:1512–1523.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:488–494.
- Heijl C, Mohammad AJ, Westman K et al. Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. *RMD Open.* 2017;3:.
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism Systemic Vasculitis Task Force. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1004–1010.
- Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ et al. Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1128–1135.
- Brix SR, Noriega M, Tennstedt P et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2018;94:1177–1188.
- Berden AE, Wester Trejo MAC, Bajema IM. Investigations in systemic vasculitis—the role of renal pathology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32:83–93.
- Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P et al. Prognostic value of microscopic hematuria after induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis. *Am J Nephrol.* 2019;49:479–486.
- Walsh M, Flossmann O, Berden A et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:542–548.
- McClure ME, Wason J, Gopaluni S et al. Evaluation of PR3-ANCA status after rituximab for ANCA-associated vasculitis. *J Clin Rheumatol.* 2019;25:217–223.
- Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG et al. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:724–729.
- Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:100–109.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211–220.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221–232.
- Walters G, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD003232.
- Walters GD, Willis NS, Cooper TE et al. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD003232.
- Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1166–1169.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670–680.
- Han F, Liu G, Zhang X et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol.* 2011;33:185–192.
- Hu W, Liu C, Xie H et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1307–1312.
- Jones RB, Hiemstra TF, Ballarín J et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:399–405.
- Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlife-threatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1021–1028.
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2461–2469.
- Karras A, Pagnoux C, Haubitz M et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1662–1668.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:30–47.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382:622–631.
- Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:2178–2187.
- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384:599–609.
- Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW 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.
- Adu D, Pall A, Luqmani RA et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM.* 1997;90:401–409.
- Guillevin L, Cordier JF, Lhote F et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2187–2198.
- Haubitz M, Schellong S, Gobel U et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1835–1844.
- Merkel PA, Niles J, Jimenez R et al. Adjunctive treatment with avacopan, an oral C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2:662–671.
- Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:260–268.
- McClure M, Gopaluni S, Jayne D et al. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:580–591.

- 42 van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1064–1069.
- 43 Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417–427.
- 44 Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A et al. Efficacy of rituximab and plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with severe kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:2688–2704.
- 45 Maritati F, Alberici F, Oliva E et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: a randomised trial. *PLoS One*. 2017;12:.
- 46 US National Library of Medicine. Plasma exchange and glucocorticoids for treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis (PEXIVAS). Accessed May 5, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00987389>.
- 47 Roberts DM, Jones RB, Smith RM et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2015;57:60–65.
- 48 Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180–2188.
- 49 Cole E, Cattran D, Magil A et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1992;20:261–269.
- 50 Glockner WM, Sieberth HG, Wichmann HE et al. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis: a controlled, multi-center study. *Clin Nephrol*. 1988;29:1–8.
- 51 Mauri JM, Gonzalez MT, Poveda R. Therapeutic plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *Plasma Ther Transfus Technol*. 1985;6:587–591.
- 52 Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 1991;40:757–763.
- 53 Rife G, Chalopin JM, Zech P et al. Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma-exchanges. A prospective randomised study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1981;18:493–502.
- 54 Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis—a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:206–213.
- 55 Walsh M, Collister D, Zeng L et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:.
- 56 Levy JB, Hamad T, Coulthart A et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int*. 2004;66:1535–1540.
- 57 Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349:36–44.
- 58 Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2381–2388.
- 59 Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790–2803.
- 60 Sanders JS, de Joode AA, DeSevaux RG et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1453–1459.
- 61 Charles P, Terrier B, Perrodeau E et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1143–1149.
- 62 Smith RM, Jones RB, 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;82:937–944.
- 63 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371:1771–1780.
- 64 Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:16–20.
- 65 Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM et al. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res*. 2009;14(suppl 4):265–267.
- 66 Walsh M, Merkel PA, Mahr A et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1166–1173.
- 67 Pagnoux C, Hogan SL, Chin H et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2908–2918.
- 68 Romeu M, Couchoud C, Delarozziere JC et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM*. 2014;107:545–555.
- 69 Pugnet G, Pagnoux C, Terrier B et al. Rituximab versus azathioprine for ANCA-associated vasculitis maintenance therapy: impact on global disability and health-related quality of life. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S54–S59.
- 70 Mukhtyar C, Lee R, Brown D et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1827–1832.
- 71 Charles P, Perrodeau E, Samson M et al. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173:179–187.
- 72 Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM et al. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:269–273.
- 73 Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008;35:100–105.
- 74 Smith RM, Jones RB, Specks U et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1243–1249.
- 75 Geetha D, Eirin A, True K et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicenter experience. *Transplantation*. 2011;91:1370–1375.
- 76 Goceroğlu A, Rahmattulla C, Berden AE et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: outcome of renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Transplantation*. 2016;100:916–924.
- 77 Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1–S276.
- 78 Institute of Medicine (IOM). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman Det al., et al., eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
- 79 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1308–1311.
- 80 Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002922.
- 81 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2019.
- 82 Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:380–382.

- 83 Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- 84 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–560.
- 85 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1283–1293.
- 86 Brunetti M, Shemilt I, Pregno S et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:140–150.

Дата получения статьи: 11.11.2024

Дата принятия к печати: 14.11.2024

Submitted: 11.11.2024

Accepted: 14.11.2024

Мембрано-атакующий комплекс комплемента при осложненной преэклампсией беременности

Н.Л. Козловская^{1,2}, М.В. Алексеева¹, К.А. Демьянова^{1,2}, Ю.В. Коротчаева^{2,3}, С.В. Апресян^{1,2}, А.О. Луговой², А.Р. Габриелян², П.В. Авдонин⁴, П.П. Авдонин⁴

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

⁴ Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, Российская Федерация

Для цитирования: Козловская Н.Л., Алексеева М.В., Демьянова К.А. и соавт. Мембрано-атакующий комплекс комплемента при осложненной преэклампсией беременности. Нефрология и диализ. 2024. 26(4):435-444. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-435-444

Membrane attack complex of complement in pregnancy complicated by preeclampsia

N.L. Kozlovskaya^{1,2}, M.V. Alekseeva¹, K.A. Demyanova^{1,2}, Yu.V. Korotchaeva^{2,3}, S.V. Apresyan^{1,2}, A.O. Lugovoy², A.R. Gabrielyan², P.V. Avdonin⁴, P.P. Avdonin⁴

¹ V.S. Moiseev Department of Internal Diseases with a course of cardiology and functional diagnostic, P. Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 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

⁴ N.K. Koltsov Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, 26 Vavilova str., 119334, Moscow, Russian Federation

For citation: Kozlovskaya N.L., Alekseeva M.V., Demyanova K.A. et al. Membrane attack complex of complement in pregnancy complicated by preeclampsia. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):435-444. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-435-444

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

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

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

Резюме

Актуальность: благодаря исследованиям последних лет растет признание того, что нарушение активации системы комплемента и/или его регуляции связано с развитием преэклампсии (ПЭ). Поскольку медикаментозная терапия ПЭ не разработана, изучение роли системы комплемента в патогенезе ПЭ важно для разработки потенциальных терапевтических мишеней ПЭ.

Цель: исследовать уровень мембрано-атакующего комплекса (МАК) комплемента в сыворотке крови при развитии ПЭ у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) и в общей популяции.

Материалы и методы: в проспективное наблюдательное исследование вошли 44 пациентки с ПЭ, разделенные на 2 группы. Первая группа – 17 женщин с ранее установленным диагнозом ХБП, вторая группа – 27 женщин из общей популяции, не имевших отягощенного соматического анамнеза. Содержание растворимого МАК определяли методом иммуноферментного анализа (HycultBiotech, Human Terminal Complement Complex Elisa Kit, HK328-01).

Результаты: пациентки по возрасту не различались. Частота развития умеренной и тяжелой ПЭ в группах значимо не различалась, составляя 29% ($n=5$) и 71% ($n=12$) для пациенток с ХБП и 40% ($n=11$) и 60% ($n=16$) у пациенток общей популяции соответственно. Значения МАК при любых вариантах ПЭ у пациенток с ХБП и в общей популяции были сопоставимо повышенными и составили при умеренной ПЭ 3933 [2467-6537] мкЕД/мл vs 3202 [2813-4279] мкЕД/мл [$p=0,692$], при тяжелой 4139 [3874-4458] мкЕД/мл vs 4805 [3280-9594] мкЕД/мл [$p=0,378$], соответственно. У пациенток с ХБП уровни МАК при умеренной и тяжелой ПЭ значимо не различались, составляя 3933 [2467-6537] мкЕД/мл при умеренном и 4139 [3874-4458] мкЕД/мл при тяжелом течении [$p=0,527$]. В группе общей популяции отмечена тенденция к более высоким значениям МАК у пациенток с тяжелой ПЭ: 3202 [2813-4279] мкЕД/мл vs 4805 [3280-9594] мкЕД/мл, [$p=0,054$]. В этой группе у 6 из 27 пациенток ПЭ осложнилась развитием тромботической микроангиопатии (ТМА) против одной в группе ХБП. У пациенток с тяжелой ПЭ, имеющих клинико-лабораторные проявления ТМА (7/44), уровень МАК был значимо выше, чем у пациенток без них и составил 5345 [3487-13169] мкЕД/мл vs 3933 [3057-4747] мкЕД/мл [$p=0,048$].

Выводы: у пациенток с ПЭ вне зависимости от срока развития, тяжести течения ПЭ и наличия или отсутствия ХБП имеется повышение концентрации в крови МАК, что отражает гиперактивацию системы комплемента при этом осложнении беременности. Максимальные значения МАК выявлены у пациенток, имеющих клинико-лабораторные проявления ТМА.

Ключевые слова: преэклампсия, тромботическая микроангиопатия, комплемент, мембрано-атакующий комплекс, хроническая болезнь почек

Abstract

Background: Recent studies have established a link between the development of preeclampsia (PE) and excessive activation or dysregulation of complement system. Investigating this system's role may aid in the developing therapeutic strategies for treating PE.

Aims: To evaluate the levels of membrane attack complex (MAC) in blood serum during PE development in patients with chronic kidney disease (CKD) and the general population.

Materials and methods: The prospective observational study included 44 patients with PE: 17 women with a prior diagnosis of CKD and 27 women from the general population without a complicating somatic history. Soluble MAC levels was measured using an enzyme-linked immunoassay (HycultBiotech, Human Terminal Complement Complex Elisa Kit, HK328-01).

Results: The incidence of mild and severe PE was similar between the groups. Among CKD patients, 29% ($n=5$) had mild PE and 71% ($n=12$) had severe PE, compared to 40% ($n=11$) and 60% ($n=16$), respectively. MAC levels were comparable between CKD and general population groups for mild PE (3933 [2467-6537] $\mu\text{U/ml}$ vs 3202 [2813-4279] $\mu\text{U/ml}$ [$p=0.692$]) and severe PE (4139 [3874-4458] $\mu\text{U/ml}$ vs 4805 [3280-9594] $\mu\text{U/ml}$ [$p=0.378$]), respectively. MAC levels did not differ significantly between mild and severe PE. In the general population, severe PE showed a trend toward higher MAC levels (4805 [3280-9594] $\mu\text{U/mL}$ vs 3202 [2813-4279] $\mu\text{U/mL}$ [$p=0.054$]). Severe PE was complicated by thrombotic microangiopathy (TMA) in 6 of 27 patients compared to 1 patient in the CKD group. Among patients with severe PE and TMA (7/44), MAC levels were significantly higher than in those without TMA (5345 [3487-13169] $\mu\text{U/ml}$ vs 3933 [3057-4747] $\mu\text{U/ml}$ [$p=0.048$]).

Conclusions: in PE patients, regardless of the development stage, severity or the presence CKD, MAC levels are elevated indicating hyperactivation of the complement system in this pregnancy complication. The highest MAC levels were observed in patients with TMA manifestations.

Key words: preeclampsia, thrombotic microangiopathy, complement, membrane attack complex, chronic kidney disease

Введение

Преэклампсия — осложнение второй половины беременности, характеризующая артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с протеинурией (ПУ) или любым другим признаком повреждения органов-мишеней. Осложняя до 2-8% случаев беременностей в мире, ПЭ остается ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Единственным «лечением» ПЭ до сегодняшнего дня остается родоразрешение, которое нередко является вынужденно преждевременным, что самостоятельно подвергает дополнительному риску жизнь и здоровье плода. Система комплемента во время беременности играет важную роль в обеспечении иммунологической толерантности организма матери к плоду и околоплодовым структурам и защиты их от инфекций. В свою очередь, для нормальной беременности свойственна умеренная активация комплемента, которая уравнивается путем повышения активности регуляторных систем как в кровотоке матери, так и локально в плаценте [2-5].

Исследования последних десятилетий показали, что нарушение регуляции и/или чрезмерная активация системы комплемента является важным звеном патогенеза ПЭ [6, 7]. Таким образом, исследование роли комплемента в развитии ПЭ важно с точки зрения выработки новых подходов к потенциальной медикаментозной терапии ПЭ.

Цель: исследовать уровень мембрано-атакующего комплекса (МАК) комплемента в сыворотке крови при развитии ПЭ у пациенток с ХБП и в общей популяции.

Материалы и методы: в проспективное наблюдательное исследование вошли 44 пациентки с ПЭ, разделенные на 2 группы. 1 группу составили 17 женщин с ранее установленным диагнозом ХБП, группу 2 — 27 женщин из общей популяции, не имевших отягощенного соматического анамнеза (до беременности не имевших АГ, ХБП, сахарного диабета, СД).

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 выявление белка $\geq 0,3$ г/л в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом 6 час. или $\geq 0,3$ г/сут.

В зависимости от срока манифестации ПЭ пациентки были разделены на подгруппы: с ранним началом (ранняя, развившаяся до 34 недели) и с поздним началом ПЭ (поздняя, развившаяся на 34 неделе и позднее).

Умеренной ПЭ считали ПЭ, протекающую с умеренной АГ (при САД 140-159 и/или ДАД 90-109 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: (ухудшении функции почек: олигурия, ОПП, 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., признаки гемолиза: повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижение гаптоглобина с или без анемии; нарушение плацентарного кровотока, задержка роста плода, антенатальная гибель плода), 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 у пациенток, имевших АГ; удвоение ПУ у пациенток с ранее имевшейся ПУ; присоединение признаков поражения органов-мишеней (перечислены выше).

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 СКД-EPI мл/мин.) до зачатия, приведенных в медицинской документации, если таковые имелись.

Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали при внезапном повышении СКр ≥ 90 мкмоль/л, или темпе диуреза $<0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч / анурии, или необходимости диализа [8]. 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 ЛДГ и гаптоглобина в крови. HELLP синдром рассматривается как вариант тяжелой ПЭ с развитием микроангиопатических осложнений. Указанные клинические и лабораторные показатели регистрировали при госпитализации беременной женщины в роддом либо с подозрением на ПЭ, либо для проведения планового или экстренного родоразрешения.

Забор крови для исследования МАК осуществлялся в вакуумную пробирку с ЭДТА при госпитализации пациентки до момента родоразрешения или в первые сутки после родов. Кровь центрифугировали при 1000 об/мин. в течение 15 минут. Получен-

ную плазму помещали в микроцентрифужные пробирки типа «Эппендорф», замораживали и хранили при температуре -80°C до проведения исследования. Содержание растворимого МАК определяли методом иммуноферментного анализа (HycultBiotech, Human Terminal Complement Complex Elisa Kit, НК328-01) в соответствии с протоколом производителя. Референсные значения определялись как 0-2000 мкЕд/мл.

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 Ме [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

Характеристика обследованных пациенток:

медиана возраста в обеих группах беременных не различалась, составляя 32 [26,5-34] года для пациенток с ХБП и 32 [25-35] года для пациенток общей популяции [$p=0,828$]. У всех пациенток беременность наступила самостоятельно. Данная беременность была первой у 8 (47%) пациенток с ХБП и у 9 (33%) во второй группе [$p=0,544$].

В первой группе ХБП 1 стадии имелась у 10 (59%) пациенток, ХБП 2 у 3 (18%), ХБП 3А – у 3 (18%), ХБП 4 – у 1 (5%). Последней пациентке на сроке 16 недель была начата заместительная почечная терапия (из-за высокого уровня мочевины, превышающего допустимый во время беременности – 17 ммоль/л) Причинами ХБП являлись: хронический гломерулонефрит (ХГН) ($n=7$), аномалия мочевыводящих путей ($n=4$), тубуло-интерстициальный нефрит ($n=2$), диабетическая нефропатия ($n=2$), и по одному случаю: поликистозная болезнь почек и мочекаменная болезнь. Большая часть пациенток ($n=15$, 88%) с 12-16 нед. беременности получали профилактику ПЭ препаратами ацетилсалициловой кислоты.

Группу общей популяции составили 27 женщин, до беременности не имевших в анамнезе АГ, ХБП и СД.

Характеристика преэклампсии: при анализе сроков манифестации ПЭ отмечена тенденция к более раннему развитию ПЭ у пациенток с ХБП, у которых Ме срока ПЭ составила 33 [31,2-35,5] нед. против 34,3 [32,5-36,4] нед. в группе общей популяции [$p=0,056$].

Ранняя ПЭ развилась у 12 (71%) женщин с ХБП и у 12 (44%) во второй группе [$p=0,124$]. Сроки развития ранней и своевременной ПЭ в подгруппах не различались: Ме для ПЭ с ранним началом составила: Ме 32 [30-33] нед. у женщин с ХБП vs 32,5 [32-33] нед. общей популяции, [$p=0,232$], с поздним началом: Ме 37 [35,5-37,5] нед. vs 36,2 [35,3-38] нед. [$p=0,895$] соответственно.

Частота развития умеренной и тяжелой ПЭ в группах значимо не различалась, составляя 29% ($n=5$) и 71% ($n=12$) для пациенток с ХБП и 40% ($n=11$) и 60% ($n=16$) у пациенток общей популяции соответственно [$p=0,531$]. К тяжелой ПЭ были также отнесены случаи ТМА-подобной ПЭ, характеризующейся развитием микроангиопатических осложнений, диагностированных у 6 из 27 пациенток из группы общей популяции (изолированная ТМА без признаков поражения печени ($n=1$) и HELLP-синдром ($n=5$) и одной пациентки с ХБП (HELLP-синдром). Частота ранних преждевременных родов (до 34 недели гестации) составила 29% ($n=5$) у пациенток с ХБП и 18% ($n=5$) у пациенток из общей популяции [$p=0,440$].

Анализ основных клинических критериальных проявлений ПЭ показал, что значения АД при поступлении в группы значимо не различались как при умеренной, так и при тяжелой ПЭ. Величина и разовой, и СПУ при умеренной ПЭ у пациенток с ХБП превосходила таковую у женщин из «общепопуляционной» группы, хотя различия и не достигли статистической значимости. Напротив, при тяжелой ПЭ различие в значениях СПУ стало значимым (Табл. 1).

Мембрано-атакующий комплекс у пациенток с преэклампсией: Пациентки с ПЭ, вне зависимости тяжести ее течения и наличия/отсутствия соматической патологии, имели повышенную концентрацию МАК в сыворотке крови (референсные значения 0-2000 мкЕд/мл).

Значения МАК при любых вариантах ПЭ у пациенток с ХБП и в общей популяции были сопоставимо повышенными и составили при умеренной ПЭ 3933 [2467-6537] мкЕд/мл vs 3202 [2813-4279] мкЕд/мл [$p=0,692$], при тяжелой 4139 [3874-4458] мкЕд/мл vs 4805 [3280-9594] мкЕд/мл [$p=0,378$] соответственно (Рис. 1). Повышенные значения МАК имели все женщины общепопуляционной группы, тогда как у двух женщин с ХБП 1 стадии (причиной которой явились аномалия мочевыводящих путей и поликистозная болезнь почек) с умеренной ПЭ значения МАК оставались в референсных пределах, приближаясь к их верхней границе.

Таблица 1 | Table 1

Значения артериального давления и протеинурии у пациенток с преэклампсией						
Blood pressure and proteinuria values in patients with preeclampsia						
Показатель			ХБП с ПЭ n=17	ПЭ, общая популяция n=27	p	
Умеренная	ПУ, г/л, Ме	5	0,9 [0,9-2]	11	0,3 [0-2,1]	0,954
	СПУ, г/сут, Ме		1,3 [0,7-3,1]		0,64 [0,5-1,34]	0,282
Тяжелая	ПУ, г/л, Ме	12	1,57 [1-2,5]	16	0,3 [0,3-3,37]	0,926
	СПУ, г/сут, Ме		3,01 [1,08-3,66]		0,82 [0,29-3,53]	0,048
Умеренная	САД, мм рт.ст., МЕ	5	147 [137-160]	11	148 [140-154]	0,909
	ДАД, мм рт.ст., МЕ		101 [92-102]		97 [90-100]	0,391
Тяжелая	САД, мм рт.ст., МЕ	12	146 [130-169]	16	165 [151-179]	0,390
	ДАД, мм рт.ст., МЕ		90 [85-104]		96 [84-114]	0,608

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

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

У пациенток с ХБП уровни МАК в подгруппах умеренной и тяжелой ПЭ значимо не различались, составляя 3933 [2467-6537] мкЕд/мл при умеренном и 4139 [3874-4458] мкЕд/мл при тяжелом течении [p=0,527]. В группе общей популяции отмечена тенденция к более высоким значениям МАК у пациенток с тяжелой ПЭ: 4805 [3280-9594] мкЕд/мл vs 3202 [2813-4279] мкЕд/мл, [p=0,054] (Рис. 1). До-

полнительный анализ показал, что в этой группе у 6 из 27 пациенток ПЭ осложнилась развитием ТМА (изолированная ТМА без признаков поражения печени (n=1) и HELLP-синдром (n=5), тогда как в группе ХБП зарегистрирован единственный случай развития HELLP-синдрома. Мы сравнили значения МАК у всех пациенток (n=7) обеих групп, 6 из которых были перво-

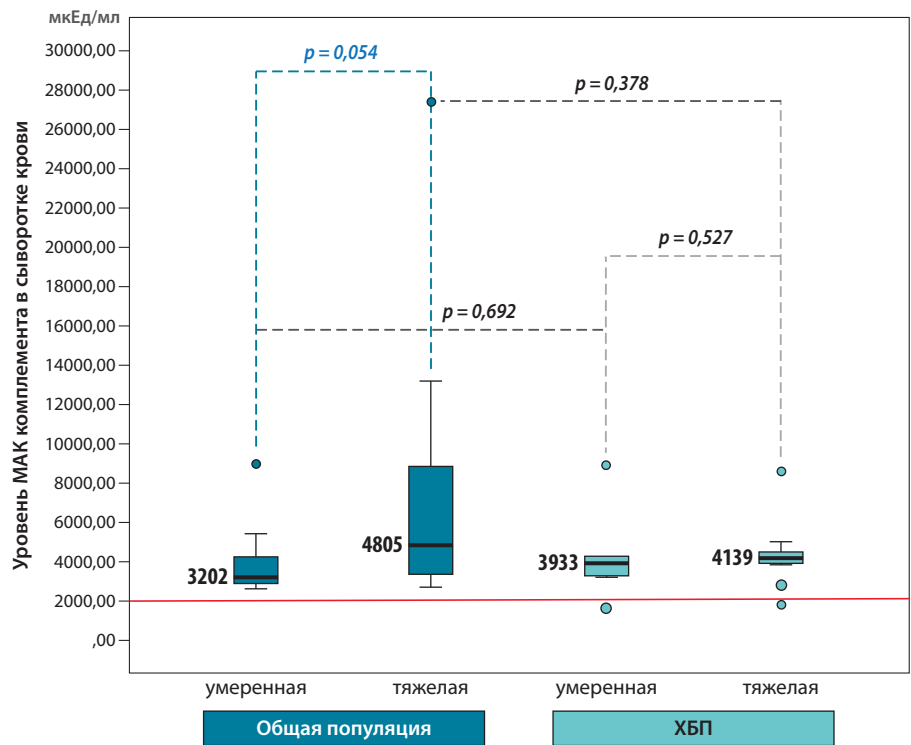


Рис. 1. Уровни мембрано-атакующего комплекса комплемента сыворотки крови у пациенток в группах с умеренной и тяжелой преэклампсией

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; МАК – мембрано-атакующий комплекс

Fig. 1. Serum levels of the membrane attack complex in patients with mild and severe preeclampsia

Note: CKD – chronic kidney disease; MAC – membrane attack complex

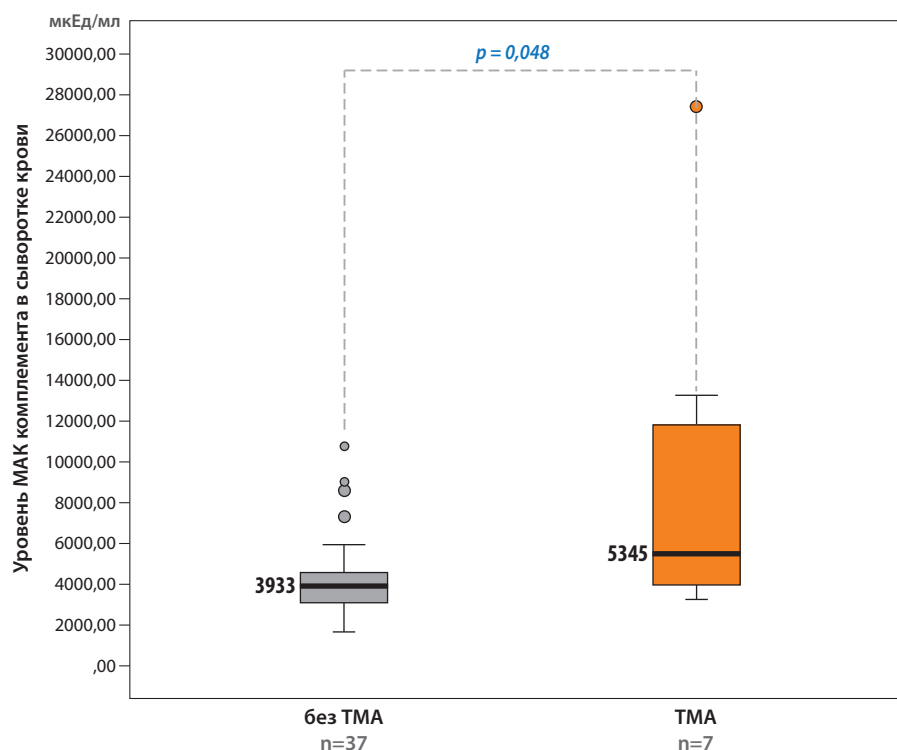


Рис. 2. Значения мембрано-атакующего комплекса у пациенток с тяжелой преэклампсией, имевших с клинико-лабораторные проявления TMA и без них

Примечание: TMA – тромботическая микроангиопатия; МАК – мембрано-атакующий комплекс

Fig. 2. Serum levels of membrane attack complex in patients with severe preeclampsia, with and without clinical and laboratory manifestations of TMA

Note: TMA – thrombotic microangiopathy; MAC – membrane attack complex

беременные, имеющих микроангиопатические осложнения, и в отсутствие последних ($n=37$). Оказалось, что у пациенток с тяжелой ПЭ, имеющих клинико-лабораторные проявления TMA, уровень МАК был максимально высоким, значимо превосходя таковой у пациенток без признаков TMA. Значения МАК составили 5345 [3487-13169] мкЕд/мл и 3933 [3057-4747] мкЕд/мл, соответственно [$p=0,048$] (Рис. 2.) Отмечена тенденция к значимости корреляции между уровнями МАК и АДГ [$r=0,299$, $p=0,064$] и значимая корреляция между уровнями МАК и креатинином сыворотки крови (Скр) [$r=0,380$, $p=0,011$] в момент ПЭ.

Обсуждение

Несмотря на то, что ПЭ описана Гиппократом в 5 веке до нашей эры, механизмы её развития продолжают активно изучаться, поскольку ни одна теория патогенеза ПЭ не позволила определить направления для разработки гарантированной эффективной профилактики и лечения последней. Врачи прошлого полагали, что развитие ПЭ связано с ростом плода и его рождение было, да и сейчас остается, единственным методом «лечения». Однако

сегодня не вызывает сомнений тот факт, что главная роль в развитии ПЭ принадлежит плаценте.

Ведущей теорией ПЭ является теория ангиогенного дисбаланса, наступающего из-за нарушения инвазии трофобласта и ремоделирования спиральных артерий матки на ранних сроках беременности. Прогрессирование процесса гестации приводит к нарушению перфузии плаценты и её ишемии. Ишемизированная плацента начинает в избытке вырабатывать и секретировать в кровоток матери антиангиогенные факторы (в первую очередь **sFlt-1** – soluble fms-like tyrosine kinase-1/растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 и **эндоглин**), которые связываются с ангиогенными факторами (**VEGF** – vascular endothelial growth factor/сосудистый эндотелиальный фактор роста сосудов, **PlGF** – placental growth factor/плацентарный фактор роста сосудов), блокируя их действие. Это приводит к развитию системного эндотелиоза. Однако причины, посредством которых реализуется anti-VEGF механизм, по-прежнему остаются предметом изучения. Стало накапливаться все больше работ, отражающих важную роль системы комплемента в патогенезе ПЭ. Неконтролируемая активация и/или нарушение регуляции работы комплемента приводят к неконтролируемому форми-

рованию МАК, обладающего мощным повреждающим воздействием на клетки. МАК (C5a-9) является терминальным комплексом всех путей комплемента. Проникая через мембрану клетки-мишени, МАК образует в ней цилиндричный канал, по которому внутрь клетки попадают ионы натрия и вода, что приводит к её осмотическому разрушению.

В 2006 году Girardi G et al. выдвинули гипотезу, согласно которой нарушения в работе системы комплемента может способствовать развитию ПЭ через взаимодействие с ангиогенными факторами, локализованными на границе мать-плод [5]. На экспериментальных моделях было установлено, что избыточная активация комплемента, в первую очередь, нарастающее содержание компонента C5a, влияя на клетки трофобласта, приводит к дисрегуляции ангиогенного баланса за счет повышения концентрации циркулирующего sFlt1 [5, 9]. Экспериментальные данные позже были подтверждены обнаружением у пациенток с ПЭ и HELLP-синдромом массивной депозиции в плаценте МАК [6, 10, 11]. Недавнее исследование также выявило выраженную активацию системы комплемента с отложением депозитов МАК на активированных эндотелиальных клетках у всех пациенток с HELLP-синдромом и у 90% женщин с тяжелой ПЭ. При этом повышенная активность комплемента сохраняется и после родов: в течение 6-9 месяцев у пациенток с HELLP-синдромом и в течение 40 дней у женщин ПЭ с тяжелыми признаками [7].

Помимо локальной активации комплемента в плаценте, изучалась также активность комплемента в крови пациенток с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом. Однако результаты этих исследований противоречивы: в одних из них значения МАК при ПЭ были сопоставимы с контрольными группами [12-15] в других оказались повышенными у женщин с ПЭ [2, 16, 17].

Результаты нашего исследования, выявившего повышенный уровень МАК у пациенток с ПЭ, в том числе и имеющих разные стадии ХБП, согласуются с последними. Повышение уровня терминального комплекса комплемента при ПЭ, по-видимому, отражает степень эндотелиальной дисфункции, которая наиболее выражена у пациенток с тяжелой ПЭ, особенно имеющих признаки ТМА (всего 6 пациенток с HELLP-синдромом и 1 пациентка с изолированными признаками микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопенией). Эту точку зрения подтверждает работа M. Palomo et al, в которой максимально выраженные признаки активации комплемента установлены именно у женщин с HELLP-синдромом [7].

В недавней публикации финскими коллегами предложено выделение ПЭ, протекающей с микроангиопатическими проявлениями, в особый фенотип, обозначив его термином «ТМА-подобная ПЭ» [18]. Представляется, что выделение этого фенотипа ПЭ оправдано, так как подобный подход будет способствовать своевременной и более точной диффе-

ренциальной диагностике и разработке новых подходов к лечению.

В качестве иллюстрации обоснованности выделения ТМА-подобной ПЭ приводим клиническое наблюдение пациентки с ранней ПЭ и уровнем МАК 13 169 мкЕд/мл, в 6,5 раз превышающим верхнюю границу референсного значения, причем диагноз HELLP-синдрома в этом случае установлен не был из-за несоответствия активности печеночных трансаминаз критериальным признакам последнего.

Пациентка 22 лет, без отягощенного соматического и акушерского анамнезов, со сроком беременности 32-33 недели поступила в экстренном порядке в родильный дом в связи с развитием серии судорожных приступов. Настоящая беременность – первая, самостоятельная, протекала без особенностей до 24 недели, когда впервые отмечено повышение АД до 130-140/90 мм рт.ст. Рекомендованную врачом антигипертензивную терапию не принимала, АД в дальнейшем не контролировала. В начале 32 недели беременности – появление симметричных отеков нижних и верхних конечностей, которые пациентка связывала с длительным пребыванием на ногах, за медицинской помощью не обращалась. На сроке 32 недели и 5 дней возникла серия тонических, затем клонических судорог, потеря сознания, зарегистрировано повышение АД до 180/110 мм рт.ст. Диагностирована эклампсия, госпитализирована в роддом, где экстренно оперативно родоразрешена. Родился живой недоношенный мальчик (рост 42 см, вес 1570 грамм, Апгар 7-8). При обследовании у пациентки выявлены признаки гемолитической анемии (гемоглобин 109 г/л, АДГ 516 ед/л (н: 0-247 ед/л), гаптоглобин 0,1 г/л (н: 0,4-2,4 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты 52 тыс по Фонио), признаки повреждения почек (Скр 100 мкмоль/л, в разовой порции мочи белок 3,84 г/л без изменения мочевого осадка), незначительный цитолиз (АЛТ 58 ед/л, АСТ 62 ед/л) При КТ головного мозга данных за наличие органической патологии не получено. В связи с выявленными признаками ТМА проводилась плазмотерапия, выполнен сеанс плазмообмена с замещением 2090 мл плазмы. В результате проводимого лечения отмечена быстрая значимая положительная динамика в виде нормализации числа тромбоцитов (тромбоциты 416 тыс), купирования признаков микроангиопатического гемолиза (гемоглобин 111 г/л, АДГ 201,5 МЕ/л), нормализации почечных показателей (Скр 61,6 мкмоль/л, в анализах мочи белок отсутствует). На фоне комбинированной АГТ достигнута нормотония (АД 120/80 мм рт.ст.). Пациентка выписана на 14 сутки в удовлетворительном состоянии.

