

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

45 (7) • Ноябрь 2017

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Несовместимые по группе крови
родственные трансплантации почки:
отдаленные результаты

Эволюция в понимании патогенеза
идиопатической мембранозной
нефропатии

Нефрогенная анемия: новые
физиологические подходы к терапии
на основе имитации гипоксических ответов

Сосудистый доступ у пациентов
на хроническом гемодиализе в Московской
области: состояние и перспективы

Успешная беременность у пациентки на
программном гемодиализе, ожидающей
трансплантацию почки

Распространенность
сердечно-сосудистых заболеваний
до и после трансплантации почки

Оценка функциональной активности
тромбоцитов при хронической болезни
почек стадии 5д

Опыт лечения периодической болезни
и вторичного АА-амилоидоза у пациента,
резистентного к колхицину

ТЕМА НОМЕРА:

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 45 • № 7 • Ноябрь 2017

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России по научно-аналитической работе (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, проф., медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением гастроэнтерологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, директор НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., первый зам. директора по научной и лечебной работе, и.о. директора ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, проф., директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Калужская область, Россия)

Научные редакторы выпуска

Вагазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Прокопенко Елена Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИФФ РАН» (Нижегород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Рафээле (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС Уро РАН – филиал ПВИЦ Уро РАН (Перль, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, профессор кафедры гастроэнтерологии медицинского факультета Университета МакМастера (Гамильтон, Канада)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

ТЕМА НОМЕРА:

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ, ДИАЛИЗ, ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ

Альманах клинической медицины.
2017 Ноябрь; 45 (7)

Содержание

Оригинальные статьи

*Ватазин А.В., Зилькарнаев А.Б., Фоминых Н.М.,
Карданахишвили З.Б., Стругайло Е.В.*

**Сосудистый доступ у пациентов на хроническом
гемодиализе в Московской области: состояние
и перспективы** 526

Мойсюк Я.Г., Сушков А.И.

**Несовместимые по группе крови
родственные трансплантации почки:
отдаленные результаты** 535

Зеленин К.Н., Есаян А.М., Румянцев А.Ш.

**Оценка функциональной активности тромбоцитов
при хронической болезни почек стадии 5д** 547

Обзор

*Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Ставровская Е.В.,
Филатова Е.Е.*

**Эволюция в понимании патогенеза идиопатической
мембранозной нефропатии: от экспериментальных
моделей к клинике** 553

Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В.

**Нефрогенная анемия: новые физиологические
подходы к терапии на основе имитации
гипоксических ответов** 565

Мартиросян С.М., Космачева Е.Д.

**Распространенность сердечно-сосудистых
заболеваний до и после трансплантации почки** . 575

Дядык А.И., Куглер Т.Е.

**Лекарственный острый
тубулоинтерстициальный нефрит** 586

Клинические наблюдения

*Прокопенко Е.И., Никольская И.Г., Рыбакова О.Б.,
Новикова С.В., Урямова Е.Ю.*

**Успешная беременность у пациентки на
программном гемодиализе, ожидающей
трансплантацию почки** 599

*Рамеев В.В., Богданова М.В., Козловская Л.В.,
Мухин Н.А.*

**Опыт успешного лечения периодической болезни
и вторичного АА-амилоидоза у пациента,
резистентного к колхицину** 605

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2017 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных тех-
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г.
входит в перечень журналов Высшей аттестаци-
онной комиссии (Перечень ведущих российских
рецензируемых научных журналов, в которых
должны быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание ученых
степеней доктора и кандидата наук)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 45 • Number 7 • November 2017

EDITOR-IN-CHIEF

Filipp N. Paleev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Deputy General Director on Scientific and Analytical Work, Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los Angeles, USA)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Director of Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, First Deputy Director on Science and Clinical Work, Acting Director of NMRCPM (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Vladimir V. Neroev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection (Saint Petersburg, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS (Nizhny Novgorod, Russia)

Science Editors

Andrey V. Vatazin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Transplantology, Nephrology and Surgical Hemocorrection, MONIKI (Moscow, Russia)

Elena I. Prokopenko, MD, PhD, Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Chair: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital Erlangen (Erlangen, Germany)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Gent, Belgium)

Nikolay E. Kushlinskii, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

Walter W. Reinisch, MD, Professor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, MacMaster University (Hamilton, Canada)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

TOPIC OF THE ISSUE:
CHRONIC KIDNEY DISEASE:
CLINICAL NEPHROLOGY, DIALYSIS,
RENAL TRANSPLANTATION

Almanac of Clinical Medicine.
2017 November; 45 (7)

Content

Articles

*Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B., Fominykh N.M.,
Kardanakhishvili Z.B., Strugaylo E.V.*

**Vascular access in patients on chronic hemodialysis
in the Moscow Region: current state and outlook** 526

Moysyuk Ya.G., Sushkov A.I.

**AB0-incompatible living donor kidney
transplantation: the long-term outcomes** 535

Zelenin K.N., Esayan A.M., Rummyantsev A.Sh.

**Assessment of the functional activity of platelets
in chronic kidney disease stage 5D** 547

Review

*Bobkova I.N., Kakhsurueva P.A., Stavrovskaya E.V.,
Filatova E.E.*

**Evolution in the understanding of idiopathic
membranous nephropathy pathogenesis:
from experimental models to the clinic** 553

Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V.

**Anemia of chronic kidney disease: novel physiological
approaches to therapy based on simulation of hypoxic
response** 565

Martirosyan S.M., Kosmacheva E.D.

**Prevalence of cardiovascular disorders before
and after renal transplantation** 575

Dyadyk A.I., Kugler T.E.

Acute drug-induced tubulointerstitial nephritis 586

Clinical cases

*Prokopenko E.I., Nikol'skaya I.G., Rybakova O.B.,
Novikova S.V., Upriamova E.Yu.*

**Successful pregnancy in a patient on regular
hemodialysis awaiting kidney transplantation** 599

*Rameev V.V., Bogdanova M.V., Kozlovskaya L.V.,
Mukhin N.A.*

**Successful treatment of periodic disease
and secondary AA amyloidosis in
a colchicine-resistant patient** 605

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2017 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications. Registra-
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

All articles published in this journal are protected by
copyright, which covers the exclusive rights to repro-
duce and distribute the article. No material published
in this journal may be reproduced photographically
or stored on microfilm, in electronic data base, on
video discs, etc., without first obtaining written
permission from the publisher (respective of the
copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office
Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

Дорогие читатели!

А.В. Ватазин



Е.И. Прокопенко

Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

Прокопенко Елена Ивановна, д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского

Предлагаем вашему вниманию номер журнала «Альманах клинической медицины», посвященный вопросам патогенеза, диагностики и лечения хронической болезни почек (ХБП). Сегодня ХБП стала глобальной проблемой общественного здравоохранения, будучи сопряженной с неблагоприятными последствиями для здоровья человека и высокими расходами на лечение. В соответствии с современными рекомендациями ХБП определяется как снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² в течение трех или более месяцев с наличием или в отсутствие признаков повреждения почек либо как наличие признаков повреждения почек (с нормальной или сниженной скоростью клубочковой фильтрации), персистирующих три или более месяцев: альбуминурии/протеинурии, гематурии после исключения урологических причин, гистологических или анатомических изменений.

После проведенных в 1990–2000-х гг. широкомасштабных эпидемиологических исследований выяснилось, что распространенность ХБП очень высока и составляет 10–13% взрослого населения, а в некоторых европейских странах достигает 18%. Кроме того, с начала 1990-х гг. наблюдается рост значимости ХБП как основной причины смерти. Поскольку главными факторами риска ХБП выступают такие широко распространенные в популяции заболевания, как сахарный диабет, артериальная гипертония и ожирение, закономерно ожидается дальнейший рост распространенности ХБП. Но уже сейчас доля «стоимости» ХБП в бюджете Министерства здравоохранения нашей страны составляет около 25% – преимущественно за счет расходов, связанных с диализом и трансплантацией почки.

Хроническая болезнь почек не только снижает качество жизни, способствует инвалидизации пациентов, неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию, но и значительно повышает риск преждевременной сердечно-сосудистой смерти. Известно, что до начала заместительной почечной терапии доживает только один из тридцати больных ХБП, остальные погибают от сердечно-сосудистых катастроф. При этом существуют клинически эффективные и экономически доступные методы лечения, направленные на замедление прогрессирования ХБП и предотвращение ее осложнений, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний. Больные, достигшие терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХБП 5-й стадии), нуждаются в гораздо более дорогостоящем лечении – программном гемодиализе или перитонеальном диализе, трансплантации почки. Однако диагностика ХБП нередко бывает очень поздней, возможности ренопротективной стратегии используются не в полной мере, отсутствует четкая координация специалистов при направлении больного к нефрологу, а обеспеченность трансплантационной помощью пациентов с ХБП 5-й стадии пока еще недостаточна. Существуют проблемы и в организации медицинской помощи при ХБП: экономически развитые страны обычно имеют хорошо структурированные схемы организации лечения и социальной поддержки пациентов с терминальной почечной недостаточностью, при этом меньше внимания уделяется более значительной по численности группе больных с диализнезависимой ХБП.

Статьи, опубликованные в этом номере журнала, охватывают широкий спектр ассоциированных с ХБП вопросов – от патогенеза и клинических особенностей некоторых гломерулярных и тубулоинтерстициальных заболеваний почек, общих осложнений ХБП до проблем гемодиализа и результатов трансплантации почки. Редакция надеется, что представленные теоретические и практические материалы помогут врачам различных специальностей лучше ориентироваться в проблеме ХБП, раньше выявлять заболевания почек, проводить их успешное лечение, полноценную первичную, а также вторичную профилактику ХБП и ее осложнений, повышая таким образом продолжительность и качество жизни пациентов.



Сосудистый доступ у пациентов на хроническом гемодиализе в Московской области: состояние и перспективы

Ватазин А.В.¹ • Зулькарнаев А.Б.¹ • Фоминых Н.М.¹ • Карданахишвили З.Б.¹ • Стругайло Е.В.¹

Актуальность. Ежегодно во всем мире отмечается рост количества больных хронической болезнью почек (ХБП). Для пациентов на хроническом гемодиализе (ГД) наличие стабильно функционирующей артериовенозной фистулы (АВФ) – одно из основных условий хорошей выживаемости. Имеющиеся клинические рекомендации по формированию и обслуживанию сосудистого доступа для ГД, как правило, не дают четкого ответа на ряд важных вопросов. Мы обобщили и проанализировали имеющийся у нас опыт по формированию и обслуживанию сосудистого доступа. **Цель** – проанализировать результаты формирования и обслуживания сосудистого доступа в большой популяции пациентов на хроническом ГД в Московской области. **Материал и методы.** Мы проанализировали результаты 3837 операций (1862 больных) по формированию и реконструкции сосудистого доступа для хронического ГД, выполненных в 2012–2016 гг. **Результаты.** Инцидент ХБП стадии 5d вырос на протяжении последних трех лет с 239 до 391. На данный момент под наблюдением состоят 2204 пациента, которые получают лечение в 38 амбулаторных центрах. Почти половину операций – 43,5% (1668 из 3837) – составили формирования АВФ, при этом только треть – 33% (1266 из 3837) – *de novo*, а 10,5% (403 из 3837)

пришлись на долю операций по формированию новой АВФ у пациентов на ГД после тромбоза имеющейся АВФ. Операций по реконструкции АВФ выполнено 15,4% (590 из 3837), разобщению АВФ после успешной трансплантации почки – 4% (154 из 3837), формированию АВФ при помощи сосудистого протеза – 3,2% (121 из 3837), тромбэктомий из протеза проведено 3% (115 из 3837), имплантации перманентного центрального венозного катетера (ЦВК) – 14,6% (559 из 3837), операций временного ЦВК – 13,6% (520 из 3837). Больше половины пациентов – 54,4% (1012 из 1862) – имели функциональную АВФ, 2,2% (41 из 1862) – сосудистый протез на момент начала ГД, через год – 73,8% (1152 из 1561 пациентов) и 5,3% (83 из 1561 пациентов) соответственно. Вид сосудистого доступа на момент начала ГД сильно зависел от причины ХБП. 60,4% (192 из 318) больных с поликистозом почек и 65,1% (181 из 278) с системными или онкологическими процессами начали ГД через ЦВК. Выживаемость больных, начавших ГД через АВФ, через ЦВК с последующей конверсией на АВФ и начавших и продолживших ГД только через ЦВК составила через год 87,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 83,5–90,6), 79,6% (95% ДИ 72,3–82,5) и 66,4% (95% ДИ 57–74,2) соответственно; через пять лет – 61% (95% ДИ 51,8–71,9), 53,9% (95% ДИ

42,5–67), 31,6% (95% ДИ 21,4–41,4) соответственно. Первичная и вторичная проходимость АВФ через год составили 77,2% (95% ДИ 71,7–81,8) и 87% (95% ДИ 83,7–89,7) соответственно, через пять лет – 34,1% (95% ДИ 27,8–40,5) и 60,9% (95% ДИ 56,4–65,1) соответственно. **Заключение.** Для выявления факторов риска осложнений сосудистого доступа и оптимизации подходов к его формированию и реконструкции требуется более детальный анализ. Эффективным способом достижения этой цели представляется создание локального регистра больных ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, сосудистый доступ, артериовенозная фистула, центральный венозный катетер, регистр

Для цитирования: Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Фоминых НМ, Карданахишвили ЗБ, Стругайло ЕВ. Сосудистый доступ у пациентов на хроническом гемодиализе в Московской области: состояние и перспективы. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):526–34. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-526-534.

Поступила 11.07.2017;
принята к публикации 02.11.2017

Ежегодный монотонный рост количества больных, получающих хронический гемодиализ (ГД), отмечается многими крупными регистрами [1–5]. Благодаря значительному прогрессу в качестве диализа и комплексной компенсации функции почек, продолжительность жизни больных на программном ГД постепенно увеличивается [6–8]. Это обострило проблему адекватного обслуживания сосудистого доступа.

Крупными исследованиями подтверждено, что диализные пациенты, имеющие постоянный сосудистый доступ, подвержены меньшему риску смерти, чем пациенты с временным доступом [9–11]. Оптимальным доступом признана нативная артериовенозная фистула (АВФ), обеспечивающая наилучшие результаты лечения у большинства больных, по сравнению с другими вариантами сосудистого доступа [12].



В России из 22 118 больных на программном ГД 96,7% имеют постоянный сосудистый доступ, 88,4% из них – нативную АВФ [1]. При этом первичная функционирующая АВФ имеется у 64,7%, а у 35,3% выполнены реконструкции АВФ или сформирована новая фистула. Таким образом, более чем у трети пациентов на программном ГД возникает потребность в реконструкции сосудистого доступа. У четверти пациентов на ГД в течение года возникает необходимость в имплантации центрального венозного катетера (ЦВК).

Существующие в настоящее время авторитетные рекомендации крупных профессиональных сообществ, как правило, содержат четкие предписания относительно различных аспектов заместительной почечной терапии и лечения пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в целом [13, 14]. Тем не менее в отношении многих аспектов обеспечения сосудистого доступа предписания носят более размытый характер: это касается оптимального времени формирования постоянного сосудистого доступа на фоне угасающей функции почек, показаний для его своевременной реконструкции, оценки системного эффекта, оказываемого АВФ, и др.

Отделение трансплантации и диализа ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) – один из крупнейших центров в нашей стране. В его сферу деятельности входит, в частности, формирование и обслуживание сосудистого доступа для более двух тысяч пациентов, получающих хронический ГД в 38 диализных центрах. Ежегодно в нашем центре выполняется около тысячи операций по формированию и реконструкции сосудистого доступа. В последние годы, благодаря внедрению компьютерной информационной системы, стало возможно автоматически учитывать и систематизировать информацию о проведенных оперативных вмешательствах. Мы предприняли попытку анализа результатов нашей работы. Это может стать первым шагом на пути создания полноценного регистра на территории Московской области.

Цель – проанализировать результаты формирования и обслуживания сосудистого доступа в большой популяции пациентов на хроническом ГД в Московской области.