У данной пациентки настоящая беременность была первой, при которой, согласно данным литературы, риск ПЭ выше [19-21], что, по-видимому, связано с иммунологической реакцией организма матери на беременность [22]. В нашем исследова-

нии 6 из 7 пациенток с ТМА имели первую беременность, что, возможно, косвенно может отражать вклад дезадаптации иммунной системы, в частности, чрезмерной активации системы комплемента, в развитие ПЭ.

МАК – ключевой медиатор повреждения при таком заболевании, как атипичный гемолитико-уремический синдром, который сегодня рассматривают как прототипический вариант комплемент-опосредованной ТМА. Известно, что применение комплемент-блокирующей терапии показало свою неоспоримую эффективность в лечении данного заболевания. Фенотипическая общность между аГУС и HELLP-синдромом/ТМА-подобной ПЭ позволяет, хотя и с осторожностью, предполагать, что для данных пациенток комплемент-блокирующая терапия может оказаться эффективным методом терапии. В литературе имеется описание успешного применения Экулизумаба в лечении ранней (на сроке 26 недель) тяжелой ПЭ с HELLP-синдромом, что позволило пролонгировать беременность на 17 дней и снизить перинатальные риски [23]. Известно, что перинатальные риски закономерно сопровождают ПЭ. А развитие ранней тяжелой ПЭ (до 34 недели гестации) сопряжено с необходимостью экстренного досрочного оперативного родоразрешения, которое в нашем исследовании составило у женщин с ХБП 29%, а в общей популяции – 18%, что в совокупности эти риски значительно повышает. Именно поэтому так важны попытки поиска медикаментозных подходов к пролонгированию бере-

менности у пациенток с ПЭ, позволяющих снизить риски материнской и перинатальной заболеваемости и смертности независимо от наличия или отсутствия соматической патологии. Работы по исследованию системы комплемента при ПЭ сегодня открывают такие возможности. Но пока, хотя и имеются данные о безопасном применении Экулизумаба у беременных [23–26], вопрос о его использовании для лечения ПЭ остается открытым.

Наше исследование не лишено ограничений. В частности, отсутствует группа женщин с физиологической (неосложненной) беременностью или группа-контроль. Однако полученные данные, в целом, согласуются с данными литературы.

Заключение

Полученные в ходе исследования результаты позволяют предположить, что повышенное содержание МАК у пациенток с ПЭ независимо от наличия или отсутствия ХБП свидетельствует об активации системы комплемента, подтверждая, таким образом, её роль в развитии этого осложнения беременности. Наибольшие значения МАК наблюдаются у пациенток с клинико-лабораторными проявлениями ТМА, причем не только имеющих HELLP-синдром, что делает обоснованным выделение особого фенотипа ПЭ – ТМА-подобной ПЭ. Таким образом, поиск современных медикаментозных подходов патогенетического лечения ПЭ невозможен без дальнейшего изучения роли комплемента.

Информированное согласие:

Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании и на публикацию клинических данных.

Informed consent:

All participants gave informed consent to the participation in the study and publication of clinical data.

Источник финансирования:

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-15-00409) и финансировалось также в рамках Государственной программы фундаментальных исследований № 0088-2024-0009 и компании Алексин Фарма.

Funding source:

The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant 22-15-00409) and was also financed within the framework of the State Program for Fundamental Research No. 0088-2024-0009 and Alexion Pharma

Конфликт интересов:

Н.Л. Козловская, К.А. Демьянова, Ю.В. Коротчаева – участники образовательных программ компании Алексин Фарма
М.В. Алексеева, С.В. Апресян, А.О. Луговой, А.Р. Габриелян, П.В. Авдонин, П.П. Авдонин – заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

N.L. Kozlovskaya, K.A. Demyanova, Yu.V. Korotchaeva – participants of educational programs of the Alexion Pharma company.
M.V. Alekseeva, S.V. Apresyan, A.O. Lugovoi, A.R. Gabrielyan, P.V. Avdonin, P.P. Avdonin – declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

НЛК – концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание и окончательное редактирование текста рукописи; МВА – сбор, обработка и анализ данных, написание исходного варианта текста; КАД – сбор и обработка клинических данных; ЮВК – сбор и обработка клинических данных; СВА – сбор и обработка клинических данных; АОЛ – сбор и обработка клинических данных; АРГ – общее руководство; ПВА – анализ данных; ППА – проведение биохимических исследований, анализ данных.

Author's contribution:

NLK – concept and design of the study, data analysis, writing and final editing of the manuscript; MVA – data collection, processing and analysis, writing the original version of the text; KAD – clinical data collection and processing; YuVK – clinical data collection and processing; SVA – clinical data collection and processing; AOL – clinical data collection and processing; ARG – general supervision; PVA – data analysis; PPA – biochemical studies, data analysis.

Информация об авторах:

Козловская Наталья Львовна – профессор, 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», <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

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

Демьянова Ксения Андреевна – 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», врач-нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева»,

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

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

Аперсян Сергей Владиславович – 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». <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>, e-mail: sapresyan@mail.ru

Луговой Артем Олегович – канд. мед. наук, зав. отделением анестезиологии и реанимации родильного дома ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева», <https://orcid.org/0000-0002-3344-7891>, e-mail: lugmd@yandex.ru

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

Авдонин Павел Владимирович – д-р биол. наук, профессор, руководитель лаборатории физиологии рецепторов и сигнальных систем Института биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН, <https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>, e-mail: pvavdonin@yandex.ru

Авдонин Пётр Павлович – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории физиологии рецепторов и сигнальных систем, Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, <https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>, e-mail: ppavdonin@gmail.com

Author's information:

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

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

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

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

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

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

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

Avdonin Pavel Vladimirovich, <https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>, e-mail: pvavdonin@yandex.ru

Avdonin Pyotr Pavlovich, <https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>, e-mail: ppavdonin@gmail.com

Список литературы

1. Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA *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*. 2015;388(10053):1775–1812. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31470-2

2. Derzsy Z, Prohaszka Z, Rigo J *et al.* Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*. 2010;47(7-8):1500–1506. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.01.021

3. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J, Jarva H *et al.* Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. *Front Immunol*. 2014;5:312. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00312

4. Holmes CH, Simpson KL, Okada H *et al.* Complement regulatory proteins at the fetomaternal interface during human

placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). *Eur J Immunol*. 1992;22(6):1579–1585. DOI: 10.1002/eji.1830220635

5. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM *et al.* Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med*. 2006;203(9):2165–2175. DOI: 10.1084/jem.20061022

6. Yonekura Collier AR, Zsengeller Z, Pernicone E *et al.* Placental sFLT1 is associated with complement activation and syncytiotrophoblast damage in preeclampsia. *Hypertens Preg*. 2019;38(3):193–199. DOI: 10.1080/10641955.2019.1640725

7. Palomo M, Blasco M, Molina P *et al.* Complement activation and thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*.

2019;14(12):1719-1732. DOI: 10.2215/CJN.05830519

8. *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: 10.4103/0971-4065.161018

9. *Ma Y, Kong LR, Ge Q et al.* Complement 5a-mediated trophoblasts dysfunction is involved in the development of preeclampsia. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):1034-1046. DOI: 10.1111/jcmm.13466

10. *Rampersad R, Barton A, Sadowsky Y, Nelson DM.* The C5b-9 membrane attack complex of complement activation localizes to villous trophoblast injury in vivo and modulates human trophoblast function in vitro. *Placenta.* 2008;29(10):855-861. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.07.008

11. *Banadakoppa M, Balakrishnan M, Yallampalli C.* Upregulation and release of soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1 mediated by complement activation in human syncytiotrophoblast cells. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(5):e13033. DOI: 10.1111/aji.13033

12. *Agostinis C, Stampalija T, Tannetta D et al.* Complement component C1q as potential diagnostic but not predictive marker of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2016;76(6):475-481. DOI: 10.1111/aji.12586

13. *Lynch AM, Murphy JR, Gibbs RS et al.* The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(4):456-462. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02473.x

14. *Burwick RM, Velásquez JA, Valencia CM et al.* Terminal complement activation in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):1477-1485. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002980

15. *Wiles K, Bramham K, Seed PT et al.* Diagnostic Indicators of Superimposed Preeclampsia in Women With CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4(6):842-853. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.03.012

16. *Burwick RM, Fichorova RN, Dawood HY et al.* Urinary excretion of C5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy. *Hyperten-*

sion. 2013;62(6):1040-1045. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01420

17. *Burwick RM, Togioka BM, Speranza RJ et al.* Assessment of blood-brain barrier integrity and neuroinflammation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):269.e1-269.e8.

18. *Lokki AI, 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

19. *Luo ZC, An N, Xu HR et al.* The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2007;21(1):36-45. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00836.x

20. *Dekker G, Sibai B.* Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet.* 2001;357(9251):209-215. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03599-6

21. *Bdolah Y, Elchalal U, Natanson-Yaron S et al.* Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Hypertension in Pregnancy.* 2014;33(2):250-259. DOI: 10.3109/10641955.2013.858745

22. *Saito S, Sakai M, Sasaki Y et al.* Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *J Reprod Immunol.* 2007;76(1-2):30-39. DOI: 10.1016/j.jri.2007.08.002

23. *Burwick RM, Feinberg BB.* Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta.* 2013;34(2):201-203. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.11.014

24. *Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J et al.* Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1032-1039. DOI: 10.1056/NEJMoa1502950

25. *Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S et al.* Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology.* 2015;220(4):452-459. DOI: 10.1016/j.imbio.2014.11.003

26. *Tan YC, Teo EC, Ng HJH.* A Rare Case of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Precipitated by Dengue and the Treatment Landscape in Singapore. 2024;16(4):e58731. DOI: 10.7759/cureus.58731

Дата получения статьи: 26.08.2024

Дата принятия к печати: 13.11.2024

Submitted: 26.08.2024

Accepted: 13.11.2024

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-4-445-458

Снижение активности ADAMTS13 и тромбоцитопения как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, находящихся на гемодиализе

Е.С. Иванова¹, П.П. Авдонин², О.Н. Котенко¹, Е.С. Столяревич¹, Н.Ф. Фролова¹, М.С. Блинова², В.С. Попкова², Е.Ю. Рыбакова², Н.В. Гончаров³, П.В. Авдонин²

¹ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы, 123182, Москва, Пехотная ул., 3, Российская Федерация

² Институт биологии развития Кольцова РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, 26, Российская Федерация

³ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44, Российская Федерация

Для цитирования: Иванова Е.С., Авдонин П.П., Котенко О.Н. и соавт. Снижение активности ADAMTS13 и тромбоцитопения как предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, находящихся на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2024. 26(4):445-458. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-445-458

Reduced ADAMTS13 activity and thrombocytopenia as predictors of unfavorable outcome in patients with COVID-19 undergoing hemodialysis

Ekaterina S. Ivanova¹, Piotr P. Avdonin², Oleg N. Kotenko¹, Ekaterina S. Stolyarevich¹, Nadiya F. Frolova¹, Maria S. Blinova², Victoria S. Popkova², Elena Y. Rybakova², Nikolay V. Goncharov³, Pavel V. Avdonin²

¹ City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Healthcare Department, 3, Pekhotnaya st., Moscow, 123182, Russian Federation

² Koltsov Institute of Developmental Biology RAS, 26, Vavilova st., Moscow, 119334, Russian Federation

³ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, 44, Torez Avenue, St. Petersburg, 194223, Russian Federation

For citation: Ekaterina S. Ivanova, Piotr P. Avdonin, Oleg N. Kotenko et al. Reduced ADAMTS13 activity and thrombocytopenia as predictors of unfavorable outcome in patients with COVID-19 undergoing hemodialysis. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):445-458. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-445-458

Резюме

Целью работы было установить связь между нарушениями в системе ADAMTS13/фактор Виллебранда/тромбоциты и вероятностью летального исхода у больных COVID-19 ($n=88$) с нарушением функции почек и тромбоцитопенией. Объектами данного ретроспективного исследования были больные, проходившие лечение с мая 2020 г. по август 2022 г. в нефрологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы. Показатели крови определяли при поступлении пациентов в стационар. Медиана активности ADAMTS13 у выписанных больных ($n=62$) составляла 91,0% от нормы (95% ДИ 75,0-105%), а у умерших ($n=26$) была снижена до 74,0% (95% ДИ 42-84%; $p<0,001$). В отличие от этого, содержание антигена фактора Виллебранда (фВ) и активность фВ у больных были зна-

Адрес для переписки: Авдонин Павел Владимирович

e-mail: pvavdonin@yandex.ru

Corresponding author: Pavel V. Avdonin

e-mail: pvavdonin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>

чительно выше нормы, но в группах выживших и умерших не различались. Количество тромбоцитов у выживших составляло $114 \times 10^3/\text{мкл}$ (95% ДИ 103 до $128 \times 10^3/\text{мкл}$), у умерших $43,0 \times 10^3/\text{мкл}$ (95% ДИ 25,7 до $59,9 \times 10^3/\text{мкл}$; $p < 0,001$). Число тромбоцитов в плазме коррелировало с активностью ADAMTS13 (коэффициент Спирмена $\rho = 0,514$; $p < 0,001$) и не зависело от содержания и активности фВ. В группе больных, которым проводился гемодиализ (ГД), снижение активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов достоверно коррелировало с летальным исходом. Анализ ROC-кривых для активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов как предикторов смертности показал, что при значениях активности ADAMTS13 $\leq 79\%$ и $\leq 53\%$ отношение шансов (odds ratio – OR) для летального исхода у пациентов на ГД ($n=58$) составило 8,53 (95% ДИ 2,12-34,3; $p=0,0025$) и 27,6 (95% ДИ 3,11-245; $p=0,0029$), при количестве тромбоцитов $\leq 75 \times 10^3/\text{мкл}$ OR было равно 10,9 (95% ДИ 3,00-39,2; $p=0,0003$). У пациентов на ГД с острым поражением почек, развившемся на фоне хронической болезни почек ($n=10$) при активности ADAMTS13 $\leq 79\%$ OR для летального исхода было равно 117 (95% ДИ 19-7960; $p=0,023$). У пациентов без ГД и у пациентов с трансплантированной почкой не было значимой корреляции между снижением активности ADAMTS13 и летальностью. Вероятность выживания у пациентов с COVID-19 на ГД через 35 дней после поступления в клинику при активности ADAMTS13 $\leq 53\%$ была в $3,22 \pm 0,92$ ($p < 0,01$) раза ниже, чем у пациентов с активностью ADAMTS13 $> 53\%$. Полученные данные указывают, что у пациентов с COVID-19, находящихся на гемодиализе, сниженные показатели активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; COVID-19; гемодиализ; ADAMTS13; тромбоциты; фактор Виллебранда; смертность

Abstract

Aim. The study aimed to explore the relationship between disturbances in the ADAMTS13/von Willebrand factor (vWF)/platelet system and the risk of mortality in COVID-19 patients ($n=90$) with impaired renal function and thrombocytopenia. The retrospective analysis included patients treated between May 2020 and August 2022 at the nephrology department of the 52nd city Hospital in Moscow. Blood counts were assessed upon hospital admission.

Results. Median ADAMTS13 activity in discharged patients ($n=62$) was 91.0% of normal (95% CI 75.0-105%), and in deceased patients ($n=26$) it was significantly reduced to 74.0% (95% CI 42-84%; $p < 0.001$). Conversely, vWF antigen level and its activity were significantly elevated in all patients but showed no difference between survivors and non-survivors. Platelet counts were $114 \times 10^3/\mu\text{l}$ (95% CI 103 to $128 \times 10^3/\mu\text{l}$) in survivors and $43.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ (95% CI 25.7 to $59.9 \times 10^3/\mu\text{l}$) in deceased patients ($p < 0.001$). Platelets counts correlated positively with ADAMTS13 activity (Spearman coefficient $\rho = 0.514$; $p < 0.001$) were independent of vWF level or activity. Among patients undergoing hemodialysis (HD), lower ADAMTS13 activity and platelet counts were significantly associated with mortality. ROC curve analysis revealed that ADAMTS13 $\leq 79\%$ and $\leq 53\%$ increased the odds ratio (OR) for mortality in HD patients ($n=58$) to 8.53 (95% CI 2.12-34.3; $p=0.0025$) and 27.6 (95% CI 3.11-245; $p=0.0029$) respectively. A platelet count $\leq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$ raised the OR to 10.9 (95% CI 3.00-39.2; $p=0.0003$). In HD patients with acute kidney injury superimposed on chronic kidney disease ($n=10$), ADAMTS13 activity $\leq 79\%$ increased the OR for mortality to 117 (95% CI 1.9-7960; $p=0.023$). In contrast, no significant association between ADAMTS13 activity and mortality was observed in patients not undergoing HD or kidney transplant recipients. Survival probability in COVID-19 patients on HD with ADAMTS13 activity $\leq 53\%$ was 3.22 ± 0.92 times lower ($p < 0.01$) after 35 days of hospital admission compared to patients with ADAMTS13 activity $> 53\%$.

Conclusion. These findings suggest that reduced ADAMTS13 activity and platelet counts are strong predictors of poor outcomes in COVID-19 patients undergoing hemodialysis.

Key words: chronic kidney disease; COVID-19; hemodialysis; ADAMTS13; platelets; von Willebrand factor; mortality

Введение

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), с острым повреждением почек (ОПП) и пациенты, перенесшие трансплантацию почки, представляют собой особо уязвимую для COVID-19 группу населения [1-4]. Очень важно выявить биологические маркеры в крови больных, которые можно использовать для прогнозирования тяжести заболевания и смер-

ности этих больных. Поиски в этом направлении активно ведутся [5], однако известные биомаркеры для оценки риска осложнений вирусных инфекций, в том числе COVID-19, не являются совершенными [6]. Тяжелая форма COVID-19 часто усугубляется протромботическим состоянием, что связано с неблагоприятными исходами [7, 8]. Поэтому прогностические маркеры включают факторы, участвующие в тромбообразовании и свертывании крови.

Тромботические осложнения включают тромбоз глубоких вен, легочную эмболию и тромботическую микроангиопатию (ТМА), которые усугубляют тяжесть течения болезни и увеличивают вероятность смертельного исхода у пациентов с COVID-19 [9]. Одной из основных причин, приводящих к ТМА и развитию полиорганной недостаточности, является нарушение функционирования системы ADAMTS13/фактор Виллебранда (фВ)/тромбоциты. Многие исследования показали, что уровень фВ в плазме повышается у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [10-15]. У пациентов, умерших от COVID-19, обнаружено значительное увеличение интенсивности иммуно-гистохимического окрашивания фВ в эндотелии легочных сосудов [16]. Помимо увеличения уровня фВ у больных COVID-19 отмечается снижение активности ADAMTS13 [17].

Недавно было показано, что тяжесть поражения почек, центральной нервной системы и других осложнений у детей, болеющих STEC-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом, коррелирует со снижением активности ADAMTS13 [18]. В связи с этим представляло интерес оценить, как изменяются параметры системы ADAMTS13/фВ/тромбоциты у пациентов с COVID-19 с сопутствующей патологией почек. Целью работы было проанализировать, есть ли зависимость между активностью ADAMTS13, содержанием антигена фВ (АГ:фВ), активностью фВ, а также количеством тромбоцитов в плазме крови и летальностью этих пациентов и на основании этого определить, можно ли использовать данные показатели для прогнозирования неблагоприятного исхода.

Материалы и методы

Описание пациентов

В ретроспективное исследование вошли 88 пациентов с нарушением функции почек, 57 мужчин и 31 женщина в возрасте от 21 года до 83 лет (средний возраст 55,5±15,7 лет), находившихся на лечении в нефрологическом отделении Городской клинической больницы № 52 г. Москвы с июня 2020 г. по май 2022 г. У всех пациентов был установлен диагноз COVID-19, подтвержденный методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции и определением антител к SARS-CoV-2 в крови. У 85 пациентов при компьютерной томографии выявлена пневмония 1-4 степени. Критериями отбора были повышение уровня креатинина сыворотки крови выше референсных значений лаборатории и снижение числа тромбоцитов ниже референсных значений лаборатории. 58 пациентов (66%) нуждались в проведении ГД, при этом большинство из них были с терминальной ХПН (ТХПН) и получали лечение программным гемодиализом (ПГД) – 37 пациентов. У 10 пациентов потребность в проведении ГД была обусловлена ОПП на ХБП. Одиннадцать пациентов исходно не имели заболевания почек, и развитие ОПП было связано с тяжелым течением COVID-19. Среди 30 пациентов без ГД 12 пациентов были после аллотрансплантации почки (АТП) с умеренной дисфункцией почечного трансплантата без потребности в проведении ГД. Полная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Пациенты

Таблица 1 | Table 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов							
Clinical and demographic characteristics of patients							
	Пациенты без ГД			Пациенты ГД			
	Все (n=30)	ХБП (n=18)	АТП (n=12)	Все (n=58)	ОПП COVID-19 (n=11)	ОПП на ХБП (n=10)	ТХПН (n=37)
Пол, М, n (%)	15(50%)	8 (44%)	7 (58%)	42 (72%)	8 (73%)	5 (50%)	29 (78%)
Возраст, лет	56±14	59±15	52±11	55±17	61±14	63±15	51±17
КТ 3-4 ст., n (%)	15 (50%)	9 (50%)	6 (50%)	22 (38%)	7 (64%)	5 (50%)	10 (27%)
Креатинин крови, мкмоль/л	145 [106; 208]	139 [97; 189]	152 [118; 269]	_*	_*	_*	_*
Нв, г/л	109 [89; 134]	114 [92; 139]	100 [89; 120]	84 [72; 105]	74 [71; 95]	81 [70; 95]	87 [76; 110]
Тромбоциты, x10 ⁹	111 [50; 146]	85 [50; 135]	124 [44; 182]	100 [42; 144]	28 [16; 75]	80 [40; 176]	106 [88; 146]
ЛДГ, Ед/л	447 [319; 594]	504 [365; 675]	382 [261; 515]	431 [322; 551]	585 [478; 843]	538 [377; 1516]	357 [289; 495]
ПУ, г/л	0,5 [0,2; 0,9]	0,5 [0,2; 1,5]	0,47 [0,19; 0,78]	1,7 [0,6; 4,5]	0,98 [0,36; 1,78]	1,9 [0,9; 6,4]	_**

* У пациентов на ГД не указан уровень креатинина крови в связи с его неинформативностью в условиях лечения сеансами ГД
** У пациентов с ТХПН на лечении ПГД не указан уровень ПУ, т.к. у большинства пациентов анурия

ГД и пациенты без ГД не различались по возрасту, уровню тромбоцитов и АДГ ($p>0,5$), а также по частоте выявления тяжелой пневмонии (КТ 3-4 ст.) – 50% и 38% соответственно, $p=0,3$. В группе пациентов ГД чаще были мужчины ($p<0,05$), был ниже уровень гемоглобина и выше уровень ПУ ($p<0,005$).

Распределение пациентов в разных группах в зависимости от нефрологического диагноза представлено на рисунке 1. Как мы видим, во всех группах

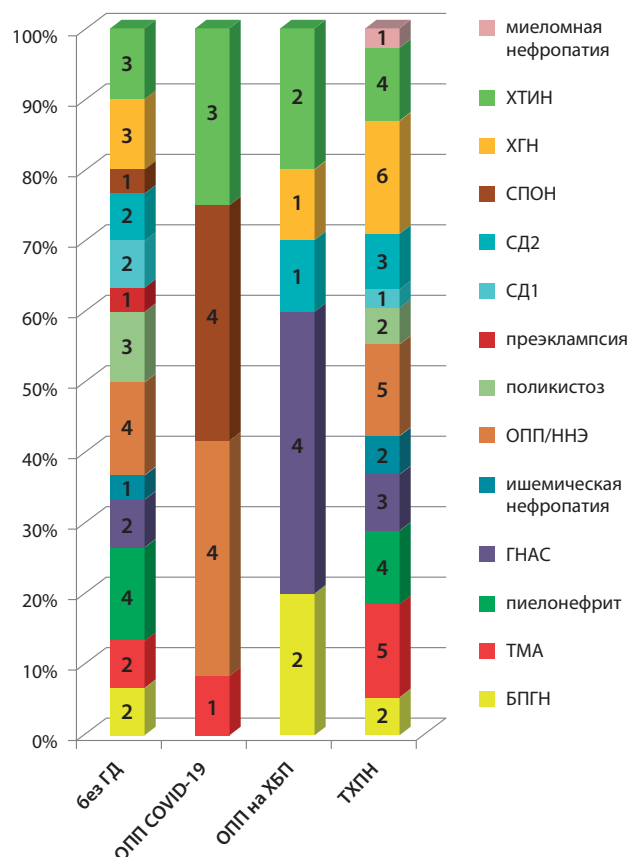


Рис. 1. Нефрологические диагнозы пациентов разных групп.

ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ХГН – хронический гломерулонефрит, СПОН – синдром полиорганной недостаточности, СД2 – диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета 2 типа, СД1 – диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета 1 типа, ННЭ – нефропатия неясной этиологии, ГНАС – гипертонический нефроангиосклероз, ТМА – тромботическая микроангиопатия, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит, ГД – гемодиализ, ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек, ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность.

Fig. 1. Nephrological diagnoses of patients in different groups

Abbreviations: CTIN – chronic tubulointerstitial nephritis, CGN – chronic glomerulonephritis, MODS – multiple organ failure syndrome, DM2 – diabetic nephropathy associated with type 2 diabetes mellitus, DM1 – diabetic nephropathy associated with type 1 diabetes mellitus, NUE – nephropathy of unknown etiology, GNAS – hypertensive nephroangiosclerosis, TMA – thrombotic microangiopathy, RPGN – rapidly progressive glomerulonephritis, HD – hemodialysis, AKI – acute kidney injury, CKD – chronic kidney disease, ESRD – end-stage renal disease.

встречались пациенты с исходным нефрологическим диагнозом ТМА. В группе ОПП COVID-19 это был пациент с аГУС. В группе без ЗПТ было 2 пациента с аГУС. В группе ТХПН был 1 пациент с аГУС, 3 пациента с АФС и 1 пациент с вторичной ТМА. Таким образом, всего было 4 пациента с ранее установленным диагнозом аГУС, из которых 1 пациент исходно находился на терапии экулизумабом (пациент с ТХПН), двум пациентам была инициирована терапия экулизумабом ввиду развития прогрессирования почечной недостаточности и картины микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) (1 пациент без ЗПТ и 1 пациент ОПП на ХБП), один пациент получал лечение плазмообменами (пациент без ЗПТ).

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Локальной этической комиссией ГКБ № 52 Департамента здравоохранения Москвы. Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании, или от их законных представителей.

Измерение активности ADAMTS13, АГ:фВ и активности фВ

Всем пациентам проводилось измерение активности ADAMTS13. Активность фВ и антиген фВ (АГ:фВ) определяли у случайно выбранных 29 выживших и 7 умерших пациентов. Основываясь на госпитальной летальности, пациенты были разделены на группы выживших и умерших с изучением оценки результатов лабораторных параметров в выделенных группах.

Активность ADAMTS13, содержание АГ:фВ и активность фВ определяли в плазме, собранной с цитратным антикоагулянтом из локтевой вены при поступлении пациентов в больницу. Активность ADAMTS13 в плазме крови определяли, используя флуоресцентный субстрат FRET-S-VWF73 (Peptide Institute, Inc., Япония). Активность ADAMTS13 выражали в процентах относительно нормального уровня, который представляет собой активность этого фермента в объединенной плазме здоровых доноров. Активность ADAMTS13 у доноров колебалась в пределах 80-122%. Нижний предел диапазона обнаружения активности ADAMTS13 составлял 5%. Активность фВ в плазме больных определяли в реакции агглютинации лиофилизированных тромбоцитов с ристоцетином с использованием набора реагентов (Виллебранд-тест АГ-5) компании «Ренам», Москва. В качестве стандарта использовали объединенную плазму здоровых доноров. Нормальный диапазон для активности фактора Виллебранда составляет 50-150%. Антиген vWF определяли методом ИФА с использованием набора TECHNOZYM® vWF: Ag 5450201 ELISA (Technoclone GmbH, Австрия). Нормальный диапазон содержания антигена vWF составляет 0,5-1,5 ЕД/мл.

Статистика

Достоверность различий активности ADAMTS13 и других показателей в группах пациентов оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием критерия Стьюдента-Ньюмана-Кейлса. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rho) использовали для определения взаимосвязи между активностью ADAMTS13 и индексами фВ (активностью и содержанием АГ:фВ), а также между активностью ADAMTS13, индексами фВ и количеством тромбоцитов. Для оценки вероятности смерти у пациентов с COVID-19 проводился анализ ROC-кривых по показателям активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов. Положительное отношение правдоподобия (+LR – positive likelihood ratio) определяли при разных пороговых значениях активности ADAMTS13 или числа тромбоцитов как отношение Sensitivity/(1 – Specificity), что соответствует доле умерших больных, деленное на долю выживших. Вероятность выживания пациентов во время пребывания в стационаре оценивали с помощью кривых Каплана-Майера. Статистический анализ выполнен на базе пакета IBM

Statistics SPSS v.23. Количественные данные представлены средним значением со стандартным отклонением при нормальном распределении или медианой с процентилями при отклонении распределения от нормального. Для частотного анализа между двумя независимыми выборками использовался точный критерий Фишера при анализе номинальных данных, при анализе количественных данных – критерий Манна-Уитни. Для построения корреляционных кривых, кривых ROC и Каплана-Майера использовали программу MedCalc (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

Результаты

Клинические параметры у умерших и выживших пациентов с COVID-19

Мы провели ретроспективный анализ основных клинических показателей у пациентов из группы выживших и группы умерших. Как видно из данных, представленных в таблице 2, группы пациентов не различались по полу и среднему уровню креатинина крови у пациентов без ГД. Группа умерших

Таблица 2 | Table 2

Клинические показатели выживших и умерших пациентов			
Clinical parameters of survived and deceased patients			
	Выжившие (n=62)	Умершие (n=26)	p
Пол, М, n (%)	43 (69%)	14 (54%)	0,2
Возраст, лет	52±16	65±13	<0,0001
Креатинин крови у пациентов без ГД, мкмоль/л	146 [99; 205]	136 [108; 285]	0,8
НЬ, г/л	99 [80; 118]	80 [70; 103]	0,01
Тромбоциты, x10 ⁹	115[81; 168]	43 [19; 81]	<0,0001
ЛДГ, Ед/л	386 [292; 527]	540 [481; 870]	<0,0001
ПУ, г/л	0,7 [0,2; 1,9]	1,4 [0,6; 6,8]	0,03

Таблица 3 | Table 3

Смертность пациентов в зависимости от потребности в ЗПТ и причины проведения ГД		
Patient mortality depending on the need for RRT and the reason for HD		
	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)
Пациенты без ГД		
Все (n=30)	23 (77%)	7 (23%)*
ХБП (n=18)	12 (67%)	6 (33%)
АТП (n=12)	11 (92%)	1 (8%)
Пациенты ГД		
Все (n=58)	39(67%)	19 (33%)*
ОПП COVID19 (n=11)	4 (36%)	7 (64%)**
ОПП на ХБП (n=10)	4 (40%)	6 (60%)**
ТХПН (n=37)	31 (84%)	6 (16%)**

* p=0,3
** p<0,005

Таблица 4 | Table 4
Смертность пациентов с сепсисом в зависимости от потребности в проведении и показаниям к ГД
Mortality of patients with sepsis based on the need for and indications for HD

	Выжившие, n (%)	Умершие, n (%)
Сепсис всего (n=20)	4 (20%)	16 (80%)
Пациенты без ГД + сепсис (n=4)	1 (25%)	3 (75%)
Пациенты ГД + сепсис		
Все (n=16)	3 (19%)	13 (81%)
ОПП COVID-19 (n=6)	0	6 (100%)
ОПП на ХБП (n=4)	0	4 (100%)
ТХПН (n=6)	3 (50%)	3 (50%)

пациентов была старше, имела более низкие уровни гемоглобина, тромбоцитов и более высокие уровни АДГ и ПУ (табл. 2).

Мы проанализировали уровень летальности у пациентов с потребностью в ЗПТ. Как показано в таблице 3, в группах пациентов без ГД и пациентов ГД доля умерших не различалась, составив 23% и 33% соответственно ($p=0,3$). Статистически значимые различия летальности пациентов наблюдались в группах пациентов ГД: летальность у пациентов с ОПП COVID-19 и ОПП на ХБП была значимо выше, чем у пациентов с ТХПН (64% и 60% *vs* 16%, $p<0,005$).

Сепсис наблюдался у 20 пациентов (22%). Летальность у пациентов с сепсисом увеличивалась в несколько раз и составляла 80% (табл. 4). При этом разницы в летальности пациентов с сепсисом без ГД и с сепсисом + ГД не наблюдалось (75% *vs* 81%, $p=0,892$). Интересно, что все пациенты с сепсисом в группах ОПП COVID-19 и ОПП на ХБП умерли, в то время как в группе ТХПН + сепсис летальность

составила 50%. Однако из-за небольшого количества пациентов эта разница не достигала статистической значимости ($p=0,183$).

Активность ADAMTS13 и параметры фВ у пациентов

Для того, чтобы установить возможную связь между обменом фВ и тромбоцитопенией у больных COVID-19, мы определили активность ADAMTS13, уровень антигена фВ и активность фВ в плазме выживших и умерших пациентов. Среднее значение активности ADAMTS13 у выживших пациентов находилось в пределах нормы и составляло 91% от активности этого фермента у здоровых людей (табл. 5, рис. 2А). Медиана активности ADAMTS13 у умерших пациентов была значительно ниже, чем в группе выживших ($p<0,001$), и составила 74% от нормы. Напротив, уровень антигена vWB и его активность не различались у выживших и умерших пациентов (рис. 2Б, В). При этом в обеих группах пациентов с COVID-19 показатели фВ были значительно выше нормы. Уровень антигена фВ (среднее $\pm$ стандартное отклонение) составил $3,82\pm0,95$ ед/мл, $n=29$) у выживших пациентов и $4,19\pm1,42$ ед/мл, $n=7$) у умерших пациентов. Пределом нормальных значений уровня антигена фВ считается $1,0\pm0,5$ Ед/мл. Активность vWB (среднее + стандартное отклонение) у выживших и умерших пациентов составила $307\pm143\%$ ($n=29$) и $306\pm185\%$ ($n=7$), соответственно.

Как показано на рисунке 3А, активность фВ коррелировала с содержанием в нем антигена (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $\rho=0,615$; $p=0,0001$). Однако не было выявлено корреляции между активностью ADAMTS13 и уровнем антигена vWB (коэффициент Спирмена, $\rho=0,0508$; $p=0,7688$) (рис. 3В), и была слабо выраженная положительная корреляция между активностью ADAMTS13 и активностью vWB (коэффициент Спирмена, $\rho=0,359$; $p=0,0316$) (рис. 3С).

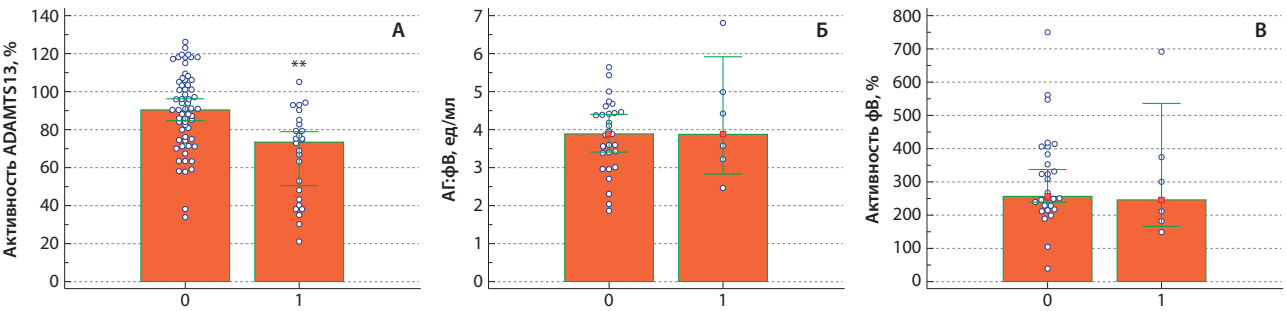


Рис. 2. Активность ADAMTS13 (А), уровень антигена фВ (Б) и активность фВ (В) в плазме крови выживших и умерших пациентов. Активность ADAMTS13 определяли у всех пациентов (n=88), активность фВ и антиген фВ (АГ:фВ) определяли у случайно выбранных 29 выживших и 7 умерших пациентов. Представлены медианные значения и 95% доверительный интервал, ** $p<0,01$.

Fig. 2. ADAMTS13 Activity (A), vWF Antigen Levels (B), and vWF Activity (C) in Blood Plasma of Surviving and Deceased Patients. ADAMTS13 activity was measured in all patients (n=88), while vWF activity and antigen (Ag:vWF) levels were assessed in a random subset of 29 surviving and 7 deceased patients. Median values with 95% confidence intervals are presented ** $p<0,01$.

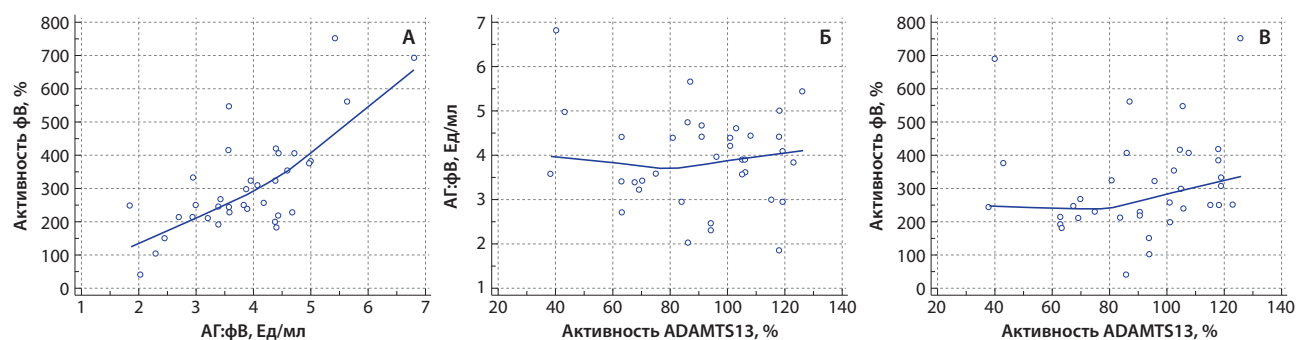


Рис. 3. Ранговые корреляции между уровнем антигена фВ и активностью фВ (А), между активностью ADAMTS13 и уровнем антигена фВ (В), а также между активностью ADAMTS13 и активностью фВ (С).

Fig. 3. Rank Correlations: vWF Antigen Level vs. vWF Activity (A), ADAMTS13 Activity vs. vWF Antigen Level (B), and ADAMTS13 Activity vs. vWF Activity (C).

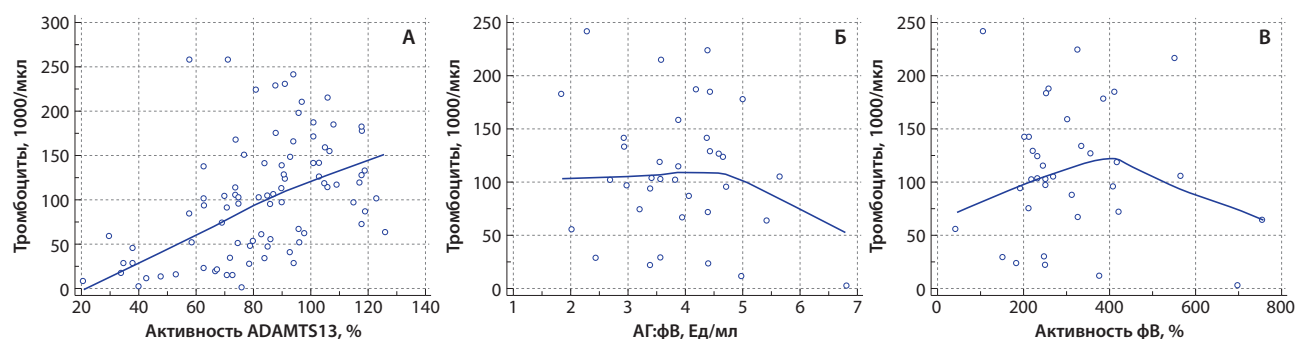


Рис. 4. Ранговые корреляции между активностью ADAMTS13 и количеством тромбоцитов (А), между уровнем АГ:фВ и количеством тромбоцитов (Б) и между активностью фВ и количеством тромбоцитов (В).

Fig. 4. Rank correlations: ADAMTS13 activity vs. platelet count (A), AG:vWF level vs. platelet count (B), and vWF activity vs. platelet count (C).

Следующий вопрос заключался в определение того, какова связь между количеством тромбоцитов и параметрами фВ, а также между количеством тромбоцитов и активностью ADAMTS13. Мы обнаружили, что у обследованных нами пациентов существует корреляция между количеством тромбоцитов и активностью ADAMTS13 (коэффициент Спирмена, $\rho=0,514$; $p<0,001$), однако отсутствуют корреляции между количеством тромбоцитов и уровнем антигена фВ (коэффициент Спирмена, $\rho=-0,0707$; $p=0,682$) и между количеством тромбоцитов и активностью фВ (коэффициент Спирмена, $\rho=0,0608$; $p=0,725$) (рис. 4).

Таким образом, представленные выше данные говорят о том, что содержание антигена фВ и его активность не коррелируют с тяжестью течения COVID-19. Напротив, у умерших больных наблюдалась статистически значимое снижение активности ADAMTS13 по сравнению с этим показателем у выживших.

Активность ADAMTS13 у пациентов с почечной недостаточностью

Снижение активности ADAMTS13 коррелировало со смертностью в общей группе пациентов как у мужчин, так и у женщин (табл. 5). Мы оценили, как эта закономерность проявляется в группах пациентов без ГД с ХБП, без ГД с АТП и на лечении ГД. При рассмотрении разницы уровней ADAMTS13 у умерших и выживших пациентов в группах ХБП без ГД и АТП статистически значимых различий получено не было ($p=0,07$ и $p=0,5$, соответственно). Среди пациентов АТП выжило 11 пациентов и умер только один пациент. Активность ADAMTS13 у него была ниже, чем у выживших, но о значимости этой разницы из-за малой выборки судить нельзя.

Активность ADAMTS13 была ниже в группе умерших пациентов с ГД ($p<0,01$). Анализ активности ADAMTS13 в разных группах больных с ГД выявил статистически значимое различие по этому

Таблица 5 | Table 5

Активность ADAMTS-13 у выживших и умерших пациентов с COVID-19 в разных группах
ADAMTS-13 activity in surviving and deceased COVID-19 patients across different groups

	Выжившие	Умершие	p
Все пациенты (n=88)	91 [75; 105]	74 [42; 84]	<0,001
Мужчины (n=57)	88 [74; 101]	75 [47; 86]	<0,05
Женщины (n=31)	94 [86; 117]	68 [39; 82]	<0,01
Пациенты без ГД			
ХБП (n=18)	95 [89; 119]	81 [66; 96]	0,07
АТП (n=12)	107 [86,8; 118]	94	0,5
Пациенты ГД			
Все (n=58)	85 [71; 96]	67 [38; 77]	<0,01
ОПП COVID-19 (n=11)	65 [40,3; 90,5]	67 [38; 77]	0,8
ОПП на ХБП (n=10)	95 [85; 98]	53 [36; 74]	<0,01
ТХПН (n=37)	85 [71; 96]	79 [44; 91]	0,068
Census (n=20)	85 [74; 111]	65 [38; 79]	0,024

Приведены медианные значения активности ADAMTS13 (%). Числа выживших и умерших больных по каждой группе приведены в таблице 3.

показателю у выживших и умерших больных только в группе ОПП на ХБП. У больных с ОПП COVID-19 активность была снижена в одинаковой степени у выживших и умерших. У пациентов с ТХПН медианы активности ADAMTS13 соответствовали нижней границе нормы и не отличались у выживших и умерших. Из 20 больных с сепсисом умерло 16 человек, у которых активность ADAMTS13 была ниже, чем у выживших.

Мы оценили, можно ли использовать сниженный показатель активности ADAMTS13 и числа тромбоцитов как предикторы неблагоприятного исхода во всей группе пациентов на ГД. Чувствительность и специфичность активности ADAMTS13 для прогнозирования смерти пациентов определяли путём построения ROC-кривых. На основе анализа ROC-кривых были рассчитаны значения отношения шансов (odds ratio – OR). Этот показатель определялся для всех больных, находящихся на ГД (I), для больных ОПП на ГД (II) и для больных ХБП без ГД (III). Результаты представлены в таблице 6. Для пациентов первой группы были выбраны два пороговых значения, при одном из которых соотношение селективности и специфичности было оптимальным. Второе отсечение было выбрано таким образом, чтобы величина положительного отношения правдоподобия (+LR, positive likelihood ratio) была максимальной. Для групп II и III точки отсечения для активности ADAMTS13 и числа тромбоцитов были выбраны исходя из оптимальных значений селективности и специфичности.

В группе пациентов ГД уже при активности ADAMTS13 ≤79% значение OR летального исхода равнялось 8,53 и было статистически значимо (p=0,0025). При значениях активности этого фермента ≤53% величина отношения шансов возрастала до 27,6 со столь же высокой статистической значи-

мостью (p=0,0029). Селективность при таком пороге отсечения была неполной (42,11%), однако специфичность поднялась практически до 100% (97,44%; ДИ 86,5-99,9%). Группа пациентов с ГД была разнородна. Поскольку достоверные отличия по активности ADAMTS13 между выжившими и умершими имелись только у больных с ОПП на ХБП (табл. 5), мы определили для них значение OR летального исхода. Уже при значении активности ADAMTS13 немногим меньше нижней границы нормы (75%) оно составило 117 с высокой статистической значимостью (табл. 6). При этом селективность равнялась 100%. Значение OR летального исхода у пациентов группы ХБП без ГД при пороговом значении активности ADAMTS13 <79% составило 8,00, но оно не имело статистической значимости (p=0,133).

Во всей когорте обследованных нами больных среднее значение числа тромбоцитов в группе умерших было статистически значимо (p<0,0001) ниже, чем в группе выживших и составляло 43×10³/мкл и 114×10³/мкл, соответственно (табл. 2). Мы провели анализ ROC-кривых для прогнозирования смерти в зависимости от количества тромбоцитов у пациентов, которым проводился ГД. Значения отношения шансов для летального исхода больных при пороговых значениях количества тромбоцитов ≤75×10³/мкл и ≤16×10³/мкл близки к соответствующему значению при пороге для активности ADAMTS13 ≤79%, однако при пороге для активности ADAMTS13 ≤53% они были в 2-2,5 раза меньше (табл. 6). У больных с ОПП на ХБП с ГД (табл. 6, группа II) величина OR для летального исхода составила 16,2, однако статистическая значимость этого показателя, в отличие от такового для активности ADAMTS13, была недостаточной. Напротив, для пациентов с ХБП без ГД (группа III) этот показатель являлся статистически значимым (p=0,0495).

Таблица 6 | Table 6

Чувствительность и специфичность активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов для прогноза смерти пациентов с COVID-19 с нарушением функции почек						
Sensitivity and specificity of ADAMTS13 activity and platelet count for predicting mortality in COVID-19 patients with renal impairment						
Параметр	AUC	Порог	Se	Sp	+LR	OR
I ADAMTS13	0,773	≤79	84,21	61,54	2,19	8,53 (2,12-34,3; <i>p</i> =0,0025)
		≤53	42,11	97,44	16,42	27,6 (3,11-245,6; <i>p</i> =0,0029)
		≤75	73,68	79,49	3,59	10,9 (3,00-39,2; <i>p</i> =0,0003)
		≤16	26,32	97,44	10,26	13,6 (1,45-127; <i>p</i> =0,0221)
II ADAMTS13	0,875	≤75	100	75	4,00	117 (1,9-7960; <i>p</i> =0,023)
		≤59	66,7	100		16,2 (0,59-442; <i>p</i> =0,099)
III ADAMTS13	0,662	≤79	50,0	84,62	3,25	8,0 (0,53-121; <i>p</i> =0,133)
		≤61	85,71	73,33	3,21	11,0 (1,00-120; <i>p</i> =0,0495)

I – все пациенты с ГД (*n*=58); II – пациенты ОПП на ХБП с ГД (*n*=10); III – пациенты ХБП без ГД (*n*=18); AUC (area under curve) – площадь под кривой ROC; Se (sensitivity) – чувствительность; Sp (specificity) – специфичность; +LR (positive likelihood ratio) – положительное отношение правдоподобия; OR (odds ratio) – отношение шансов, в скобках 95% доверительный интервал. Активность ADAMTS13 выражена в %. Количество тромбоцитов выражено как Nx10³/мкл.

Для определения вероятности выживания больных COVID-19 на ГД в зависимости от исходных показателей активности ADAMTS13 или количества тромбоцитов были построены кривые выживаемости Каплана-Мейера (рис. 5). При построении кривых из рассмотрения был исключен один больной, который умер на 158 день после поступления в клинику. Период наблюдения составлял 60 дней. В группе пациентов с активностью ADAMTS13 ≤53% было 8 человек, 7 из которых умерли (87,5%; среднее время 50%-го выживания составило 22,6±5,7 дней), в группе с активностью >53% было 49 больных, из них 10 умерших (20,4%; среднее время 50%-го выживания составила 41,3±4,8 дней). При анализе выживаемости больных в зависимости от количества тромбоцитов были получены следующие результаты. В группе с числом тромбоцитов ≤75 000/мкл

было 19 больных, из которых 12 умерло (63%; среднее время выживания 28,3±3,7 дней), группа с числом тромбоцитов >75 000/мкл включала 37 больных, из них 5 умерших (13,5%; среднее время выживания 42,0±5,2 дня). Вероятность выживания у пациентов на ГД с COVID-19 после 35 дней с начала лечения в клинике при активности ADAMTS13 ≤53% была в 3,22±0,92 раза меньше, чем у пациентов с активностью ADAMTS13 >53%. Вероятность выживания у больных на 35 день при количестве тромбоцитов в плазме ≤75 000/мкл была в 1,54±0,40 раза меньше, чем у больных с числом тромбоцитов >75 000/мкл.

Обсуждение

В проведенном ретроспективном исследовании мы изучали возможную связь между состоянием

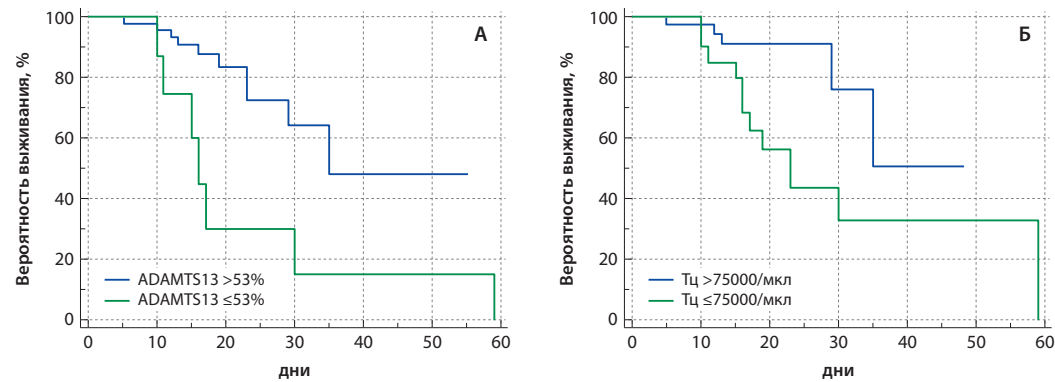


Рис. 5. Кривые вероятности выживания Каплана-Мейера для больных COVID-19 на ГД (*n*=57) с активностью ADAMTS13 >53% или ≤53%, *p*=0,0065 (А) и с количеством тромбоцитов >75 000/мкл или ≤75 000/мкл, *p*=0,0307 (Б).
Fig. 5. Kaplan-Meier survival probability curves for COVID-19 patients on HD (*n*=57) with ADAMTS13 activity >53% or ≤53%, *p*=0.0065 (A) and platelet count >75,000/μl or ≤75,000/μl, *p*=0.0307 (B).

системы ADAMTS13/фВ/тромбоциты и летальностью больных COVID-19 с нарушенной функцией почек и тромбоцитопениями. Установлено, что у тех больных, которым требовалось проведение гемодиализа, летальность коррелировала с умеренным снижением активности ADAMTS13 и резко сниженным количеством тромбоцитов в плазме крови. Анализ ROC-кривых показал, что эти параметры могут быть использованы в качестве предикторов летального исхода у больных COVID-19, находящихся на ГД. Ранее значимым считалось падение активности этого фермента до уровня ниже 5-10%. По данным Kremer Hovinga et al [19] медиана активности ADAMTS13 у здоровых составляет 110% с диапазоном 63-200%. По данным других авторов в норме этот показатель варьирует в пределах примерно от 80 до 130% [20, 21]. Мы оцениваем нижнюю границу нормы как 80% [18]. Согласно полученным в данном исследовании результатам, даже умеренное снижение активности ADAMTS13 является индикатором неблагоприятного исхода. У выживших пациентов медианная активность ADAMTS13 равнялась 91% [75; 105], что соответствует нормальному уровню. Медиана активности ADAMTS13 у умерших составляла 74% [42; 84], т.е. была ниже границы нормы и с высокой статистической значимостью ($p < 0,01$) отличалась от активности ADAMTS13 у выживших пациентов. Причина более низкой активности ADAMTS13 у умерших больных не ясна. Возможно, данные пациенты имеют гетерозиготное наследование мутации, вызывающей дефицит ADAMTS13. Это вопрос требует дальнейшего изучения.

Выбранная исходно группа обследованных больных COVID-19 была неоднородна по тяжести нарушения функции почек. Нашей задачей было выяснить, является корреляция между снижением активности ADAMTS13 и летальностью характерным признаком какой-либо из этих групп или данная закономерность проявляется для всех больных с нарушенной функцией почек. В группе пациентов с ГД было статистически значимое снижение активности ADAMTS13 у умерших больных по сравнению с выжившими ($p < 0,01$). При анализе групп пациентов ГД эта разница прослеживалась у пациентов с ОПП на ХБП ($p = 0,01$), в то время как у пациентов с ОПП COVID-19 и ТХПН эти различия не достигали статистической значимости ($p = 0,8$ и $p = 0,068$, соответственно). У пациентов без ГД с ХБП снижение активности ADAMTS13 не было статистически значимым ($p = 0,07$). У реципиентов трансплантированной почки средняя активность ADAMTS13 была даже несколько выше среднего нормального значения, а уровень летальности среди них был самым низким среди пациентов с нарушением функции почек – 8% (1/12). Небольшая выборка не позволила оценить, есть ли достоверная разница по активности ADAMTS13 между выжившими и умершими в данной группе пациентов.

Ранее Bazzan и соавт. [22] показали, что активность ADAMTS13 ниже 30% связана ($p = 0,035$), с более высокой летальностью у больных COVID-19. Среди больных, обследованных этими авторами, смертность составила 10,2% (9/88). В группу были включены пациенты с COVID-19 независимо от наличия заболеваний почек. У обследованных нами больных смертность составила 29,5% (26/88), что подтверждает известные данные о том, что смертность от COVID-19 повышена среди пациентов с нарушенной функцией почек [1-4]. Мы показали, что у больных на гемодиализе смертность с высокой степенью достоверности ($p < 0,01$) коррелировала даже с умеренным снижением ($\leq 79\%$) активности ADAMTS13. В ряде исследований показано, что тяжесть течения COVID-19 коррелирует с одновременным снижением активности ADAMTS13 и повышением уровня АГ:фВ [15, 23-29]. Преобладает точка зрения, согласно которой снижение активности ADAMTS13 приводит к накоплению сверхкрупных мультимеров в плазме, что в свою очередь вызывает рост активности фВ и тромбоз микрососудистого русла. У больных COVID-19 с нарушением функции почек, обследованных в нашей работе, содержание антигена фВ в плазме крови и его активность были достоверно повышены. Однако оказалось, что показатели фВ не различаются у умерших и выживших пациентов. Мы показали хорошую корреляцию между антигеном фВ и его активностью. В то же время, корреляций между активностью ADAMTS13 и уровнем АГ:фВ и между активностью ADAMTS13 и активностью фВ нами не выявлено. Из этого следует, что определяющей причиной повышения фВ у данных больных, по всей вероятности, является его гиперсекреция эндотелием сосудов в результате воспаления, а не снижение расщепления протеазой ADAMTS13. Последнее согласуется с исследованиями и соавт. [30] и Veyradier и соавт. [31], которые не обнаружили корреляции между уровнями активности ADAMTS13 и долей сверхкрупных мультимеров фВ в крови пациентов с ТМА. Более того, у обследованных нами пациентов снижение активности ADAMTS13 коррелировало со снижением количества тромбоцитов, тогда как связи между уровнем АГ: фВ и активностью фВ в плазме с одной стороны и количеством тромбоцитов в плазме не наблюдалось. Мы предполагаем, что тромбоциты выводятся из крови пациентов в результате образования тромбов на сверхкрупных мултимерах фВ, прикрепленных к стенке кровеносных сосудов микроциркуляторного русла. При сниженной активности ADAMTS13 протеолиз этой фракции фВ уменьшается, что способствует тромбообразованию в микрососудах. Однако на общее содержание фВ и на его активность в плазме всей сосудистой системы это не оказывает заметного влияния. Результаты, аналогичные нашим, были получены Henry и соавт. [7]. При обследовании больных COVID-19 с острой по-

чечной недостаточностью они наблюдали снижение активности ADAMTS13 только при тяжелых формах COVID-19, сопровождавшихся ОПП, а при средне-тяжелых и легких формах значение активности соответствовало норме. В этой же работе [7] показано, что концентрация фВ увеличивается при COVID-19 средней степени тяжести до 306 Ед/дл, а при тяжелых формах остается на том же уровне – 307 Ед/дл. Эти значения близки к полученным нами, и мы также не обнаружили разницы в содержании фВ у крайне тяжелых больных (умерших) и больных со средней степенью тяжести заболевания (выживших). В то же время, мы зафиксировали снижение активности ADAMTS13 у тяжелобольных пациентов, нуждающихся в гемодиализе. В связи с этим стоит отметить, что у детей, болеющих инфекционным гемолитико-уремическим синдромом, наблюдалась корреляция между снижением активности ADAMTS13 и тяжестью поражения почек [18].

Проведенный нами анализ кривых ROC для активности ADAMTS13 и количества тромбоцитов как предикторов смертности у пациентов с COVID-19 на гемодиализе показал, что при умеренно сниженной активности ADAMTS13 ($\leq 79\%$) у больных данной группы отношение шансов равно 8,53 ($p=0,0025$), а при активности ADAMTS13 $\leq 53\%$ этот показатель достигает значения 27,6 ($p=0,0029$). При числе тромбоцитов ≤ 75 и ≤ 16 тысяч в микролитре отношение шансов составляют 10,9 ($p=0,0003$) и 13,6 ($p=0,0221$). Детальный анализ показал, что связь между смертностью и снижением активности ADAMTS13 проявляется у пациентов ОПП на ХБП. Величина OR в этой группе при активности ADAMTS13 составила 117 ($p=0,023$), при числе тромбоцитов ≤ 16 была равна 16,2, но статистическая значимость была недостаточной ($p=0,099$). Таким

образом, именно в этой подгруппе пациентов, нуждающихся в ГД, самый высокий риск летального исхода при сниженной активности ADAMTS13. Из этих данных также следует, что у этих пациентов показатель активности ADAMTS13 является более значимым предиктором летального исхода, чем снижение числа тромбоцитов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что неблагоприятный исход у пациентов с COVID-19, находящихся на ГД, связан с развитием ТМА. Мы предполагаем, что развитию ТМА способствует умеренно сниженная активность ADAMTS13. У относительно здоровых людей умеренное снижение активности ADAMTS13 не вызывает нарушений микроциркуляции, однако при избыточной секреции фВ эндотелием этот фактор, по-видимому, становится критическим. Ассоциированная с COVID-19 ТМА описана в ряде статей [7, 32-36]. В систематическом обзоре данных девяти исследований с участием 4340 пациентов с COVID-19, проведенном Huiwei Chen et al. [37], показано, что у умерших больных количество тромбоцитов значительно ниже, чем у выживших (стандартизованная средняя разница = -0,47, 95% ДИ: -0,67 – -0,27, $p<0,01$). Мы показали, что эта закономерность применима к пациентам с COVID-19, находящихся на гемодиализе. Согласно проведенному анализу кривых Каплана-Майера, прогноз выживания для больных COVID-19 на гемодиализе, у которых исходно понижена активность ADAMTS13 и меньшее количество тромбоцитов, значительно хуже.

Подводя итог обсуждению, можно заключить, что снижение активности ADAMTS13 и падение числа тромбоцитов могут быть использованы в качестве предикторов неблагоприятного исхода у больных COVID-19, находящихся на гемодиализе.

Информированное согласие:

Данное исследование проводилось после подписания пациентами или консилиумом врачей от лица пациентов информированного согласия и было поддержано локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», протокол №01/0124 заседания от 31 января 2024 г.

Informed consent:

This study was conducted after patients or a council of doctors on behalf of patients signed informed consent and was supported by the local ethics committee of the State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Health Department, protocol No. 01/0124 of the meeting dated January 31, 2024.

Источник финансирования:

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-15-00409) и финансировалось также в рамках Государственной программы фундаментальных исследований №0088-2024-0009.

Funding source:

The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant 22-15-00409) and was also financed within the framework of the State Program for Fundamental Research No. 0088-2024-0009.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

ЕСИ* – проведение клинических исследований, сбор и обработка материала, написание статьи. ППА* – организация биохимических исследований, ОНК – организация клинических исследований, концепция исследования. ЕСС – проведение клинических испытаний, концепция исследования. НФФ – организация клинических исследований, отбор пациентов для исследования. МСБ, ВСП – проведение экспериментов с фВ. ЕЮР – помощь при обработке результатов. НВГ – анализ данных. ПВА* – концепция и организация исследований, проведение статистического анализа данных, написание статьи. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

* Внесли равный вклад

Author's contribution:

ESI* – conducting clinical studies, collecting and processing material, writing of the article. PPA* – organization of biochemical research. ONK – organization of clinical trials, research concept. ESS – conducting clinical studies. NFF – organization of clinical trials, selection of patients for research. MSB, VSP – conducting experiments to analyze the von Willebrand factor. EYR – assistance in processing the results. NVG – data analysis, article editing. article. PVA* – concept and organization of research, statistical analysis of data, writing of the article.

*equally contributed

Информация об авторах:

Иванова Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения №1 ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ; 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д.3.; <https://orcid.org/0000-0001-7407-5695>, e-mail: katerineiv@mail.ru.

Авдонин Пётр Павлович – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, <https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>, e-mail: ppavdonin@gmail.com

Котенко Олег Николаевич – канд. мед. наук, главный внештатный специалист нефролог ДЗМ, руководитель Научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ; г. Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

Фролова Надия Фяатовна – канд. мед. наук, заместитель главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Столяревич Екатерина Сергеевна – доктор мед. наук, проф. кафедры нефрологии ФГДО ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru.

Блинова Мария Сергеевна – старший лаборант Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, e-mail: maria.s.blinova@gmail.com

Попкова Виктория Сергеевна – студентка Московской Ветеринарной Академии имени К.И. Скрябина, e-mail: vipopkova2001@gmail.com

Рыбакова Елена Юрьевна – канд. биол. наук, научный сотрудник Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, e-mail: alenska3107@mail.ru

Гончаров Николай Васильевич – доктор биол. наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией сравнительной биохимии ферментов ИЭФБ РАН; ведущий научный сотрудник НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России; <http://orcid.org/0000-0002-5452-2125>, e-mail: ngoncharov@gmail.com

Авдонин Павел Владимирович – доктор биол. наук, профессор. Зав. лабораторией физиологии рецепторов и сигнальных систем Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, <https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>, e-mail: pvavdonin@yandex.ru

Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Author's information:

Ivanova Ekaterina Sergeevna, <https://orcid.org/0000-0001-7407-5695>, e-mail: katerineiv@mail.ru.

Avdonin Pyotr Pavlovich, <https://orcid.org/0000-0002-7701-772X>, e-mail: ppavdonin@gmail.com

Kotenko Oleg Nikolaevich, <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

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

Stolyarevich Ekaterina Sergeevna, <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru.