Материал и методы

Пациенты. Мы проанализировали результаты 3837 операций (1862 больных, 2951 госпитализация) по формированию и реконструкции сосудистого доступа для хронического ГД, выполненных

Ватазин Андрей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции¹

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. хирургического отделения трансплантологии и диализа¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–6, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 705 98 99. E-mail: 7059899@gmail.com

Фоминых Наталья Михайловна – врач-хирург хирургического отделения трансплантологии и диализа¹

Карданахшвили Зураб Бесикиевиц – аспирант кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹

Стругайло Евгений Владимирович – аспирант кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

в 2012–2016 гг. Данные пациентов представлены в таблице. К группе системных процессов были отнесены больные с васкулитами, миеломной болезнью, пациенты с новообразованием почек (часть из них – ренопривные), больные, перенесшие химиотерапию, имеющие длительный анамнез наркомании и др.

Получение информации. Основой для составления базы данных была систематизированная информация об оперативных вмешательствах, выполненных в нашем отделении, полученная из медицинской информационной системы лечебно-профилактического учреждения «Эверест» версии 15.3 (ЗАО «АИТ-холдинг»). Это позволило достоверно проследить катамнез пациентов в отношении сосудистого доступа. В отсутствие последующей информации больные были цензурированы на момент последних достоверных данных.

Под инцидентом ХБП стадии 5д (ХБП 5д) мы понимали количество пациентов, вновь принятых на ГД в течение года, под превалентом – общее количество пациентов на хроническом ГД в Московской области на конец года.

Статистическая обработка. Выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана – Мейера с построением кривых выживаемости и вычислением несимметричных 95% доверительных интервалов. Различия в выживаемости оценивали с применением критериев Log Rank (отдаленный период) и Breslow (ближайший период). При исследовании корреляций использовали корреляционный анализ Пирсона. Оценивался двусторонний уровень значимости.

Показатели пациентов (n = 1862)

Параметр	Значение
Пол (мужчины / женщины), %	52,3 / 47,7
Возраст, годы	44 [31; 69]*
Срок на гемодиализе (на конец 2016 г.), месяцы	29 [10; 64]*
Причины хронической болезни почек, % (абс.):	
гломерулонефрит	32,9 (616)
пиелонефрит	12,4 (218)
сахарный диабет	23 (432)
поликистоз почек	16,9 (318)
системные процессы	14,7 (278)

* Медиана и интерквартильный размах

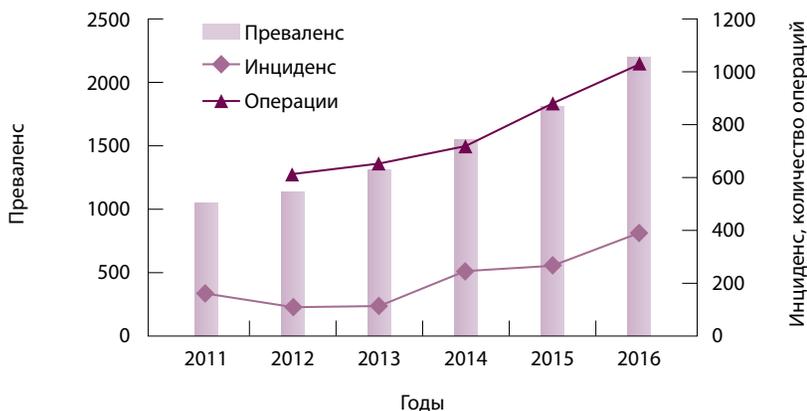


Рис. 1. Динамика инцидента, преваленса хронической болезни почек стадии 5д в Московской области и количество операций на сосудистом доступе в МОНИКИ

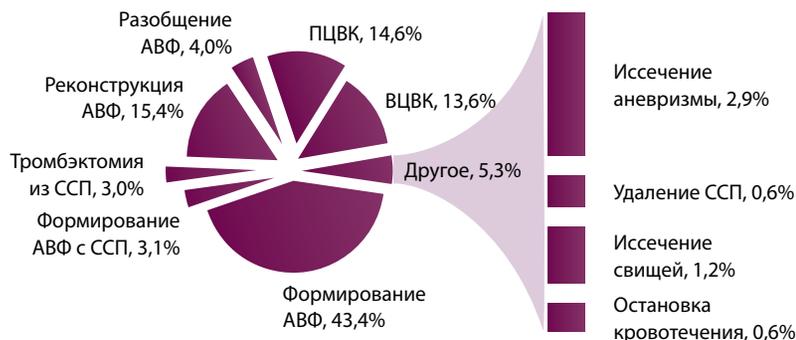


Рис. 2. Операции на сосудистом доступе, выполненные в МОНИКИ в 2012–2016 гг. ВЦВК – временный центральный венозный катетер, ПЦВК – перманентный диализный катетер, ССП – синтетический сосудистый протез, АВФ – артериовенозная фистула

Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Статистическую обработку проводили в программе GraphPad Prizm v. 6.

Результаты

Мы отмечаем ежегодное увеличение количества больных, получающих лечение хроническим ГД, а также ежегодный прирост больных, что закономерно сопровождается увеличением количества операций на сосудистом доступе (рис. 1). Любопытно, что увеличение количества операций больше зависит от преваленса ($r = 0,989$, $r^2 = 0,977$, $p = 0,002$), чем от инцидента ($r = 0,954$, $r^2 = 0,901$, $p = 0,012$).

Как видно из данных рис. 2, большую долю операций (43,5% – 1668 из 3837) составили формирования АВФ. При этом *de novo* было выполнено только 33% (1266 из 3837) из них. На формирование новых АВФ у пациентов на ГД после тотального тромбоза имеющейся АВФ пришлось 10,5% (403 из 3837). В 15,4% (590 из 3837) случаев

выполнялись операции по реконструкции АВФ, большую часть из которых составили проксимализации артериовенозного анастомоза. В 4% (154 из 3837) случаев выполнялось разобщение АВФ после успешной трансплантации почки. Доля операций с использованием синтетических сосудистых протезов (ССП) была невысока – 6,2% (236 из 3837), из них 3,2% (121 из 3837) – формирование АВФ при помощи сосудистого протеза. Значительная доля (28,1% – 1079 из 3837) операций была связана с центральными венозными катетерами (ЦВК). При необходимости экстренного начала ГД или при дисфункции нативного сосудистого доступа (или ССП) в большинстве случаев – 14,6% (559 из 3837) – использовался перманентный ЦВК, в 13,6% (520 из 3837) – временный.

В редких случаях (2,9% в сумме – 110 из 3837) мы выполняли другие типы оперативных вмешательств: иссечение аневризм, удаление ССП (чаще всего в случае его нагноения), иссечение свищей или погружение ССП, остановку наружного кровотечения.

Актуальной проблемой представляется обеспечение сосудистого доступа для инициации хронического ГД. Тип сосудистого доступа находился в сильной зависимости от причины ХБП (рис. 3). Большую часть пациентов – 54,4% (1012 из 1862) мы смогли обеспечить функциональной АВФ на момент начала ГД. Вместе с тем только треть больных с поликистозом почек (32,1% – 102 из 318) и системными процессами (32,7% – 91 из 278) начали ГД через АВФ. Традиционно среди больных с поликистозом почек наблюдалась наибольшая доля пациентов с ССП (8% – 25 из 318).

Через год ГД 78,9% (1232 из 1561) пациентов имели функциональный постоянный сосудистый доступ, при этом 73,5% (84 из 1561) из них – АВФ (рис. 4). Несмотря на то что через год на ГД также сохранялась зависимость типа сосудистого доступа от причины ХБП, больше половины пациентов даже с поликистозом почек и системными процессами получали ГД через АВФ или ССП.

Мы оценили влияние типа сосудистого доступа на момент начала ГД на долгосрочную актуальную выживаемость. Больные были условно разделены на три группы: 1-ю группу, или «АВФ», составили начавшие и продолжившие ГД через АВФ; 2-ю, «ЦВК–АВФ», – больные, начавшие ГД через ЦВК (даже при наличии функционирующей, но недоступной пункции АВФ) с последующей успешной конверсией на АВФ; к 3-ей группе, «ЦВК», были отнесены больные, у которых не



удалось сформировать устойчивую АВФ, начавшие и продолжившие ГД через ЦВК (рис. 5).

Через 5 лет на ГД мы не отметили различий в выживаемости между группами АВФ и ЦВК–АВФ ($p=0,119$). Это свидетельствует о том, что начало ГД через ЦВК с последующей успешной конверсией на АВФ не является фактором риска для долгосрочной выживаемости (в пределах 5 лет). В то же время выживаемость между этими группами статистически значимо различалась на начальных этапах ($p=0,031$). Использование ЦВК в качестве единственного сосудистого доступа для ГД было ассоциировано с худшей выживаемостью как на ранних, так и на поздних сроках (ЦВК–АВФ против ЦВК $p < 0,0001$).

Выживаемость сосудистого доступа показана на рис. 6. Под первичной проходимостью понимали период времени до очередного эпизода дисфункции АВФ (или ССП), под вторичной – весь срок функционирования АВФ (или ССП). Выживаемость сосудистого доступа была достаточно неплохой – через 5 лет у 60,9% (95% доверительный интервал 56,4–65,1) АВФ (или ССП) функционировали. У остальных больных была сформирована новая АВФ на ипси- или контралатеральной руке.

Обсуждение

Увеличение количества больных сопровождается ростом числа операций на сосудистом доступе. В нашем центре подавляющее большинство – 90,3% (3465 из 3837) – вмешательств рутинно выполняется шестью постоянными специалистами (три хирурга, три анестезиолога-реаниматолога), остальные 9,7% (372 из 3837) – эпизодически еще шестью хирургами. Соответственно, на одного специалиста приходится примерно более трех сотен пациентов (или $\approx 0,3$ специалиста на 100 пациентов). Для сравнения: по данным крупного исследования [15], количество специалистов, занимающихся сосудистым доступом, на 100 пациентов составило в Канаде 2,9, в Европе – 4,6, в США – 8,1. Такая ситуация кадрового дефицита существенно сдерживает переход от тактики “on demand” (когда реконструкция выполняется при тяжелой дисфункции или тромбозе сосудистого доступа) к тактике превентивных оперативных вмешательств. При этом есть основания полагать, что во многих случаях превентивные вмешательства могут значительно продлить срок функционирования АВФ [16, 17]. Кроме того, следует отметить, что сегодня использование человеческого ресурса и ресурса операционной подводит к пределу возможностей нашего центра.

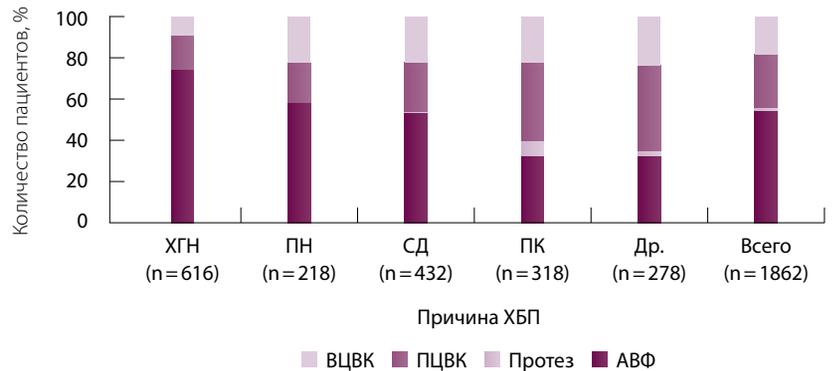


Рис. 3. Зависимость типа сосудистого доступа на момент начала хронического гемодиализа от причины хронической болезни почек (ХБП); ХГН – хронические нефриты, ПН – пиелонефрит, СД – сахарный диабет, ПК – поликистоз почек, Др. – системные процессы, ВЦВК – временный центральный венозный катетер, ПЦВК – перманентный диализный катетер, Протез – синтетический сосудистый протез, АВФ – артериовенозная фистула

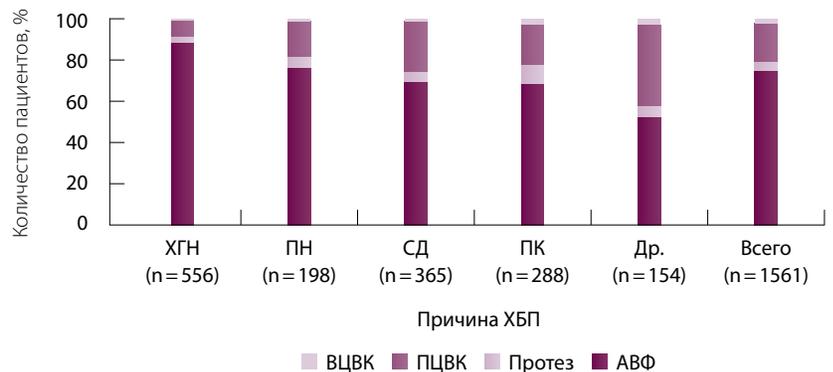


Рис. 4. Зависимость типа сосудистого доступа через год на хроническом гемодиализе от причины хронической болезни почек (ХБП); ХГН – хронические нефриты, ПН – пиелонефрит, СД – сахарный диабет, ПК – поликистоз почек, Др. – системные процессы, ВЦВК – временный центральный венозный катетер, ПЦВК – перманентный диализный катетер, Протез – синтетический сосудистый протез, АВФ – артериовенозная фистула

Учитывая монотонную тенденцию к росту количества больных, представляется целесообразным создание отдельного центра, занимающегося формированием и обслуживанием сосудистого доступа для диализных пациентов Московской области. Другим выходом может быть развитие сети специалистов по формированию первичного доступа по территориальному принципу (на несколько диализных центров) и концентрация в МОНИКИ пациентов, нуждающихся в реконструкции доступа (доля таких операций составляет примерно две трети).

Из рис. 1 следует, что количество *de novo* пациентов на ГД составило 1263 человека (67,8% от всего контингента), вследствие этого медиана срока на ГД (см. таблицу) была существенно смещена в сторону меньших значений. На долю больных

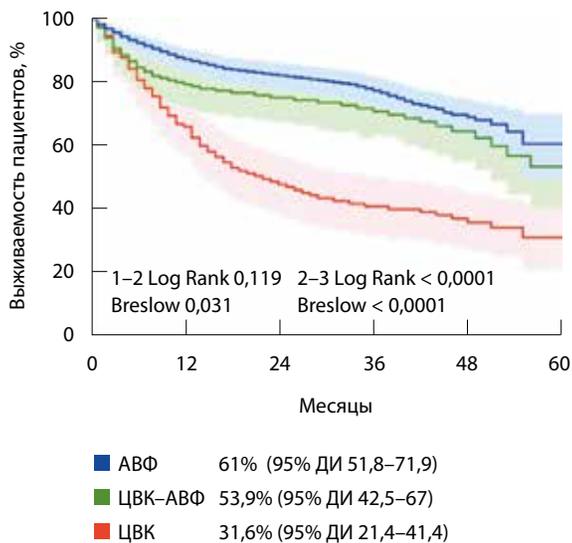


Рис. 5. Выживаемость пациентов на хроническом гемодиализе (ГД) в зависимости от типа сосудистого доступа на момент начала ГД. 1 – «АВФ» – больные, начавшие ГД на созревшей артериовенозной фистуле (АВФ); 2 – «ЦВК-АВФ» – больные, начавшие ГД на центральном венозном катетере (ЦВК) с последующей успешной конверсией на АВФ; 3 – «ЦВК» – больные, получающие ГД только через ЦВК; ДИ – доверительный интервал

с продолжительностью ГД более 5 лет пришлось 26,7%, более 10 лет – 1,7%. Надо отметить, что обслуживание длительно существующего доступа представляет собой большую проблему и заслуживает отдельного обсуждения.

Количество оперативных вмешательств в большей мере зависит от преваленса, так как значительный приток больных, начинающих диализ (рост инцидента), закономерно сопровождается увеличением количества больных с небольшими сроками на ГД («новых» пациентов). В то же время рост преваленса на фоне относительно стабильного инцидента, главным образом, связан со снижением летальности и увеличением количества больных с большой продолжительностью ГД. У таких больных поддержание состоятельности сосудистого доступа сопряжено с большими сложностями и, соответственно, требует большего количества операций у каждого пациента.

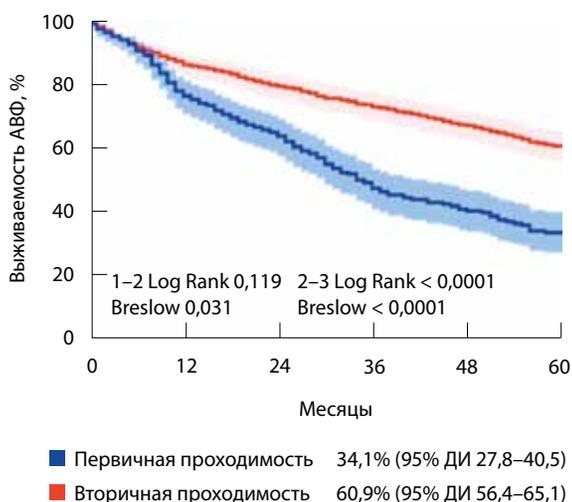


Рис. 6. Выживаемость сосудистого доступа (все артериовенозные фистулы (АВФ), в том числе сформированные при помощи сосудистого протеза) для хронического гемодиализа; ДИ – доверительный интервал

Мы попытались выделить основную причину ХБП (см. таблицу). Однако следует учитывать, что с большой долей уверенности можно установить причину ХБП в случае хронического пиелонефрита (часто на фоне мочекаменной болезни), сахарного диабета, поликистоза почек или системных процессов. К самой многочисленной группе («нефриты»), к сожалению, часто относят и другие процессы, точной верификации диагноза в данном случае обычно нет. Есть основания полагать, что это свойственно для российского регистра в целом [18]. Косвенно это подтверждается тем фактом, что лидирующей причиной ХБП в Европе [2], США [3], Австралии и Новой Зеландии [4], Японии [5] признан сахарный диабет.

Проблема своевременного формирования сосудистого доступа и инициации ГД с использованием АВФ на данный момент далека от своего решения. Клинические рекомендации содержат предписания относительно показаний к началу ГД. Однако четкие рекомендации касательно времени формирования постоянного сосудистого доступа, как правило, отсутствуют. Несмотря на принцип “fistula first” [19, 20], большинство пациентов в Европе (61%) [2], США (80%) [3], Австралии и Новой Зеландии (63%) [4] начинают ГД через ЦВК, а не через АВФ (или ССП). Показатели в Московской области (44%) (см. рис. 3) значительно лучше. Мы считаем, что основной путь для увеличения доли пациентов с функциональной АВФ на момент старта ГД – в первую очередь, своевременное выявление ХБП. Формирование АВФ задолго до предполагаемого начала ГД не увеличивает долю пациентов с функциональной АВФ на момент начала ГД, но может повышать сердечно-сосудистый риск.

Нашим пациентам свойственно иметь небольшой интервал времени между формированием АВФ и ее пункцией. В нашем исследовании медиана составила 34,5 дня [интерквартильный размах: 20; 47,75]. Авторитетные рекомендации склоняются к раннему формированию АВФ – при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин [21, 22], менее 30 мл/мин [23] либо за 6 месяцев до начала ГД через АВФ или 3–6 недель через ССП [24].

Однако крупным исследованием было показано, что только половина пациентов начинают ГД в течение 6 месяцев, а 11% не начинают его в течение 2 лет [25]. По данным другого крупного исследования, заблаговременное формирование АВФ (за 6–9 месяцев) может не ассоциироваться с улучшением результатов лечения [26]. В свете



этого, а также того, что наличие функционирующей АВФ на преддиализном этапе связано с повышением риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности более чем в 9 раз [27], мы не склонны к раннему формированию АВФ. Кроме того, как известно, «пункция в течение первых 30 дней не связана с ухудшением проходимости АВФ» [28] и «нет никаких оснований полагать, что задержка в пункции протезов из политетрафторэтилена (более 14 дней) улучшит их выживаемость и проходимость. Есть основания полагать: существующие руководящие принципы могут способствовать пролонгированию использования ЦВК, что связано с более высокой заболеваемостью и смертностью, а также увеличением стоимости лечения» [29]. По нашему опыту, и АВФ, и ССП могут быть с успехом пунктированы через 3 недели после формирования доступа.

Год – достаточный срок для формирования устойчивого постоянного сосудистого доступа для ГД. Через год ГД 79% больных имели функциональную АВФ (или ССП). Эти показатели лучше, чем в США (65%) [3] и Европе (66%) [2], но несколько хуже среднего показателя по России [1]. Последний факт мы можем объяснить «смещением отбора». Основой для составления базы данных была систематизированная информация об оперативных вмешательствах («Эверест»). Среди всего пула диализных пациентов Московской области большую долю составили пациенты, которые были неоднократно прооперированы, то есть пациенты со скомпрометированным доступом, изначально имеющие худший прогноз. Пациенты, которые после формирования доступа были выписаны и не требовали коррекции сосудистого доступа, были цензурированы раньше и, соответственно, имели меньший вес в общем анализе (см. рис. 4).

Мы отметили, что начало ГД через ЦВК на начальных этапах лечения может быть

ассоциировано с ухудшением выживаемости (см. рис. 5, $p=0,031$). На поздних этапах различия между группами АВФ и ЦВК–АВФ отсутствуют ($p=0,119$). Причинно-следственная связь между типом сосудистого доступа на момент начала ГД и летальности заслуживает отдельного анализа. Несмотря на то что использование ЦВК сопряжено с ухудшением результатов лечения [12], крупными исследованиями [19, 30–34] было показано, что начало ГД через ЦВК с последующей успешной конверсией на АВФ не сопряжено с повышением риска смерти. В нашем исследовании высокая летальность пациентов группы ЦВК–АВФ (см. рис. 5) может быть обусловлена тем, что ЦВК использовался у более тяжелых пациентов (с исходно худшим прогнозом). Использование же ЦВК в качестве единственного сосудистого доступа значительно ухудшает долгосрочный прогноз.

Выводы

1. В целом результаты формирования и обслуживания сосудистого доступа для ГД в нашем центре можно признать удовлетворительными. Требуется более детальный анализ для выявления факторов риска осложнений сосудистого доступа и оптимизации подходов к его формированию и реконструкции.
2. Единый центр, обеспечивающий формирование и обслуживание сосудистого доступа для большой популяции пациентов, обладает преимуществом в виде большого опыта специалистов. Однако для полного раскрытия потенциала такого центра требуется создание отдельного структурного подразделения, обладающего соответствующим мультидисциплинарным штатом.
3. Необходимо создание регистра больных, получающих хронический ГД. Помимо прочих позитивных моментов это позволит оптимизировать подходы к формированию и обслуживанию сосудистого доступа. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. Нефрология и диализ. 2015;17(3; Прилож.):5–111.
2. European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015. 2017. Доступно на: <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2015.pdf>.
3. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report. Vol. 2 – End-stage Renal Disease (ESRD) in the United States: 1. Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities 2016. Доступно на: <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>.
4. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA). Annual Data Report 2016. 2016. Доступно на: http://www.anzdata.org.au/v1/report_2016.html.
5. Masakane I, Nakai S, Ogata S, Kimata N, Hanafusa N, Hamano T, Wakai K, Wada A, Nitta K. Annual Dialysis Data Report 2014, JSDT Renal Data Registry (JRDR). Renal Replacement Therapy. 2017;3:18–61. doi: 10.1186/s41100-017-0097-8.



6. van Walraven C, Manuel DG, Knoll G. Survival trends in ESRD patients compared with the general population in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):491–9. doi: 10.1053/ajkd.2013.09.011.
7. Vigneau C, Kolko A, Stengel B, Jacquelinet C, Landais P, Rieu P, Bayat S, Couchoud C; REIN registry. Ten-years trends in renal replacement therapy for end-stage renal disease in mainland France: Lessons from the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. *Nephrol Ther.* 2017;13(4):228–35. doi: 10.1016/j.nephro.2016.07.453.
8. Neild GH. Life expectancy with chronic kidney disease: an educational review. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(2):243–8. doi: 10.1007/s00467-016-3383-8.
9. Arhuidese IJ, Obeid T, Hicks C, Qazi U, Botchey I, Zarkowsky DS, Reifsnyder T, Malas MB. Vascular access modifies the protective effect of obesity on survival in hemodialysis patients. *Surgery.* 2015;158(6):1628–34. doi: 10.1016/j.surg.2015.04.036.
10. Malas MB, Canner JK, Hicks CW, Arhuidese IJ, Zarkowsky DS, Qazi U, Schneider EB, Black JH 3rd, Segev DL, Freischlag JA. Trends in incident hemodialysis access and mortality. *JAMA Surg.* 2015;150(5):441–8. doi: 10.1001/jamasurg.2014.3484.
11. Zhang JC, Al-Jaishi AA, Na Y, de Sa E, Moist LM. Association between vascular access type and patient mortality among elderly patients on hemodialysis in Canada. *Hemodial Int.* 2014;18(3):616–24. doi: 10.1111/hdi.12151.
12. Xue H, Ix JH, Wang W, Brunelli SM, Lazarus M, Hakim R, Lacson E Jr. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):123–30. doi: 10.1053/ajkd.2012.09.006.
13. Woo K, Lok CE. New insights into dialysis vascular access: what is the optimal vascular access type and timing of access creation in CKD and dialysis patients? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(8):1487–94. doi: 10.2215/CJN.02190216.
14. Шилов ЕМ, Смирнов АВ, Козловская НЛ, ред. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 816 с.
15. Mendelssohn DC, Ethier J, Elder SJ, Saran R, Port FK, Pisoni RL. Haemodialysis vascular access problems in Canada: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):721–8. doi: 10.1093/ndt/gfi281.
16. Ravani P, Quinn RR, Oliver MJ, Karsanji DJ, James MT, MacRae JM, Palmer SC, Strippoli GF. Preemptive correction of arteriovenous access stenosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(3):446–60. doi: 10.1053/ajkd.2015.11.013.
17. Zulkarnaev A, Vatazin A, Yankovoy A, Fominikh N, Kardanahishvili Z. Preventive surgery for hemodialysis vascular access saving. *J Vasc Access.* 2017;18(Suppl 2):S21. doi: 10.5301/jva.5000726.
18. Бикбов БТ, Томилина НА. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая. Нефрология и диализ. 2016;18(2):98–164.
19. Brown RS, Patibandla BK, Goldfarb-Rumyantzev AS. The survival benefit of "Fistula First, Catheter Last" in hemodialysis is primarily due to patient factors. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):645–52. doi: 10.1681/ASN.2016010019.
20. Sequeira A, Naljayam M, Vachharajani TJ. Vascular access guidelines: summary, rationale, and controversies. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017;20(1):2–8. doi: 10.1053/j.tvir.2016.11.001.
21. Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, Culleton BF; Canadian Society of Nephrology Committee for Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(3 Suppl 1):S1–27. doi: 10.1681/ASN.2005121372.
22. Kukita K, Ohira S, Amano I, Naito H, Azuma N, Ikeda K, Kanno Y, Satou T, Sakai S, Sugimoto T, Takemoto Y, Haruguchi H, Minakuchi J, Miyata A, Murotani N, Hirakata H, Tomo T, Akizawa T; Vascular Access Construction and Repair for Chronic Hemodialysis Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. 2011 update Japanese Society for Dialysis Therapy Guidelines of Vascular Access Construction and Repair for Chronic Hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2015;19 Suppl 1:1–39. doi: 10.1111/1744-9987.12296.
23. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 2:i188–117. doi: 10.1093/ndt/gfm021.
24. The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations (2006 Update). *Clinical Practice Guidelines For Vascular Access.* 2006. Доступно на: http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/index.htm.
25. Oliver MJ, Quinn RR, Garg AX, Kim SJ, Wald R, Paterson JM. Likelihood of starting dialysis after incident fistula creation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(3):466–71. doi: 10.2215/CJN.08920811.
26. Hod T, Patibandla BK, Vin Y, Brown RS, Goldfarb-Rumyantzev AS. Arteriovenous fistula placement in the elderly: when is the optimal time? *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):448–56. doi: 10.1681/ASN.2013070740.
27. Martínez-Gallardo R, Ferreira-Morong F, García-Pino G, Cerezo-Arias I, Hernández-Gallego R, Caravaca F. Congestive heart failure in patients with advanced chronic kidney disease: association with pre-emptive vascular access placement. *Nefrologia.* 2012;32(2):206–12. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.
28. Wilmink T, Hollingworth L, Stevenson T, Powers S. Is early cannulation of an arteriovenous fistula associated with early failure of the fistula? *J Vasc Access.* 2017;18(Suppl 1):92–7. doi: 10.5301/jva.5000674.
29. Al Shakarchi J, Inston N. Timing of cannulation of arteriovenous grafts: are we too cautious? *Clin Kidney J.* 2015;8(3):290–2. doi: 10.1093/cjksfu146.
30. Alencar de Pinho N, Coscas R, Metzger M, Labeeuw M, Ayav C, Jacquelinet C, Massy ZA, Stengel B; French REIN registry. Vascular access conversion and patient outcome after hemodialysis initiation with a nonfunctional arteriovenous access: a prospective registry-based study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):74. doi: 10.1186/s12882-017-0492-y.
31. Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):469–77. doi: 10.1053/ajkd.2005.11.023.
32. Bradbury BD, Chen F, Furniss A, Pisoni RL, Keen M, Mapes D, Krishnan M. Conversion of vascular access type among incident hemodialysis patients: description and association with mortality. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):804–14. doi: 10.1053/ajkd.2008.11.031.
33. Lacson E Jr, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):912–21. doi: 10.1053/ajkd.2009.07.008.
34. Mehrotra R, Cheung AK, Meyer T, Nath KA. Vascular access for hemodialysis and value-based purchasing for ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):395–7. doi: 10.1681/ASN.2016070769.