Blinova Maria Sergeevna, e-mail: maria.s.blinova@gmail.com

Popkova Victoria Sergeevna, e-mail: vipopkova2001@gmail.com

Rybakova Elena Yuryevna, e-mail: alenska3107@mail.ru

Goncharov Nikolay Vasilyevich, <http://orcid.org/0000-0002-5452-2125>, e-mail: ngoncharov@gmail.com

Avdonin Pavel Vladimirovich, <https://orcid.org/0000-0002-4138-1589>, e-mail: pvavdonin@yandex.ru

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Список литературы

1. *Diamond MS, Kanneganti TD.* Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022;23(2):165-176. DOI: 10.1038/s41590-021-01091-0
2. *Amann K, Boor P, Wiech T et al.* COVID-19 effects on the kidney. *Der Pathologe.* 2021;42(Suppl 1):76-80. DOI: 10.1007/s00292-020-00900-x
3. *Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A et al.* COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Frontiers in medicine.* 2022;9:705908. DOI: 10.3389/fmed.2022.705908
4. *Zhang J, Pang Q, Zhou T et al.* Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023;45(1):2170809. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2170809
5. *Mittal R, Chourasia N, Bharti VK et al.* Blood-based biomarkers for diagnosis, prognosis, and severity prediction of COVID-19: Opportunities and challenges. *Journal of family medicine and primary care.* 2022;11(8):4330-4341. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2283_21
6. *Mayne ES, George JA, Louw S.* Assessing Biomarkers in Viral Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1412:159-173. DOI: 10.1007/978-3-031-28012-2_8
7. *Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS et al.* ADAMTS13 activity to von Willebrand factor antigen ratio predicts acute kidney injury in patients with COVID-19: Evidence of SARS-CoV-2 induced secondary thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(Suppl 1):129-136. DOI: 10.1111/ijlh.13415
8. *Iba T, Levy JH, Levi M et al.* Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2103-2109. DOI: 10.1111/jth.14975
9. *Babraini M, Dorgalaleh A.* The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Blood Coagulation and Fibrinolytic Pathways: A Review of Prothrombotic Changes Caused by COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(1):19-30. DOI: 10.1055/s-0041-1736166
10. *Al Otair H, AlSaleh K, AlQahtany FS et al.* The Level of vWF Antigen and Coagulation Markers in Hospitalized Patients with Covid-19. *Journal of blood medicine.* 2021;12:809-817. DOI: 10.2147/JBM.S318940
11. *Bray M, Guzel MA, Lam F et al.* High levels of von Willebrand factor with reduced specific activities in hospitalized patients with or without COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(2):211-216. DOI: 10.1007/s11239-022-02679-5
12. *Ladikou EE, Sivaloganathan H, Milne KM et al.* Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? *Clinical medicine.* 2020;20(5):e178-e182. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0346
13. *Zachariah U, Nair SC, Goel A et al.* Targeting raised von Willebrand factor levels and macrophage activation in severe COVID-19: Consider low volume plasma exchange and low dose steroid. *Thromb Res.* 2020;192:2. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.001
14. *De Cristofaro R, Liuzzo G, Sacco M et al.* Marked von Willebrand factor and factor VIII elevations in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-positive, but not severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-negative, pneumonia: a case-control study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2021;32(4):285-289. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000998
15. *Dolgushina N, Gorodnova E, Beznoshenko O et al.* Von Willebrand Factor and ADAMTS-13 Are Associated with the Severity of COVID-19 Disease. *Journal of clinical medicine.* 2022;11(14). DOI: 10.3390/jcm11144006
16. *Babkina AS, Ostrova IV, Yadgarov MY et al.* The Role of Von Willebrand Factor in the Pathogenesis of Pulmonary Vascular Thrombosis in COVID-19. *Viruses.* 2022;14(2). DOI: 10.3390/v14020211
17. *Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G.* Increased VWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a Milieu for (Micro)Thrombosis. *SeminThrombHemost.* 2021;47(4):400-418. DOI: 10.1055/s-0041-1727282
18. *Emirova KM, Orlova OM, Chichuga EM et al.* A Moderate Decrease in ADAMTS13 Activity Correlates with the Severity of STEC-HUS. *Biomolecules.* 2023;13(11). DOI: 10.3390/biom13111671
19. *Kremer Hovinga JA, Zeerleder S, Kessler P et al.* ADAMTS-13, von Willebrand factor and related parameters in severe sepsis and septic shock. *J Thromb Haemost.* 2007;5(11):2284-2290. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02743.x
20. *Van den Born BJ, Van der Hoeven NV, Groot E et al.* Association between thrombotic microangiopathy and reduced ADAMTS13 activity in malignant hypertension. *Hypertension.* 2008;51(4):862-866. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.107.103127
21. *Martin K, Borgel D, Lerolle N et al.* Decreased ADAMTS-13 (A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2375-2382
22. *Bazcan M, Montaruli B, Sciascia S et al.* Low ADAMTS 13 plasma levels are predictors of mortality in COVID-19 patients. *Internal and emergency medicine.* 2020;15(5):861-863. DOI: 10.1007/s11739-020-02394-0
23. *De Jongh R, Ninivaggi M, Mesotten D et al.* Vascular activation is a strong predictor of mortality in coronavirus disease 2019 patients on the ICU. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2021;32(4):290-293. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001007
24. *Rodriguez Rodriguez M, Castro Quismondo N, Zafra Torres D et al.* Increased von Willebrand factor antigen and low ADAMTS13 activity are related to poor prognosis in covid-19 patients. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(4):O152-O155. DOI: 10.1111/ijlh.13476
25. *Sweeney JM, Barouqa M, Krause GJ et al.* Low ADAMTS13 Activity Correlates with Increased Mortality in COVID-19 Patients. *TH open : companion journal to thrombosis and haemostasis.* 2021;5(1):e89-e103. DOI: 10.1055/s-0041-1723784
26. *Xu X, Feng Y, Jia Y et al.* Prognostic value of von Willebrand factor and ADAMTS13 in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2022;218:83-98. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.08.017
27. *Tiscia G, Favuzzi G, De Laurenzo A et al.* The Prognostic Value of ADAMTS-13 and von Willebrand Factor in COVID-19 Patients: Prospective Evaluation by Care Setting. *Diagnostics.*

2021;11(9). DOI: 10.3390/diagnostics11091648

28. Ward SE, Fogarty H, Karampini E et al. ADAMTS13 regulation of VWF multimer distribution in severe COVID-19. *J ThrombHaemost.* 2021;19(8):1914-1921. DOI: 10.1111/jth.15409

29. Mancini I, Baronciani L, Artoni A et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J ThrombHaemost.* 2021;19(2):513-521. DOI: 10.1111/jth.15191

30. Remuzzi G, Galbusera M, Noris M et al. von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2002;100(3):778-785. DOI: 10.1182/blood-2001-12-0166

31. Veyradier A, Obert B, Houllier A et al. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood.* 2001;98(6):1765-1772.

32. Karabag Yilmaz E., Cebi M. N., Karahan I. et al. COVID-19 associated thrombotic microangiopathy. *Nephrology.* 2023;28(10):557-560. DOI: 10.1111/nep.14225

33. Warnecke B, Kapoor V, Webbe A et al. COVID-19-induced thrombotic microangiopathy: A great mimicker of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Clinical case reports.

2023;11(1):e6463. DOI: 10.1002/ccr3.6463

34. Masuda E, Fukushima K, Hebisawa Y et al. Coronavirus disease 2019-associated thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange and antihypertensive therapy in a patient with HIV: A case report with literature review. *Medicine.* 2023;102(41):e35469. DOI: 10.1097/MD.00000000000035469

35. Ardalan M, Moslemi M, Pakmehr A et al. TTP-like syndrome and its relationship with complement activation in critically ill patients with COVID-19: A cross-sectional study. *Heliyon.* 2023;9(6):e17370. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17370

36. Samaan F, Freitas RAP, Viana R et al. Critically ill patients with COVID-19-associated acute kidney injury treated with kidney replacement therapy: Comparison between the first and second pandemic waves in Sao Paulo, Brazil. *PLoS One.* 2023;18(11):e0293846. DOI: 10.1371/journal.pone.0293846

37. Chen H, Yang G, Long Y et al. Lymphocyte and Platelet Counts, as well as Interleukin-6 Levels, Predict Mortality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM. 2021;2021:5582908. DOI: 10.1155/2021/5582908

Дата получения статьи: 04.06.2024

Дата принятия к печати: 31.10.2024

Submitted: 04.06.2024

Accepted: 31.10.2024

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-4-459-468

Качество жизни при иммуноглобулин А-нефропатии

И.А. Васильева, З.Ш. Кочоян, Е.Н. Левыкина, В.А. Добронравов**Научно-исследовательский институт нефрологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»****Министерства здравоохранения Российской Федерации,****197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Российская Федерация**

Для цитирования: Васильева И.А., Кочоян З.Ш., Левыкина Е.Н., Добронравов В.А. Качество жизни при иммуноглобулин А-нефропатии. Нефрология и диализ. 2024. 26(4):459–468. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-459-468

Quality of life in immunoglobulin A-nephropathy

I.A. Vasilieva, Z.Sh. Kochoyan, E.N. Levykina, V.A. Dobronravov**Research Institute of Nephrology, Pavlov University,****6–8, Lev Tolstoy str., 197022, Saint Petersburg, Russian Federation**

For citation: Vasilieva I.A., Kochoyan Z.Sh., Levykina E.N., Dobronravov V.A. Quality of life in immunoglobulin A-nephropathy. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):459–468. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-459-468

Резюме

Качество жизни (КЖ) и психологическое бремя иммуноглобулин А-нефропатии (IgAN) изучены недостаточно.

Цель – анализ КЖ и жалоб пациентов с IgAN, а также проверка гипотезы о вероятной связи показателей КЖ этих пациентов с клиническими и демографическими переменными.

Пациенты и методы: в исследование включен 221 пациент с первичной IgAN. Во всех случаях диагноз IgAN был подтвержден биопсией; пациенты не получали иммуносупрессивное лечение. Для оценки КЖ использовали российскую версию опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), включающего общие шкалы, предназначенные для измерения КЖ независимо от наличия и вида заболевания и специфические для болезней почек шкалы. Наряду с параметрами КЖ анализировали распространенность различных жалоб пациентов. В качестве независимых переменных в множественных регрессионных моделях использовали рутинные клинические и демографические показатели.

Результаты: оценки общих шкал КЖ пациентов с IgAN сопоставимы с таковыми у условно здоровых лиц. Из числа ХБП-специфических шкал наиболее высокие оценки получены по шкалам «трудовой статус» и «симптомы/проблемы», наиболее низкие – по шкале «бремя заболевания почек». В числе самых значимых психотравмирующих факторов – заболевание почек в целом и, в частности, необходимость соблюдать диету, утомляемость и влияние болезни на внешность. Принадлежность к женскому полу, увеличение возраста пациентов, снижение уровня альбумина и повышение среднего артериального давления независимо связаны со снижением КЖ пациентов с IgAN.

Заключение: несмотря на достаточно высокие оценки по большинству шкал КЖ, пациенты с IgAN испытывают существенное гуманитарное бремя, ассоциированное с болезнью. Уточнение психологических и социальных факторов, определяющих восприятие личной жизни человека в условиях пресинга болезни, а также способов адаптации к ним может быть важным инструментом улучшения пациент-ориентированных исходов IgAN.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, качество жизни, SF-36, KDQOL-SF

Адрес для переписки: Ирина Андреевна Васильева

e-mail: ira707@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Irina A. Vasilieva

e-mail: ira707@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9039-6613>

Abstract

Background: The quality of life (QoL) and the psychological burden of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) have not been thoroughly studied.

Aim: To analyze QoL and complaints of patients with IgAN and to test the hypothesis that QoL scores are associated with clinical and demographic variables.

Patients and methods: The study included 221 patients with primary IgAN, confirmed by biopsy. None of patients had received immunosuppressive treatment. QOL was assessed using the Russian version of the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF) questionnaire, which includes general scales for measuring QoL independent of disease and kidney-specific scales. In additions to QoL parameters, the prevalence of patient complaints was examined. Routine clinical and demographic data were used as independent variables in multiple regression models.

Results: General QoL scores in patients with IgAN were comparable to those of conditionally healthy individuals. On CKD-specific scales, the highest scores were reported for "work status" and "symptoms/problems", while the lowest were for "burden of kidney disease". Key stressors included the disease itself, dietary restrictions, fatigue and impact of the disease on appearance. Female sex, older age, lower albumin level, and higher average blood pressure were independently associated with reduced QoL.

Conclusion: Although IgAN patients scored relatively high on most QoL scales, they endure a significant psychological and social burden. Identifying and addressing the psychological and social factors influencing life under the strain of the disease can be crucial for for improving patient-centered outcomes in IgAN management.

Key words: *IgA nephropathy, quality of life, SF-36, KDQOL-SF*

Введение

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgAN) является наиболее распространенным вариантом иммунных гломерулопатий (ИГП) и одной из основных причин развития хронической болезни почек (ХБП) и терминальной почечной недостаточности (ТПН) [1, 2]. Вместе с тем, только единичные исследования касались анализа психологического бремени этого заболевания [3-5]. Имеющиеся работы базировались либо на небольших по объему выборках [3, 5], либо на смешанных выборках пациентов с различными видами ИГП, как, например, исследование CureGN [4]. В исследование Y. Zhao et al были включены только пациенты с депрессией, треть выборки составляли пациенты на гемодиализе [3]. Качество жизни (КЖ) пациентов с IgAN оценивали при помощи общих опросников для изучения связанного со здоровьем КЖ, пригодных для его измерения как у здоровых лиц, так и у пациентов с различными заболеваниями – SF-36, Patient-Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS) [3, 4]. В этих исследованиях не были использованы специальные опросники, предназначенные только для пациентов с болезнями почек, позволяющие полнее охарактеризовать различные сферы жизни больных, сопоставить эффективность различных видов терапии [3, 4]. Хотя патофизиология и клинические последствия IgAN хорошо изучены, КЖ и гуманитарное бремя болезни остаются вне зоны внимания.

С учетом ограниченности имеющихся данных о субъективном восприятии болезни как важном компоненте оценки ее бремени в целом представляемое исследование было нацелено на анализ КЖ

и жалоб пациентов с IgAN, а также проверку гипотезы о вероятной связи показателей КЖ пациентов с IgAN с клиническими и демографическими переменными.

Пациенты и методы

Дизайн

Когортное срезовое исследование включало пациентов с впервые установленным и клиникоморфологически подтвержденным диагнозом IgAN, обратившихся в клинику Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) в период с 1 января 2021 г. по 1 июля 2024 г.

Основными критериями невключения во избежание влияния иных, не ассоциированных с IgAN факторов повреждения почек, были: сочетание IgAN с другими заболеваниями почек, наличие неконтролируемой гипертензии (диастолическое артериальное давление ≥ 100 мм рт.ст. и/или систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт.ст.), проведение заместительной почечной терапии, любые, клинически значимые (по оценке исследователей) острые или хронические состояния, а также выраженный когнитивный дефицит, препятствующий заполнению опросника для оценки КЖ. Кроме того, не были включены пациенты, получавшие антибиотики, дозы стероидов >5 мг в сутки (в пересчете на преднизолон) и/или иммунодепрессантов, менее, чем за 3 месяца до включения в исследование.

Исследование выполнено с соблюдением положений Хельсинкской конвенции, одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (протокол № 250 от 28.06.2021). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Оценка качества жизни

При включении в исследование у пациентов были определены показатели КЖ, методология которых была описана ранее [6]. Для оценки КЖ использована российская версия опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF) [7], переведенная с американского оригинального источника и адаптированная для практического использования в НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова [8, 9].

Клинические и демографические данные

Клинические и демографические данные включали пол, возраст, рост, массу тела и ее индекс, креатинин сыворотки крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), суточную потерю белка (СПБ), альбумин сыворотки крови, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (АД), наличие изолированных изменений мочи, нефритического или нефротического синдромов (табл. 1). Последний определяли при сочетании СПБ >3,5 г/сут с альбумином сыворотки <30 г/л. Среднее АД рассчитывали по формуле: среднее АД = АД диастолическое + (АД систолическое – АД диастолическое) / 3. В анализ были включены усредненные за первые три дня госпитализации показатели систолического и диастолического АД. Все пациенты находились в активной стадии заболевания, вне ремиссии.

Статистический анализ

Данные представлены в виде частот (%) для качественных переменных, средних величин и стандартных отклонений (SD) или медианы и интерквартильного размаха (IQR) – для количественных переменных. Для проведения сравнения с результатами других исследователей в таблице 2 приведены не только медианы и IQR показателей КЖ, но и средние значения и стандартные отклонения. Мы проанализировали распространенность и степень выраженности различных видов жалоб пациентов с IgAN. Для этого были рассчитаны частоты встречаемости пяти вариантов ответов на отдельные вопросы, входящие в состав шкал «симптомы/проблемы», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность» и «бремя заболевания почек» опросника KDQOL-SF. Для оценки степени влияния различных факторов на индексы

КЖ, как зависимые переменные, а также для прогнозирования значений зависимой переменной при заданных значениях изучаемых показателей использовали множественный линейный регрессионный анализ. Множественные регрессионные модели корректировали по клиническим и демографическим показателям, в отношении которых установлена связь с показателями КЖ (при $p < 0,10$) при одновариантных регрессионных анализах: полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), среднему АД, рСКФ, содержанию альбумина в сыворотке крови, СПБ. Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 22.0.

Таблица 1 | Table 1

Основные клинико-демографические показатели пациентов с IgA-нефропатией на момент верификации диагноза (n=221)
The main clinical and demographic parameters of patients with IgA nephropathy at the time of diagnosis verification (n=221)

Показатель	Значение
Возраст на момент биопсии почки, лет	38 (31; 47)
Мужской пол, n (%)	114 (52)
Индекс массы тела, кг/м ²	25,6 (22,3; 29,4)
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	125 (120; 132)
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	80 (75; 82)
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	95 (91; 99)
рСКФ: <30, n (%) 30-59, n (%) 60-89, n (%) ≥90, n (%)	32 (14) 94 (43) 61 (28) 34 (15)
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	55,4 (35,8; 79,3)
Альбумин сыворотки крови, г/л	39,0 (35,4; 42,0)
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,123 (0,094; 0,167)
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	2,16 (1,08; 3,96)
Нефротический синдром, n (%)	7 (3)
Изолированные изменения мочи, n (%)	95 (43)
Нефритический синдром, n (%)	119 (54)

Примечания: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, СПБ – суточная потеря белка. Значения представлены как медиана с межквартильным интервалом [Me (25%; 75%)] или как частоты (проценты).

Notes: pCKF (eGFR) – estimated glomerular filtration rate (CKD EPI Equation), SPB – 24 h-proteinuria. Values are expressed as median (interquartile range) or number (percentages).

Результаты

Демографические и клинические данные

Клинические и демографические показатели 221 случая IgAN, включенного в исследование, представлены в таблице 1. Обследованную когорту характеризовали широкий диапазон рСКФ с некоторым преобладанием случаев умеренной степени ее снижения и умеренная протеинурия, (>1 г/сутки в большинстве наблюдений) (табл. 1).

Качество жизни при IgAN

Показатели шкал КЖ представлены в таблице 2. У пациентов с IgAN отмечена достаточно высокая удовлетворенность состоянием здоровья в целом с самооценками от 70 до 100 баллов у 52% обследованных. Только у 3% была зарегистрирована низкая оценка по этой шкале (от 10 до 30). Из числа парциальных показателей КЖ наиболее высокие оценки были выявлены по шкалам физического функционирования и трудовой занятости, а также шкалам выраженности различных «соматических»

жалоб и ограничений в повседневной деятельности из-за физического и эмоционального состояния (по эти шкалам более высокие оценки свидетельствуют о меньшей выраженности ограничений). Доля работающих составила 67%.

При анализе распределения типов ответов пациентов с IgAN на отдельные вопросы, входящие в состав шкал «симптомы/проблемы» и «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», 80% пациентов предъявляли жалобы на стресс и волнения, связанные с заболеваниями почек (табл. 3). Причем, более половины из числа высказывавших эти жалобы отмечали умеренную или выраженные степени беспокойства. Другими часто наблюдаемыми проблемами были необходимость соблюдать диету (77% случаев), утомляемость (61%), приступы слабости или головокружения (54%) и влияние болезни на внешность (51%). Нередко регистрировали жалобы пациентов на мышечные боли (50%), одышку (42%), сухость кожи (42%), тошноту или расстройство желудка (32%), судороги (30%). Существенная часть пациентов отмечали ту или иную степень зависимости от медперсонала (47%), ограниченную возможность путешествовать (42%), влияние

Таблица 2 | Table 2

Оценки шкал качества жизни при IgA-нефропатии (n=221)
Quality of life scale scores in patients with IgA-nephropathy (n=221)

Переменная	Me (IQR)	M±SD
Общие шкалы связанного со здоровьем качества жизни опросника KDQOL-SF		
Физическое функционирование	90,0 (80,0; 95,0)	84,3±17,6
Роль физическое функционирование	100,0 (50,0; 100,0)	73,2±36,6
Боль	74,0 (52,0; 100,0)	74,8±23,5
Общее здоровье	60,0 (47,0; 72,0)	58,8±19,4
Энергичность	65,0 (50,0; 75,0)	62,1±19,1
Социальное функционирование	87,5 (62,5; 100,0)	80,3±20,5
Роль эмоциональное функционирование	100,0 (33,3; 100,0)	75,7±35,1
Психическое здоровье	72,0 (52,0; 80,0)	67,2±17,9
Суммарный показатель физического здоровья (PCS)	50,5 (44,0; 54,0)	48,6±7,7
Суммарный показатель психического здоровья (MCS)	49,3 (41,4; 55,2)	47,4±9,7
Оценка состояния здоровья в целом	70,0 (50,0; 80,0)	64,7±16,8
Шкалы опросника KDQOL-SF, предназначенные для пациентов с болезнями почек		
Симптомы/проблемы	89,6 (79,2; 95,8)	86,5±11,8
Влияние заболевания почек на повседневную деятельность	81,3 (68,8; 93,8)	78,1±17,7
Бремя заболевания почек	62,5 (43,8; 81,3)	61,3±23,8
Трудовой статус	100,0 (50,0; 100,0)	78,1±32,1
Когнитивные функции	86,7 (73,3; 93,3)	82,7±15,0
Качество социального взаимодействия	80,0 (73,3; 93,3)	80,6±15,4
Сон	70,0 (57,5; 80,0)	68,1±17,1

Примечания: PCS – Physical Component Summary, MCS – Mental Component Summary. Значения представлены как медиана с межквартильным интервалом [Me (25%; 75%)] и как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD).
Notes: PCS – Physical Component Summary, MCS – Mental Component Summary. Values are expressed as median (interquartile range) and mean value and standard deviation.

Таблица 3 | Table 3

Распространенность различных жалоб среди пациентов с IgA-нефропатией
Prevalence of various complaints among patients with IgA nephropathy

Жалобы пациентов	Совсем не беспокоило n (%)	Слегка беспокоило n (%)	Умеренно беспокоило n (%)	Довольно сильно беспокоило n (%)	Очень сильно беспокоило n (%)
Мышечные боли	110 (50)	63 (29)	37 (17)	9 (4)	2 (1)
Боль в груди	168 (76)	37 (17)	15 (7)	1 (0,5)	0 (0)
Судороги	155 (70)	38 (17)	20 (9)	7 (3)	1 (0,5)
Кожный зуд	163 (74)	32 (14)	14 (6)	8 (4)	4 (2)
Сухость кожи	128 (58)	51 (23)	27 (12)	7 (3)	8 (4)
Одышка	129 (58)	64 (29)	21 (10)	5 (2)	2 (1)
Приступы слабости или головокружения	101 (46)	66 (30)	36 (16)	14 (6)	4 (2)
Отсутствие аппетита	169 (76)	31 (14)	15 (7)	3 (1)	3 (1)
Утомление, упадок сил	88 (40)	72 (33)	35 (16)	18 (8)	8 (4)
Онемение кистей или стоп	170 (77)	31 (14)	16 (7)	2 (1)	2 (1)
Тошнота или расстройство желудка	149 (67)	49 (22)	14 (6)	3 (1)	6 (3)
Ограничения в потреблении жидкости	156 (71)	39 (18)	23 (10)	3 (1)	0 (0)
Необходимость соблюдать диету	52 (24)	82 (37)	48 (22)	31 (14)	8 (4)
Сниженная способность выполнять домашнюю работу	154 (70)	38 (17)	21 (10)	7 (3)	1 (0,5)
Ограниченная возможность путешествовать	127 (57)	38 (17)	25 (11)	23 (10)	8 (4)
Зависимость от медперсонала	117 (53)	54 (24)	26 (12)	14 (6)	10 (5)
Стресс или волнения, связанные с болезнью	44 (20)	87 (39)	53 (24)	27 (12)	10 (5)
Влияние болезни на половую жизнь	145 (66)	40 (18)	15 (7)	16 (7)	5 (2)
Влияние болезни на внешность	109 (49)	57 (26)	19 (9)	23 (10)	13 (6)

болезни на половую жизнь (34%), а также необходимость ограничений в потреблении жидкости (29%). Среди менее существенных стресс-факторов были боль в груди (24%), кожный зуд (26%), отсутствие аппетита (23%), онемение кистей или стоп (23%). Вместе с тем, пациенты высказывали достаточно высокую удовлетворенность своей способностью выполнять домашнюю работу, а довольно сильное или очень сильное беспокойство по этому поводу испытывали лишь 3,5% опрошенных.

Анализ структуры жалоб, формирующих шкалу «бремя заболевания почек», показал, что 55% пациентов согласны с утверждением «Я чувствую себя очень расстроенным, когда сталкиваюсь с конкретными проявлениями своего заболевания», 36% пациентов – с утверждением «Заболевание почек очень мешает мне жить полноценной жизнью», 24% – с утверждением «Заболевание почек отнимает у меня слишком много времени» и только 15% разделяют точку зрения, что стали обузой для своей семьи.

Клинические и демографические переменные, ассоциированные с качеством жизни

По результатам одномерных регрессионных анализов, ряд анализируемых клинических и демографических переменных был достоверно связан с отдельными показателями КЖ (табл. 4). Результаты множественного регрессионного моделирования структуры клинических и демографических факторов, независимо ассоциированных с самооценками КЖ, приведены в таблице 5.

Возраст был негативно ассоциирован с большинством показателей физической составляющей КЖ и с «оценкой состояния здоровья в целом», а также с параметрами ряда специфических для заболевания почек шкал: «симптомы/проблемы», «трудовой статус» и «сон». Более низкие оценки шкал «симптомы/проблемы» и «психическое здоровье» наблюдали у женщин (табл. 4 и 5).

Альбумин сыворотки крови был положительно ассоциирован с оценками основных болезнью-

Таблица 4 | Table 4

Результаты линейного одномерного регрессионного анализа связи клинических и демографических переменных с показателями качества жизни пациентов с IgAN

Univariate linear regression results for clinical and demographic variables associated with quality of life scores in IgAN patients

Зависимые переменные, единицы изменения	Независимые переменные (клинико-демографические факторы)						
	Возраст	Мужской пол	Альбумин сыворотки	СПБ	ИМТ	рСКФ	Среднее АД
Общие шкалы связанного со здоровьем качества жизни (SF-36)							
Физическое функционирование, 1 балл	-0,27 (-0,40; -0,14)	n.s.	0,14 (0,01; 0,27)	n.s.	n.s.	n.s.	-0,26 (-0,38; -0,13)
Ролевое физическое функционирование, 1 балл	-0,27 (-0,40; -0,14)	n.s.	0,11 (0,02; 0,24)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Боль, 1 балл	-0,13 (-0,26; -0,01)	0,13 (0,01; 0,26)	0,12 (0,02; 0,25)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Общее здоровье, 1 балл	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,20 (0,07; 0,33)	n.s.
Энергичность, 1 балл	n.s.	0,14 (0,01; 0,27)	0,12 (0,01; 0,26)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Социальное функционирование, 1 балл	n.s.	0,11 (0,02; 0,24)	0,13 (0,01; 0,27)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Ролевое эмоциональное функционирование, 1 балл	n.s.	n.s.	0,16 (0,03; 0,29)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Психическое здоровье, 1 балл	n.s.	0,19 (0,06; 0,32)	n.s.	n.s.	0,11 (-0,01; 0,25)	n.s.	n.s.
Суммарный показатель физического здоровья (PCS), 1 балл	-0,31 (-0,43; -0,18)	n.s.	0,13 (0,01; 0,27)	n.s.	-0,12 (-0,26; 0,01)	n.s.	-0,16 (-0,29; -0,02)
Суммарный показатель психического здоровья (MCS), 1 балл	n.s.	0,14 (0,01; 0,27)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Оценка состояния здоровья в целом, 1 балл	-0,19 (-0,32; -0,06)	n.s.	0,13 (0,01; 0,27)	n.s.	n.s.	0,16 (0,02; 0,29)	n.s.
Шкалы, предназначенные для пациентов с болезнями почек							
Симптомы/проблемы, 1 балл	n.s.	0,19 (0,06; 0,33)	0,22 (0,09; 0,35)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Влияние заболевания почек на повседневную деятельность, 1 балл	n.s.	0,14 (0,01; 0,27)	0,18 (0,04; 0,31)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Бремя заболевания почек, 1 балл	n.s.	0,12 (0,01; 0,26)	0,22 (0,09; 0,35)	-0,13 (-0,26; 0,01)	n.s.	n.s.	n.s.
Трудовой статус, 1 балл	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-0,12 (-0,26; 0,01)	n.s.	n.s.
Когнитивные функции, 1 балл	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Качество социального взаимодействия, 1 балл	0,11 (-0,02; 0,25)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Сон, 1 балл	-0,12 (-0,26; 0,01)	0,12 (0,01; 0,25)	0,15 (0,01; 0,28)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Примечания: В клетки таблицы занесены значимые стандартизованные коэффициенты регрессии β (95% CI) при $p < 0,10$. n.s. – независимая переменная не значима в отношении зависимой переменной ($p \geq 0,10$). IgAN – иммуноглобулин А-нефропатия, СПБ – суточная потеря белка, ИМТ – индекс массы тела, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, АД – артериальное давление, PCS – Physical Component Summary, MCS – Mental Component Summary.
Notes: The cells of the table contain significant standardized regression coefficients β (95% CI) at $p < 0.10$. n.s. – the independent variable was not significant in relation to the dependent variable ($p \geq 0.10$). IgAN – immunoglobulin A nephropathy, СПБ – 24 h-proteinuria, ИМТ (BMI) – body mass index, рСКФ (eGFR) – estimated glomerular filtration rate (CKD EPI Equation), АД (BP) – blood pressure, PCS – Physical Component Summary, MCS – Mental Component Summary.

специфических шкал: «симптомы/проблемы» и «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», а повышение среднего АД было связано со снижением оценки физического функционирования и способности справиться с личными физическими нагрузками (табл. 4 и 5). Вместе с тем, выраженность протеинурии, рСКФ и индекс массы тела (ИМТ) не имели независимых корреляций ни с одним из оцениваемых индексов КЖ.

Таблица 5 | Table 5

Клинические и демографические переменные, независимо связанные с показателями качества жизни
(по результатам множественного линейного регрессионного анализа)*

Multiple linear regression results for clinical and demographic variables independently associated with QoL scale scores*

Зависимые переменные, единицы изменения	Независимые переменные (клинико-демографические факторы)						
	Возраст	Мужской пол	Альбумин сыворотки	ИМТ	рСКФ	Среднее АД	R ² модели
Физическое функционирование, 1 балл	-0,22 (-0,35; -0,09) ^c	n.a.	n.s.	n.a.	n.a.	-0,20 (-0,33; -0,07) ^b	0,11
Роль физическое функционирование, 1 балл	-0,27 (-0,39; -0,14) ^c	n.a.	n.s.	n.a.	n.a.	n.a.	0,07
Боль, 1 балл	-0,13 (-0,26; -0,01) ^a	n.s.	n.s.	n.a.	n.a.	n.a.	0,03
Психическое здоровье, 1 балл	n.a.	0,17 (0,04; 0,31) ^b	n.a.	n.s.	n.a.	n.s.	0,03
Суммарный показатель физического здоровья (PCS), 1 балл	-0,27 (-0,40; -0,14) ^c	n.a.	n.s.	n.s.	n.a.	n.s.	0,10
Оценка состояния здоровья в целом, 1 балл	-0,16 (-0,31; -0,01) ^a	n.a.	n.s.	n.a.	n.s.	n.a.	0,04
Симптомы/проблемы, 1 балл	n.a.	0,15 (0,02; 0,29) ^a	0,19 (0,06; 0,32) ^b	n.a.	n.a.	n.a.	0,06
Влияние заболевания почек на повседневную деятельность, 1 балл	n.a.	n.s.	0,15 (0,02; 0,29) ^a	n.a.	n.a.	n.a.	0,03

Примечания: В клетки таблицы занесены значимые стандартизованные коэффициенты регрессии β (95% CI). ^a $0,01 < p < 0,05$, ^b $0,001 < p < 0,01$, ^c $p \leq 0,001$. ИМТ – индекс массы тела, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, АД – артериальное давление, R² – скорректированный R² модели, PCS – Physical Component Summary, n.s. – не значимо, n.a. – не применимо (независимая переменная не включена в модель по результатам одномерного регрессионного анализа).

* В таблицу включены только те показатели КЖ, которые имели независимые связи с клиническими и демографическими параметрами.

Notes: Significant standardized regression coefficients β (95% CI) are entered in the cells of the table. ^a $0,01 < p < 0,05$, ^b $0,001 < p < 0,01$, ^c $p \leq 0,001$. QoL – quality of life, ИМТ (BMI) – body mass index, R² – adjusted R² of the model, PCS – Physical Component Summary, n.s. – not significant, n.a. – not applicable (the independent variable was not significant in relation to the dependent variable already according to the results of the univariate regression analysis and therefore was not included in the multivariate analysis).

* The table includes only quality of life scores that had independent associations with clinical and demographic parameters.

Обсуждение

Наряду с клиническими исходами, КЖ пациентов является стандартным критерием эффективности лечения. Немногочисленность проведенных исследований КЖ пациентов с IgAN пациентов [3, 4] и применение различных психодиагностических средств из числа общих опросников (SF-36, PROMIS) препятствовали их анализу и систематизации [10-12]. Насколько нам известно, представляемое исследование является первой работой, проведенной в крупной когорте случаев IgAN с использованием опросника KDQOL-SF, включающего 18 параметров оценки в рамках общих и болезнь-специфических шкал.