References

- Bikbov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 1998–2013. Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. Nephrology and Dialysis. 2015;17(3 Suppl):5–111. Russian.
- European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015. 2017. Available from: <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2015.pdf>.
- United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report. Vol. 2 – End-stage Renal Disease (ESRD) in the United States: 1. Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities 2016. Available from: <https://www.usrds.org/2016/view/Default.aspx>.
- Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA). Annual Data Report 2016. 2016. Available from: http://www.anzdata.org.au/v1/report_2016.html.
- Masakane I, Nakai S, Ogata S, Kimata N, Hanafusa N, Hamano T, Wakai K, Wada A, Nitta K. Annual Dialysis Data Report 2014, JSDT Renal Data Registry (JRDR). Renal Replacement Therapy. 2017;3:18–61. doi: 10.1186/s41100-017-0097-8.
- van Walraven C, Manuel DG, Knoll G. Survival trends in ESRD patients compared with the general population in the United States. Am J Kidney Dis. 2014;63(3):491–9. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.09.011.
- Vigneau C, Kolko A, Stengel B, Jacquelinet C, Landais P, Rieu P, Bayat S, Couchoud C; REIN registry. Ten-years trends in renal replacement therapy for end-stage renal disease in mainland France: Lessons from the French Renal Epidemiology and Information Network (REIN) registry. Nephrol Ther. 2017;13(4):228–35. doi: 10.1016/j.nephro.2016.07.453.
- Neild GH. Life expectancy with chronic kidney disease: an educational review. Pediatr Nephrol. 2017;32(2):243–8. doi: 10.1007/s00467-016-3383-8.
- Arhuidese IJ, Obeid T, Hicks C, Qazi U, Botchey I, Zarkowsky DS, Reifsnnyder T, Malas MB. Vascular access modifies the protective effect of obesity on survival in hemodialysis patients. Surgery. 2015;158(6):1628–34. doi: 10.1016/j.surg.2015.04.036.
- Malas MB, Canner JK, Hicks CW, Arhuidese IJ, Zarkowsky DS, Qazi U, Schneider EB, Black JH 3rd, Segev DL, Freischlag JA. Trends in incident hemodialysis access and mortality. JAMA Surg. 2015;150(5):441–8. doi: 10.1001/jamasurg.2014.3484.
- Zhang JC, Al-Jaishi AA, Na Y, de Sa E, Moist LM. Association between vascular access type and patient mortality among elderly patients on hemodialysis in Canada. Hemodial Int. 2014;18(3):616–24. doi: 10.1111/hdi.12151.
- Xue H, Ix JH, Wang W, Brunelli SM, Lazarus M, Hakim R, Lacson E Jr. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. Am J Kidney Dis. 2013;61(1):123–30. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.09.006.
- Woo K, Lok CE. New insights into dialysis vascular access: what is the optimal vascular access type and timing of access creation in CKD and dialysis patients? Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(8):1487–94. doi: 10.2215/CJN.02190216.
- Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL, editors. Nephrology. Clinical guidelines. Moscow: Geotar-Media; 2016. 816 p. Russian.
- Mendelssohn DC, Ethier J, Elder SJ, Saran R, Port FK, Pisoni RL. Haemodialysis vascular access problems in Canada: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). Nephrol Dial Transplant. 2006;21(3):721–8. doi: 10.1093/ndt/gfi281.
- Ravani P, Quinn RR, Oliver MJ, Karsanji DJ, James MT, MacRae JM, Palmer SC, Strippoli GF. Preemptive correction of arteriovenous access stenosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis. 2016;67(3):446–60. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.013.
- Zulkarnaev A, Vatazin A, Yankovoy A, Fominikh N, Kardanaishvili Z. Preventive surgery for hemodialysis vascular access saving. J Vasc Access. 2017;18(Suppl 2):S21. doi: 10.5301/jva.5000726.
- Bikbov BT, Tomilina NA. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998–2013 years. Nephrology and Dialysis. 2016;18(2):98–164. Russian.
- Brown RS, Patibandla BK, Goldfarb-Rumyantsev AS. The survival benefit of "Fistula First, Catheter Last" in hemodialysis is primarily due to patient factors. J Am Soc Nephrol. 2017;28(2):645–52. doi: 10.1681/ASN.2016010019.
- Sequeira A, Najayan M, Vachharajani TJ. Vascular access guidelines: summary, rationale, and controversies. Tech Vasc Interv Radiol. 2017;20(1):2–8. doi: 10.1053/j.tvir.2016.11.001.
- Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, Culleton BF; Canadian Society of Nephrology Committee for Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol. 2006;17(3 Suppl 1):S1–27. doi: 10.1681/ASN.2005121372.
- Kukita K, Ohira S, Amano I, Naito H, Azuma N, Ikeda K, Kanno Y, Satou T, Sakai S, Sugimoto T, Takemoto Y, Haruguchi H, Minakuchi J, Miyata A, Murotani N, Hirakata H, Tomo T, Akizawa T; Vascular Access Construction and Repair for Chronic Hemodialysis Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. 2011 update Japanese Society for Dialysis Therapy Guidelines of Vascular Access Construction and Repair for Chronic Hemodialysis. Ther Apher Dial. 2015;19 Suppl 1:1–39. doi: 10.1111/1744-9987.12296.
- Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, Kooman J, Martin-Malo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R. EBPG on Vascular Access. Nephrol Dial Transplant. 2007;22 Suppl 2:i88–117. doi: 10.1093/ndt/gfm021.
- The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations (2006 Update). Clinical Practice Guidelines For Vascular Access. 2006. Available from: http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/index.htm.
- Oliver MJ, Quinn RR, Garg AX, Kim SJ, Wald R, Paterson JM. Likelihood of starting dialysis after incident fistula creation. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(3):466–71. doi: 10.2215/CJN.08920811.
- Hod T, Patibandla BK, Vin Y, Brown RS, Goldfarb-Rumyantsev AS. Arteriovenous fistula placement in the elderly: when is the optimal time? J Am Soc Nephrol. 2015;26(2):448–56. doi: 10.1681/ASN.2013070740.
- Martínez-Gallardo R, Ferreira-Morong F, García-Pino G, Cerezo-Arias I, Hernández-Gallego R, Caravaca F. Congestive heart failure in patients with advanced chronic kidney disease: association with pre-emptive vascular access placement. Nefrologia. 2012;32(2):206–12. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.
- Wilmink T, Hollingworth L, Stevenson T, Powers S. Is early cannulation of an arteriovenous fistula associated with early failure of the fistula? J Vasc Access. 2017;18(Suppl. 1):92–7. doi: 10.5301/jva.5000674.
- Al Shakarchi J, Inston N. Timing of cannulation of arteriovenous grafts: are we too cautious? Clin Kidney J. 2015;8(3):290–2. doi: 10.1093/ckj/sfu146.
- Alencar de Pinho N, Coscas R, Metzger M, La-beeuw M, Ayav C, Jacquelinet C, Massy ZA, Stengel B; French REIN registry. Vascular access conversion and patient outcome after hemodialysis initiation with a nonfunctional



arteriovenous access: a prospective registry-based study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):74. doi: 10.1186/s12882-017-0492-y.

31. Allon M, Daugirdas J, Depner TA, Greene T, Ornt D, Schwab SJ. Effect of change in vascular access on patient mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):469–77. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.11.023.
32. Bradbury BD, Chen F, Furniss A, Pisoni RL, Keen M, Mapes D, Krishnan M. Conversion of vascular access type among incident hemodialysis patients: description and association with mortality. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):804–14. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.031.
33. Lacson E Jr, Wang W, Lazarus JM, Hakim RM. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):912–21. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.008.
34. Mehrotra R, Cheung AK, Meyer T, Nath KA. Vascular access for hemodialysis and value-based purchasing for ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):395–7. doi: 10.1681/ASN.2016070769.

Vascular access in patients on chronic hemodialysis in the Moscow Region: current state and outlook

Vatazin A.V.¹ • Zulkarnaev A.B.¹ • Fominykh N.M.¹ • Kardanakhishvili Z.B.¹ • Strugaylo E.V.¹

Background: The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is annually growing worldwide. Stable functioning arteriovenous fistula (AVF) is one of the main prerequisites of survival for patients on chronic hemodialysis (HD). As a rule, available clinical guidelines for creation and maintenance of HD vascular access do not give a clear answer to some important questions. We have summarized and analyzed our experience of the creation and maintenance of the vascular access. **Aim:** To analyze the results of the creation and maintenance of vascular access in a large population of patients on chronic HD (in the Moscow Region). **Materials and methods:** We analyzed the results of 3837 surgeries for creation and reconstruction of the vascular access in 1862 patients, performed from 2012 to 2016. **Results:** The CKD stage 5D incidence has increased from 239 to 391 over the last three years. Currently, 2204 patients are followed up and receiving treatment in 38 outpatient centers. Almost one half of all interventions, 43.5% (1668/3837), has been performed to create AVF. Only one third, i.e. 33% (1266/3837) of them was de novo operations, whereas 10.5% (403/3837) were done to create a new AVF in HD patients after thrombosis of the existing AVF. 15.4% (590/3837) of the interventions were performed for AVF reconstruction, 4% (154/3837) for AVF closure after successful kidney transplantation, 3.2% (121/3837) for creation of AVF with vascular graft, 3% (115/3837) for thrombectomy from the graft, 14.6% (559/3837) to implant a permanent central venous catheter (CVC), and 13.6% (520/3837) for placement of a temporary CVC. 54.4% (1012/1862) of the patients had their functional AVF, 2.2% (41/1862) had a vascular graft at the beginning of HD, and one year later, there

were 73.8% (1152/1561) and 5.3% (83/1561) of such patients, respectively. The type of vascular access at the start of HD strongly depended on the cause of CKD. 60.4% (192/318) of patients with polycystic kidney disease and 65.1% (181/278) with systemic disease or cancer started HD with the CVC. One-year survival of patients who started HD with AVF, who started HD with CVC and switched to AVF, and those who initiated and continued HD with CVC only, was 87.5% (95% confidence interval [CI] 83.5–90.6), 79.6% [95% CI 72.3–82.5], and 66.4% (95% CI 57–74.2), respectively. The 5-year survival in these groups was 61% (95% CI 51.8–71.9), 53.9% (95% CI 42.5–67), and 31.6% (95% CI 21.4–41.4), respectively. At one year, primary and secondary AVF patency amounted to 77.2% (95% CI 71.7–81.8) and 87% (95% CI 83.7–89.7), respectively, at 5 years 34.1% (95% CI 27.8–40.5) and 60.9% (95% CI 56.4–65.1), respectively. **Conclusion:** A more detailed analysis is necessary to identify risk factors for complications of the vascular access and to optimize approaches to its creation and reconstruction. An effective way to achieve this goal is to establish a local registry of CKD patients.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, vascular access, arteriovenous fistula, central venous catheter, registry

For citation: Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Fominykh NM, Kardanakhishvili ZB, Strugaylo EV. Vascular access in patients on chronic hemodialysis in the Moscow Region: current state and outlook. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(7):526–34. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-526-534.

Received 11 July 2017; Accepted 2 November 2017

Vatazin Andrey V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Transplantology, Nephrology and Surgical Hemocorrection¹

Zulkarnaev Aleksey B. – MD, PhD, Chief Research Fellow, Surgical Department of Transplantology and Dialysis¹

✉ 61/2–6 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 705 98 99. E-mail: 7059899@gmail.com

Fominykh Natalya M. – MD, Surgeon, Surgical Department of Transplantology and Dialysis¹

Kardanakhishvili Zurab B. – MD, Postgraduate Student, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty¹

Strugaylo Evgeniy V. – MD, Postgraduate Student, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Несовместимые по группе крови родственные трансплантации почки: отдаленные результаты

Мойсюк Я.Г.¹ • Сушков А.И.²

Актуальность. Трансплантация почки от несовместимого по группе крови родственного донора – один из способов эффективного использования ресурса прижизненного донорства. В России данная технология применяется более 10 лет, однако сообщения об отдаленных результатах трансплантаций в настоящее время отсутствуют. **Цель** – изучить непосредственные и отдаленные результаты АВ0-несовместимых трансплантаций почки от родственного донора. **Материал и методы.** Проанализированы результаты 49 последовательно выполненных АВ0-несовместимых трансплантаций в период с 2011 по 2017 г. Предоперационная подготовка реципиента включала в себя введение ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина, сеансы плазмафереза и/или селективной

иммуноадсорбции, комбинацию такролимуса, микофенолатов и глюкокортикостероидов. Целевой титр анти-А/В антител был равен 1:8. После трансплантации все реципиенты получили стандартную иммуносупрессивную терапию. **Результаты.** Исходный титр антигрупповых антител – иммуноглобулинов класса М составил 1:16 (1:2 – 1:1024), класса G – 1:4 (0 – 1:512), медиана использованной дозы ритуксимаба – 286 мг/м² (94–396). Для достижения целевых значений титра антител требовалось до 10 сеансов плазмафереза и/или иммуноадсорбции (медиана – 2). За время наблюдения летальных исходов не было, утрачено 5 трансплантатов, один из них в результате сверхострого отторжения. Частота подтвержденного биопсией отторжения составила 6%. Одно-, трех- и шестилетняя выживаемость

трансплантатов равнялась 94, 90 и 80% соответственно. **Заключение.** Преодоление барьера несовместимости по группе крови можно признать безопасной и эффективной стратегией в условиях дефицита донорских органов.

Ключевые слова: трансплантация почки, несовместимость по группе крови

Для цитирования: Мойсюк ЯГ, Сушков АИ. Несовместимые по группе крови родственные трансплантации почки: отдаленные результаты. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):535–46. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-535-546.

Поступила 27.07.2017;

принята к публикации 29.08.2017

Сегодня выполнение АВ0-несовместимых (нАВ0) трансплантаций почки весьма распространено и все большим количеством центров рассматривается как стандартная процедура. Представления о роли групп крови донора и реципиента при пересадке органов за время своего развития претерпели существенные изменения. На заре эры клинической трансплантации почки (1950–1960-е гг.) значение совместимости по группе крови не было очевидным, и именно к этому периоду относятся сообщения о первых наблюдениях. В 1955 г.,

анализируя результаты серии из 9 операций, D.M. Hume и соавт. сообщили об утрате на седьмые сутки трансплантата В (III) группы крови, пересаженного пациенту с 0 (I) группой крови, в результате тяжелого и резистентного к терапии отторжения [1]. Спустя пять лет J.E. Murray и соавт. при такой же комбинации групп крови донора и реципиента описали быструю потерю трансплантата в результате кортикального некроза [2].

В 1964 г. T.E. Starzl и соавт. опубликовали наблюдение тяжелого отторжения у двух реципиентов 0 (I) группы крови, которым были пересажены



почки от доноров с А (II) группой крови. Учитывая собственные данные, а также результаты D.M. Hume и J.E. Murray, авторы пришли к выводу, что несовместимость по группе крови должна рассматриваться как абсолютное противопоказание к пересадке, так как неизбежно приводит к отторжению и потере трансплантата [3]. С тех пор на протяжении нескольких десятилетий несовместимость по АВ0 считалась абсолютным противопоказанием к трансплантации. Этот постулат неоднократно подтверждался и клиническими наблюдениями, когда в результате ошибочных определений групп крови реципиенты получали несовместимый орган. В 1987 г. D.J. Cook и соавт. выделили из 44 тыс. реципиентов, включенных в базу данных UCLA Kidney Transplant Registry, 25 пациентов, получивших АВ0-несовместимый орган. Через год после операции функционировал всего один трансплантат [4].

Первое сообщение об успешном лечении остро́го гуморального (ускоренного) отторжения пересаженной почки после ошибочной трансплантации пациенту с 0 (I) группой крови органа от донора с А (II) группой крови в январе 1981 г. опубликовали M. Slapak и соавт. из Больницы Святой Мэри (St. Mary's Hospital) (Портсмут, Великобритания). Терапия заключалась в проведении сеансов плазмафереза, и на момент подготовки публикации авторы сообщили, что трансплантат удовлетворительно функционировал в течение 20 месяцев [5].

В марте того же года в Университетской клинике Сен-Люк (Saint-Luc) (Брюссель, Бельгия) также в результате ошибки при определении группы крови донора пациенту была выполнена нАВ0 трансплантация: А (II) → 0 (I). Вероятно, из-за исходно низкого уровня анти-А антител проведения плазмафереза или значимого усиления поддерживающей иммуносупрессии (пациент получал азатиоприн и преднизолон) не потребовалось. Спустя 22 года после операции пациент был жив, а трансплантат нормально функционировал [6]. Именно это наблюдение легло в основу первой программы несовместимых по группе крови трансплантаций почки от живого донора; результаты 26 операций, выполненных после предварительной подготовки реципиентов, направленной на элиминацию антигрупповых антител, были опубликованы бельгийской группой в 1987 г. [7].

В последующие годы наиболее активно направление развивалось в Японии, где по известным причинам крайне ограничен ресурс посмертного донорства: в период с 1989 по 2001 г. была проведена 441 нАВ0 трансплантация. Для

Мойсюк Ян Геннадиевич – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии гепатологического отдела¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. Тел.: +7 (964) 640 86 16. E-mail: moysyuktrans@list.ru

Сушков Александр Игоревич – канд. мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий Центра хирургии и трансплантологии²

подготовки реципиентов использовались различные протоколы, включающие сеансы плазмафереза и комбинированную иммуносупрессивную терапию. В 98% случаев для снижения уровня анти-А/В антител и предотвращения их образования *de novo* реципиентам выполняли спленэктомия. Одно-, пяти- и девятилетняя выживаемость реципиентов и трансплантатов составила 93, 87, 84 и 84, 71, 59% соответственно [8].

Дальнейший прогресс был связан с включением в протоколы десенсибилизации препарата моноклональных анти-CD20 антител (ритуксимаб) в качестве альтернативы спленэктомии и с использованием высокоселективных методов удаления антител. Впервые в 2003 г. [9] и позднее в 2005 г. [10] G. Tydén и соавт. из клиники Каролинского института (Стокгольм, Швеция) сообщили о результатах применения комбинации ритуксимаба (одно введение в дозе 375 мг/м² за 30 дней до трансплантации), селективной анти-А/В иммуноадсорбции (4 обязательных сеанса до операции и 3 после независимо от уровня антител) и внутривенного иммуноглобулина (одно введение в дозе 0,5 г/кг за сутки до трансплантации). Во всех наблюдениях (суммарно 15 операций) предоперационная подготовка была эффективной – уровень антигрупповых антител не превышал 1:8 к моменту трансплантации. В послеоперационном периоде все трансплантаты функционировали нормально, эпизодов отторжения не было. Такая схема подготовки получила название «Стокгольмский протокол» и сегодня наиболее часто с незначительными модификациями используется в европейских центрах.

Следующим важным этапом в развитии проблемы следует считать разработку и внедрение в клиническую практику персонализированных протоколов десенсибилизации. J. Wilpert и соавт. модифицировали Стокгольмский протокол, предложив отказаться от программных сеансов иммуноадсорбции в послеоперационном периоде и проводить процедуры только при повышении титра анти-А/В антител более 1:8 в течение первой недели после пересадки или более 1:16 в течение второй [11]. Доза и время введения ритуксимаба также стали обсуждаемыми параметрами. В 2011 г. группа исследователей из Токийского женского медицинского университета (Токио, Япония) показала отсутствие различий в исходах нАВ0 трансплантаций в двух группах реципиентов, которым до трансплантации вводили ритуксимаб в стандартных дозах 500 мг или 200 мг независимо от площади поверхности тела [12]. В.Н. Chung и соавт. определяли дозу препарата

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23, Российская Федерация



исходя из иммунологического риска реципиентов: при уровне предсуществующих анти-HLA антител более 50%, повторной трансплантации и комбинации групп крови АВ → 0 вводили 375 мг/м² ритуксимаба, остальным пациентам – 100 мг/м². Результаты операций в этих группах достоверно не различались, динамика количества В-лимфоцитов периферической крови и уровня антигрупповых антител также была сопоставима [13].

Согласно большинству протоколов, подготовка потенциального реципиента к нАВО трансплантации начинается с введения ритуксимаба. Препарат назначают накануне трансплантации [14] или разделяют дозу на два введения: за 28 и 1 день до пересадки [15]. В большинстве центров применяется стандартная доза 375 мг/м², которая однократно вводится пациенту за 4 недели до операции [16].

Оригинальный подход к десенсибилизации реципиента был предложен А.Н. Varnett и соавт. Авторы рекомендовали выбирать схему подготовки в зависимости от исходного титра анти-А/В антител. Пациентам с титром менее 1:8 операция выполняется без специфической подготовки, при титре 1:8 вводится только ритуксимаб, если уровень антигрупповых антител составляет 1:16 – 1:64 – используется комбинация ритуксимаба и каскадного плазмафереза, при титре выше 1:64 каскадный плазмаферез заменяется сеансами иммуноадсорбции. Всем пациентам вводится базиликсимаб и назначается стандартная поддерживающая трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия [17].

В России несовместимые по группе крови трансплантации почки стали выполняться с 2005 г.: впервые в ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» [18], далее, с 2011 г., – в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России [19], несколько позднее в Научно-исследовательском институте урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина, а с 2016 г. – в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Стоит подчеркнуть, что интерес к этой проблеме имеется не только в трансплантационных центрах Московского региона – единичные операции выполнены в клиниках Санкт-Петербурга, Воронежа, Саратова.

В настоящей публикации представлены результаты, полученные и прослеженные на

протяжении шести лет. Данный анализ служит продолжением и дополнением ранее опубликованных работ [19–23]. Несмотря на то что трансплантации выполнены последовательно в двух учреждениях, все они связаны едиными идеологическими и методологическими подходами.

Материал и методы

В анализ включены результаты последовательно выполненных 49 нАВО родственных трансплантаций почки. Первые 46 операций проведены с марта 2011 по декабрь 2015 г. в хирургическом отделении № 1 отдела клинической трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, следующие три трансплантации – в отделении абдоминальной хирургии гепатологического отдела ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» с ноября 2016 по февраль 2017 г.

Кандидатам на трансплантацию и их потенциальным родственным донорам разъясняли все особенности подготовки и проведения нАВО операций, обсуждали риски, связанные с донорской нефрэктомией и трансплантацией. Все пациенты давали письменное информированное согласие на проведение обследования и хирургического вмешательства, проходили стандартные лабораторные и инструментальные исследования. Принципиальным моментом было завершение обследования родственной пары до начала предоперационной подготовки реципиента.

Уровень антигрупповых антител определяли методом серийных разведений, оценивая агглютинацию стандартных эритроцитов группы крови А и/или В в гелевых колонках. Во всех случаях отдельно учитывали титр иммуноглобулинов класса М (IgM) и класса G (IgG).

Операции у первых 5 пациентов выполнены по Стокгольмскому протоколу [9], далее эта схема была изменена. Модифицированный протокол предоперационной подготовки (рис. 1) во всех случаях включал в себя однократное введение ритуксимаба в различных дозах и внутривенного иммуноглобулина (0,5 г/кг), а также назначение трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии (такролимус, микофенолаты, метилпреднизолон). Для удаления анти-А/В антител при необходимости проводили сеансы плазмафереза и/или иммуноадсорбции. Целевым титром к моменту трансплантации считали значения, не превышающие 1:8.

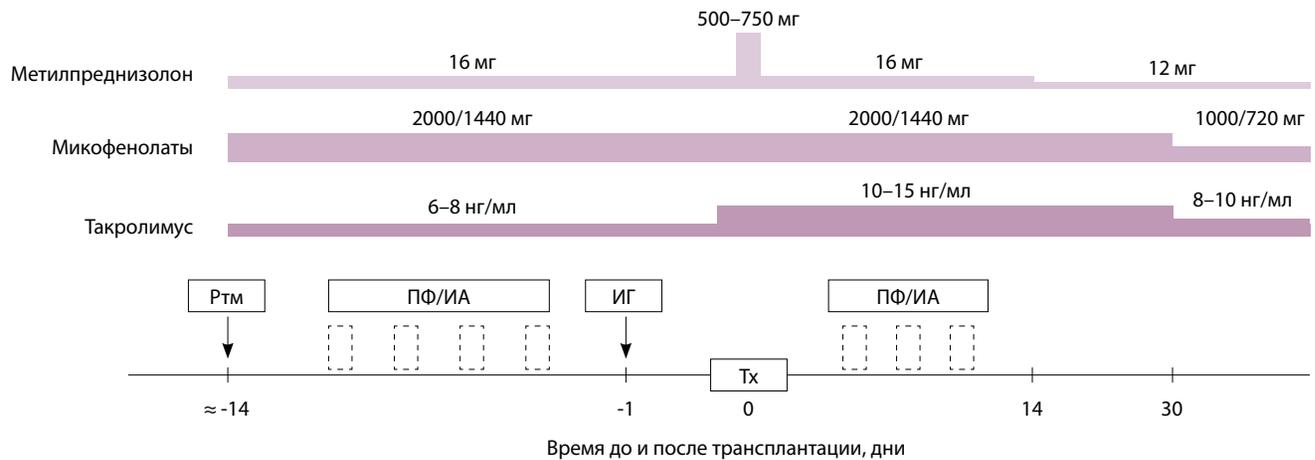


Рис. 1. Модифицированный протокол проведения ABO-несовместимой родственной трансплантации почки; Ртм – ритуксимаб, ПФ – плазмаферез, ИА – селективная иммуноадсорбция, ИГ – внутривенный иммуноглобулин, Тх – трансплантация

Все пациенты получали индукцию иммуносупрессии, включающую метилпреднизолон в дозе 500–750 мг и базиликсимаб или поликлональный антиtimoцитарный глобулин. Перерыва в приеме иммуносупрессивных препаратов в день операции не делали. Профилактику бактериальных, грибковых и вирусных инфекций проводили по общепринятым протоколам в обычных дозах [24].

Статистический анализ выполняли в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Талса, США). Качественные переменные приведены в виде абсолютных или относительных частот, выраженных в процентах. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений. Сравнение количественных данных проводили с использованием критерия Манна – Уитни, различия признавали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Выживаемость трансплантатов оценивали по методу Каплана – Мейера.

Результаты

Демографическая характеристика доноров и реципиентов

На момент трансплантации возраст реципиентов составлял от 10 до 49 лет (медиана 27 лет), четверым из них было от 10 до 16 лет. Мужчин и женщин было поровну – 25 и 24. Индекс массы и площадь поверхности тела составили 20,5 (от 13,2 до 32,9) кг/м² и 1,8 (от 1,1 до 2,2) м² соответственно.

Наиболее частыми причинами почечной недостаточности были хронический гломерулонефрит (57%), врожденная аномалия развития мочевыделительной системы (18%) и нефропатия неясного генеза (15%). По одному наблюдению – сахарный диабет 1-го типа, поликистозная болезнь почек,

амилоидоз, хронический пиелонефрит и синдром Альпорта. Четверым пациентам была выполнена додиализная трансплантация, остальные находились на заместительной почечной терапии гемо- (80%) или перитонеальным диализом (12%) в среднем в течение 1 года до пересадки (от 1 месяца до 7 лет). Трое пациентов ранее уже перенесли трансплантацию почки.

В качестве доноров почки чаще всего выступали родители реципиентов (74%) или родные братья и сестры (18%). Возраст доноров составлял от 19 до 64 лет (медиана 49 лет). Мужчин и женщин было 20 и 29 соответственно. Медиана скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), составила 100 мл/мин/1,73 м².

У доноров наиболее часто встречалась А (II) группа крови, у реципиентов – 0 (I). Частоты групп крови реципиентов и доноров показаны на рис. 2.

В данной серии наблюдений встретились все возможные сочетания несовместимых групп крови (рис. 3), при этом преобладали комбинации А → 0 (30%) и В → 0 (25%). В 28 случаях несовместимость была обусловлена анти-А антителами, в 20 – анти-В антителами, одному пациенту с 0 (I) группой крови была выполнена трансплантация от донора с АВ (IV) группой крови.

Медиана исходного титра анти-А/В антител класса IgM составила 1:16 (от 1:2 до 1:1024), класса IgG – 1:4 (от 0 до 1:512). Абсолютные частоты исходного уровня антигрупповых антител приведены на рис. 4.

Во всех наблюдениях перекрестная лимфоцитотоксическая проба была отрицательной. Медиана количества несовпадений по HLA-A, -B

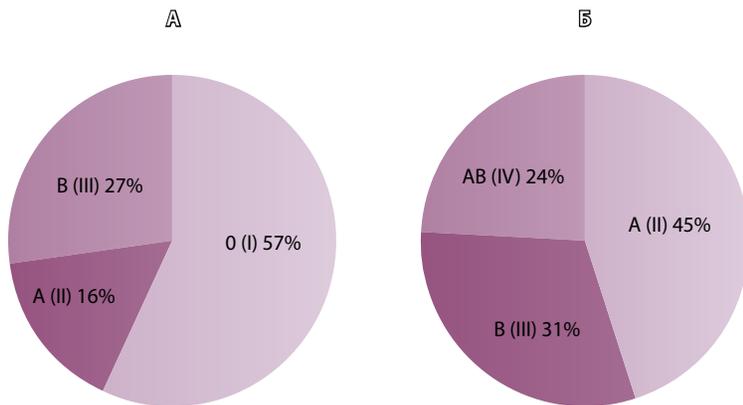


Рис. 2. Распределение групп крови по системе АВ0 среди реципиентов (А) и доноров (Б)

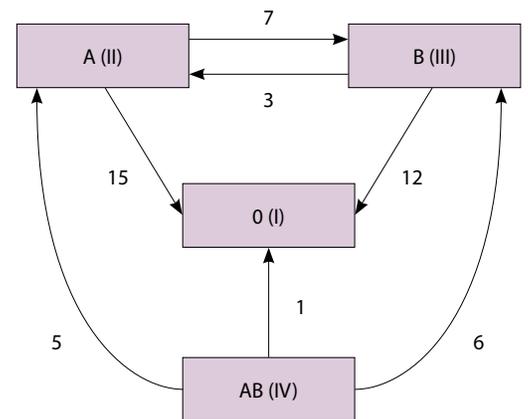


Рис. 3. Частота встречаемости различных комбинаций несовместимых групп крови

и -DR составила 3 (от 0 до 5). Трех пациентов считали сенсibilизированными, так как их текущий и/или максимальный уровень предсуществующих анти-HLA антител превышал 20 и/или 50% соответственно. При исследовании методом Lumineх было установлено, что у этих больных анти-HLA антитела не были специфичны к антигенам их доноров.

Предоперационная десенсибилизация

Подготовка к нАВО трансплантации всегда начиналась с введения ритуксимаба. Медиана дозы препарата во всей серии наблюдений составила 500 мг (от 100 до 700 мг) или, при расчете на площадь поверхности тела, – 286 мг/м² (от 94 до 396 мг/м²).

После перехода от Стокгольмского протокола к персонализированной схеме используемые дозы ритуксимаба у пациентов с уровнем антител не более 1:8 и 1:16 – 1:64 были значимо снижены (рис. 5).

Теоретически снижение дозы ритуксимаба могло влиять на динамику уменьшения количества В-лимфоцитов. Эта гипотеза была проверена на выборке из 11 пациентов. Пять из них проходили предоперационную подготовку по Стокгольмскому протоколу и получали ритуксимаб из расчета 375 мг/м², при этом реальные дозы препарата составили 389, 396, 369, 382 и 370 мг/м². Шести пациентам с исходным титром анти-А/В антител менее 1:128 было введено 294, 255, 154, 190, 147 и 155 мг/м². Концентрацию В-лимфоцитов периферической крови измеряли до введения ритуксимаба, на следующий день, через неделю, в день трансплантации и через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 12 месяцев после инфузии. Значимых различий

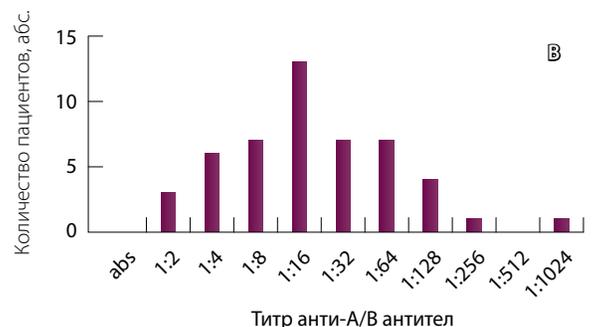
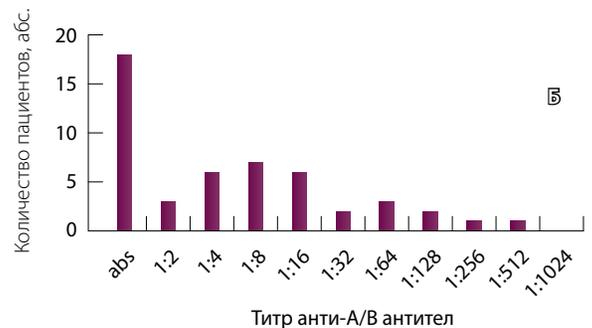
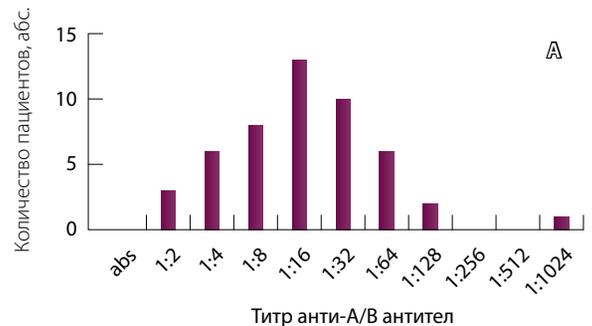


Рис. 4. Исходный уровень анти-А/В антител (указаны абсолютные частоты): А – IgM, Б – IgG, В – большее значение из IgM и IgG