Применение этого инструмента позволило нам впервые детально охарактеризовать проблемы, связанные с самооценкой КЖ пациентов с IgAN. Распространенными были «соматические» жалобы: утомляемость (61% пациентов), приступы слабости или головокружения (54%), мышечные боли (50%), одышка (42%), сухость кожи (42%), тошнота или расстройство желудка (32%), судороги (30%). Однако лишь у небольшой части пациентов они достигали существенной степени выраженности. Последнее, вероятно, позволяет объяснить достаточно высокие

суммарные оценки по болезнь-специфическим шкалам опросника KDQOL-SF «симптомы/проблемы» и «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», в которые входят эти жалобы. Косвенно на удовлетворенность пациентов с IgAN своим физическим и психическим здоровьем указывали и высокие показатели трудоспособности и занятости (67%), а также шкальные оценки опросника SF-36, вполне сопоставимые с таковыми у условно здоровых лиц [13, 14] (см. табл. 2). Очевидным объяснением достаточно высоких оценок пациентами КЖ является то обстоятельство, что 89% обследованной когорты представляли случаи легкой и умеренной дисфункции почек (ХБП С1-С3) с минимальной экстраренальной симптоматикой.

Представляемое исследование пациентов с IgAN позволило определить вероятный вклад ряда клинико-демографических показателей для самооценок КЖ (см. табл. 4 и 5). Как и в других исследованиях (частично включавших пациентов с IgAN), принадлежность к женскому полу [4, 6] и увеличение возраста [4, 6] были обратно связаны с большинством показателей КЖ. Кажется неудивительным, что более высокие значения АД были независимо связаны с ухудшением физического функциони-

рования и устойчивости к физическим нагрузкам. Однако связи с КЖ не были установлены для таких существенных показателей дисфункции почки как рСКФ и СПБ, вероятно, из-за небольшой доли случаев с существенной дисфункцией почек и выраженной протеинурией в изучаемой когорте IgAN. Вместе с тем, со шкалами «симптомы/проблемы» и «влияние заболевания почек на повседневную деятельность» был положительно ассоциирован уровень альбумина сыворотки крови, известного предиктора неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ХБП [15].

Следует отметить, что рутинные клинические показатели, отражающие степень выраженности IgAN, объясняли лишь небольшую долю ($\leq 11\%$) дисперсии оценок разных шкал КЖ. Можно предположить, что последние, в большей степени, могут зависеть от психологических, социальных и семейных факторов в условиях болезни почек. Выявление и анализ таких факторов потребует дополнительных исследований, однако и анализ полученных данных делает очевидным существенный вклад «психо-социальной» компоненты в оценки КЖ пациентами с IgAN.

Так, среди других болезнь-специфических шкал наиболее низкие оценки были получены по шкале «бремя заболевания почек», в которую входят представления пациентов, касающиеся полноценности жизни, уровня стресса в связи с конкретными проявлениями заболевания, недостатка времени из-за болезни и лечения и связанных с болезнью семейных проблем. В частности, большинство пациентов испытывало психологические проблемы на фоне стресса и волнений, связанных с заболеванием почек, а более половины из них отмечали умеренную или выраженную степень беспокойства (см. табл. 3).

Хотя полученные данные не позволяют детализировать причины таких самооценок, вероятным представляется психологическое давление возможных неблагоприятных событий в будущем, развития ТПН, необходимости диализа или трансплантации почки, которые были наиболее существенны для

пациентов с IgAN по данным других исследований [5, 16]. Кроме того, вклад в общее психологическое бремя болезни могут также вносить связанные с ней ограничения, среди которых мобильность, влияние болезни на половую жизнь, та или иная степень зависимости от медперсонала, а также необходимость контроля поступления нутриентов и жидкости. Впрочем, последнее может быть отнесено, скорее, к «позитивным сигналам» со стороны пациентов, отражая их безразличие к этим важным инструментам контроля болезни.

Сильными сторонами исследования являются значительный объем выборки пациентов с диагнозом IgAN, применение валидизированного опросника для разносторонней оценки КЖ пациентов с ХБП, включающего как общие, так и болезнь-специфические шкалы. Однако одномоментный дизайн исследования не позволяет оценивать причинно-следственные связи между исследуемыми клиничко-демографическими показателями и параметрами КЖ и требует осторожности в их интерпретации. К другому ограничению работы следует отнести и включение в анализ, наряду с индексами КЖ, только основных клинических показателей дисфункции почек. Дополнительный анализ экстрауретальных симптомов и симптоматической терапии, а также изучение потенциальных индивидуальных психологических детерминант КЖ пациентов с IgAN могут быть важными направлениями для дальнейших исследований.

Заключение

Таким образом, несмотря на достаточно высокие оценки по большинству шкал КЖ, пациенты с IgAN испытывают существенное гуманитарное бремя, ассоциированное с болезнью. Уточнение психологических и социальных факторов, определяющих перцепцию личной жизни человека в условиях пресинга болезни, а также способов адаптации к ним может быть важным инструментом улучшения пациент-ориентированных исходов IgAN.

Источник финансирования:

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00510.

Funding source:

The research was funded by the Russian Science Foundation (project No. 23-15-00510).

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

Добронравов В.А. – концепция и дизайн исследования, анализ данных, окончательное редактирование текста рукописи; Васильева И.А. – сбор и анализ данных, статистический анализ данных и подготовка исходного варианта текста; Кочоян З.Ш. – сбор и анализ

клинических данных; Левыкина Е.Н. – сбор клинических данных. Все соавторы утвердили окончательный вариант статьи и принимают на себя ответственность за все аспекты работы.

Author's contribution:

Dobronravov V.A. – the concept, study design and final editing of the manuscript text; Vasilieva I.A. – the collection and processing of data, statistical analysis and writing of the original version of the text; Kochoyan Z.Sch. – the collection and processing of clinical data; Levykina E.N. – the collection of clinical data. All co-authors approved the final version to be published and take responsibility for all aspects of the work.

Информация об авторах:

Ирина Андреевна Васильева – д-р психол. наук, старший научный сотрудник лаборатории почечной недостаточности ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9039-6613>, e-mail: ira707@yandex.ru

Зинаида Шакроевна Кочоян – врач-нефролог нефрологического отделения №3 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8433-876X>, e-mail: zinshak@gmail.com

Елена Николаевна Левыкина – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России <https://orcid.org/0000-0001-8024-2904>, e-mail: levykinalena@mail.ru

Владимир Александрович Добронравов – д-р мед. наук, директор научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Author's information:

Irina A. Vasilieva, <https://orcid.org/0000-0002-9039-6613>, +7(921)311-22-30, e-mail: ira707@yandex.ru

Zinaida Sh. Kochoyan, <https://orcid.org/0000-0001-8433-876X>, e-mail: zinshak@gmail.com

Elena N. Levykina, <https://orcid.org/0000-0001-8024-2904>, e-mail: levykinalena@mail.ru

Vladimir A. Dobronravov, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Список литературы

1. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA nephropathy: a global perspective. *Semin Nephrol.* 2018;38(5):435-442. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
2. Hassler JR. IgA nephropathy: a brief review. *Semin Diagn Pathol.* 2020;37(3):143-147. DOI: 10.1053/j.semdp.2020.03.001
3. Zhao Y, Chen YP, Wu YQ et al. Effect of physical activity on depression symptoms in patients with IgA nephropathy. *J Int Med Res.* 2020;48(1):300060519898008. DOI: 10.1177/0300060519898008
4. Canetta PA, Troost JP, Mahoney S et al. Health-related quality of life in glomerular disease. *Kidney Int.* 2019;95(5):1209-1224. DOI: 10.1016/j.kint.2018.12.018
5. Marsh K, Ho KA, Lo R et al. Assessing Patient Preferences in Rare Diseases: Direct Preference Elicitation in the Rare Chronic Kidney Disease, Immunoglobulin A Nephropathy. *Patient.* 2021;14(6):837-847. DOI: 10.1007/s40271-021-00521-3
6. Васильева ИА, Левыкина ЕН, Добронравов ВА. Качество жизни и ассоциированные клинические факторы при иммуноопосредованных гломерулопатиях. *Нефрология и диализ.* 2023;25(4):541-553. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-4-541-553
7. Vasilieva IA, Levykina EN, Dobronravov VA. Quality of life and associated clinical factors in immune-mediated glomerulopathies. *Nephrology and Dialysis.* 2023;25(4):541-553. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-4-541-553 (In Russian)
8. Hays RD, Kallish JD, Mapes DL et al. Development of the kidney disease quality of life instrument. *Qual Life Res.* 1994;3(5):329-338. DOI: 10.1007/BF00451725
9. Vasilieva IA. Validation of the Russian version of the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) Instrument. *Patient Reported Outcomes (PRO) Newsletter.* 2006;36:14-15
10. Васильева ИА. Российская версия опросника Kidney Disease and Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) – ценного диагностического инструмента для оценки качества жизни больных на диализе. *Нефрология.* 2007;11(1):64-70. DOI: 10.24884/1561-6274-2007-11-1-64-70
11. Vasilieva IA. Russian version of the questionnaire the Kidney Disease and Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) a valuable diagnostic instrument for assessing quality of life of dialysis patients. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2007;11(1):64-70. DOI: 10.24884/1561-6274-2007-11-1-64-70 (In Russian)
12. Kwon CS, Daniele P, Forsythe A et al. A Systematic Literature Review of the Epidemiology, Health-Related Quality of Life Impact, and Economic Burden of Immunoglobulin A Nephropathy. *J Health Econ Outcomes Res.* 2021;8(2):36-45. DOI: 10.36469/001c.26129
13. Jhaveri KD, Bensink ME, Bunke M et al. Humanistic and Economic Burden of IgA Nephropathy: Systematic Literature Reviews and Narrative Synthesis. *Pharmacoecon Open.* 2023;7(5):709-722. DOI: 10.1007/s41669-023-00415-0
14. Zaidi O, Du F, Tang Z et al. Review on epidemiology, disease burden, and treatment patterns of IgA nephropathy in select APAC countries. *BMC Nephrol.* 2024;25(1):136. DOI: 10.1186/s12882-024-03555-5
15. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2 изд. М.: ЗАО «ОАМА Медиа Групп», 2007.
16. Novik AA, Ionova TI. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v medicine. 2 izd. M.: ZAO «OLMA Media Grupp», 2007. (In Russian)
17. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Кориунов НИ и соавт. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология.*

2008;46(1):36-48

Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices. Scientific and practical rheumatology. 2008. 46(1): 36-48. (In Russian)

15. *Hsiung JT, Kleine CE, Naderi N et al.* Association of Pre-End-Stage Renal Disease Serum Albumin With Post-End-

Stage Renal Disease Outcomes Among Patients Transitioning to Dialysis. J Ren Nutr. 2019;29(4):310-321. DOI: 10.1053/j.jrn.2018.09.004

16. *Tyagi N, Chaubhan J, George A et al.* Patient insights for immunoglobulin A nephropathy (IgAN) Using Social Media Listening. Value in Health. 2019;22(Supplement 3):S919

Дата получения статьи: 16.08.2024

Дата принятия к печати: 13.11.2024

Submitted: 16.08.2024

Accepted: 13.11.2024

Новые возможности в лечении С3 гломерулопатии: что мы знаем сегодня

Обзор литературы

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

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

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

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российская Федерация

⁴ ФФМ Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Захарова Е.В., Зыкова А.С. Новые возможности в лечении С3 гломерулопатии: что мы знаем сегодня (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2024. 26(4):469-479. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-469-479

Novel opportunities for C3 glomerulopathy treatment: what do we know to date

Review of literature

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

¹ Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky drive, 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

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University, 27/1, Lomonosovsky av., Moscow, 119991, Russian Federation

For citation: Zakharova E.V., Zyкова A.S. Novel opportunities for C3 glomerulopathy treatment: what do we know to date (Review of literature). Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):469-479. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-469-479

Резюме

С3 гломерулопатия (С3 ГП) – группа ультра-редких болезней с заболеваемостью 1-3 случая на миллион населения в год. В основе патогенеза С3 ГП лежат нарушения контроля активации, депозиции или деградации комплемента с отложением фрагментов С3 в клубочках, что приводит к их повреждению и развитию воспалительной реакции в ткани почек. С3 ГП характеризуется прогрессирующим течением, неблагоприятными почечными исходами и крайне высокой частотой рецидивов после трансплантации почки. Эффективность общепринятых на сегодняшний день подходов к лечению С3 ГП с использованием как нефропротективных средств, так и глюкокортикоидов и аналогов микофеноловой кислоты недостаточна, также малоэффективно оказалось и применение

Адрес для переписки: Захарова Елена Викторовна

e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Corresponding author: Elena V. Zakharova

e-mail: helena.zakharova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

ние в качестве второй линии терапии таргетного анти-В-клеточного препарата – ритуксимаба. Недовольство результатами текущей клинической практики лечения СЗ ГП, с одной стороны, и значительный прогресс в разработке новых таргетных препаратов – с другой, привели к тому, что в настоящее время активно изучается целый ряд молекул, направленных на блокаду различных факторов, участвующих в активации системы комплемента и потенциально способных расширить терапевтический арсенал для лечения как СЗ ГП, так и других гломерулярных заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет дисрегуляция системы комплемента. На различных этапах находятся исследования, направленные на оценку возможности использования в лечении СЗ ГП блокады различных компонентов системы комплемента – С5, рецептора С5а, фактора D, фактора В, С3 и маннозосвязывающих лектин-ассоциированных сериновых протеаз 1 и 2 типа. В этом обзоре литературы мы предоставляем данные о перспективных направлениях в лечении СЗ ГП и обсуждаем новые возможности таргетной терапии.

Ключевые слова: *СЗ гломерулопатия, комплемент-блокирующая терапия*

Abstract

C3 glomerulopathy (C3G) is a group of ultra-rare diseases with the incidence about 1-3 cases per 1 million population per year. Major role in the C3G pathogenesis play disturbances of the complement activation, deposition and degradation, resulting in the glomerular deposition of C3, which, in turn, leads to glomerular damage and inflammation in the kidney tissue. C3G commonly associated with the progressive course, poor kidney outcomes and high rate of recurrence after kidney transplantation. Efficacy of the current conventional approaches to C3G treatment, including nephroprotective measures and glucocorticoids and mycophenolic acid analogues is insufficient; the usage of targeted anti-B-cell therapy with rituximab also did not provide sustainable effect. Unsatisfactory results of the current clinical practice and a rapid progress in the development of new targeted medications recently lead to the active investigation of a number of molecules, targeting several factors of the complement cascade, which may enrich therapeutic armamentarium for the treatment of C3G and other glomerular diseases, associated with the complement dysregulation. Several studies, aiming the evaluation of blockade of various complement system components – C5, C5a receptor, factor D, factor B, C3, and mannose-binding lectin-associated serine proteases type 1 and type 2 for C3G treatment are currently in progress. This review of literature presents available data from the current clinical trials and discusses new options of the targeted treatment of C3G.

Key words: *C3 glomerulopathy, complement-blocking therapy*

Введение

Система комплемента – древнейшая часть врожденного иммунитета, обеспечивающая защиту от инфекций и представляющая собой каскад биохимических реакций, протекающих в кровотоке и на поверхности клеток. Присутствие в крови факторов, способных «убивать бактерии», было обнаружено еще в конце 19 века, впоследствии важный вклад в развитие представлений об иммунных механизмах лизиса бактерий сделал Пауль Эрлих, которому и принадлежит авторство самого термина «комплемент» [1, 2]. Дальнейшее изучение системы комплемента и понимание того, что комплемент представляет собой не единую субстанцию, а множество молекул (в настоящее время известно более 50), растянулась на десятилетия [3]. Так, выделение С1 и С2 компонентов произошло в 1907 году, С3 и С4 – в 1925 и 1926 годах, соответственно, С5 – в 1965 году, а С9 компонента – в 1969 году [4, 5, 6, 7, 8]. Эти и множество других открытий легли в основу дальнейших исследований, в конечном итоге приведших к формированию представления о трех путях активации комплемента, в том числе и о каскаде альтерна-

тивного пути, в котором участвуют специфические именно для этого пути пропердин и факторы В и D [9, 10, 11, 12, 13]. Немаловажно, что достижения фундаментальной науки уже на ранних этапах находили свое отражение в клинической практике. Так, еще в 1915 году было опубликовано первое описание случаев постстрептококкового гломерулонефрита, при которых было выявлено снижение концентрации компонентов комплемента в крови, что и знаменует начало изучения комплемент-ассоциированных болезней почек [14]. Однако для понимания центральной роли комплемента и в особенности – его альтернативного пути в развитии множества почечных (и не только) заболеваний, потребовалось еще девяносто лет [15].

Почки являются основной мишенью при дисрегуляции системы комплемента, их особенная чувствительность к комплемент-медирированному повреждению объясняется несколькими специфическими особенностями. В первую очередь это высокое гидростатическое давление крови и фильтрация плазмы в капиллярах клубочков, вследствие чего в непосредственной близости от базальной мембраны возрастает концентрация белков комплемента.

Важную роль играет фенестрированность эндотелия клубочков, повышающая контакт крупных плазменных белков с гломерулярной базальной мембраной, и кроме того, на базальной мембране отсутствуют белки-регуляторы комплемента [16, 17].

Огромную роль в понимании роли комплемента в патогенезе широкого спектра почечных и системных болезней сыграло изучение прототипических комплемент-опосредованных заболеваний – атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) и С3 гломерулопатии (С3 ГП) [18]. Последняя была выделена в самостоятельное заболевание относительно недавно, чему в значительной мере способствовало появление в 2011 году новой классификации мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН), позволившей разграничить иммуноглобулин-медирированный и комплемент-медирированный МПГН [19]. Согласно Консенсусу, достигнутому в 2013 году, термин С3 ГП характеризует патологический процесс, обусловленный нарушением контроля активации, депозиции или деградации комплемента с отложением С3 фрагмента в клубочках; при этом решающим диагностическим критерием служит иммуноморфологическое исследование, выявляющее интенсивность свечения С3 на 2 и более порядка выше, чем любого другого иммунореактанта [20]. К этому времени стало ясно, что светооптический профиль повреждения при С3 ГП значительно варьирует и включает не только МПГН, но и мезангиопролиферативный, полулунный и другие паттерны [21, 22]. Подразделение С3 ГП на болезнь плотных депозитов (БПД) и С3 гломерулонефрит (С3 ГН) основывается на локализации депозитов интрамембранозно либо субэндотелиально и/или в мезангии по данным электронной микроскопии [18, 19, 20, 21, 22].

Углубленное изучение патогенетических механизмов развития С3 ГП привело к настоящему времени к пониманию того, что дефекты регуляторных белков, ингибиторов или активаторов альтернативного пути (АП) комплемента, могут быть ассоциированы с различными аномалиями: 1) с генетическими мутациями (аномалиями генов факторов В, Н, I, и CD46); 2) с антителами, которые либо нейтрализуют ингибирующие компоненты комплемента, что препятствует замедлению активации альтернативного каскада (например антитела к фактору В, Н, белкам С3, С4), либо (например С3-нефритический фактор) усиливают эту активацию, стабилизируя С3-конвертазу [23, 24]. Пусковыми же механизмами (триггерами) могут являться инфекции, аутоиммунные нарушения и моноклональные гаммапатии [17, 23, 25, 26, 27]. Недавнее исследование с проведением кластерного анализа подразделило С3 ГП на четыре группы, в зависимости от патологии активации комплемента в жидкой фазе, наличия генетических аномалий, при этом группы характеризовались разной клинической картиной и прогнозом [28]. Таким

образом, С3 ГП представляет собой не единое заболевание, а скорее континуум заболеваний с лежащими в основе генетическими либо аутоиммунными аномалиями и различными пусковыми механизмами.

Клинико-эпидемиологические особенности и оценка прогноза С3 гломерулопатии

Поскольку ключевым критерием диагностики С3 ГП являются данные иммуноморфологического исследования [20], без выполнения биопсии почки диагноз С3 ГП установить невозможно. Определить реальную частоту заболевания довольно сложно, так как не все случаи с относительно мягкими клиническими проявлениями подвергаются нефробиопсии, показания к которой варьируют не только в различных странах, но даже между различными нефрологическими центрами одной страны. Общее же число верифицированных случаев в ретроспективных когортах позволяет говорить об ультра-редкости этой патологии – ежегодная заболеваемость в мире оценивается как 1-3 случая на миллион населения [23, 27, 29] и таким образом С3 ГП с очевидностью может быть отнесена к разряду орфанных заболеваний.

Принимая во внимание освещенное выше многообразие патогенетических механизмов и светооптических паттернов С3 ГП, закономерной представляется и вариабельность клинических проявлений с обширным спектром от бессимптомной микрогематурии и протеинурии до тяжелого нефротического синдрома и быстро прогрессирующей почечной недостаточности; у 70% детей и у 30-50% взрослых пациентов терминальная почечная недостаточность развивается в течение 10 лет от момента установки диагноза [23, 27, 28], а по опубликованным в 2022 году данным ретроспективного многоцентрового когортного исследования с медианой наблюдения 42 месяца, почти треть пациентов за этот период достигли почечной недостаточности [30].

Как и при других гломерулярных болезнях, одним из важнейших предикторов прогноза является протеинурия. Так, в суб-анализе когорт пациентов с С3 ГП ($n=135$) и иммунокомплексным МПГН ($n=152$) в рамках Британского национального регистра редких болезней почек (National Registry of Rare Kidney Diseases, RaDaR) было показано, что снижение протеинурии в течение года на 50% от исходного уровня уменьшало риск развития почечной недостаточности на 67% (отношение рисков 0,33 95% ДИ 0,17-0,63) [31]. Аналогичным образом, в цитированном выше испанском исследовании, включавшем пациентов только с С3 ГП ($n=85$), снижение протеинурии на $\geq 50\%$ также обеспечивало уменьшение риска развития почечной недостаточности (ОР 0,79 95% ДИ 0,5-0,97) [30]. Поскольку протеинурия может отражать как активность процесса, так и тяжесть хронических изменений, важную прогностическую роль

Таблица 1 | Table 1

Гистологический индекс С3 гломерулопатии,
адаптировано из Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS. et al. Kidney Int. 2018;93(4):977-85 [32]
C3 glomerulopathy histopathology index,
adapted from Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS. et al. Kidney Int. 2018;93(4):977-85 [32]

Шкала активности, 0–21	Баллы	Шкала хронических изменений, 0–10	Баллы
Мезангиальная гиперклеточность	0 = нет 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%	Гломерулосклероз	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Эндокапиллярная пролиферация	0 = нет 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%	Атрофия канальцев	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Мембрано-пролиферативный профиль	0 = нет 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%	Интерстициальный фиброз	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%
Лейкоцитарная инфильтрация	0 = нет 1 = 1%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%	Артерио- и артериолосклероз	0 – нет 1 – есть
Формирование полулуний	0 = нет 1 = 1%–10% 2 = 11%–25% 3 = >25%		
Фибриноидный некроз	0 = нет 1 = 1%–10% 2 = 11%–25% 3 = >25%		
Интерстициальное воспаление	0 = <10% 1 = 10%–25% 2 = 26%–50% 3 = >50%		

играет гистологическая оценка активных и хронических изменений; одним из инструментов такой оценки служит разработанный в 2018 году Колумбийский индекс активности (Таблица 1). На основании анализа гистологических и клинических данных в когорте пациентов с С3 ГП ($n=111$), авторы этой публикации делают вывод, что маркеры хронизации, такие как интерстициальный фиброз, гломерулосклероз и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), были наиболее сильными предикторами исхода заболевания [32]. Таким образом можно заключить, что основными предикторами неблагоприятных почечных исходов С3 ГП являются биомаркеры – протеинурия и сывороточный креатинин (и, соответственно, рСКФ) и гистологические признаки – гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. Этот вывод подтверждается исследованием, проведенным в клинике Мейо, по данным которого предикторами терминальной почечной недостаточности в когорте пациентов с С3 ГП ($n=114$) были уровень креатинина сыворотки и протеинурия >3 г/сутки на момент установления диагноза, тяжесть глобального гломерулосклероза и степень интерстициального фиброза [27].

Что касается уровня С3 в сыворотке крови, то его снижение наблюдается в 75% случаев С3 ГП [18]. Было показано, что низкий уровень С3, высокий уровень растворимого С5b-9 и высокая стабилизирующая способность С3-нефритических факторов являются биомаркерами агрессивной дисрегуляции системы комплемента и предикторами быстрого прогрессирования до терминальной почечной недостаточности [33]. Активация комплемента скорее ассоциирована с острыми изменениями, чем возможно и объясняется отсутствие снижения уровня С3 у части пациентов. К сожалению, коммерческие методы определения нефритических факторов в настоящее время недоступны, эти исследования выполняются только в специализированных лабораториях [17].

Общепринятые подходы к лечению
С3 гломерулопатии

Необходимо подчеркнуть, что редкость заболевания не может и не должна быть основанием для пренебрежения необходимостью адекватно его диагностировать и эффективно лечить, однако до настоящего времени С3 ГП все еще характеризуется, как было показано выше, неблагоприятными исхо-

дами в связи с отсутствием специфических методов терапии [23]. Эффективность общепринятых на сегодняшний день подходов к лечению СЗ ГП с использованием как нефропротективных средств, так и глюкокортикоидов (ГК) и аналогов микофеноловой кислоты (АМФК) недостаточна [23, 27, 32, 34]. Так, в крупной когорте пациентов с СЗ ГП ($n=78$) почечные исходы (композитная конечная точка — терминальная почечная недостаточность или удвоение сывороточного креатинина) были хуже у тех, кто получал только нефропротективную терапию по сравнению с получавшими иммуносупрессанты (17,6% против 23,8%; ОР 2,41; 95% ДИ 0,77-7,05), но и иммуносупрессивная терапия не обеспечивала длительную почечную выживаемость [27]. Неэффективным оказалось и применение в качестве второй линии терапии ритуксимаба, опыт использования которого ограничивается к настоящему времени единичными наблюдениями [35]. Неудовлетворенность результатами текущей клинической практики лечения СЗ ГП, с одной стороны, и значительный прогресс в разработке новых таргетных препаратов — с другой, привели к тому, что в последние несколько лет активно изучается целый ряд молекул, направленных на блокаду различных факторов, участвующих в активации системы комплемента и потенциально способных расширить терапевтический арсенал для лечения как СЗ ГП, так и других гломерулярных заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет дисрегуляция системы комплемента [36].

Подходы к оценке эффективности новых методов лечения СЗ гломерулопатии

В связи с возрастающим интересом к исследованию новых таргетных препаратов для лечения СЗ ГП закономерным представляется вопрос о том, как наилучшим образом оценивать их эффективность. В июне 2023 года Инициатива по здоровью почек (Kidney Health Initiative), представляющее собой партнерство между Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США (Food and Drug Administration, FDA) и Американским обществом нефрологов (American Society of Nephrology, ASN) предложила создать рабочую группу для изучения релевантности лабораторных и гистологических показателей, используемых в качестве конечных точек в клинических исследованиях, посвященных СЗ ГП (СЗГ Trial Endpoints Work Group), однако на момент формирования группы экспертов проводилось только два рандомизированных исследования новых комплемент-блокирующих препаратов. Поэтому опубликованный в 2024 году отчет, демонстрирующий сильные и слабые стороны конечных точек исследований СЗ ГП и предлагающий их трактовку, представляет собой скорее предварительный нежели финальный документ (Таблица 2) [37].

Как видно из таблицы 2, в качестве заранее определенных конечных точек используются обсуждавшиеся выше основные предикторы неблагоприятных исходов СЗ ГП [27, 32]. Рабочая группа пришла к выводу, что благоприятное влияние лечения на все три конечные точки может послужить убедительным доказательством эффективности терапии, целенаправленно воздействующей на компоненты системы комплемента. Эксперты также отмечают, что вывод об эффективности такой терапии может быть сделан даже при отсутствии полного баланса между всеми тремя конечными точками, например при снижении протеинурии и стабилизации или улучшении рСКФ, но с неоднозначными гистологическими исходами. Кроме того, эксперты подчеркивают, что с учетом ограниченности доступных данных, ни для одной из заранее определенных конечных точек им не удалось определить степень изменений или минимальные пороговые изменения, которые можно было бы считать клинически значимыми для СЗ ГП [37].

Основные точки приложения действия новых таргетных препаратов — альтернативный путь активации системы комплемента

Для понимания принципа действия новых таргетных препаратов следует еще раз вернуться к системе комплемента и подробнее рассмотреть АП, играющий ключевую роль в патогенезе СЗ ГП. Основная особенность АП, отличающая его от лектинового и классического пути, связана с самоактивацией СЗ-компонента комплемента путем его гидролиза, после чего происходит генерация С3а- и С3b-фрагментов. Последний связывается с фактором В, образует конгломерат С3b-фактор В и при помощи фактора D превращается в С3-конвертазу (С3bBb). Это соединение усиливает амплификационную петлю, генерируя многочисленные молекулы С3b-фрагмента, которые связываются С3-конвертазой, и формирует С5-конвертазу. Последняя, в свою очередь, активирует С5-компонент, расщепляющийся на фрагменты С5а и С5b. Именно С5b-фрагмент инициирует терминальные пути активации, запуская образование мембраноатакующего комплекса (МАК), состоящего из С5b-С9-компонентов. Фрагменты С3а и С5а являются анафилотоксинами, которые вызывают миграцию иммунных клеток, формируя вторичный иммунновоспалительный ответ, а также способствуют опсонизации и фагоцитозу клеток. Цитотоксический эффект реализует МАК, действие которого связано не только с формированием пор на мембране клетки и ее осмотического лизиса, но и активацией лейкоцитов, высвобождением провоспалительных медиаторов и пролиферацией клеток [3, 38, 39, 40]. Далее мы рассмотрим подходы к лечению СЗ ГП, основанные на воздействии на различные компоненты системы комплемента и в особенности его АП.

Таблица 2 | Table 2

Оценка показателей, используемых как первичные исходы в исследованиях по СЗ ГП, адаптировано из Nester C, Decker D, Meier M et al. CJASN. 2024; 19: 1201-1208 [37]
Estimation of various primary outcomes from C3 GP trials, adapted from Nester C, Decker D, Meier M et al. CJASN. 2024; 19: 1201-1208 [37]

Заранее определенные конечные точки	Доказательства	Неопределенность
Протеинурия	Исходная ПУ выше 3,5 г/сут ассоциирована с худшим прогнозом. Снижение ПУ на 50% в течение первых 12 месяцев ассоциировано меньшим ОР прогрессирования до почечной недостаточности в течение 12 месяцев. Имеется обратная связь между ОБК в моче и кривой наклона рСКФ. По данным RaDaR снижение ПУ, особенно до уровня ниже 100 мг/ммоль к 12 месяцу ассоциировано со снижением ОР развития почечной недостаточности в течение 20 лет. 50% снижение ОБК в моче в течение 1 года ассоциировано с 9% относительным улучшением динамики рСКФ по сравнению с исходной по данным Iowa C3 Registry.	Несогласующиеся между собой данные исследований в отношении влияния снижения ПУ на прогрессирование до почечной недостаточности, так в одном из исследований не было продемонстрировано различий в бессобытийной почечной выживаемости у пациентов, достигших и не достигших 50% снижения ПУ. Нет достаточного количества рандомизированных контролируемых исследований, чтобы оценить позволяет ли влияние на протеинурию прогнозировать эффективность лечения в отношении утраты функции почек. Неясна взаимосвязь с необратимыми структурными изменениями в ткани почки. Ограниченное количество данных, чтобы количественно оценить взаимоотношение между снижением ПУ и прогрессированием до почечной недостаточности.
рСКФ	Более низкая кривая наклона рСКФ в течение периода наблюдения, начиная с 6 месяцев, ассоциирована с постепенным снижением ОР прогрессирования до почечной недостаточности. Среднегодовая 24-месячная кривая наклона рСКФ ассоциирована с ОР развития почечной недостаточности в течение 20 лет.	Шесть месяцев может быть недостаточно продолжительный период наблюдения для того, чтобы определить значимый терапевтический эффект в отношении утраты почечной функции. Гемодинамические или другие эффекты не описаны в исследованиях.
Гистопатология	Уменьшение интенсивности свечения СЗ фрагмента может отражать таргетное воздействие лекарственного препарата на альтернативный путь активации комплемента. Изменения в гистологическом индексе активности заболевания могут быть ассоциированы с ответом на терапию.	Изменения в гистологическом индексе активности заболевания не всегда ассоциированы с ответом на терапию. Неясно, какие именно изменения в гистопатологии являются значимыми. Ошибки в подготовительном этапе и недостаточная стандартизация методик могут усложнять оценку терапевтического эффекта, даже если он имеется. Не определено время для проведения оценки гистологических изменений.

ОБК – отношение белка к креатинину в моче, ОР – относительный риск, ПУ – протеинурия, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

Блокада C5 и C5a компонентов

Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее расщепление C5 компонента на C5a и C5b и образование МАК, первый в клинической практике комплемент-блокирующий препарат, применяющийся для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) и аГУС [41]. Было показано, что образование МАК у пациентов с СЗ ГП повышено, причем при СЗ ГН в большей степени, чем при БПД, а интенсивность свечения C5b-9 в клубочках нарастает по мере прогрессирования заболевания, что создает предпосылки для применения экулизумаба [42, 43].