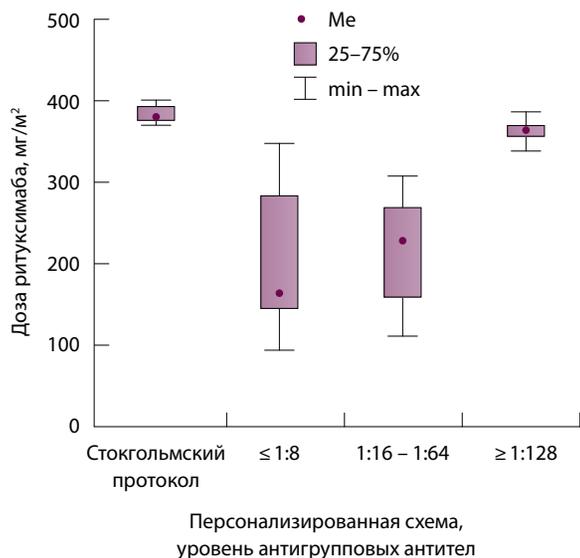


Рис. 5. Использованная доза ритуксимаба у пациентов, получивших лечение по Стокгольмскому протоколу (n = 5) и по персонализированной схеме с уровнем анти-A/B антител не более 1:8 (n = 16), от 1:16 до 1:64 (n = 24) и 1:128 и выше (n = 4); Me – медиана, 25–75% – интерквартильный размах, min – max – минимальные и максимальные значения

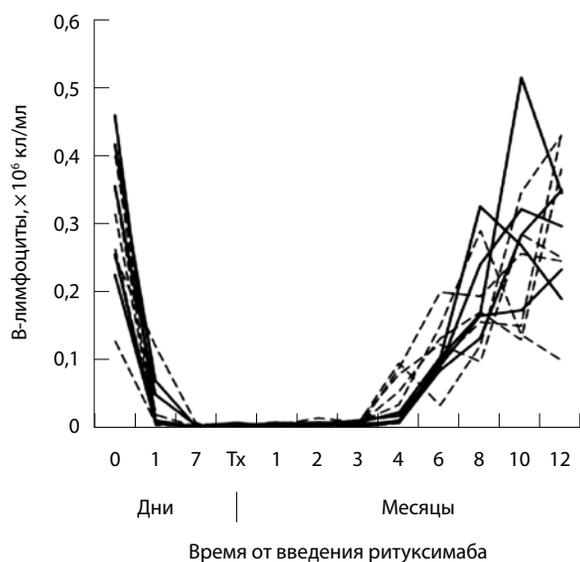


Рис. 6. Динамика концентрации В-лимфоцитов в периферической крови у пациентов, получавших ритуксимаб из расчета 375 мг/м² (сплошные линии) и в сниженной дозе (пунктирные линии); Tx – трансплантация

в динамике количества В-клеток в зависимости от дозы препарата установлено не было (рис. 6).

При использовании Стокгольмского протокола сеансы иммуноадсорбции начинали через 14–16 дней после введения ритуксимаба. В связи с тем, что на протяжении этого времени мы не наблюдали значимой динамики в уровне антигрупповых антител, время до первого сеанса плазмафереза и/или иммуноадсорбции в модифицированной схеме было уменьшено и составило в среднем 2 дня. Такой прием позволил сократить время подготовки (промежуток от введения ритуксимаба до трансплантации) в среднем до 13 дней (от 5 до 17).

Медиана количества сеансов плазмафереза и/или иммуноадсорбции составила 2 (от 1 до 10).

Восьми пациентам с исходным титром антител менее 1:8 процедуры не выполняли. Остальным пациентам всего было проведено 90 сеансов плазмафереза и 39 – иммуноадсорбции. Значимых различий в эффективности этих методов не обнаружено. Медиана снижения титра после одной процедуры составила одно разведение. При этом медиана объема обработанной плазмы за один сеанс иммуноадсорбции была статистически значимо выше, чем при плазмаферезе: 2700 и 2100 мл соответственно, $p < 0,001$. Потребность в свежемороженой плазме и альбумине была существенно выше при плазмаферезе, чем при иммуноадсорбции: 2050 и 100 мл соответственно, $p < 0,001$.

Значимое восстановление уровня анти-A/B антител после эфферентных процедур (*англ.* rebound effect) и потребность в серии дополнительных сеансов плазмафереза или иммуноадсорбции мы наблюдали у двух пациентов: один проходил подготовку по Стокгольмскому протоколу, второй по модифицированной схеме. В обоих случаях к моменту трансплантации титр не превышал целевых значений.

Всем пациентам назначали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию и накануне операции вводили внутривенный иммуноглобулин в дозе 0,5 г/кг, однако объективно оценить эффективность этих мер в контексте снижения уровня антигрупповых антител затруднительно.

За сутки до трансплантации уровень анти-A/B антител у всех пациентов не превышал 1:8. В день операции (результат анализа получали после ее окончания) медиана титра антител класса IgM составляла 1:4, IgG – 0, однако два пациента были оперированы с уровнем IgM антител 1:16.

Непосредственные результаты трансплантаций. Все операции технически выполнялись стандартно. Из особенностей следует отметить склонность к диффузной кровоточивости тканей у некоторых реципиентов, что, вероятно, объясняется нарушениями свертываемости, вызванными интенсивным проведением экстракорпоральных процедур (плазмаферез, иммуноадсорбция, гемодиализ) в предоперационном периоде. Четверым пациентам во время операции выполнена трансфузия одной дозы эритроцитарной массы и одной дозы свежемороженой плазмы.

Сорок шесть (94%) трансплантатов демонстрировали немедленную функцию. В одном наблюдении в послеоперационном периоде потребовалось проведение двух сеансов гемодиализа с последующим быстрым снижением азотистых



шлаков и восстановлением адекватного диуреза. Два трансплантата были утрачены интраоперационно.

В одном случае причиной потери стало хирургическое осложнение – во время донорской нефрэктомии была пересечена неидентифицированная при компьютерной томографии дополнительная почечная артерия. После сосудистой реконструкции и пуска кровотока развилось массивное кровотечение по линии артериальных анастомозов, попытки гемостаза были неэффективны, трансплантат был удален. В последующем выполнена ретрансплантация совместимой по АВ0 почки от трупного донора. К настоящему времени пациентка жива, трансплантат нормально функционирует в течение 4 лет.

Во втором случае у пациентки, оперированной с предоперационным (за сутки до операции) уровнем анти-В антител класса IgM 1:8 и IgG – 0, после реперфузии отмечена картина сверхострого отторжения трансплантата. Экстренно определен титр анти-В антител: IgM – 1:16, IgG – 0. Незамедлительно начата процедура плазмафереза была неэффективна, на следующий день пересаженная почка удалена. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании был подтвержден гуморальный тип отторжения трансплантата. Анти-HLA антитела у этой пациентки не были обнаружены ни до, ни после пересадки. Впоследствии, спустя 5 месяцев, проведена ретрансплантация от трупного донора, функция трансплантата остается стабильной на протяжении 3,5 года.

У двух реципиентов первая неделя после пересадки осложнилась развитием мочевого затека, что потребовало ревизии послеоперационной раны, однако это не повлияло на функцию трансплантатов. Других хирургических осложнений не было.

Семи пациентам в послеоперационном периоде проводили процедуры плазмафереза или иммуноадсорбции. В пяти случаях это были плановые сеансы, предусмотренные Стокгольмским протоколом. У одной пациентки, описанной выше, плазмаферез начали сразу после окончания трансплантации в связи с развитием сверхострого отторжения. У другого больного на 10-й день после операции на фоне стабильной функции трансплантата титр анти-В IgM антител вырос до 1:128, IgG – до 1:32, после проведения четырех сеансов плазмафереза уровень антител снизился до 1:4 и далее не нарастал. У остальных пациентов титр антител класса IgM не превышал 1:8

(медиана 0), класса IgG – 1:16 (медиана 0) и был ниже, чем в день операции.

В течение первого месяца после трансплантации 8 (16%) реципиентам выполнены пункционные биопсии. Поводом к их выполнению было либо медленное снижение, либо значимый рост концентрации сывороточного креатинина. В двух препаратах морфологическая картина соответствовала острому клеточному отторжению IA по классификации Banff, в других признаков отторжения не было. При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях отмечалась выраженная линейная фиксация компонента комплемента C4d. Лечение отторжения пульс-терапией метилпреднизолоном проведено пяти реципиентам – в двух случаях отторжение было подтверждено биопсией, в трех – назначалось исходя из клинических и лабораторных признаков.

Инфекционных осложнений на фоне профилактического назначения цефалоспоринов III поколения, валганцикловира и ко-тримоксазола не наблюдали. Дозы и длительность профилактики не отличались от стандартно используемых при родственной трансплантации почки.

Еще одна ранняя потеря трансплантата произошла спустя месяц после пересадки в результате рецидива атипичного гемолитико-уремического синдрома. Диагноз был установлен на основании клинической картины, результатов лабораторных исследований (анемия, тромбоцитопения, рост концентрации лактатдегидрогеназы, наличие большого количества шизоцитов в мазке крови, нормальный уровень металлопротеиназы ADAMTS13) и гистологического исследования биоптата – тромботическая микроангиопатия без признаков отторжения, генетический анализ на мутации факторов комплемента не проводился. В настоящее время пациентка ожидает повторной трансплантации.

Таким образом, в течение первого месяца после операции было утрачено 3 (6%) трансплантата, однако только в одном наблюдении имелась причинно-следственная связь между несовместимостью по группе крови и потерей пересаженной почки. Частота острого отторжения, подтвержденного биопсией, составила 6%, а частота лечения отторжения – 12%. Летальных исходов не было.

Отдаленные результаты трансплантаций

На более поздних сроках течение послеоперационного периода не имело каких-либо особенностей, связанных с несовместимостью по группе крови. При регулярном контроле уровня

антигрупповых антител у большинства пациентов они отсутствовали. В трех наблюдениях спустя 3–6 месяцев после операции титр анти-A/B антител восстанавливался до исходного значения: у двух пациентов – до 1:8, у одного – до 1:16, однако это не сопровождалось дисфункцией пересаженной почки и не требовало изменения терапии. В отдаленном периоде было утрачено два трансплантата – в обоих случаях причиной стало отторжение.

Пациент, оперированный в 2011 г. и подготовленный к трансплантации по Стокгольмскому протоколу, был выписан из клиники с удовлетворительной функцией трансплантата и в течение следующих полутора лет регулярно наблюдался амбулаторно, однако далее перестал посещать прием нефролога и выбыл из-под наблюдения до середины 2013 г., когда поступил в стационар в тяжелом состоянии с нефункционирующим трансплантатом. Оказалось, что в течение последних 6 месяцев он не принимал иммунодепрессанты. Возобновление иммуносупрессии, пульс-терапия, сеансы плазмафереза были неэффективны, пациенту начали лечение программным гемодиализом, а резко увеличенный в размерах трансплантат, представлявший угрозу разрыва, был удален. Это наблюдение интересно тем, что при исследовании сыворотки крови, взятой при поступлении, не были обнаружены антигрупповые антитела, несмотря на то что их исходный титр составлял 1:128 (IgM) и 1:64 (IgG). Однако обнаружены донорспецифические антитела к антигенам HLA I и II классов в высокой концентрации (MFI 10200 – 12900). Пациент был поставлен в лист ожидания трупной трансплантации почки, но из-за высокого уровня анти-HLA антител в течение полутора лет все перекрестные пробы с потенциальными донорами были положительными. В ноябре 2015 г. проведена десенсибилизация: ритуксимаб 375 мг/м²+7 сеансов плазмафереза + внутривенный иммуноглобулин в суммарной дозе 2 г/кг и выполнена пересадка почки. Послеоперационный период протекал без осложнений, в настоящее время трансплантат нормально функционирует.

У другого пациента, перенесшего острое клеточное отторжение в раннем послеоперационном периоде, дважды на сроке 1 и 2,5 года после операции отторжение рецидивировало, но не сопровождалось ростом антигрупповых антител, появлением анти-HLA антител и фиксацией C4d в перитубулярных капиллярах, по тяжести оба эпизода соответствовали IA по Banff. Второй эпизод отторжения был резистентен к пульс-терапии

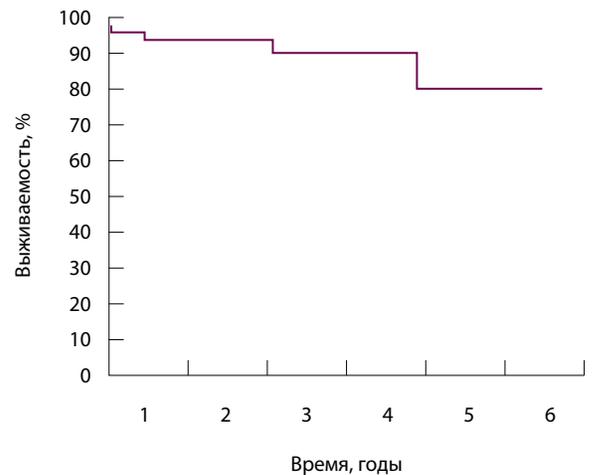


Рис. 7. Выживаемость ABO-несовместимых трансплантатов (метод Каплана – Мейера)

метилпреднизолоном; лечение поликлональными антиtimoцитарными антителами остановило быстрое прогрессирование дисфункции, тем не менее скорость клубочковой фильтрации продолжала снижаться, и через 4,5 года после трансплантации было принято решение начать лечение гемодиализом.

За период наблюдения летальных исходов не было, на разных сроках после пересадки утрачено пять трансплантатов. Выживаемость трансплантатов представлена на рис. 7.

Следует отметить, что качество жизни пациентов после nABO и совместимой по группе крови родственной трансплантации почки вполне сопоставимо. Примером этому служит случай беременности и успешных родов у пациентки из нашей серии наблюдений, которая в феврале 2012 г. перенесла nABO (AB → A) трансплантацию почки от матери, а через 2 года родила здорового ребенка.

Обсуждение

Пересадка почки от несовместимого по группе крови родственного донора на сегодняшний день представляется оправданной и эффективной альтернативой трупной трансплантации. Анализ данных зарубежных центров и собственного опыта позволяет считать эту процедуру безопасной, несмотря на отдельные публикации, в которых приводятся сведения о большем риске развития послеоперационных кровотечений [25, 26] и инфекционных осложнений [27].

Разнообразие применяемых протоколов десенсибилизации, с одной стороны, и примерно одинаковые результаты nABO трансплантаций в разных центрах – с другой говорят о том, что



выбор какой-то конкретной из известных схем подготовки не столь важен. Принципиальным параметром считается достижение к моменту трансплантации и поддержание в течение раннего послеоперационного периода безопасного уровня антигрупповых антител. Вопрос о том, какой титр анти-А/В антител считать безопасным, не имеет однозначного ответа – это значение, по-видимому, лежит в пределах от 1:4 до 1:32, однако большинство центров в качестве целевого рассматривают уровень антител не более 1:8 [28]. Мы придерживаемся той же позиции.

Ключевым моментом следует признать точность определения титра антител. Как правило, используется полуколичественный метод серийных разведений в солевой среде на плоскости или в геле, основанный на феномене геммагглютинации. Главный недостаток метода – высокая вариабельность результатов, что подтверждено в трех крупных исследованиях: различия при определении титра в одной пробе разными лабораториями достигали 3–5 разведений [29–31]. Решение этой проблемы, вероятно, лежит в плоскости максимальной стандартизации техники исследования и взаимодействия между лабораториями различных центров. Спорным также остается вопрос о клинической важности анти-А/В антител класса IgM. До тех пор пока не получены убедительные данные о роли каждого из классов антител в развитии отторжения, нам представляется обоснованным раздельное определение титра IgM и IgG, тем более что это не сопровождается значимым усложнением и затратами при проведении теста, а при принятии клинических решений следует ориентироваться на большее из значений.

Следующий специфический момент, характерный для нАВ0 трансплантатов, – распространенная фиксация компонента комплемента C4d в стенках перитубулярных капилляров, определяемая при иммуногистохимическом исследовании в большинстве биоптатов, полученных в раннем послеоперационном периоде. Такая морфологическая картина не является признаком гуморального отторжения и расценивается некоторыми авторами как феномен иммунологической аккомодации, то есть отсутствие активной иммунной реакции, несмотря на наличие антител, специфичных к антигенам донора [32, 33]. Это следует учитывать при диагностике отторжения, и в отсутствие других его признаков излишне не усиливать иммуносупрессивную терапию.

Частота подтвержденных биопсией эпизодов острого отторжения в нашей серии составила 6%,

что вполне сопоставимо с частотой отторжения при совместимой по группе крови родственной трансплантации. Однако количество пациентов, которым назначалась терапия отторжения, было в 2 раза больше. Ретроспективно оценивая эти случаи, мы приходим к выводу: поводом к назначению лечения было не подтвержденное биопсией отторжение, а убеждение, что риски иммунологических осложнений при нАВ0 трансплантации многократно выше, чем при пересадке от совместимого по группе крови донора.

Анализ потерь трансплантатов и событий, предшествовавших этому, показывает, что только в одном наблюдении утрата обусловлена несовместимостью по АВ0, в остальных случаях причинами были хирургическое осложнение, рецидив основного заболевания, некомплаентность реципиента и рецидивирующее (предположительно хроническое) клеточное отторжение. В большинстве случаев к потере нАВ0 трансплантата приводят известные и «универсальные» причины.

Заключение

Несовместимые по группе крови родственные трансплантации почки характеризуются хорошими непосредственными и отдаленными результатами, не уступающими результатам трансплантаций трупной почки [34]. Основные задачи предоперационной подготовки и ближайшего послеоперационного периода – элиминация антигрупповых антител и поддержание их уровня в пределах безопасных величин. Персонализация схемы подготовки в зависимости от исходного уровня анти-А/В антител представляется рациональной стратегией, которая дает возможность в сжатые сроки проводить эффективную десенсибилизацию без применения высоких доз иммунодепрессантов у пациентов с исходно невысоким (менее 1:128) титром антител. Пациентам, перенесшим нАВ0 трансплантацию почки, не требуется назначение усиленной поддерживающей иммуносупрессивной терапии, и, следовательно, риски инфекционных осложнений могут успешно контролироваться стандартными мерами профилактики. Потери трансплантатов в большинстве случаев не связаны с АВ0-несовместимостью и происходят по тем же причинам, что и при совместимых по группе крови трансплантациях.

Таким образом, выполнение нАВ0 трансплантаций почки позволяет эффективнее использовать дополнительный ресурс прижизненного донорства без ухудшения как непосредственных, так и отдаленных результатов трансплантаций. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и сообщают, что проф. Я.Г. Мойсюк до декабря 2015 г. работал в должности заведующего отделом клинической трансплантологии и хирургическим отделением № 1 ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, а А.И. Сушков работал в должности научного сотрудника отдела клинической трансплантологии того же центра до декабря 2016 г.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

- Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest.* 1955;34(2):327–82. doi: 10.1172/JCI103085.
- Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB Jr, Walter CW, Brooke MS, Wilson RE. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery.* 1960;48:272–84.
- Starzl TE, Marchioro TL, Holmes JH, Hermann G, Brittain RS, Stonington OH, Talmage DW, Waddell WR. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery.* 1964;55:195–200.
- Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. *Transplant Proc.* 1987;19(6):4549–52.
- Slapak M, Naik RB, Lee HA. Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility: reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. *Transplantation.* 1981;31(1):4–7.
- Squifflet JP, De Meyer M, Malaise J, Latinne D, Pirson Y, Alexandre GP. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later. *Exp Clin Transplant.* 2004;2(1):208–13.
- Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, Latinne D, Reding R, Gianello P, Carlier M, Pirson Y. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc.* 1987;19(6):4538–42.
- Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y; Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant.* 2004;4(7):1089–96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00464.x.
- Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation.* 2003;76(4):730–1. doi: 10.1097/01.TP.0000078622.43689.D4.
- Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant.* 2005;5(1):145–8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00653.x.
- Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Gropp A, Goebel H, Gerke P, Teschner S, Walz G, Donauer J. On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorption after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(10):3048–51. doi: 10.1093/ndt/gfm460.
- Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T, Omoto K, Iida S, Toki D, Tanabe K. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. *Clin Transplant.* 2011;25(6):878–84. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01384.x.
- Chung BH, Hong YA, Sun IO, Piao SG, Kim JI, Moon IS, Choi BS, Park CW, Kim YS, Yang CW. Determination of rituximab dose according to immunologic risk in ABO-incompatible kidney transplantation. *Ren Fail.* 2012;34(8):974–9. doi: 10.3109/0886022X.2012.700892.
- Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, Inui M, Ishida H, Tanabe K. ABO-Incompatible Living Kidney Transplants: Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *Am J Transplant.* 2016;16(3):886–96. doi: 10.1111/ajt.13502.
- Gelpi R, Cid J, Lozano M, Revuelta I, Sanchez-Escuredo A, Blasco M, de Souza E, Esforzado N, Torregrosa JV, Cofán F, Ricart MJ, Campistol JM, Oppenheimer F, Diekmann F. Desensitization in ABO-Incompatible Kidney Transplantation With Low ABO Iso-Agglutinin Titers. *Transplant Proc.* 2015;47(8):2340–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.08.021.
- Lo P, Sharma A, Craig JC, Wyburn K, Lim W, Chapman JR, Palmer SC, Strippoli GF, Wong G. Preconditioning Therapy in ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2016;100(4):933–42. doi: 10.1097/TP.0000000000000933.
- Barnett AN, Manook M, Nagendran M, Kenchayikoppad S, Vaughan R, Dorling A, Hadjinas-tassiou VG, Mamode N. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transpl Int.* 2014;27(2):187–96. doi: 10.1111/tri.12234.
- Горяинов ВА, Каабак ММ, Бабенко НН, Шишло ЛА, Морозова ММ, Рагимов АА, Дашкова НГ, Салимов ЭЛ. Аллотрансплантация почек от АВО-несовместимых доноров. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013;(12):67–72.
- Мойсюк ЯГ, Сушков АИ, Пулькова НВ, Абрамов ВЮ, Куприянова АГ, Морозов БН, Пороунова АК, Образцова НП, Адамова ИЮ, Готье СВ. Первый отечественный опыт применения иммуноадсорбции при АВО-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора. Вестник трансплантологии и искусственных орга- нов. 2011;13(4):6–18. doi: 10.15825/1995-1191-2011-4-6-18.
- Сушков АИ, Мойсюк ЯГ. Динамика титров анти-А/В-антител в течение предоперационного кондиционирования и после АВО-несовместимой трансплантации почки от живого донора. *Трансплантология.* 2011;(2–3):48–53.
- Сушков АИ, Боровкова НВ, Доронина НВ, Мойсюк ЯГ. Успешная АВО-несовместимая трансплантация почки от живого родственного донора пациенту высокого иммунологического риска. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012;14(2):63–71. doi: 10.15825/1995-1191-2012-2-63-71.
- Сушков АИ, Шаршаткин АВ, Азаренкова ОВ, Ефимкин АС, Малахов АГ, Сайдулаев ДА, Чичкин ИС, Илжанов МИ, Кандидова ИЕ, Квадратова НГ, Мойсюк ЯГ. Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от родственного донора. *Нефрология и диализ.* 2013;15(4):286–92.
- Сушков АИ, Мойсюк ЯГ. Трехлетний опыт выполнения АВО-несовместимых трансплантаций почки. *Трансплантология.* 2014;(2):26–30. doi: 10.23873/2074-0506-2014-0-2-26-30.
- Готье СВ, Мойсюк Я.Г., ред. Трансплантология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей). М.: Е-нот; 2014. 432 с.
- Kim MH, Jun KW, Hwang JK, Kim JI, Chung BH, Choi BS, Kim YS, Yang CW, Moon IS. Risk factors for postoperative bleeding in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29(4):365–72. doi: 10.1111/ctr.12525.
- de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, Ijzermans JN, Weimar W, Betjes MG. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoadsorption. *Transpl Int.* 2015;28(1):25–33. doi: 10.1111/tri.12412.
- Schachtner T, Stein M, Reinke P. ABO desensitization affects cellular immunity and infection control after renal transplantation. *Transpl Int.* 2015;28(10):1179–94. doi: 10.1111/tri.12616.
- Böhmgig GA, Farkas AM, Eskandary F, Wekerle T. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(12):732–47. doi: 10.1038/nrneph.2015.144.
- Kumlien G, Wilpert J, Säfwenberg J, Tydén G. Comparing the tube and gel techniques for ABO antibody titration, as performed in three European centers. *Transplantation.* 2007;84(12 Suppl):S17–9. doi: 10.1097/01.tp.0000296019.85986.af.
- Bentall A, Regan F, White J, Milkins C, Rowley M, Ball S, Briggs D. No progress in ABO



- titer measurement: time to aim for a reference? *Transplantation*. 2014;97(3):e19–21. doi: 10.1097/01.TP.0000438210.27218.9e.
31. Kobayashi T, Saito K. A series of surveys on assay for anti-A/B antibody by Japanese ABO-incompatible Transplantation Committee. *Xenotransplantation*. 2006;13(2):136–40. doi: 10.1111/j.1399-3089.2006.00296.x.
32. Bröcker V, Pfaffenbach A, Habicht A, Chatzikyrkou C, Kreipe HH, Haller H, Scheffner I, Gwinner W, Zilian E, Immenschuh S, Schwarz A, Horn PA, Heinemann FM, Becker JU. Beyond C4d: the ultrastructural appearances of endothelium in ABO-incompatible renal allografts. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):3101–9. doi: 10.1093/ndt/gft373.
33. Ushigome H, Okamoto M, Koshino K, Nobori S, Okajima H, Masuzawa N, Urasaki K, Yoshimura N. Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation. *Clin Transplant*. 2010;24 Suppl 22:16–21. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01278.x.
34. Мойсюк ЯГ, Сушков АИ, Шаршаткин АВ, Бикбов БТ, Азаренкова ОВ. Современные технологии и клинические исследования в трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;16(3):63–75. doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-63-75.
- ## References
- Hume DM, Merrill JP, Miller BF, Thorn GW. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest*. 1955;34(2):327–82. doi: 10.1172/JCI103085.
 - Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB Jr, Walter CW, Brooke MS, Wilson RE. Study on transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investigation. *Surgery*. 1960;48:272–84.
 - Starzl TE, Marchioro TL, Holmes JH, Hermann G, Brittain RS, Stonington OH, Talmage DW, Waddell WR. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery*. 1964;55:195–200.
 - Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. *Transplant Proc*. 1987;19(6):4549–52.
 - Slapak M, Naik RB, Lee HA. Renal transplant in a patient with major donor-recipient blood group incompatibility: reversal of acute rejection by the use of modified plasmapheresis. *Transplantation*. 1981;31(1):4–7.
 - Squifflet JP, De Meyer M, Malaise J, Latinne D, Pirson Y, Alexandre GP. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later. *Exp Clin Transplant*. 2004;2(1):208–13.
 - Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, Latinne D, Reding R, Gianello P, Carlier M, Pirson Y. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc*. 1987;19(6):4538–42.
 - Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y; Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1089–96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00464.x.
 - Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003;76(4):730–1. doi: 10.1097/01.TP.0000078622.43689.D4.
 - Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant*. 2005;5(1):145–8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00653.x.
 - Wilpert J, Geyer M, Pisarski P, Drognitz O, Schulz-Huotari C, Gropp A, Goebel H, Gerke P, Teschner S, Walz G, Donauer J. On-demand strategy as an alternative to conventionally scheduled post-transplant immunoadsorptions after ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(10):3048–51. doi: 10.1093/ndt/gfm460.
 - Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T, Omoto K, Iida S, Toki D, Tanabe K. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. *Clin Transplant*. 2011;25(6):878–84. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01384.x.
 - Chung BH, Hong YA, Sun IO, Piao SG, Kim JI, Moon IS, Choi BS, Park CW, Kim YS, Yang CW. Determination of rituximab dose according to immunologic risk in ABO-incompatible kidney transplantation. *Ren Fail*. 2012;34(8):974–9. doi: 10.3109/0886022X.2012.700892.
 - Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, Inui M, Ishida H, Tanabe K. ABO-Incompatible Living Kidney Transplants: Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *Am J Transplant*. 2016;16(3):886–96. doi: 10.1111/ajt.13502.
 - Gelpi R, Cid J, Lozano M, Revuelta I, Sanchez-Escuredo A, Blasco M, de Souza E, Esforzado N, Torregrosa JV, Cofán F, Ricart MJ, Campistol JM, Oppenheimer F, Diekmann F. Desensitization in ABO-Incompatible Kidney Transplantation With Low ABO Iso-Agglutinin Titers. *Transplant Proc*. 2015;47(8):2340–3. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.08.021.
 - Lo P, Sharma A, Craig JC, Wyburn K, Lim W, Chapman JR, Palmer SC, Strippoli GF, Wong G. Preconditioning Therapy in ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2016;100(4):933–42. doi: 10.1097/TP.0000000000000933.
 - Barnett AN, Manook M, Nagendran M, Kenchayikoppad S, Vaughan R, Dorling A, Hadjinas-tassiou VG, Mamode N. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. *Transpl Int*. 2014;27(2):187–96. doi: 10.1111/tri.12234.
 - Goriainov VA, Kaabak MM, Babenko NN, Shishlo LA, Morozova MM, Ragimov AA, Dashkova NG, Salimov ÉL. Kidney allotransplantation from the ABO-incompatible donors. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova [Journal Surgery named after N.I. Pirogov]*. 2013;(12):67–72. Russian.
 - Moysyuk YG, Sushkov AI, Pulkova NV, Abramov VY, Kupriyanova AG, Morozov BN, Porunova AK, Obratsova NP, Adamova IY, Gautier SV. The first Russian experience of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2011;13(4):6–18. doi: 10.15825/1995-1191-2011-4-6-18. Russian.
 - Sushkov AI, Moysyuk YaG. Changes of circulating anti-A/B-antibody titers during the preparation period and after ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantologiya [Transplantology]*. 2011;(2–3):48–53. Russian.
 - Sushkov AI, Borovkova NV, Doronina NV, Moysyuk YG. Successful ABO-incompatible kidney transplantation from living-related donor in high-sensitized patient. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2012;14(2):63–71. doi: 10.15825/1995-1191-2012-2-63-71. Russian.
 - Sushkov AI, Sharshatkin AV, Azarenkova OV, Efimkin AS, Malakhov AG, Saidulaev DA, Chichkin IS, Ilzhanov MI, Kandidova IE, Kvadratova NG, Moysyuk YG. Overcoming the ABO incompatibility barrier in living donor kidney



- transplantation. *Nefrologiya i Dializ [Nephrology and Dialysis]*. 2013;15(4):286–92. Russian.
23. Sushkov AI, Moysiuk YG. A three-year experience of ABO-incompatible kidney transplantations. *Transplantologiya [Transplantology]*. 2014;(2):26–30. doi: 10.23873/2074-0506-2014-0-2-26-30. Russian.
 24. Gautier SV, Moysiuk YG, editors. *Transplantologiya. Farmakoterapiya bez oshibok [Transplantology. Pharmacotherapy without mistakes]*. Moscow: E-noto; 2014. 432 p. Russian.
 25. Kim MH, Jun KW, Hwang JK, Kim JI, Chung BH, Choi BS, Kim YS, Yang CW, Moon IS. Risk factors for postoperative bleeding in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2015;29(4):365–72. doi: 10.1111/ctr.12525.
 26. de Weerd AE, van Agteren M, Leebeek FW, Ijzermans JN, Weimar W, Betjes MG. ABO-incompatible kidney transplant recipients have a higher bleeding risk after antigen-specific immunoadsorption. *Transpl Int*. 2015;28(1):25–33. doi: 10.1111/tri.12412.
 27. Schachtner T, Stein M, Reinke P. ABO desensitization affects cellular immunity and infection control after renal transplantation. *Transpl Int*. 2015;28(10):1179–94. doi: 10.1111/tri.12616.
 28. Böhmig GA, Farkas AM, Eskandary F, Wekerle T. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(12):732–47. doi: 10.1038/nrneph.2015.144.
 29. Kumlien G, Wilpert J, Säfwenbergh J, Tydén G. Comparing the tube and gel techniques for ABO antibody titration, as performed in three European centers. *Transplantation*. 2007;84(12 Suppl):S17–9. doi: 10.1097/01.tp.0000296019.85986.af.
 30. Bentall A, Regan F, White J, Milkins C, Rowley M, Ball S, Briggs D. No progress in ABO titer measurement: time to aim for a reference? *Transplantation*. 2014;97(3):e19–21. doi: 10.1097/01.TP.0000438210.27218.9e.
 31. Kobayashi T, Saito K. A series of surveys on assay for anti-A/B antibody by Japanese ABO-incompatible Transplantation Committee. *Xenotransplantation*. 2006;13(2):136–40. doi: 10.1111/j.1399-3089.2006.00296.x.
 32. Bröcker V, Pfaffenbach A, Habicht A, Chatzikyriakou C, Kreipe HH, Haller H, Scheffner I, Gwinner W, Zilian E, Immenschuh S, Schwarz A, Horn PA, Heinemann FM, Becker JU. Beyond C4d: the ultrastructural appearances of endothelium in ABO-incompatible renal allografts. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):3101–9. doi: 10.1093/ndt/gft373.
 33. Ushigome H, Okamoto M, Koshino K, Nobori S, Okajima H, Masuzawa N, Urasaki K, Yoshimura N. Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation. *Clin Transplant*. 2010;24 Suppl 22:16–21. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01278.x.
 34. Moysiuk YG, Sushkov AI, Sharshatkin AV, Bikbov BT, Azarenkova OV. Current technologies and clinical trials in kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2014;16(3):63–75. doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-63-75. Russian.