В первом открытом пилотном исследовании участвовало 6 пациентов (три с БПД, из них один – с рецидивом в трансплантате, и три с СЗ ГН, из них два с рецидивом в трансплантате). У всех пациентов

протеинурия превышала 1 г/сутки и была нарушена функция почек (медиана сывороточного креатинина 1,75 мг/л), и у четырех имелся нефротический синдром. К 12-му месяцу лечения экулизумабом у двух пациентов достигнуто снижение уровня креатинина, у одного – значительное снижение протеинурии, и еще у одного – стабилизация лабораторных показателей [44]. В другом проспективном открытом исследовании экулизумаб получали 10 пациентов (шесть с иммунокомплексным МПГН и четыре с СЗ ГП и высоким уровнем МАК в плазме) с протеинурией >3,5 г/сутки и СКФ 69,7±35,2 мл/мин; у трех из 10 пациентов к 48 неделе была достигнута частичная ремиссия нефротического синдрома [45]. В серии наблюдений, включавшей 26 участников с СЗ ГП (13 из них – дети или подростки), средняя продолжительность лечения экулизумабом составила 14 месяцев. У 6 пациентов был достигнут пол-

ный клинический ответ, у 6 – частичный клинический ответ, и 14 пациентов не ответили на терапию. Примечательно, что у хорошо ответивших на терапию пациентов изначально была более низкая рСКФ, более прогрессирующее течение и более выраженная экстракапиллярная пролиферация; авторы пришли к выводу, что экулизумаб может быть эффективен у пациентов с быстро прогрессирующим экстракапиллярным вариантом СЗ ГП, но не при более мягком течении и предположили, что ответ мог быть связан с уменьшением выраженности воспаления за счет ингибирования С5а как анафилотоксина [46]. Еще в одной работе 11 пациентов с СЗ ГП получали экулизумаб в течение 10 месяцев, после завершения терапии ни у одного из них не было отмечено улучшения функции почек – у 5 пациентов она оставалась стабильной, а у остальных 6 – ухудшилась [47].

Авакопан – малая молекула, селективно блокирующая рецептор С5а и таким образом уменьшающая его провоспалительное действие. Этот пероральный препарат был разработан для лечения васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов, и одобрен FDA в 2021 году [48]. В последнее время изучается эффективность авакопана и при других заболеваниях, в том числе при СЗ ГП.

Исследование 2 фазы ACCOLADE (NCT03301467) по применению авакопана при СЗ ГП включало 57 пациентов и состояло из 26-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого периода (28 получали авакопан и 29 – плацебо), и последующего 26-недельного открытого периода, в течение которого все пациенты получали авакопан. Биопсия почки выполнялась перед рандомизацией, на 26-й и на 52-й неделе лечения. Эффективность авакопана оценивалась на основании изменения гистологического индекса активности на 26 неделе по сравнению с исходным в процентном соотношении. Значимых различий между авакопаном и плацебо в достижении первичного исхода не выявлено, также как и не обнаружено различий по вторичным параметрам оценки эффективности – гистологическому индексу хронических изменений, ОАК и рСКФ [49].

Блокада СЗ-конвертазы

Пэгцетакoplan – представитель семейства комп-статинов, пептидов, селективно связывающихся с СЗ, ингибирующих его доступ к СЗ конвертазам и, тем самым, блокирующих расщепление СЗ. Препарат для подкожного применения используется при лечении ПНГ [40], изучается его эффективность при СЗ ГП и ряде других заболеваний. В открытом 48-недельном исследовании 2 фазы DISCOVERY (NCT03453619), включавшем 21 пациента с различными комплемент-опосредованными заболеваниями, было 8 участников с СЗ ГП, с средним отношением белка к креатинину (ОБК) в моче 3,3 мг/мг, средней

рСКФ ≥ 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, и средним уровнем СЗ в сыворотке 44,0 мг/л. Первичная конечная точка – снижение ОБК в суточной моче к 48 неделе была достигнута, у 6 из 8 пациентов отмечено как минимум 30%-е снижение ОБК, причем у двух из них протеинурия снизилась до $<0,5$ мг/мг. Средняя рСКФ была стабильной за все время наблюдения, средний уровень СЗ к 48 неделе повысился до 243,1 мг/дл [50].

Еще ряд исследований не завершены, это открытое исследование 2 фазы NOBLE (NCT04572854) для оценки эффективности пегцетакоплана при рецидивах СЗ ГП или иммунокомплексного МПГН в трансплантате, двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование 3 фазы VALIANT (NCT05067127) с участием пациентов старше 12 лет с иммунокомплексным МПГН и СЗ ГП, и его продленная фаза – исследование VALE (NCT05809531) [36].

Блокада фактора D

Даникопан – малая молекула, ингибитор фактора D, сериновой протеазы, катализирующей расщепление фактора В, что приводит к снижению продукции СЗ-конвертазы С3bBb. Этот препарат для перорального применения первоначально также исследовался и применяется для лечения ПНГ [40]. Возможность использования даникопана в лечении СЗ ГП изучалась в двух протоколах – в двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании (NCT03369236) и открытом однорукавном исследовании, включавшем также пациентов с иммунокомплексным МПГН (NCT03459443), объединенные данные были опубликованы одновременно [51, 52]. Было показано, что даникопан блокирует фактор D и уменьшает активность АП непосредственно после применения, однако полного и продолжительного ингибирования АП продемонстрировано не было. У некоторых пациентов отмечалась стабилизация или улучшение основных показателей эффективности – протеинурии и рСКФ, но клинический ответ был недостоверным [52].

Блокада фактора В

Интакопан – малая молекула, специфически связывающаяся с фактором В, который представляет собой трипсин-подобную сериновую протеазу, циркулирующую в неактивной форме в кровотоке и приобретающую активность при соединении с С3b-фрагментом. Ингибируя энзиматическую активность фактора В, интакопан на раннем этапе подавляет АП активации комплемента. Повторяя судьбу многих комплемент-блокирующих молекул, этот препарат для перорального применения изначально был исследован при ПНГ и одобрен FDA для лечения этого заболевания [53].

Первым исследованием по оценке эффективности и безопасности иптакопана при СЗ ГП было открытое многоцентровое не рандомизированное исследование 2 фазы (NCT03832114), в котором приняло участие 27 пациентов, получавших препарат в течение 12 недель и составивших две когорты – с впервые выявленным заболеванием (16) и с рецидивом в трансплантате (11). Для первой когорты с средним ОБК в суточной моче 401,9 г/моль первичной конечной точкой была протеинурия; прием иптакопана привел к снижению среднего показателя ОБК в суточной моче к 84 дню на 45% от исходного уровня. Для второй когорты первичной конечной точкой служила интенсивность депозиции СЗ по гистологической шкале, и к 84 дню она снизилась на 2,5 балла по сравнению с исходным. Почечная функция оставалась стабильной в обеих когортах на протяжении всего периода исследования [54]. 26 из 27 пациентов, завершивших исследование 2 фазы, приняли участие в продленном до 33 месяцев исследовании (NCT03955445). В первой когорте 42,9% пациентов удовлетворили критерию двухкомпонентной композитной конечной точки – к концу исследования ОБК в утренней порции мочи снизилось на 41% по сравнению с исходным уровнем, и рСКФ у 13 из 16 пациентов стабилизировалась или улучшилась по сравнению с исходным уровнем (-3,18 мл/мин на 1,73 м²). Во второй когорте динамика рСКФ к концу исследования по сравнению с исходным уровнем составила -6,34 мл/мин на 1,73 м². [55].

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании 3 фазы APPEAR-C3G (NCT04817618) участвовали взрослые пациенты с СЗ ГП, получавшие иптакопан или плацебо в течение 6 месяцев, после чего еще в течение 6 месяцев получали иптакопан в открытой фазе исследования. Первичной целью была оценка эффективности иптакопана по сравнению с плацебо для снижения протеинурии. Вторичные конечные точки включали динамику рСКФ, общий балл по гистологической шкале активности и общую слабость [56]. 74 пациента были рандомизированы к приему иптакопана (38) или плацебо (36). Анализ результатов показал, что первичная конечная точка исследования достигнута, статистически значимое снижение ОБК в суточной моче в группе иптакопана к 6 месяцам на 35,1% по сравнению с плацебо сохранялось к 12 месяцам. Иптакопан продемонстрировал устойчивое улучшение в отношении достижения композитной почечной конечной точки ($\geq 50\%$ снижение ОБК + $\leq 15\%$ снижение рСКФ к 12 месяцам), 43,5% (иптакопан против плацебо) и 25,0% (при переводе на иптакопан). Прием иптакопана благоприятно влиял на траекторию рСКФ по сравнению с периодом до лечения. Таким образом, исследование показало, что иптакопан обеспечил

значительное клинически значимое и устойчивое снижение протеинурии у пациентов с СЗ ГП [57].

Дальнейшие перспективы

Блокада оси С3/С3 конвертаза. NM8074 – первое гуманизированное моноклональное антитело, селективно связывающееся с фактором Вb и блокирующее его каталитическую активность, препарат для внутривенного применения будет изучен в открытом исследовании 1b/2a фазы у пациентов с СЗ ГП (NCT05647811) [36].

Двойная блокада С3 и С5. KP104 – единственный в настоящее время препарат, оказывающий двойной эффект. Он представляет собой анти-С5 моноклональное антитело, ингибирующее расщепление С5, и соединенное с 5 короткими согласованными повторами человеческого фактора Н, блокирующими активность С3 конвертазы. Планируется открытое исследование 2 фазы (NCT05517980) с участием пациентов с СЗ ГП или IgA нефропатией [36].

Малые интерфирующие РНК. ARO-C3 – интерфирующая РНК, уменьшающая выработку С3 фрагмента печенью, в настоящее время проводится исследование 1 фазы на здоровых добровольцах (NCT05083364), планируется исследование 2 фазы с участием пациентов с СЗ ГП и IgA нефропатией [36, 58].

Ингибирование лектинового пути. Нарсоплимаб – единственное моноклональное антитело, антигеном которого является маннозо-связывающий лектин-ассоциированная сериновая протеаза-2. Проведено исследование 2 фазы (NCT02682407), включавшее пациентов с IgA нефропатией, волчаночным нефритом, мембранозной нефропатией и СЗ ГП, исследование показало, что нарсоплимаб может вызывать клинически значимое снижение протеинурии и стабилизацию рСКФ у пациентов с тяжелым течением IgA нефропатии [59], данные о когорте пациентов СЗ ГП пока не доступны [36].

Заключение

Общепринятые до настоящего времени подходы к лечению СЗ гломерулопатии не обеспечивают долгосрочную почечную выживаемость. Подавление альтернативного пути комплемента вероятно позволит улучшить исходы заболевания у пациентов с неблагоприятным почечным прогнозом, особенно при высоком балле активности и низком балле хронизации по гистологической шкале, массивной протеинурии и снижении функции почек. Результаты исследований таргетных молекул, направленных на блокаду различных компонентов альтернативного пути комплемента, неоднозначны. В настоящее время наиболее многообещающими направлениями в лечении СЗ гломерулопатии представляется бло-

када СЗ и фактора В. Вместе с тем, все возрастающий интерес исследователей к комплемент-блокирующей терапии не только при СЗ гломерулопатии, но и при других заболеваниях, ассоциированных с дисрегуля-

цией комплемента, и появление все большего количества новых препаратов, дает основания надеяться на дальнейшее расширение терапевтического арсенала для лечения гломерулярных болезней.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

ЕВЗ – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста, ответственность за целостность всех частей статьи; АСЗ – разработка концепции, поиск и анализ литературы, написание текст.

Author's contribution:

EVZ – conceptualization, literature search and analysis, text writing and editing, responsibility for the integrity of all parts of the article; ASZ – conceptualization, literature search and analysis, text writing.

Информация об авторах:

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, ORCID: 0000-0003-0178-7549, E-mail: helena.zakharova@gmail.com

Зыкова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, врач клинко-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

Author's information:

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

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

Список литературы

1. *Buchner H.* Zur Nomenklatur der schützenden Eiweißkörper. Centr Bakteriolog Parasitenk. 1891;10:699-701 (in German)
2. *Ehrlich P, Morgenroth J.* Zur Theorie der Lysenwirkung. Berlin Klin Woch. 1899;36:6-9 (in German)
3. *Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R.* The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2012;2(2):103-11. DOI: 10.1556/EuJMI.2.2012.2.2
4. *Ferrata A.* Die Unwirksamkeit der komplexen Hämolyse in salzfreien Lösungen und ihre Ursache. Berlin Klin Woch. 1907;44:366-369 (in German)
5. *Whitehead HR, Gordon J, Wormall A.* The "Third Component" or Heat-Stable Factor of Complement. Biochem J. 1925;19(4):618-625. DOI: 10.1042/Bj0190618
6. *Gordon J, Whitehead HR, Wormall A.* The Fourth Component of Complement and its Relation to Opsonin. Biochem J. 1926;20(5):1044-1045. DOI: 10.1042/bj0201044
7. *Nilsson UR, Mueller-Eberhard HJ.* Isolation of beta IF-globulin from human serum and its characterization as the fifth component of complement. J Exp Med. 1965;122:277-298. DOI: 10.1084/jem.122.2.277
8. *Hadding U, Müller-Eberhard HJ.* The ninth component of human complement: isolation, description and mode of action. Immunology. 1969;16(6):719-735
9. *Pillemer L, Blum L, Lepow IH et al.* The properdin system and immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. Science. 1954;120(3112):279-285. DOI: 10.1126/science.120.3112.279
10. *Pillemer L.* The properdin system. Trans N Y Acad Sci. 1955;17(7):526-530
11. *Xu Y, Ma M, Ippolito GC et al.* Complement activation in factor D-deficient mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001;98:14577-14582. DOI: 10.1073/pnas.261428398
12. *Carroll MC.* The role of complement in B cell activation and tolerance. Adv. Immunol. 2000;74:61-88. DOI: 10.1016/s0065-2776(08)60908-6
13. *Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M.* New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. Mol Med. 2011;17(3-4):317-329. DOI: 10.2119/molmed.2010.00149
14. *Gunn W.C.* The variation in the amount of complement in the blood in some acute infectious diseases and its relation to the clinical features. MD thesis, University of Glasgow. 1912.
15. *Thurman JM, Holers VM.* The central role of the alternative complement pathway in human disease. J Immunol. 2006;176(3):1305-1310. DOI: 10.4049/jimmunol.176.3.1305
16. *Thurman JM.* Complement and the kidney: an overview. Adv Chronic Kidney Dis. 2020;27:86-94. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.10.003
17. *Vivarelli M, Barratt J, Beck LH Jr et al.* The role of complement in kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2024;106(3):369-391. DOI: 10.1016/j.

kint.2024.05.015

18. *Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91:539-551. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.005
19. *Sethi S, Fervenza FC.* Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol.* 2011;31(4):341-348. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.005
20. *Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al.* C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int.* 2013;84:1079-1089. DOI: 10.1038/ki.2013.377
21. *Sethi S, Haas M, Markowitz GS 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
22. *Koopman JJE, de Vries APJ, Bajema IM.* C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(4):594-596. DOI: 10.1093/ndt/gfz201
23. *Smith RJH, Appel GB, Blom AM et al.* C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-143. DOI: 10.1038/s41581-018-0107-2
24. *Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S et al.* Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1603-1613. DOI: 10.1681/ASN.2016030343
25. *Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P et al.* Both monoclonal and polyclonal immunoglobulin contingents mediate complement activation in monoclonal gammopathy associated-C3 glomerulopathy. *Front Immunol.* 2018;9:1-1. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02260
26. *Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Serra N et al.* C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy: impact of chronic histologic lesions and beneficial effects of clone-targeted therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(11):2128-2137. DOI: 10.1093/ndt/gfab302
27. *Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH et al.* C3 glomerulopathy: Ten years' experience at Mayo clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(8):991-1008. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
28. *Iatropoulos P, Daina E, Curreri M et al.* Registry of Membranoproliferative Glomerulonephritis/C3 Glomerulopathy; Nastasi. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):283-294. DOI: 10.1681/ASN.2017030258
29. *Zahir Z, Wani AS, Gupta A et al.* Pediatric C3 glomerulopathy: a 12-year single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(3):601-610. DOI: 10.1007/s00467-020-04768-0
30. *Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación M, Cabello V et al.* Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(7):1270-1280. DOI: 10.1093/ndt/gfab075
31. *Masoud S, Downward L, Wong K et al.* Clinical characteristics and outcomes of C3 glomerulopathy and immune complex MPGN from the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR). *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(Issue Supplement_1). gfae069-0403-1011. DOI: 10.1093/ndt/gfae069.403
32. *Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS et al.* C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93(4):977-985. DOI: 10.1016/j.kint.2017.10.022
33. *Hauer JJ, Marinozzi MC, Vieira-Martins P et al.* Complement biomarkers as predictors of disease outcome in C3 glomerulopathy. *Mol Immunol.* 2018;102:160-160. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.06.090
34. *Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L et al.* Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases GLOSEN. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1287-1298. DOI: 10.2215/CJN.15241219
35. *Rudnicki M.* Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *BioMed Res Int.* 2017;5:1-7. DOI: 10.1155/2017/2180508
36. *Estebanez BT, Bomback AS.* C3 Glomerulopathy: Novel Treatment Paradigms. *Kidney Int Rep.* 2023. 9(3):569-579. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.12.007
37. *Nester C, Decker DA, Meier M et al.* Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2024;19(9):1201-1208. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000505
38. *Elsner J, Oppermann M, Czech W, Kapp A.* C3a Activates the Respiratory Burst in Human Polymorphonuclear Neutrophilic Leukocytes via Pertussis Toxin-Sensitive G-Proteins. *Blood.* 1994;83:3324-3331. DOI: 10.1182/blood.v83.11.3324.3324
39. *Elsner J, Oppermann M, Czech W et al.* C3a activates reactive oxygen radical species production and intracellular calcium transients in human eosinophils. *Eur J Immunol.* 1994;24(3):518-522. DOI: 10.1002/eji.1830240304
40. *Xie CB, Jane-Wit D, Pober JS.* Complement Membrane Attack Complex: New Roles, Mechanisms of Action, and Therapeutic Targets. *Am J Pathol.* 2020;190(6):1138-1150. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.02.006
41. Государственный реестр лекарственных средств – <https://grls.rosminzdrav.ru>
42. *Koopman JJE, Teng YKO, Boon CJF et al.* Diagnosis and treatment of C3 glomerulopathy in a center of expertise. *Neth J Med.* 2019;77(1):10-18.
43. *Koopman JJE, van Essen MF, Rennke HG et al.* Deposition of the Membrane Attack Complex in Healthy and Diseased Human Kidneys. *Front Immunol.* 2021;11:599974. DOI: 10.3389/fimmu.2020.599974.
44. *Bomback AS, Smith RJ, Barile GR et al.* Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:748-756. DOI: 10.2215/CJN.12901211
45. *Ruggenti P, Daina E, Gennarini A et al.* C5 convertase blockade in membranoproliferative glomerulonephritis: a single-arm clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:224-238. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.12.046
46. *Le Quintrec M, Lapeyroue AL, Lionet A et al.* Patterns of clinical response to eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:84-92. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.11.019

47. Welte T, Arnold F, Westermann L *et al.* Eculizumab as a treatment for C3 glomerulopathy: a single-center retrospective study. *BMC Nephrol.* 2023;24:1–9. DOI: 10.1186/s12882-023-03058-9
48. FDA Approvals and Databases. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214487s000lbl.pdf
49. Bomback AS, Herlitz LC, Kedia PP *et al.* Safety and Efficacy of Avacopan in Patients with C3 Glomerulopathy: Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2024; Oct 11. DOI: 10.1681/ASN.0000000526. Epub ahead of print.
50. Dixon BP, Greenbaum LA, Huang L *et al.* Clinical Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in a Phase 2 Study of Patients with C3 Glomerulopathy and Other Complement-Mediated Glomerular Diseases. *Kidney Int Rep.* 2023;8(11):2284–2293. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.08.033
51. Podos SD, Trachtman H, Appel GB *et al.* Baseline clinical characteristics and complement biomarkers of patients with C3 glomerulopathy enrolled in two Phase 2 studies investigating the factor D inhibitor danicopan. *Am J Nephrol.* 2022;53(10):675–686. DOI: 10.1159/000527166
52. Nester C, Appel GB, Bomback AS *et al.* Clinical Outcomes of Patients with C3G or IC-MPGN Treated with the Factor D Inhibitor Danicopan: Final Results from Two Phase 2 Studies. *Am J Nephrol.* 2022;53(10):687–700. DOI: 10.1159/000527167
53. FDA Approvals and Databases. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
54. 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
55. Nester C, Eisenberger U, Karras A *et al.* Update to the long-term safety and efficacy of iptacopan in C3G: 33-month extension study data from patients enrolled in a phase 2 study. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(Issue Supplement_1). gfae069–0140–277. DOI: 10.1093/ndt/gfae069.140
56. Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M *et al.* Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy-Study Design of the APPEAR-C3G Trial. *Kidney Int Rep.* 2022;7(10):2150–2159. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.07.004
57. Nester C, Smith RJ, Kavanagh D *et al.* Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients with C3 Glomerulopathy: 12-Month Results from the Phase 3 APPEAR-C3G Study. 2024, San Diego, USA; Abstract Supplement. P.86. Available at: <https://www.asn-online.org/abstracts/>. Accessed October 11, 2024
58. Arrowheadpharma.com [Internet]. Arrowhead announces interim results from ongoing phase 1/2 study of ARO-C3 for treatment of complement mediated diseases. <https://arrowheadpharma.com/news-press/arrowhead-announces-interim-results-from-ongoing-phase-1-2-study-of-aro-c3-for-treatment-of-complement-mediated-diseases/> Accessed October 11, 2024
59. Lafayette RA, Rovin BH, Reich HN *et al.* Safety, Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney Int. Rep.* 2020;5(11):2032–2041. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.08.003.

Дата получения статьи: 01.11.2024

Дата принятия к печати: 17.12.2024

Submitted: 01.11.2024

Accepted: 17.12.2024

Поражение почек при синдроме Берардинелли-Сейпа

Клиническое наблюдение

Ю.Г. Мотин^{1,2}, О.Г. Жгут¹, Т.Н. Затеева¹, Н.В. Мотина², Д.Б. Лохин¹, А.В. Нечаев¹

¹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница»,

656045, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, Российская Федерация

² ГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, Российская Федерация

Для цитирования: Мотин Ю.Г., Жгут О.Г., Затеева Т.Н. и соавт. Поражение почек при синдроме Берардинелли-Сейпа (Клиническое наблюдение). Нефрология и диализ. 2024. 26(4):480-486. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-480-486

Renal complications of Berardinelli-Seip syndrome

Case report

Yu.G. Motin^{1,2}, O.G. Zhgut¹, T.N. Zateeva¹, N.V. Motina², D.B. Lokhin¹, A.V. Nechaev¹

¹ Barnaul Regional Clinical Hospital, 1, Lyapidevsky st., Barnaul, Altai region, 656045, Russian Federation

² Altay State Medical University, 40, Lenin av., Barnaul, Altai region, 656038, Russian Federation

For citation: Motin Yu.G., Zhgut O.G., Zateeva T.N. et al. Renal complications of Berardinelli-Seip syndrome (Case report). Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):480-486. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-480-486

Резюме

Врожденная генерализованная липодистрофия – редкое метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание характеризуется снижением количества подкожной жировой клетчатки и неправильным ее перераспределением, а также развитием ряда метаболических нарушений: инсулинорезистентности и сахарного диабета, жировой дистрофии печени и гепатита, артериальной гипертензии. Одним из клинических проявлений заболевания является поражение почек с развитием протеинурии различной степени выраженности. При этом патофизиологические механизмы повреждения почек до настоящего времени окончательно не установлены. Целью исследования явилось проведение клинико-морфологического анализа случая диагностики поражения почек при синдроме Берардинелли-Сейпа у женщины 32 лет с редкой мутацией в гетерозиготном варианте (L212L) в гене AGPAT2, сопровождающейся нуклеотидной заменой C.636C>T. Использовались данные истории болезни, результаты прижизненных лабораторно-инструментальных исследований, качественные и количественные морфологические исследования нефробиоптатов. В статье изложены клинические признаки, результаты морфологического исследования на светооптическом и электронно-микроскопическом уровнях, показаны особенности перестройки тканевых элементов почечных клубочков. Основными клиническими проявлениями поражения почек являлись повышение артериального давления, прогрессирующие отеки лица, нижних конечностей, области поясницы, сопровождавшиеся картиной развернутого нефротического синдрома и нарушением азот-выделительной функции почек. При морфологическом исследовании не об-

Адрес для переписки: Мотин Юрий Григорьевич

e-mail: ygmotin@gmail.com

Corresponding author: Dr. Yuri G. Motin

e-mail: ygmotin@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4282-6401>

наружено гистологических и ультраструктурных признаков диабетической микроангиопатии или нефропатии. Определялись крупные клубочки дольчатого вида с умеренным расширением мезангия, сегментарным утолщением капиллярных петель, участками дубликации гломерулярных базальных мембран, с отложением характерных иммунных комплексов по ходу гломерулярных базальных мембран, парамезангиально и мезангиально, представленных преимущественно С3с-фрагментом комплемента, в виде гиперплотных осмиофильных лентовидных и гирляндоподобных структур, что в совокупности позволило классифицировать поражение почек как С3 гломерулопатию. Предполагается, что разнообразные мутации в гене AGPAT2 могут оказывать влияние на поражение почек при синдроме Берардинелли-Сейпа и обуславливать большее клиническое разнообразие, чем считалось ранее, в частности возможность формирования С3 гломерулопатии.

Ключевые слова: врожденная генерализованная липодистрофия, синдром Берардинелли-Сейпа, С3 гломерулопатия, электронная микроскопия, AGPAT2

Abstract

Congenital generalized lipodystrophy is a rare metabolic disease with autosomal recessive inheritance. It is characterized by a reduction of subcutaneous adipose tissue, ectopic lipid deposition, and the development of a number of metabolic disorders including insulin resistance diabetes mellitus, fatty liver degeneration and hepatitis, and arterial hypertension. One of clinical manifestation of the disease is kidney damage often leading to proteinuria of varying severity. However, the pathophysiological mechanisms underlying kidney damage in this condition are not yet fully understood. The aim of the study was to perform a clinical and morphological analysis of renal complications in a 32-year-old woman with Berardinelli-Seip syndrome and a rare heterozygous mutation in the AGPAT2 gene, a nucleotide substitution C.636C>T (L212L). This case report incorporated data from patient's the medical history, intravital laboratory and instrumental studies, and both qualitative and quantitative morphological analysis of a nephrobiopsy sample. Clinical signs and morphological finding at light-optical and electron microscopic levels are presented, highlighting the reorganization of glomeruli tissue elements. The main clinical manifestations of kidney damage in this patient included arterial hypertension, progressive facial edema, swelling of the lower extremities and lumbar region, advanced nephrotic syndrome, and impaired nitrogen-excretory kidney function. Morphological examination did not reveal histological or ultrastructural signs of diabetic microangiopathy or nephropathy. Instead, findings included large glomeruli with a lobular configuration of the glomerular tuft, moderate mesangial expansion, segmental thickening of the capillary loop, and duplication of the glomerular basal membrane. There was deposition of immune complexes, primarily of the C3c complement fragment, along the capillary wall and in the paramesangial and mesangial regions, forming hyperdense osmiophilic ribbon-like and garland structures. These findings led to the classification of renal damage as C3 glomerulopathy. The study suggests that various mutations in the AGPAT2 gene may influence renal complications in Berardinelli-Seip syndrome, potentially contributing to a broader clinical spectrum, including the possibility of developing C3 glomerulopathy.

Key words: congenital generalized lipodystrophy, Berardinelli-Seip syndrome, C3 glomerulopathy, electron microscopy, AGPAT2

Введение

Синдром Берардинелли-Сейпа (врожденная генерализованная липодистрофия, липоатрофический диабет Лоуренса) – редкое тяжелое метаболическое заболевание, связанное с нарушением адипогенеза на различных уровнях [1]. Одно из первых описаний данной патологии было дано бразильским эндокринологом W. Berardinelli в 1954 г., наблюдавшим двух пациентов с врожденной генерализованной липодистрофией, с последующим подтверждением и дополнением клинической картины норвежским педиатром M. Seip в 1959 г. [2, 3]. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно, генетически гетерогенно и в 95% случаев обусловлено мутациями в генах AGPAT2 и BSCL2 [4]. Распространенность в мире по данным литературы составляет от 1:10 000 000 в Северной Америке [5] до 1:25 000 в некоторых по-

пуляциях с традиционными близкородственными браками [6]. Имеются сведения о возможной гиподиагностике липодистрофий, обусловленной неспецифичностью симптомов и отсутствием системного генетического скрининга [7]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой (1:1) [1]. Клинически заболевание проявляется сразу после рождения или в раннем детском возрасте. Типичными признаками являются отсутствие подкожной жировой клетчатки, выраженная рельефность скелетных мышц, висцеромегалия, гиперинсулинемия и гиперлипидемия [8]. В подростковом возрасте, как правило, манифестирует сахарный диабет, могут появляться акромегалоидные черты, acanthosis nigricans. Для пациентов женского пола характерно проявление гиперандрогении – нарушение менструального цикла, гирсутизм, развитие синдрома поликистозных яичников [9]. Развитие синдрома Берардинелли-Сейпа часто

сопровождается поражением почек с развитием клинической картины диабетической нефропатии или гломерулонефрита с исходом в хроническую почечную недостаточность. При этом патофизиологические механизмы повреждения почек до настоящего времени окончательно не установлены [10].

В связи с редкой встречаемостью врожденной генерализованной липодистрофии в мире описано по разным данным от 500 до 1000 пациентов с данной патологией [11, 12]. В отечественной литературе публикации о случаях диагностики синдрома Берардинелли-Сейпа встречаются крайне редко, работы с описанием результатов клиничко-морфологического сопоставления на основании морфологического и ультраструктурного исследования биопсийного материала почки нами не обнаружены. Поэтому мы сочли возможным представить собственный опыт наблюдения поражения почек при синдроме Берардинелли-Сейпа у пациентки с редкой мутацией гена *AGPAT2*.

Клиническое наблюдение

Пациент – женщина, 32 года. Из анамнеза известно, что в раннем детстве развитие соответствовало возрасту. Семейный анамнез отягощен по сахарному диабету 2 типа (у бабушки со стороны отца). За медицинской помощью обратилась в возрасте 14 лет по поводу нарушения менструального цикла (отсутствие менструаций после менархе в 14 лет). При обследовании выявлен поликистоз яичников, синдром гиперандрогении, синдром инсулинорезистентности, гликемия 5,7–7,8 ммоль/л. Установлен диагноз сахарный диабет 2 типа и назначена соответствующая терапия (принимала метформин, глибенкламид). В течение следующих 5 лет регулярно наблюдалась у эндокринолога, проходила стационарное лечение в эндокринологическом отделении. За этот период отмечается появление признаков маскулинизации, гирсутизм, *acanthosis nigricans* в области подмышечных впадин, локтевых сгибов, паховых областей; ксантом локтей и колен; неравномерное распределение подкожной жировой клетчатки с липодистрофией в области голеней, бедер, ягодиц, живота и предплечий, гипертрофия мышц конечностей. В возрасте 19 лет, в связи с развившейся ацетонурией, переведена на заместительную инсулинотерапию. Для уточнения диагноза и подбора терапии направлена в Университетскую клиническую больницу №2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва). Установлен диагноз «Сахарный диабет 2 типа. Нефропатия на стадии протеинурии, ХБП 1 ст. Генерализованная липодистрофия (синдром Берардинелли-Сейпа?). Вторичная аменорея. Дислипидемия. Жировой гепатоз. Спленомегалия. *Acanthosis nigricans*. Гирсутизм».

В результате молекулярно-генетического исследования образцов биологического материала па-

циентки методом параллельного секвенирования с использованием панели *custom Ampliseq_IR_LD* в гене *AGPAT2* (MIM#:603100, референсная последовательность NM_006412) выявлен гетерозиготный вариант L212L (NM_001012727.2:C.636C>T), патогенность неизвестна (rs200288462), а также гетерозиготный вариант в интроне того же гена (rs41314461), что подтвердило клинический диагноз синдрома Берардинелли-Сейпа.

В возрасте 32 лет с жалобами на головные боли, повышение АД до 160/100 мм рт.ст., прогрессирующие отеки лица, нижних конечностей, уменьшение количества мочи госпитализирована в нефрологическое отделение Алтайской краевой клинической больницы. Объективно: состояние удовлетворительное, рост 165 см, вес 52 кг, ИМТ 19,1 кг/м². Кожные покровы бледные. Отеки распространенного характера – на лице, на нижних конечностях до бедер, в области поясницы. ЧД 18 в мин. Дыхание везикулярное, ослабленное в нижне-базальных отделах. Тоны сердца звучные, ритм правильный. ЧСС 92 в мин. АД 160/100 мм рт.ст. Живот мягкий, определяется свободная жидкость в брюшной полости. Печень выступает на 2–3 см от края реберной дуги, пальпируется край селезенки. Область проекции почек внешне не изменена, пальпация безболезненна, симптом поколачивания отрицательный. Мочепускание редкое, малыми порциями, водный баланс отрицательный. При лабораторном обследовании выявлены картина развернутого нефротического синдрома, снижение функции почек: протеинурия 8,07 г/сут, общий белок – 43,83 г/л, альбумин – 16,4 г/л; креатинин – 161,6 мкм/л, мочевины – 15,29 ммоль/л; впервые выявленная цитопения: гемоглобин – 89 г/л, лейкоциты – 3,2 тыс/мкл, тромбоциты – 77 тыс/мкл. В осадке мочи эритроциты 6–8 в поле зрения, ураты. Гликированный гемоглобин 5,6%, уровень гликемии 3,3–6,8 ммоль/л. Серологическое исследование выявило антитела к двуспиральной ДНК в титре 200,0 МЕ/мл; иммуноблотом антинуклеарные антитела не обнаружены. Антитела к протенназе и миелопероксидазе – в пределах референсных значений. С3 компонент комплемента 0,46 г/л (0,83–1,93), С4 компонент комплемента 0,06 г/л (0,15–0,57), IgA – более 4,20 мг/л (0,8–4,0), IgG – 8,44 мг/л (5,3–16,5), IgM – 2,57 мг/л (0,5–2,0). Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, бета2-гликопротеину не выявлены. МСКТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства выявило увеличение печени и селезенки, увеличение размеров почек с диффузными изменениями паренхимы. Для уточнения характера поражения почек, определения лечебной тактики выполнена функциональная биопсия почки.

При гистологическом исследовании обращали на себя внимание крупные клубочки дольчатого вида, в 17% глобально склерозированные, наблюдались умеренные явления интракапиллярной гипер-

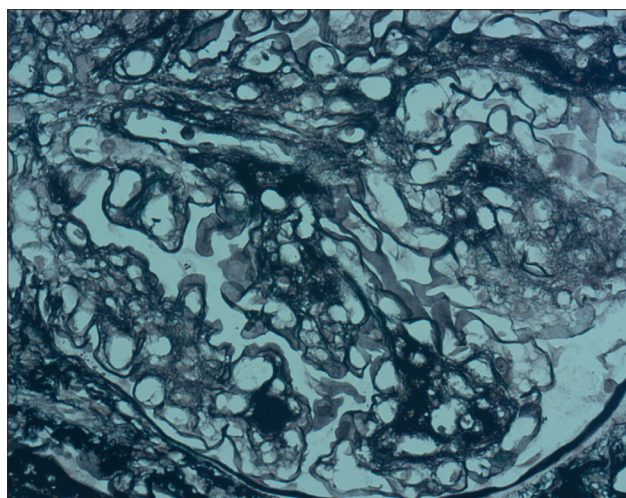


Рис. 1. Капиллярный клубочек дольчатого вида с умеренным расширением мезангия. Сегментарное утолщение капиллярных петель, участки дубликации ГБМ. Импрегнация серебром по Джонсу. x400.

Fig. 1. Lobular configuration of the glomerular tuft with moderate mesangial expansion. Segmental thickening of the capillary loop with GBM duplication. Jones' silver impregnation. x400.

клеточности. Гломерулярные базальные мембраны (ГБМ) визуально неравномерно значительно утолщены с участками расщепления и складчатости (рис. 1).

Тубулярная атрофия достигала 20%, наблюдалось нарушение щеточного окаймления, уплощение эпителия, вакуолизация цитоплазмы. Тубулярные базальные мембраны (ГБМ) были неравномерно утолщены с отложением овоидных и лентовидных оксифильных масс. Наблюдались умеренные склеротические изменения интимы артерий; явлений диабетической микроангиопатии со структурной перестройкой артериол, элементов микроциркуляторного русла не обнаружено.

При иммунофлюоресцентном исследовании в клубочках по ходу капиллярных петель и мезангиально определялась выраженная (+++) глобальная диффузная гранулярная экспрессия с антителами к С3с (рис. 2) и слабая (+) экспрессия IgA, C1q, λ. В части капиллярных петель по ходу ГБМ, а также по ходу ГБМ отдельных групп канальцев наблюдалось отложение фрагментов компонента С3с(+++), C1q(+) в виде гирлянды.

При электронно-микроскопическом исследовании наблюдалась стертая, с участками складчатости неравномерно утолщенная до 800-2100 нм ГБМ с явлениями интерпозиции отростков мезангиоцитов различной степени завершенности. Определялись многочисленные отложения электронноплотных депозитов высокой и очень высокой электронной плотности с формированием лентовидных и гирляноподобных образований в ГБМ и мезангии (рис. 3). Наблюдалось повреждение подоцитов, протяженные участки оголения ГБМ, многочисленные

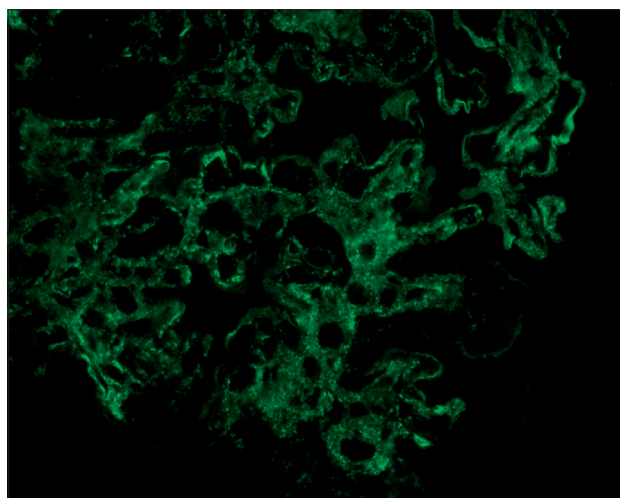


Рис. 2. По ходу ГБМ выраженное линейное и гирляноподобное отложение депозитов С3с. В мезангиальных зонах клубочка выраженная экспрессия С3с. Иммуногистохимическое окрашивание. x400.

Fig. 2. Prominent linear and garland-like C3c deposits along the GBM. Glomerulus has prominent bright granular deposits of C3c in the mesangium. Immunohistochemical staining. x400.

липидные включения в цитоплазме подоцитов и мезангиоцитов.

По совокупности клинико-анамнестических данных, морфологического исследования, включавшего реакцию иммунофлюоресценции и электронномикроскопическое исследование, был установлен диагноз С3 гломерулопатии.



Рис. 3. Лентовидное отложение гиперплотных осмиофильных депозитов в гломерулярной базальной мембране. Электронограмма, контрастирование уранил ацетатом и цитратом свинца; Zeiss, Libra 120. x4000.

Fig. 3. Ribbon-like hyperdense osmiophilic deposits in the glomerular basal membrane. TEM, uranyl acetate and lead citrate contrast; Zeiss, Libra 120. x4000.

Обсуждение

Синдром Берардинелли-Сейпа – один из вариантов врожденной генерализованной липодистрофии, проявляется генерализованным истощением или отсутствием подкожного жирового слоя, накоплением липидов в других органах и нарушением их функций. Причиной развития заболевания является нарушение метаболизма жировой ткани, связанное с генетическими мутациями. Истощение подкожно-жирового слоя – крупнейшего жирового депо организма – ведет не только к нарушению в целом всего липидного обмена, но также затрагивает обмен белков и углеводов. У больных наблюдается нарушение усвоения липидов, гиперлипидемия, что объясняет повышение нагрузки на органы, участвующие в метаболизме липидов: печень, почки, миокард с последующим нарушением их функций.

Несмотря на то, что при генерализованной липодистрофии часто поражаются почки, до настоящего времени отсутствуют системные исследования, проливающие свет на патофизиологические механизмы повреждения органа при данной патологии [10]. В большинстве работ авторы описывают у таких пациентов протеинурию различного уровня. Частота развития нефротического синдрома, по литературным данным, может значительно варьировать, что связывают с выраженностью метаболических нарушений, возрастом пациентов, сопутствующими заболеваниями, образом жизни и особенностями пищевого поведения [10, 13]. При этом патогистологически в тканях почки чаще наблюдаются изменения по типу фокально-сегментарного гломерулосклероза и диабетической нефропатии [13].

Одним из возможных объяснений поражения почек при липодистрофии может являться длительно текущий и плохо поддающийся контролю сахарный диабет. Это подтверждается рядом публикаций, в которых авторы обнаруживали типичные для диабетической нефропатии особенности: диффузный и нодулярный гломерулосклероз (с формированием узлов Киммельстилла-Вильсона), утолщение ГБМ и подоцитопатию, аномалии мезангиального матрикса, гиалиноз капиллярного клубочка, артериол, диабетические изменения сосудов почек [13, 14]. Однако в описываемом нами наблюдении у пациентки не было признаков диабетической микроангиопатии и имевшие место ультраструктурные изменения почечных клубочков не укладывались в картину диабетической нефропатии, что указывает на другие возможные механизмы развития почечного повреждения при липодистрофии.

Другим вероятным механизмом поражения почек при данном заболевании является избыточное эктопическое отложение пищевых и/или эндогенно синтезированных триглицеридов и липидов, обусловленное поражением основного депо жиров – подкожной жировой клетчатки [15]. Не-

давно опубликованные исследования показали, что повышенное накопление липидов тканями почки может обуславливать развитие почечной дисфункции с развитием склеротических или пролиферативных реакций [16]. Проведенное ультраструктурное исследование нефробиоптата выявило значительное накопление липидных включений в первую очередь в цитоплазме подоцитов и мезангиоцитов, подоцитопатию и выраженную мезангиальную реакцию с интерпозицией отростков мезангиоцитов различной завершенности. Электронно-плотные депозиты имели четкие контуры и очень высокую осmioфильность, что ряд исследователей связывает с фиксацией в структуре иммунных комплексов ненасыщенных липопротеидов [17]. В совокупности с данными иммуноморфологического исследования, выявившего выраженную (+++) глобальную диффузную гранулярную экспрессию с антителами к С3с по ходу капиллярных петель и мезангиально, наблюдавшаяся патогистологическая картина соответствовала С3 гломерулопатии.

В последние годы активно обсуждаются и рассматриваются диагностические критерии различных вариантов С3 гломерулопатии, что связано с общностью патогенеза, сходными клиническими проявлениями и морфологической картиной заболеваний данной группы [18]. Корректная диагностика может в значительной степени ограничиваться объемом биопсийного материала, особенно забранного для ультраструктурного исследования и требовать для окончательной верификации проведения повторных биопсий [17]. Представлены данные о возможной трансформации С3 гломерулонефрита в болезнь плотных депозитов [19], высказано предположение, что эти заболевания могут выступать как стадии одного патологического процесса [20]. Следует особо подчеркнуть, что развитие С3 гломерулопатии при синдромах липодистрофии связывают в основном с парциальной липодистрофией различного происхождения [21], по данным литературных источников, генерализованная липодистрофия проявляется диабетической нефропатией и фокально-сегментарным гломерулосклерозом [10]. Однако обнаруженные в представленном наблюдении характер иммуноэкспрессии (выраженные С3с депозиты в виде гирлянд и лент по ходу ГБМ, парамезангиально и мезангиально, по ходу ГБМ с фокальными депозитами IgA, C1q, λ значительно меньшего уровня экспрессии), характерные по локализации и ультраструктуре электронно-плотные депозиты высокой и очень высокой электронной плотности, позволяют высказать предположение о вероятной роли дисрегуляции системы комплемента с массивной системной продукцией С3 фрагмента в развитии почечной дисфункции при синдроме Берардинелли-Сейпа.

Появление новых методов молекулярно-генетического анализа позволяет существенно расширить понимание роли отдельных мутаций в патогенезе

развития редких наследственных синдромов и болезней. Методы параллельного секвенирования NGS (Next Generation Sequencing) делают возможным исследование множества генов и выявление редких, ранее не изученных мутаций. В представленном нами клиническом наблюдении у пациентки удалось обнаружить редкую мутацию в гетерозиготном варианте (L212L) в гене AGRAT2, сопровождающуюся нуклеотидной заменой C.636C>T. В настоящее время в базе данных Менделевского наследования у человека OMIM (www.ncbi.nlm.nih.gov) зарегистрировано 3 подобных случая мутации указанного гена (2016, 2022, 2024 г.) [22]. Однако ввиду редкости самого синдрома Берардинелли-Сейпа в существующих базах данных нет описания клиническо-морфологической картины и патогенетической значимости данной мутации. Стоит предположить, что разнообразные мутации в гене AGRAT2 могут оказывать влияние на поражение почек при синдроме Берардинелли-Сейпа и обуславливать большее клиническое

разнообразие, чем считалось ранее, в частности возможность формирования СЗ гломерулопатии.

Заключение

Поражение почек является одним из частых проявлений врожденной генерализованной липодистрофии (синдрома Берардинелли-Сейпа). С учетом вовлечения в патологический процесс различных органов и систем, своевременная диагностика раннего почечного повреждения требует привлечения специалистов различного клинического профиля с участием патоморфолога и выполнением нефробиопсии. В представленном клиническом наблюдении описано поражение почек у пациентки с синдромом Берардинелли-Сейпа связанным с редкой мутацией в гене AGRAT2, проявлявшееся картиной развернутого нефротического синдрома и нарушением азот-выделительной функции почек, обусловленными формированием СЗ гломерулопатии.

Информированное согласие:

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации и изображений.

Informed consent:

Informed patient consent for publication of clinical information and images was obtained.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest:

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Вклад авторов:

МЮГ – общая концепция работы, выполнение морфологических исследований, окончательное редактирование текста рукописи; ЖОГ и ЗТН – сбор и обработка клинических данных; МНВ – сбор и обработка материала, написание исходного варианта текста; ЛДБ, НАВ – выполнение морфологических исследований.

Author's contribution:

MYuG – general concept of the work, performance of morphologic studies, final editing of the manuscript; ZhOG and ZTN – collection and processing of clinical data; MNV – collection and processing of material, writing the initial version of the manuscript; LDB, NAV – performance of morphologic studies.

Информация об авторах:

Мотин Юрий Григорьевич – докт. мед. наук, врач патологоанатом КГБУЗ ККБ г. Барнаул; профессор кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4282-6401>, e-mail: ygmotin@gmail.com

Жгут Ольга Георгиевна – канд. мед. наук, заведующая нефрологическим отделением КГБУЗ ККБ г. Барнаул, e-mail: zhgut_olga@mail.ru

Затеева Татьяна Николаевна – врач-нефролог КГБУЗ ККБ г. Барнаул, e-mail: tzateeva@mail.ru

Мотина Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1799-3390>, e-mail: motinan@gmail.com

Лохин Денис Борисович – заведующий патологоанатомическим отделением КГБУЗ ККБ г. Барнаул, e-mail: lokhin.denis@mail.ru

Нечаев Александр Вячеславович – врач-патологоанатом КГБУЗ ККБ г. Барнаул, e-mail: nechist77@gmail.com

Author's information:

Motin Yuri Grigorevich, <https://orcid.org/0000-0003-4282-6401>, e-mail: ygmotin@gmail.com

Zhgut Olga Georgievna, e-mail: zhgut_olga@mail.ru

Zateeva Tatiana Nikolaevna, e-mail: tzateeva@mail.ru

Motina Natalia Vladimirovna, <https://orcid.org/0000-0002-1799-3390>, e-mail: motinan@gmail.com

Lokhin Denis Borisovich, e-mail: lokhin.denis@mail.ru

Nechaev Alexandr Viacheslavovich, e-mail: nechist77@gmail.com

Доступ к данным:

Исходные данные могут быть предоставлены по аргументированному запросу, направленному автору, ответственному за переписку.

Доступ к данным:

The raw data can be provided upon a reasoned request sent to the corresponding author.

Список литературы

1. Garg A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96(11):3313-3325. DOI:10.1210/jc.2011-1159
2. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of 2 cases. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1954;14(2):193-204. DOI:10.1210/jcem-14-2-193
3. Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations: a new diencephalic syndrome? Acta Paediatr. 1959;48(6):555-574
4. Magré J., Delépine M., Van Maldergem L. et al. Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies. Diabetes. 2003;52:1573-1578. DOI: 10.2337/diabetes.52.6.1573
5. Agarwal AK., Garg A. Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2006;7:175-199. DOI:10.1146/annurev.genom.7.080505.115715
6. Rajab A., Bappal B., Al-Shaikh H. et al. Common autosomal recessive diseases in Oman derived from a hospital-based registry. Community Genet. 2005;8:27-30. DOI:10.1159/000083334
7. Gonzaga-Jauregui C., Ge W., Staples J. et al. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort. Diabetes. 2020;69:249-258. DOI: 10.2337/db19-0447
8. Agarwal AK., Garg A. Congenital generalized lipodystrophy: significance of triglyceride biosynthetic pathways. Trends Endocrinol. Metab. 2003;14(5):214-221. DOI:10.1016/s1043-2760(03)00078-x
9. Capeau J., Magré J., Caron-Debarle M. et al. Human lipodystrophies: genetic and acquired diseases of adipose tissue. Endocr Dev. 2010;19:1-20. DOI: 10.1159/000316893
10. Akinci B., Unlu SM., Celik A. et al. Renal complications of lipodystrophy: A closer look at the natural history of kidney disease. Clin Endocrinol. 2018;89(1):65-75. DOI: 10.1111/cen.13732
11. Patni N., Garg A. Congenital generalized lipodystrophies – new insights into metabolic dysfunction. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(9):522-534. DOI: 10.1038/nrendo.2015.123
12. Chiquette E., Oral EA., Garg A. et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2017;10:375-383. DOI:10.2147/DMSO.S130810
13. Javor ED., Moran SA., Young JR. et al. Proteinuric nephropathy in acquired and congenital generalized lipodystrophy: baseline characteristics and course during recombinant leptin therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:3199-3207. DOI:10.1210/jc.2003-032140
14. Ludtke A., Roos GM., van Hettaing M. et al. Post-mortem findings in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. Diabet Med. 2010;27:245-246. DOI:10.1111/j.1464-5491.2009.02909.x
15. Ertunc ME., Hotamisligil GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. J Lipid Res. 2016;57:2099-2114. DOI:10.1194/jlr.R066514
16. D'Agati V., Chagnac A., de Vries A. et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. Nat Rev Nephrol. 2016;12:453-471. DOI:10.1038/nrneph.2016.75
17. Barbour TD., Pickering MC., Terence Cook H. Dense deposit disease and C3 glomerulopathy. Semin Nephrol. 2013;33(6):493-507. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.002
18. Ponticelli C., Calatroni M., Moroni G. C3 glomerulopathies: dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. Front Med (Lausanne). 2023;24(10):1289812. DOI:10.3389/fmed.2023.1289812
19. Aita K., Ito S., Tanabe K. et al. Early recurrence of dense deposit disease with marked endocapillary proliferation after renal transplantation. Pathol Int. 2006;56:101-109. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2006.01931.x
20. Ito N., Ohashi R., Nagata M. C3 glomerulopathy and current dilemmas. Clin Exp Nephrol. 2017;21(4): 541-551. DOI:10.1007/s10157-016-1358-5
21. Corvillo F., López-Trascasa M. Acquired partial lipodystrophy and C3 glomerulopathy: Dysregulation of the complement system as a common pathogenic mechanism. Nefrologia. 2018;38(3):258-266. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.10.002
22. National Center for Biotechnology Information [Internet]. ClinVar; [VCV000365919.9]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/365919/>

Дата получения статьи: 04.06.2024

Дата принятия к печати: 22.09.2024

Submitted: 04.06.2024

Accepted: 22.09.2024

Спонтанный тромбоз брюшной аорты – редкая причина острого повреждения почек у новорожденного

Т.Ю. Абасеева^{1,3,4}, А.И. Макулова^{2,3,4}, Е.А. Саркисян^{2,3}, Д.Д. Абретенёва², И.В. Журавлева², Н.В. Холоднова³, Л.М. Макарова³, Е.И. Шабельникова², П.В. Шумилов²

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

³ ГБУЗ "Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы", 123317, Москва, Шмитовский проезд, д. 29, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ "Детская городская клиническая больница святого Владимира Департамента здравоохранения города Москвы", 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, Российская Федерация

Для цитирования: Абасеева Т.Ю., Макулова А.И., Саркисян Е.А. и соавт. Спонтанный тромбоз брюшной аорты – редкая причина острого повреждения почек у новорожденного. Нефрология и диализ. 2024. 26(4):487-497. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-487-497

Spontaneous abdominal aortic thrombosis, a rare cause of acute kidney injury in a newborn

T.Y. Abaseeva^{1,3,4}, A.I. Makulova^{2,3,4}, E.A. Sarkisyan^{2,3}, D.D. Abreteneva², I.V. Zhuravleva², N.V. Kholodnova³, L.M. Makarova³, E.I. Shabelnikova², P.V. Shumilov²

¹ Russian University of medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, 4, Dolgoroukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ G.N. Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, 29, Shmitovsky dr., Moscow, 123317, Russian Federation

⁴ Children's State Hospital of St. Vladimir, Moscow Healthcare Department, 3/1, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation

For citation: Abaseeva T.Y., Makulova A.I., Sarkisyan E.A. et al. Spontaneous abdominal aortic thrombosis, a rare cause of acute kidney injury in a newborn. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(4):487-497. doi: 10.28996/2618-9801-2024-4-487-497

Резюме

Вступление. Тромбоз аорты – редкое состояние у новорожденных, ассоциированное с неблагоприятными исходами. Около 80% всех случаев неонатального тромбоза аорты связаны с катетеризацией пупочной артерии. Спонтанным считается тромбоз, не ассоциированный с катетеризацией. Клиническая картина зависит от локализации и степени тромбоза аорты. Неонатальный тромбоз аорты может протекать бессимптомно, приводить к органной дисфункции или представлять собой чрезвычайную ситуацию, угрожающую жизни. Заболевание может манифестировать как сердечная или дыхательная недостаточность, некротизирующий энтероколит вследствие ишемии кишечника, гангрена конечностей или с появлением макрогематурии/анурии в случае тромбоза на уровне почечных артерий, приводя к развитию острого повреждения почек.

Адрес для переписки: Абасеева Татьяна Юрьевна

e-mail: tatyanaab@mail.ru

Corresponding author: Tatiana Y. Abaseeva

e-mail: tatyanaab@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7175-5633>

Материалы и методы: в статье представлено описание клинического случая спонтанного тромбоза брюшного отдела аорты у новорожденной девочки, приведшего к развитию острого повреждения почек с потребностью в заместительной почечной терапии.

Результаты: у доношенной новорожденной девочки на грудном вскармливании на 11-е сутки жизни отмечалось ухудшение состояния, стала вялой, отказалась от еды, отмечалось появление макрогоматурии, а на 12-е сутки развилась анурия. При госпитализации ультразвуковое доплеровское исследование выявило двусторонний тромбоз почечных артерий, по лабораторным данным выявлена гиперазотемия, гипернатриемия, гемоконцентрация, клинически отмечалась потеря в массе тела 18%. После восстановления волемического статуса и коррекции уровня электролитов, сохранялась анурия, что потребовало старта заместительной почечной терапии (перитонеальный диализ). Для уточнения диагноза выполнена КТ-ангиография аорты, где выявлен тромбоз аорты от уровня дистальнее отхождения верхней брыжеечной артерии до общих бедренных артерий. Тактика лечения тромбоза включала антикоагулянтную (нефракционированный гепарин) и тромболитическую терапию (тканевой активатор плазминогена Алтеплаза), однако функция почек не восстановилась, и ребенок остался диализ-зависимым.

Выводы: представленный клинический случай демонстрирует редкое состояние в неонатальном периоде – тромбоз брюшной аорты, осложнившийся острым повреждением почек, с последующим формированием хронической болезни почек 5Д в результате перенесенного кортикального некроза почек. Неонатальный период является наиболее опасным в плане развития тромботических осложнений, учитывая наличие ряда факторов риска (дегидратация, гипернатриемия, полицитемия).

Ключевые слова: новорожденный, тромбоз аорты, гипернатриемическая дегидратация, острое повреждение почек, перитонеальный диализ

Abstract

Introduction: Neonatal aortic thrombosis is a rare but serious condition with potentially severe outcomes. Approximately 80% of cases are linked to umbilical catheterization, while not non-catheter-related cases are classified as spontaneous. Clinical presentation varies with the location and severity of thrombosis, ranging from asymptomatic cases to life-threatening emergency such as cardiac or respiratory failure, necrotizing enterocolitis, limb gangrene, or acute kidney injury (AKI) renal artery involvement.

Materials and methods: This report describes a case of spontaneous abdominal aortic thrombosis in a newborn girl, resulting in AKI necessitating renal replacement therapy.

Results: A full-term newborn breastfed girl experiences clinical deterioration on day 11, presenting with lethargy, feeding refusal, macrohematuria, anuria on day 12. Ultrasound Doppler revealed bilateral renal artery thrombosis, with laboratory findings of hyperazotemia, hypernatremia, hemoconcentration, and 18% weight loss. Despite fluid replacement, electrolyte correction, anuria persisted, requiring peritoneal dialysis. CT angiography confirmed abdominal aortic thrombosis extending from the superior mesenteric artery to the common femoral arteries. Treatment included unfractionated heparin and tissue plasminogen activator (Alteplase), but kidney function did not recover, leaving the child dialysis-dependent.

Conclusions: This case highlights the rare occurrence of abdominal aortic thrombosis in the neonatal period, leading to AKI and chronic kidney disease (CKD) 5D due to cortical necrosis. Neonates are particularly vulnerable to thrombotic complications due to factors such as dehydration, hypernatremia, and polycythemia.

Key words: newborn, aortic thrombosis, hypernatremic dehydration, acute kidney injury, peritoneal dialysis

Введение

Тромбоз аорты – редкое состояние у новорожденных, имеющее высокий уровень летальности [1]. Частота тромбозов в неонатальном периоде достигает 5,1 на 100 000 новорожденных, из которых 2,5 % случаев составляет документированный тромбоз аорты [2]. Распространенность выше среди новорожденных в критическом состоянии и составляет 2,4 на 1000 госпитализаций с подтвержденным тромбозом аорты в 12,4% случаев [3].

Около 80 % всех случаев неонатального тромбоза аорты связаны с катетеризацией пупочной артерии в раннем неонатальном периоде [4]. Термином «спонтанный» обозначается тромбоз, не связанный с катетеризацией пупочной артерии [1]. Общая смертность от спонтанного тромбоза аорты у новорожденных остается высокой, но значительно снижается – с 83% в 1963-1979 годах до 23% в 2000-х [5]. Типичной локализацией тромбоза аорты является её нисходящая часть, чаще брюшной отдел [4, 5].

В неонатальном периоде тромбозы наблюдаются чаще, чем у детей более старшего возраста, что обусловлено физиологическими особенностями. Тромбозы нередко приводят к инвалидизации или гибели пациента. В связи с частыми неблагоприятными исходами, тромбозы требуют незамедлительной диагностики и максимально раннего начала интенсивной терапии. В настоящей статье представлено описание клинического случая спонтанного тромбоза аорты у новорожденной девочки, вследствие которого была утрачена функция почек и у ребенка сформировалась диализ-потребная стадия хронической болезни почек (ХБП стадия 5А).

Клиническое наблюдение

Девочка М. родилась у матери с субклиническим гипотиреозом, от 1-й беременности, протекавшей в I триместре с токсокозом, трихомониазом, во II – гестационным сахарным диабетом (СД), в III – цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), простым герпесом (данных лабораторных исследований, подтверждающих наличие ЦМВИ и герпес-вирусной инфекции нет), 1-х родов естественным путем на сроке гестации 39 недель, сопровождающихся слабостью родовой деятельности (медикаментозная стимуляция). Масса тела при рождении – 3140 г, длина – 52 см, APGAR 8/9 баллов.

После выписки из роддома ребенок находился на исключительно грудном вскармливании, контрольное взвешивание не проводилось. Мама отмечала плохую прибавку массы тела новорожденного. На 11-е сутки жизни девочка отказалась от еды, стала вялой, 12 часов не было мочи, из половых путей появились кровянистые выделения. Девочка госпитализирована в ДГКБ св. Владимира. При госпитализации состояние ребенка тяжелое. Выражен синдром угнетения, крик слабый, реагирует на болевые раздражители, по Шкале комы Глазго 13 баллов (умеренное оглушение). Масса тела 2580 г (потеря массы тела – 560 г = 18%). Т тела – 35,8°C. Кожа с мраморным рисунком, тургор тканей снижен, большой родничок запавающий. Отеков нет. Отмечается цианоз нижних конечностей, преимущественно стоп. Субконъюнктивальное кровоизлияние справа (гипосфагма). Видимые слизистые оболочки ярко розовые, суховаты. ЧД-46 в 1 мин, ЧСС-146 в 1 мин, АД – 77/51 мм рт.ст. (<50 перцентиля). В легких пуэрильное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца отчетливые, умеренно приглушены. Живот мягкий, безболезненный. Анурия. Стула при осмотре нет.

При обследовании выявлено повышение уровня мочевины до 26,65 ммоль/л (1,8-6,4), креатинина до 255 мкмоль/л (26-87), натрия до 169 ммоль/л (135-145), хлора до 136 ммоль/л (96-107), СРБ – 1,4 мг/л (в пределах референсных значений). По результатам клинического анализа крови: гемоглобин 217 г/л (125-180), гематокрит 66%

(39-63), лейкоциты – $19,33 \times 10^9/\text{л}$ (5-24), тромбоциты – $163 \times 10^9/\text{л}$ (180-553), нейтрофилы 65%, лимфоциты 30%, моноциты 5%. По данным КЩС: pH – 7,3 (7,36-7,44); BE – -10 ммоль/л (от -2 до +2), бикарбонат 17,4 ммоль/л (22-26), осмолярность 333,4 мОсм/кг, лактат 3,0 ммоль/л (0,7-2,1). По данным коагулограммы: D-димер >1000 нг/мл (0-250), тромбиновое время – 20,8 с (12-18), антитромбин III – 93% (63-68%), остальные показатели находились в пределах референсных значений.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) отмечалось некоторое уменьшение линейных размеров почек (40×18 мм, паренхима 9 мм), при доплерографии кровотоков определялся в виде единичных цветовых пикселей в области ворот почек. При УЗИ брюшной полости фрагменты магистральных сосудов живота (брюшная аорта, нижняя полая вена) визуализированы в мезогастрии. Предположительное заключение по УЗИ: двусторонний артериальный ренальный тромбоз.

На основании клинических и параклинических данных: анамнез – неэффективное грудное вскармливание, патологическая потеря массы тела – 18% на 12-й день жизни, лабораторных: гипернатриемия – 169 ммоль/л (средней степени-тяжелая) [6], гиперазотемия, полицитемия, тромбоцитопения, повышение уровня D-димера, диагностирован двусторонний ренальный артериальный тромбоз на фоне гипернатриемической дегидратации, осложненный развитием острого повреждения почек – KDIGO (Kidney Diseases Improving Global Outcomes) 3 ст. [7]. Ребенку начата антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином, инфузионная регидратационная терапия, коррекция гипернатриемии, антибактериальная терапия. Однако на следующий день положительной динамики состояния не отмечено, сохранялась анурия, масса тела – 2910 г, АД 109/72 мм рт.ст. (>99 перцентиля). Учитывая потребность в проведении заместительной почечной терапии (анурия >24 часов), для дальнейшего лечения ребенок переведен в Центр неонатальной нефрологии и диализа ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского.

При госпитализации (12-е сутки жизни): АД 92/67 мм рт.ст. (90-95 перцентиль), ЧСС 162 /мин; ЧД 43/мин, периферические отеки. Лабораторно: повышение воспалительных маркеров – лейкоцитоз ($21,92 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом ($17,49 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($139,8 \times 10^9/\text{л}$), С-реактивный белок 37,2 мг/л, прокальцитонин 1,99 нг/мл; гипопротениемия; гиперазотемия (мочевина 27,3 ммоль/л, креатинин 329 мкмоль/л); гипокоагуляция – АЧТВ 77,4 сек; антитромбин III 77%; тромбиновое время – нет коагуляции, D-димер 7007 нг/мл (референсные значения: 0-250 нг/мл). Учитывая анурию более 24 часов, гиперазотемию, гипергидратацию, метаболический ацидоз начат перитонеальный диализ (ПД) в классической модификации с последующей



Рис. 1. Компьютерная томография почек с контрастированием пациентки М. от 8.06.22

Fig. 1. Computed tomography of the kidneys with contrast of patient M. from June 8, 2022

терапией гепарином в/в в дозировке 28 ед/кг/час под контролем АЧТВ.

Для уточнения диагноза была проведена компьютерная томография (КТ) почек с контрастированием, где обнаружен тромбоз аорты от уровня верхней брыжеечной артерии (рисунок 1). Учитывая отсутствие кровотока в почечных артериях, риск дополнительного контраст-индуцированного повреждения почек расценивался как крайне низкий.

С целью визуализации тромба выполнена КТ-ангиография аорты: тромбоз аорты от уровня дистальнее отхождения верхней брыжеечной артерии до общих бедренных артерий (рисунок 2). Нижняя брыжеечная артерия, почечные артерии, общие подвздошные, наружные и внутренние подвздошные артерии без признаков контрастирования. Перфузия почечной паренхимы субтотально снижена (рисунок 2).

По жизненным показаниям (использование вне протокола) предпринята попытка тромболизиса тканевым активатором плазминогена Алтеплаза 0,2 мг/кг в течение 10 мин (доза нагрузки) и затем 6 мг/кг/час, продолжена антикоагулянтная терапия гепарином 10 ЕД/кг/час под контролем коагулограммы. На следующие сутки в связи с возникновением геморрагического синдрома (геморрагическое отделяемое по перитонеальному дренажу, внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга), тромболизис и инфузии гепарина прекращены.

После проведения гемостатической терапии возобновлена антикоагулянтная терапия.

С целью выявления генетически обусловленного риска нарушений системы свертывания крови ребенку проведено исследование 8 показателей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (F13A1: 103 G>T (Val34Leu), F2: 20210 G>A, F5: Лейден мутация, 1691 G>A (Arg506Gln), F7: 10976 G>A (Arg353Gln), FGB: -455 G>A, ITGA2: 807 C>T (F224F), ITGB3: 1565 T>C (L33P), SERPINE1 (PAI-1): -675 5G>4G), а также 4 показателя полиморфизма генов фолатного цикла (MTHFR: 1298 A>C (E429A), MTHFR: 677 C>T, MTR: 2756 A>G (D919G), MTRR: 66 A>G (I22M)). В результате исследования выявлены гетерозиготные полиморфные варианты генов ITGA2: 807 C>T (F224F)(C/T) и ITGB3: 1565 T>C (L33P) (T/C), кодирующих тромбоцитарные рецепторы к коллагену и фибриногену. Наличие указанных полиморфных вариантов приводит к увеличению скорости адгезии тромбоцитов к эндотелию и усилению их агрегации. Также была выявлена полиморфный вариант в гетерозиготном состоянии гена SERPINE1 (PAI-1): -675 5G>4G (5G/4G), наличие которого приводит к повышению уровня ингибитора активатора плазминогена-1 в крови, способствует снижению фибринолитической активности крови и облегчает развитие тромбоза [8]. Однако, учитывая гетерозиготный характер выявленных полиморфных вариантов, их вклад в формирование тромбоза брюшной аорты сомнителен.

При исследовании генов фолатного цикла был выявлен гетерозиготный полиморфный вариант в гене MTR:2756 A>G (D919G) (A/G), ответственный за активность метионинсинтетазы, что может способствовать развитию гипергомоцистеинемии,

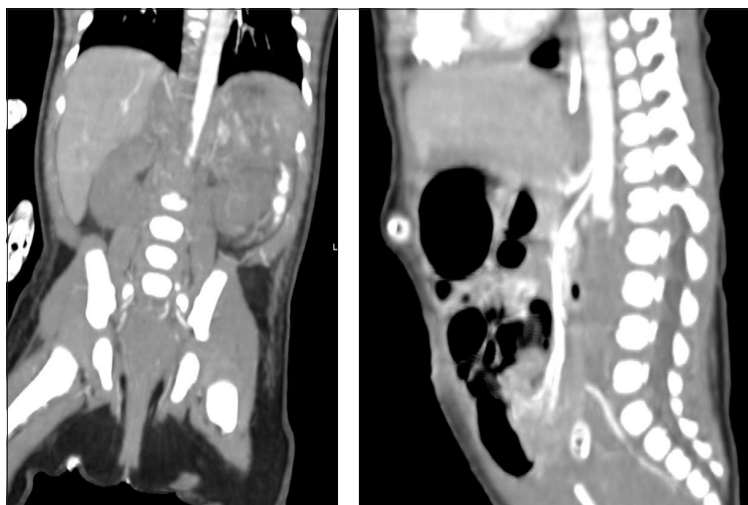


Рис. 2. Компьютерная томографическая ангиография аорты пациентки М. от 08.06.22

Fig. 2. Computed tomographic angiography of aorta in patient M. from June 8, 2022

Таблица 1 | Table 1

Лабораторные показатели пациента М. и их динамика
Laboratory parameters in patient M. and their dynamics

Клинический анализ крови					
Показатель, единицы измерения	07.06.	24.06.	26.07.	19.09.	24.11.
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,21	1,91	2,6	2,79	2,33
Гемоглобин, г/л	168,4	56,3	72,8	80,9	72,0
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	139,8	249,2	17,5	439,6	271,0
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	21,92	8,37	31,67	7,52	8,64
Биохимический анализ крови					
Показатель, единицы измерения	07.06.	24.06.	20.07.	21.09.	24.11.
Общий белок, г/л	46,3	38,4	30,9	30,6	56,3
Альбумин, г/л	27	24	20,0	16,0	31,8
Мочевина, ммоль/л	27,3	16,0	12,1	11,0	9,62
Креатинин, мкмоль/л	329,0	421,34	231,6	183,79	269
С-РБ, мг/л	37,2	7,8	4,0	73,4	–
Прокальцитонин, нг/мл	1,99	0,64	1,02	–	–
Коагулограмма					
Показатель, единицы измерения	07.06.	23.06.	25.07.	02.09.	24.11.
Д-димер, нг/мл	7007	1777	152	1503	870
АЧТВ, сек	74,7	74,7	72,8	33,4	65,1
Фибриноген, г/л	3,47	2,65	1,5	3,37	1,72

но у описываемого пациента уровень гомоцистеина не повышался.

Ребенок был обследован на предмет выявления дефицита естественных антикоагулянтов (протейн С, протейн S, антитромбин III), их уровень соответствовал возрасту. Также было проведено исследование антифосфолипидных антител, показавшее отрицательный результат.

При обследовании выявлен повышенный титр IgG к SARS-CoV2 (715,6 Ед/л), что, по-видимому, связано с перенесенной матерью ранее новой коронавирусной инфекцией, так как титр IgM к SARS-CoV2 не был повышен (0,20 Ед/л).

За время лечения в стационаре тяжесть состояния девочки определялась нарушением почечной функции, обусловленной перенесенным билатеральным кортикальным некрозом почек вследствие тромбоза брюшного отдела аорты и неврологической симптоматикой в виде угнетения нервно-рефлекторной деятельности на фоне гипоксически – геморрагического поражения головного мозга. Диализ-потребное острое повреждение почек трансформировалось в ХБП стадии 5Д, так как перенесенный кортикальный некроз почек привел к их склерозированию (сморщивание). У ребенка с анурией на заместительной почечной терапии контроль гидробаланса является сложной задачей, сохраняющаяся гипергидратация способствовала манифестации артериальной гипертензии до 117/78 мм рт.ст. (99 перцентиль – 103/59 мм рт.ст.), что требовало назначения антигипертензивной терапии.

Антикоагулянтная терапия проводилась гепарином с коррекцией дозы под контролем АЧТВ (целевое значение 80 сек), с дальнейшей сменой на НМГ – далтепарин натрия (фрагмин) в дозе 360-400 МЕ/кг/сут в 2 введения п/к с коррекцией дозы по уровню антиХа (целевые значения 0,5-1,0 МЕ/мл). К 3-х месячному возрасту ребенка по данным триплексного УЗИ произошла частичная реканализация аорты, визуализировались пристеночные тромбы. На УЗИ – вторичное сморщивание почек, кровотоков в них отсутствует.

Течение заболевания осложнялось повторными эпизодами диализного перитонита и двусторонней полисегментарной пневмонии, требовавшими проведения массивной антибактериальной терапии. По параклиническим данным персистировала анемия 2-3 степени, обусловленная рецидивирующими инфекционными осложнениями, ХБП 5Д, белково-энергетической недостаточностью, тромбоцитопенией, лейкоцитозом, гипопротейнемией, гипоальбуминемией, а также гиперазотемией, соответствующая степени утраты почечной функции. Гемостазиологические показатели на фоне проводимой антикоагулянтной терапии поддерживались на уровне целевых значений, наблюдалось снижение Д-димера при наблюдении в динамике. Лабораторные показатели и их динамика представлены в таблице 1.

Перенесенное тяжелое поражение головного мозга осложнилось развитием повторных эпизодов тонико-клонических судорог с потребностью в противосудорожной терапии. По данным электроэнце-

фаллографии (ЭЭГ) регистрировалась регионарная эпи-активность в правых задних отделах мозга.

В возрасте 4-х месяцев, в связи с развитием тяжелого диализного перитонита и отсутствием эффекта от проводимого лечения, ребенок переведен на другой вид заместительной почечной терапии – продолженный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД). Через 3 недели, после санации брюшной полости, возобновлено проведение перитонеального диализа [9].

На протяжении всего периода госпитализации ребенок получал комплексную терапию: ЗПТ (перитонеальный диализ, ПВВГД), антикоагулянтная терапия, антибактериальная и антифунгальная терапия, антигипертензивное лечение, коррекция анемии (гемотрансфузии, эритропоэтин). Медикаменты, использованные в терапии, указаны на рисунке 3.

В возрасте 6 месяцев состояние девочки оценивалось как стабильное, тяжелое, обусловленное ХБП 5Д, неврологическими нарушениями. Ребенок отставал в физическом развитии (масса тела 4,5 кг – z-score=-3,41, длина тела 60 см – z-score=-2,73) и нервно-психическом развитии, находился на зондовом кормлении. По данным общего анализа

крови сохранялась анемия 2 степени (эритроциты $2,91 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 85 г/л), по результатам биохимического анализа крови – гиперазотемия на приемлемом уровне для пациента на перитонеальном диализе (мочевина 9,64 ммоль/л, креатинин 269,4 мкмоль/л). На КТ-ангиографии аорты в возрасте 4,5 месяцев: уменьшение протяженности тромба в брюшной аорте по сравнению с исследованием в возрасте 2-х недель, уменьшение диаметра аорты. Уменьшение объема обеих почек, отсутствие их функции.

На момент 9 месяцев девочка продолжила получать заместительную почечную терапию (перитонеальный диализ), антикоагулянтную терапию. В связи с наличием коморбидной патологии: белково-энергетическая недостаточность, выраженные костно-минеральные нарушения, неврологические проблемы, ребенок продолжал нуждаться в стационарном лечении. При благоприятном течении болезни после стабилизации состояния ребенку с ХБП 5Д на фоне нефросклероза в исходе перенесенного тромбоза аорты, планируется подготовка к трансплантации почки.

07.06-31.07

- Перитонеальный диализ
- Искусственная вентиляция легких (09.06-13.06)
- Отмытые эритроциты (23.06), эритроцитарная взвесь (09.06, 22.07, 27.07), свежезамороженная плазма (09.06.-12.06, 26.07.), тромбоконцентрат (26.07)
- Гепарин натрия (07.06-26.06), далтепарин натрия (с 27.06), Алтеплаза (08.06-09.06)
- Ампициллин/сульбактам, цефепим, полимиксин, фосфомицин, флуконазол, микафунгин

01.08-31.08

- Перитонеальный диализ
- Далтепарин натрия
- Линезолид, полимиксин В, тигециклин, ванкомицин, меропенем, амикацин, амфолип
- Антигипертензивная терапия: карведилол
- Эритропоэтин

01.09-30.09

- Перитонеальный диализ
- Надропарин кальция
- Тигециклин, фосфомицин, азтреонам, гентамицин, флуконазол
- Эритропоэтин

01.10-22.11

- Продленный вено-венозный гемодиализ (4.10-25.10), перитонеальный диализ с 26.10
- Эритроцитарная взвесь 03.10.22
- Азтреонам, полимиксин В, пиперацillin тазобактам, фосфомицин, микафунгин
- Надропарин кальция
- Противосудорожная терапия: левитирацетам, паглюферал, окскарбазепин
- Антигипертензивная терапия: амлодипин
- Эритропоэтин

Рис. 3. Схема комплексной терапии пациентки М.

Fig. 3. The scheme of complex therapy of the patient M.

Обсуждение

В неонатальной и педиатрической практике частота артериальных и венозных тромбозов составляет 2,6-6,4 случая на 100000/год [28]. Наиболее уязвимой популяцией в отношении риска развития тромбоза являются новорожденные, самый высокий риск отмечается у недоношенных детей и пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

В периоде новорожденности выявляются существенные отличия в концентрациях и скорости синтеза большинства факторов свертывания крови, скорости обмена, способности регулировать уровень тромбина и плазмينا, а также большая вариабельность по сравнению со взрослыми [29]. К физиологическим особенностям функционирования системы гемостаза у новорожденных относятся низкий уровень естественных антикоагулянтов (протейн С, протейн S, антитромбин, кофактор гепарина II) и витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X). В то же время, уровень VIII фактора и фактора фон Виллебранда повышены [29]. У новорожденных снижена фибринолитическая активность за счет уменьшения концентраций профибринолитиков (плазминогена, тканевого и урокиназного активатора плазминогена) и повышения концентраций ингибиторов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена 1 – PAI-1) [30]. Несмотря на снижение активности фибринолиза, в крови новорожденных выявляются высокие концентрации Д-димеров.

В большинстве случаев развития тромбоза у новорожденных выявляются дополнительные факторы риска, такие как центральные венозные катетеры, дисбаланс жидкости (дегидратация), нарушение функции печени, септические состояния, системная воспалительная реакция, ИВЛ. Дополнительным фактором риска развития тромбоза является генетически опосредованное снижение активности естественных антикоагулянтов: дефицит антитромбина, протейна С, протейна S или наличия мутации фактора V Лейдена [10]. Генетические формы тромбофилии в периоде новорожденности могут проявляться тяжелыми протромботическими состояниями. Классическое проявление дефицита протейнов С или S, обусловленного генотипом с заменой двух аллелей (гомозиготный) – фульминантная пурпура, характеризующаяся триадой симптомов: поражением мелких церебральных артерий, поражением глаз и кожной пурпурой. Дефицит антитромбина III, опосредованный генотипом с заменой двух аллелей (гомозиготный), может проявиться артериальными или венозными тромбозами у новорожденных детей, в этом случае активность антитромбина III не превышает 10% [11]. Приобретенное снижение активности естественных антикоагулянтов у новорожденных чаще всего связано с течением септического про-

цесса [12]. К другим протромботическим факторам относятся врожденные пороки сердца и сосудов, способствующие развитию полицитемии, реологических нарушений, гипоксии. К приобретенным факторам риска спонтанного тромбоза аорты относятся респираторный дистресс-синдром, применение экстракорпоральной мембранной оксигенации [13], сепсис, перинатальная асфиксия, аспирация мекония у плода, экстремальная недоношенность, гипертензия [5], сахарный диабет у матери, обезвоживание [14, 15]. Однако выявить причину тромбоза у новорожденного удастся не всегда [5].

Неонатальный тромбоз аорты может протекать бессимптомно, иметь ограниченную органную дисфункцию или представлять собой чрезвычайную ситуацию, угрожающую жизни [15, 16]. К основным клиническим проявлениям тромбоза аорты у новорожденных и детей грудного возраста относятся: отсутствие пульсации на бедренной артерии, бледность и похолодание нижних конечностей, увеличение времени наполнения капилляров [17]. Могут встречаться такие симптомы, как застойная сердечная недостаточность (СН), артериальная гипертензия, олигурия [3], гематурия, метаболический ацидоз [4]. Клинические проявления тромбоза брюшной аорты у новорожденных могут напоминать коарктацию аорты или перерыв дуги аорты: тяжелая СН в первые часы и дни жизни [14], а также различные показатели артериального давления на верхней и нижней конечностях [17]. Тромбоз аорты может осложняться поражением брыжеечных артерий, в этом случае манифестирует некротизирующий энтероколит [12] вследствие ишемического повреждения кишечника. В случае тромбоза почечной артерии – макрогематурия, если тромбоз двусторонний – анурия, в обоих случаях будут признаки острого повреждения почек.

Самым распространенным и легкодоступным методом диагностики тромбоза аорты является ультразвуковая доплерография, к преимуществам данного метода относится неинвазивность и возможность выполнение у постели больного [4, 18]. Однако с помощью УЗ диагностики не всегда можно полностью визуализировать сосуды на протяжении, поэтому, «золотым стандартом» диагностики считается контрастная ангиография [19].

Лабораторные проявления тромбоза сосудов любой локализации неспецифичны и включают признаки потребления факторов свертывания (тромбоцитопения, гипофибриногенемия), прокоагулянтный статус (изменение АЧТВ, тромбинового времени, протромбиновой активности, МНО), повышение уровня маркеров тромбообразования (Д-димер, РФМК). В случае тромбоза брюшного отдела аорты и, как следствие, почечных артерий, будут выявляться симптомы острого повреждения почек (повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, метаболический ацидоз), гематурия, артериальная гипертензия [20].

В представленном клиническом случае основными симптомами, которые заставили маму 12-дневной новорожденной девочки обратиться за медицинской помощью, было отсутствие мочеиспускания и макрогематурия («кровянистое отделяемое из половых путей»). В этом случае внимание врача сразу было обращено на диагностику острого повреждения почек (ОПП), что и подтвердила выявленная гиперазотемия, которая в сочетании с анурией соответствовала 3 степени ОПП по классификации KDIGO. При осмотре ребенка и сборе анамнеза было выяснено, что проводилось исключительно грудное вскармливание, но к 12-му дню жизни у ребенка диагностирована потеря 18% массы тела. Исследование электролитов крови выявило гипернатриемию – 169 ммоль/л, что соответствовало средней степени ее тяжести [21] и, в сочетании с потерей массы тела, определяется как неонатальная гипернатриемическая дегидратация, вероятно связанная с недостаточностью грудного вскармливания. Гипернатриемия ≥ 150 ммоль/л является потенциально летальным состоянием вследствие возможного развития осложнений со стороны головного мозга (кровоизлияние, отек, тромбоз, инсульт), почек (острое повреждение почек), периферические тромбозы, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др. [22]. Примечательно, что гипернатриемическая дегидратация при недостаточности грудного вскармливания развивается у доношенных детей без отягощенного перинатального анамнеза, не имеющих заболеваний, характеризующихся избыточными потерями воды (несахарный диабет, диарея, ихтиоз и др.). Среди факторов риска развития данного состояния, кроме потери массы тела $\geq 10\%$ у младенцев < 21 дня жизни (чаще 6-10), указываются первые роды и повышенное содержание натрия в материнском молоке [23]. Частота развития гипернатриемической дегидратации среди доношенных новорожденных по различным данным достигает 1,9%-4,1% [24], подтверждает значимость проблемы. Кроме обезвоживания, которое само по себе является фактором риска тромбоза, у нашего пациента отмечалась значимая полицитемия – гемоглобин 217 г/л, гематокрит 66%, т.е. еще один фактор риска развития тромботических осложнений [25].

При дальнейшем обследовании (УЗИ) была выявлена причина ОПП у пациента – тромбоз почечных артерий, что подтверждалось отсутствием кровотока в обеих почках, УЗИ картина почек соответствовала кортикальному некрозу обеих почек. Было предположено, что тромбоз имеет протяженный характер, однако достоверно удалось визуализировать брюшную аорту только в мезогастрин. Была начата регидратационная терапия, гепаринотерапия, однако у ребенка сохранялась анурия, что требовало незамедлительного старта заместительной почечной терапии.

Неонатальный тромбоз аорты – редкое заболевание. Статистические данные о частоте встречаемости подтверждаются лишь данными за 1995 [3] и 1997 гг. [2]. Диагностика данного состояния имеет сложности из-за многообразия клинической картины. По данным Mulcaire-Jones J.P et al. [5], которые в своей работе проанализировали 80 случаев спонтанных неонатальных тромбозов аорты с 1963 по 2018 гг по данным публикаций. Так, медиана возраста развития спонтанного тромбоза аорты пришлась на 2 сутки жизни (интерквартильный размах: 0,4-7 суток). Этиология тромбоза была неизвестной у половины детей (48%), у остальных: инфекции, гиперкоагуляция (тромбофилия), врожденные пороки сердца, дегидратация, внутриутробный аортит и др. При оценке результатов лечения наиболее эффективной терапевтической тактикой было сочетание тромболитика и антикоагулянтной терапии, ни одна другая лечебная тактика не имела меньший риск в отношении летального исхода (ОШ 13,5%, 95% доверительный интервал 1,31-728) [5]. Учитывая редкость патологии, описания успешного лечения спонтанного тромбоза аорты у новорожденных немногочисленны, чаще сообщается об успешном лечении новорожденных, не требующих диализной терапии [26].

Тромбоз любой локализации может привести к органной недостаточности и инвалидизации пациента, поэтому необходимо незамедлительное начало его лечения. В клинической практике лечения тромбозов чаще всего начинают с применения гепаринов: нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярного гепарина (НМГ). Следующий вид лечения – тромболитическая терапия, то есть медикаментозная стимуляция процессов лизиса фибринового сгустка. Этот вид лечения позволяет быстро достичь значимого уменьшения размеров тромба и восстановить проходимость сосуда. Тромболитик наиболее эффективен при артериальных тромбозах и тромбозах легочной артерии, однако его применение ограничивает нередкое развитие геморрагических осложнений. Альтернативой тромболитису является хирургическая тромбэктомия [1, 21, 26]. К ограничениям метода относится его малая эффективность при распространенном тромбозе. Как тромболитик, так и хирургическое удаление тромба необходимо проводить в первые часы или дни после развития тромбоза.

В настоящее время недоступны четкие клинические рекомендации в отношении оптимального метода лечения тромбоза аорты у новорожденных, текущие мировые рекомендации основаны на мнении экспертов или данных о лечении тромбозов у взрослых [21]. Долгосрочное наблюдение за пациентами после перенесенного тромбоза аорты в неонатальном периоде также отсутствуют, поэтому не представляется возможным оценить состояние ребенка спустя время [20].

В описанном клиническом случае спонтанный тромбоз брюшной аорты развился у 12-дневного ребенка, имевшего несколько факторов риска: гипернатриемическую дегидратацию, полицитемию, 3 гетерозиготных полиморфных варианта в генах системы свертывания крови (ITGA2, ITGB3, PAI-1), а также вероятно перенесенная внутриутробно новая коронавирусная инфекция, поскольку у ребенка был выявлен высокий титр Ig G. Так, в 2021 г Amonkar P.S. и соавт. был описан новорожденный с гангреной нижних конечностей вследствие спонтанного тромбоза аорты на фоне синдрома воспалительной реакции плода (FIRS – Fetal Inflammatory Response Syndrome) после внутриутробной инфекции COVID-19 [27].

Тромбоз аорты у представленного пациента манифестировал признаками острого почечного повреждения – анурией, макрогематурией, артериальной гипертензией, периферическими отеками, гиперазотемией, поскольку тромб имел значительную протяженность до уровня бифуркации общих бедренных артерий, не позволяя осуществлять перфузию почек. Лечение осуществлялась согласно проекту клинического протокола «Лечение неонатальных тромбозов» [25]. Антикоагулянтная терапия начата НФГ (гепарин натрия) в/в непрерывно. Затем подключена тромболитическая терапия тканевым активатором плазминогена – алтеплаза («Актилизе»), но в связи с геморрагическим синдромом препарат был отменен. НФГ в последующем был заменен НМГ (далтепарин натрия, Фрагмин). Хи-

рургическое лечение (тромбэктомия) не проводилось в связи с высоким риском осложнений. Своевременно начатая заместительная почечная терапия и антикоагулянтная терапия позволили спасти жизни ребенку, однако длительное отсутствие перфузии почечной паренхимы в связи с тромбозом брюшной аорты привело к развитию кортикального некроза, затем вторичному сморщиванию почек и формированию диализ-зависимой терминальной стадии ХБП.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует редкое состояние в неонатальном периоде – тромбоз брюшной аорты, осложнившийся ОПП, с формированием ХБП 5Д. Неонатальный период является наиболее опасным в плане развития тромботических осложнений, учитывая наличие множества факторов риска. Педиатрам следует уделять пристальное внимание новорожденным на грудном вскармливании, особенно если роды первые. Наиболее эффективной профилактикой гипернатриемической дегидратации, связанной с грудным вскармливанием, является взвешивание ребенка на 4-5 сутки жизни и принятие мер по нормализации грудного вскармливания. В случае диагностики аортального тромбоза лечение должно быть начато незамедлительно и проводиться мультидисциплинарной командой специалистов, включая неонатолога, гематолога, хирурга, нефролога.

Информированное согласие:

От родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию клинической информации и изображений.

Informed consent:

Written voluntary informed consent for publication of clinical information and images was obtained from the patient's parent.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

Вклад авторов:

ТЮА – концепция и дизайн работы; редактирование рукописи; оформление окончательного варианта текста работы; общее руководство; АИМ – концепция и дизайн работы; редактирование рукописи; подготовка иллюстраций; общее руководство; ЕАС – концепция и дизайн работы; редактирование рукописи; оформление окончательного варианта текста работы; общее руководство; ДДА – сбор и обработка клинических данных; написание текста; ИВЖ – сбор и обработка клинических данных; написание текста; НВХ – концепция и дизайн работы; написание текста; ЛММ – концепция и дизайн работы; редактирование рукописи; ЕИШ – концепция и дизайн работы; общее руководство; ПВШ – концепция и дизайн работы; общее руководство.

Author's contribution:

TYA – concept and design of the manuscript; manuscript editing; preparation of the final version of the text of the work; general leadership; AIM – concept and design of the work; manuscript editing; preparation of illustrations; general leadership; EAS – the concept and design of the manuscript; editing the manuscript; preparation of the final version of the text of the work; general leadership; DDA – collection and processing of clinical data; writing text; IVZ – collection and processing of clinical data; writing text; NVH – the concept and design of the manuscript; writing text; LMM – the concept and design of the manuscript; manuscript editing; EIS – concept and design of the manuscript; general leadership; PVS – concept and design of the manuscript; general leadership.

Информация об авторах:

Абасеева Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ; врач-нефролог Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ; врач-нефролог Центра неонатальной нефрологии и диализа ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0002-7175-5633>, e-mail: tatyanaab@mail.ru

Макулова Анастасия Ивановна – канд. мед. наук, руководитель Центра неонатальной нефрологии и диализа ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ; доцент кафедры педиатрии им. академика М.Я. Студеникина ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ; врач-анестезиолог-реаниматолог Центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0001-9952-3159>, e-mail: mak-ulova@mail.ru

Саркисян Егине Альбертовна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ; врач-неонатолог ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>, e-mail: heghinesarg@gmail.com

Абретенева Диана Дмитриевна – клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6435-7437>, e-mail: diana.abreteneva@mail.ru

Журавлева Ирина Витальевна – клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-3091-6170>, e-mail: ira.sindyankina@mail.ru

Холоднова Наталья Витальевна – врач-неонатолог, врач-педиатр инфекционного отделения №8 (для новорожденных) ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0002-0419-5410>, e-mail: kholodnova.natalia@gmail.com

Макарова Людмила Михайловна – заведующая инфекционным отделением №8 (для новорожденных) ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, e-mail: makarova.inf8@yandex.ru

Шабельникова Екатерина Игоревна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ; e-mail: eishabelnikova@rambler.ru

Шумилов Петр Валентинович – доктор мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>, e-mail: peter_shumilov@mail.ru

Author's information:

Abaseeva Tatiana, e-mail: tatyanaab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7175-5633>

Makulova Anastasiya, e-mail: mak-ulova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9952-3159>

Sarkisyan Heghine, e-mail: heghinesarg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Abreteneva Diana, e-mail: diana.abreteneva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6435-7437>

Zhuravleva Irina, e-mail: ira.sindyankina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3091-6170>

Kholodnova Natalia, e-mail: kholodnova.natalia@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0419-5410>

Makarova Ludmila, e-mail: makarova.inf8@yandex.ru

Shabelnikova Ekaterina, e-mail: eishabelnikova@rambler.ru

Shumilov Peter, e-mail: peter_shumilov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

Список литературы

1. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physician Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2Suppl):e737S–e801S. DOI: 10.1378/chest.11-2308
2. Novak-Göttl U, von Kries R, Göbel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 1997;76(3):163-167.
3. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. Pediatrics. 1995;96(5): 939-943. DOI:10.1542/peds.96.5.939
4. Nagel K, Tuckuviene R, Paes B, Chan AK. Neonatal aortic thrombosis: a comprehensive review. Klin Padiatr. 2010;222(3):134-139. DOI:10.1055/s-0030-1249662
5. Mulcaire-Jones JP, Bailly DK, Frank DU et al. Spontaneous aortic thrombosis in neonates: a case report and review of literature. Cardiology in the Young. 2020;30(1):1-5. DOI: 10.1017/S1047951119003093
6. Durrani NUR, Imam AA, Soni N. Hyponatremia in Newborns: A Practical Approach to Management. Biomed Hub. 2022;7(2):55-69. DOI: 10.1159/000524637
7. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Workgroup. KDIGO clinical practice guideline for acute Kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-138
8. Guzoglu N, Albayrak M, Aliefendioglu D. Evaluation of Patients with Neonatal Thrombosis. Indian J Pediatr. 2023;90(6):615-617. DOI:10.1007/s12098-023-04497-w
9. Nourse P, Cullis B, Finkelstein F et al. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 Update (paediatrics). Perit Dial Int. 2021;41(2):139-157. DOI: 10.1177/0896860820982120
10. Thay WY, Aisha Fadbilah AA, Faizab MJ, Zainudin Z. Neonatal aortic thrombosis: A life-threatening complication of umbilical artery catheterisation. Med J Malaysia. 2020; 75(2):173-174.
11. de la Morena-Barrio B, Orlando C, de la Morena-Barrio ME

et al. Incidence and features of thrombosis in children with inherited antithrombin deficiency. *Haematologica*. 2019;104(12):2512-2518. DOI: 10.3324/haematol.2018.210666.

12. *Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I.* Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1337-1348.

13. *Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N.* Neonatal thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(2):227-34. DOI: 10.1055/s-2003-38839

14. *Gürsu HA, Varan B, Oktay A, Özkan M.* A case of neonatal arterial thrombosis mimicking interrupted aortic arch. *Türk Pediatri Ars*. 2015;50(2):118-122. DOI: 10.5152/tpa.2015.869

15. *Sarquella-Brugada G, Rodríguez-Fanjul J, Camprubi Camprubi M et al.* Aortic thrombosis successfully treated with local recombinant tissue plasminogen activator in a newborn. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(2):251-253. DOI: 10.1007/s11239-014-1106-1.

16. *Imad N, El Idrissi Slitine N, Alaoui S et al.* Thrombosis of the abdominal aorta in newborn: About two cases. *J Neonatal Perinatal Med*. 2022;15(1):187-193. DOI: 10.3233/NPM-200678

17. *Krause U, Schneider HE, Weber M, Paul T.* Thrombosis of the aorta abdominalis in infants-diagnosis and thrombolytic therapy. *Klin Padiatr*. 2012;224(3):179-182. DOI: 10.1055/s-0031-1295421

18. *Wong ECC, Punzalan R.* Thrombotic disorders in children. *Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease* (5th ed.). 2021:601-634. DOI:10.1016/b978-0-12-817962-8.00011-1

19. *Monagle P, Chalmers E, Chan AK et al.* Antithrombotic therapy in children: Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3):645S-687S. DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.645S

20. *Tulassay T, Ramanathan R, Evans JR, Seri I.* Renal Vascular Disease in the Newborn. *Avery's Diseases of the Newborn* 8th Ed. Publisher "Elsevier Health Sciences". 2005:1320-1333. ISBN: 0-7216-9347-4

21. *Albisetti M, Rizzi M.* Review article treatment of arterial thrombosis in children: methods and mechanisms. *Thromb Res*. 2018;169:113-119. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.07.013

22. *Lavagno C, Camozzi P, Renzi S et al.* Breastfeeding-Associated Hyponatremia: A Systematic Review of the Literature. *J Hum Lact*. 2016;32(1):67-74. DOI: 10.1177/0890334415613079

23. *Celik K, Ozbek A, Olukman O et al.* Hyponatremic Dehydration Risk Factors in Newborns: Prospective Case-Controlled Study. *Klin Padiatr*. 2021;233(4):194-199. DOI: 10.1055/a-1443-6017

24. *Korğalı EÜ, Cihan MK, Oğuzalp T et al.* Hyponatremic dehydration in breastfed term infants: retrospective evaluation of 159 cases. *Breastfeeding Medicine*. 2017;12(1):5-11. DOI: 10.1089/bfm.2016.0077

25. *Свириш ПВ, Румянцев СА, Ларина АЕ и соавт.* Лечение неонатальных тромбозов. Проект клинического протокола. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2013; 1 (1); 76-85.

Svirin PV, Rumyantsev SA, Larina LE et al. Treatment of neonatal thrombosis. Project clinical protocol. *Neonatology: News. Opinions. Education*. 2013; 1(1): 76-85 (In Russian)

26. *Al Nuaimi M, Williams S.* Successful Systemic Thrombolysis in a Neonatal Occlusive Abdominal Aortic Thrombus Secondary to Hyponatremic Dehydration: A Case Report and Literature Review. *nJ Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(7):589-592. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001794

27. *Amonkar PS, Gavhane JB, Kharche SN et al.* Aortic thrombosis in a neonate with COVID-19-related fetal inflammatory response syndrome requiring amputation of the leg: a case report. *Paediatr Int Child Health*. 2021;41(3):211-216. DOI: 10.1080/20469047.2021.1968596

28. *Song S, Li Z, Zhao G et al.* Epidemiology and risk factors for thrombosis in children and newborns: systematic evaluation and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):292. DOI: 10.1186/s12887-023-04122-x.

29. *Khizroeva J, Makatsariya A, Vorobev A et al.* The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):13864. DOI: 10.3390/ijms241813864.

30. *Кольцова ЕМ, Балашова ЕН, Пантелеев МА и соавт.* Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(4):100-113. doi:10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113.

Koltsova EM, Balashova EN, Panteleev MA et al. Laboratory aspects of hemostasis in neonates. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. 2018;17(4):100-113. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-100-113 (In Russian)

Дата получения статьи: 16.10.2024

Дата принятия к печати: 12.11.2024

Submitted: 16.10.2024

Accepted: 12.11.2024



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>

В Приложении ко 2-му номеру за 2024 году был опубликован перевод на русский язык обновленных рекомендаций по волчаночному нефриту, а в настоящем номере публикуется перевод на русский язык обновленных рекомендаций по АНЦА-ассоциированным васкулитам.

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.