ABO-incompatible living donor kidney transplantation: the long-term outcomes

Moysiuk Ya.G.¹ • Sushkov A.I.²

Background: ABO-incompatible kidney transplantation is one of the ways to effectively expand the pool of living donors. In Russia, this technology has been used for more than 10 years, but until now there have been no reports on its long-term results. **Aim:** To evaluate the short- and long-term outcomes of the living-related ABO-incompatible kidney transplantations. **Materials and methods:** We analyzed the results of 49 consecutive ABO-incompatible kidney transplantations, performed from 2011 to 2017. Preoperative management of recipients included administration of rituximab and intravenous immunoglobulin, plasmapheresis and/or selective immunoadsorption, and combination of tacrolimus, mycophenolates and steroids. The target of anti-A/B antibody levels were 1:8. All patients received standard immunosuppression after transplantation. **Results:** At baseline, median anti-A/B titer was 1:16 (1:2 to 1:1024) for IgM and 1:4 (0 to 1:512) for IgG. Median rituximab dose was 286 mg/m² (range, from 94 to 396).

To achieve target antibody levels, up to 10 plasmapheresis and/or immunoadsorption sessions (median, 2) were required. There were no deaths during the follow-up. Five grafts were lost, one of them due to hyperacute rejection. The incidence of biopsy-proven rejection was 6%. One-, three- and six-year graft survival was 94%, 90% and 80%, respectively. **Conclusion:** Kidney transplantation across the ABO-incompatibility barrier is a safe, successful and reasonable option to reduce the organ shortage.

Key words: kidney transplantation, ABO-incompatibility

For citation: Moysiuk YaG, Sushkov AI. ABO-incompatible living donor kidney transplantation: the long-term outcomes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):535–46. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-535-546.

Received 27 July 2017; Accepted 29 August 2017

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest and inform that before December 2015, Prof. Ya.G. Moysiuk had worked as the Head of Department of Clinical Transplantology and Surgical Department No. 1 of the V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation); and A.I. Sushkov had worked as a Senior Research Fellow in the Department of Clinical Transplantology of the above mentioned Center till December 2016.

Moysiuk Yan G. – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Abdominal Surgery Unit, Department of Hepatology¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (964) 640 86 16.
E-mail: moysiuktrans@list.ru

Sushkov Alexander I. – MD, PhD, Head of New Surgical Technologies Laboratory, Surgery and Transplantation Center²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оценка функциональной активности тромбоцитов при хронической болезни почек стадии 5д

Зеленин К.Н.¹ • Есаян А.М.² • Румянцев А.Ш.^{2,3}

Актуальность. Тромбоэмболические осложнения у больных на гемодиализе оказывают существенное влияние на длительность и качество жизни пациентов. **Цель** – изучить функциональное состояние тромбоцитов при хронической болезни почек (ХБП) стадии 5д (С5д). **Материал и методы.** Обследовали 61 пациента с ХБП С5д. Длительность заместительной почечной терапии составила 133 (от 74 до 177) месяца. Функциональную активность тромбоцитов оценивали в пробах с аденозиндифосфатом и адреналином. **Результаты.** Функциональная активность тромбоцитов

в пробе с аденозиндифосфатом была снижена у 35 (57,4%) и не изменена у 26 (42,6%) пациентов. Функциональная активность тромбоцитов в пробе с адреналином была сниженной у 38 (62,3%), нормальной у 8 (13,1%) и повышенной у 15 (24,6%) пациентов. **Заключение.** В нашем исследовании только в пробе с адреналином удавалось выявить гиперактивность тромбоцитов. В этой связи именно проба с адреналином представляется предпочтительной при изучении функциональной активности тромбоцитов у пациентов с ХБП С5д.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, функциональная активность тромбоцитов

Для цитирования: Зеленин КН, Есаян АМ, Румянцев АШ. Оценка функциональной активности тромбоцитов при хронической болезни почек стадии 5д. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):547–52. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-547-552.

Поступила 29.06.2017;
принята к публикации 17.07.2017

Ведущей причиной смерти пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) становятся сердечно-сосудистые катастрофы. К основным механизмам их развития относят нарушения сердечного ритма и атеросклероз. Известно, что последний приобретает черты жизнеугрожающего состояния на стадии атеротромбоза, формирование которого в первую очередь обусловлено особенностями тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. К специфическим причинам тромбоза у больных с терминальной почечной недостаточностью причисляют изменение скорости кровотока, увеличение венозного давления, колебания уровня гематокрита, эпизоды интрадиализной артериальной гипотензии [1].

Состояние системы гемостаза у больных на заместительной почечной терапии отличается разнонаправленностью сдвигов гемостазиологических показателей в сторону как гипо-, так и гиперкоагуляции. Но на начальном этапе регуляции агрегатного состояния крови важную (если не определяющую) роль играют тромбоциты. Широкий диапазон функциональной активности этих клеток предполагает их участие

в обеспечении коагуляции, репарации сосудистой стенки, депонировании и транспорте биологически активных соединений, осуществлении защитных реакций организма [2].

Тромботические осложнения у больных, получающих заместительную почечную терапию, с точки зрения диаметра сосуда можно условно подразделить на поражения артериовенозной фистулы и сосудов мышечного типа (коронарных, мозговых и т.п.). Такой принцип деления основан на скорости кровотока. Ее величина в артериовенозной фистуле столь велика, что роль начального, тромбоцитарно-сосудистого этапа формирования тромба не представляется значимой. Вместе с тем в коронарных артериях тот же процесс может привести к развитию острого инфаркта миокарда.

Процедура гемодиализа (ГД), связанная с подключением экстракорпорального круга кровообращения, вносит свой вклад в протромботическое состояние, способствуя активации тромбоцитов при контакте с чужеродными поверхностями, снижению уровня кофакторов гепарина и повышению уровня факторов свертывания [3]. Введение антикоагулянтов можно



считать методом профилактики тромбоэмболических осложнений. Однако индивидуальный подбор дозы, на наш взгляд, возможен только при учете количества тромбоцитов и их функциональной активности. Подобный подход в широкой клинической практике пока недостижим. Тем не менее периодическое исследование функциональной активности тромбоцитов нам представляется весьма важным.

Цель настоящего исследования – изучение функционального состояния тромбоцитов у пациентов с ХБП стадии 5д (С5д).

Материал и методы

Обследовали 61 пациента с ХБП С5д, получавших лечение программным ГД в отделении диализа ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» (г. Архангельск). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом факультета постдипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (протокол № 4 от 26.05.2017).

Критериями включения в исследование были длительность заместительной почечной терапии не менее 3 месяцев, отсутствие обострений основного заболевания в течение 6 месяцев, отсутствие госпитализаций в течение 3 месяцев, отсутствие трансплантации почки в анамнезе, подписанное информированное согласие.

Критериями исключения считали наличие инфекционного эндокардита, ревматических пороков сердца, гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения, наличие сердечной недостаточности III–IV функционального класса, прием дезагрегантов, наличие системных заболеваний соединительной ткани, выраженных клинических проявлений атеросклероза церебральных сосудов и сосудов нижних конечностей, злоупотребление алкоголем, хронические заболевания печени, тяжелую степень белково-энергетической недостаточности (индекс массы тела $< 19 \text{ кг/м}^2$; концентрация в сыворотке крови альбумина $< 25 \text{ г/л}$, трансферрина $< 1,6 \text{ г/л}$, абсолютное количество лимфоцитов $< 0,9 \times 10^9/\text{л}$).

Среди больных было 30 мужчин и 31 женщина, средний возраст составил 49 (от 39 до 55) лет. Основной причиной развития ХБП послужил хронический гломерулонефрит у 31, хронический интерстициальный нефрит у 6, аномалия

Зеленин Константин Николаевич – заведующий отделением гемодиализа¹

Есаян Ашот Мовсесович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нефрологии и диализа факультета последипломного образования²

Румянцев Александр Шаликович – д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней², кафедра факультетской терапии медицинского факультета³
✉ 199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8а, Российская Федерация.
Тел.: +7 (812) 326 03 26.
E-mail: rash.56@mail.ru.

развития почек у 8, сахарный диабет 1-го типа у 4, аутосомно-доминантный поликистоз почек у 8 и артериосклеротический (гипертонический) нефросклероз у 4 человек.

Длительность лечения ГД составила 133 (от 74 до 177) месяца. У 10 человек была диагностирована ишемическая болезнь сердца. Среди обследованных 14 (22,9%) не курили никогда, 37 (60,7%) курили и перестали, 10 (16,4%) курят по настоящее время. Неблагоприятная наследственность по сердечно-сосудистой патологии была отмечена у 28 (45,9%) больных.

Сосудистым доступом у 52 пациентов стала артериовенозная фистула и у 9 – сосудистый протез. Анализировали функцию только нативной артериовенозной фистулы. ГД больным проводили по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 часа) на аппаратах F4008 S (Fresenius) с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Процедуру осуществляли на индивидуально подобранных полисульфоновых диализаторах F6, F7, F8 HPS (Fresenius), клиренс которых по мочеvine *in vivo* колебался от 196 ± 9 до 234 ± 11 мл/мин. Скорость кровотока составляла 350 ± 27 мл/мин, потока диализирующего раствора – 500 мл/мин. Обеспеченная доза диализа (индекс spKT/V) была не менее 1,3. Тромбоз фистулы в анамнезе регистрировали у 28 (53,8%) пациентов: 1 раз у 17 (32,7%), 2 раза у 6 (11,5%), 3 и 4 раза у 1 (1,9%) и более 4 раз у 3 (5,7%) пациентов.

У всех больных было проведено традиционное нефрологическое обследование. Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas-Integra 400 (Швейцария) реагентами этой же фирмы. Все пациенты получали адекватный диализ. Как видно из данных табл. 1, снижение уровней гемоглобина и гематокрита соответствовало анемии легкой степени. Отмечалась тенденция к гиперкалиемии. Функциональные показатели печени находились в пределах референтных значений. Средняя концентрация общего и ионизированного кальция соответствовала нормальным значениям. Обращало на себя внимание наличие гиперфосфатемии. При этом концентрация паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы свидетельствовали об отсутствии вторичного гиперпаратиреоза. Общий холестерин был несколько выше целевых значений. Средняя концентрация С-реактивного белка соответствовала нормальным значениям.

Забор крови для исследования системы гемостаза производили в вакутейнеры

¹ ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»; 163001, г. Архангельск, ул. Суворова, 1, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, Российская Федерация



с 3,8% раствором цитрата натрия до сеанса ГД. Исследование функциональной активности тромбоцитов проводилось на оптическом агрегометре Chronolog 490 (США) с использованием в качестве индукторов агрегации тромбоцитов растворов адреналина в конечной концентрации 5 мкмоль/л и аденозиндифосфата (АДФ) в конечной концентрации 10 мкмоль/л (соотношение плазма/индуктор было 500/5 мкл). Время наблюдения за агрегационной кривой в процессе исследования функциональной активности тромбоцитов составляло 6 минут. Получение богатой тромбоцитами и бестромбоцитной плазмы осуществляли с помощью центрифуги Labsystems (Финляндия) при частоте вращения 1000 об/мин в течение 5 минут и 2700 об/мин в течение 15 минут. Стандартизацию по количеству тромбоцитов плазмы, богатой тромбоцитами, не выполняли.

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования пациентов с хронической болезнью почек стадии 5д

Показатель	Медиана	25-й квартиль	75-й квартиль
«Доза диализа» (КТ/В)	1,5	1,4	1,7
Гемоглобин, г/л	107	97	114
Гематокрит, %	30,7	29,2	33,2
Креатинин до ГД, мкмоль/л	986	893	1133
Мочевина до ГД, ммоль/л	26,6	23	29,9
Натрий до ГД, ммоль/л	139	135,5	142
Калий до ГД, ммоль/л	6,05	5,4	6,6
Билирубин, мкмоль/л	7,6	6,5	8,6
АЛТ, Ед/л	14,5	10,0	24,7
АСТ, Ед/л	16,7	13,3	20,5
Альбумин, г/л	41	39	42,8
Кальций общий до ГД, ммоль/л	2,3	2,19	2,43
Кальций ионизированный до ГД, ммоль/л	1,14	1,03	1,23
Неорганический фосфат до ГД, ммоль/л	2,05	1,73	2,35
Паратиреоидный гормон, пг/мл	117	57,6	405,6
Щелочная фосфатаза, Ед/л	79,4	57,9	105
Общий холестерин, ммоль/л	4,9	4,2	5,7
С-реактивный белок, мг/л	1,5	1	2

ГД – гемодиализ, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза

Определение количества тромбоцитов проводили в венозной крови стабилизированной K_3 EDTA на гематологическом анализаторе Hemolux-18 (Китай).

Статистический анализ результатов выполняли с применением пакета прикладных программ Statistica v10.0 (StatSoft Inc., США). В связи с тем, что все изучаемые показатели имели несимметричное распределение, использовали непараметрические статистические критерии. Центральные тенденции представлены как медиана [нижний – верхний квартиль]. Для попарного сравнения средних величин в независимых группах использовали критерий Манна – Уитни. Статистическую значимость различий частот оценивали с применением χ^2 -критерия Пирсона. Для оценки силы связи между изучаемыми переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергли при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 2 приведены результаты исследования некоторых показателей тромбоцитарно-сосудистого гемостаза. Среднее число тромбоцитов соответствовало нормальным значениям. Агрегация тромбоцитов, стимулированная адреналином и АДФ, в среднем находилась в пределах референтных значений. Вместе с тем уровень ингибитора активатора плазминогена почти в 3 раза превышал нормальные значения, а концентрация комплекса тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена была снижена в 2 раза по сравнению с нижней границей нормального диапазона значений. Содержание эндотелина превышало нормальный уровень в 2 раза.

Распределение показателей было несимметричным (табл. 3). Так, агрегация тромбоцитов с АДФ была сниженной у 42,6%, нормальной – у 57,4% и не была повышенной ни у одного из обследованных. Агрегация тромбоцитов с адреналином оказалась сниженной у 62,3%, нормальной – у 13,1% и повышенной – у 24,6%. Концентрация комплекса тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена была снижена у 57 (93,4%) пациентов и у 4 не изменена. При этом уровень активатора плазминогена был повышен у всех. Содержание эндотелина было увеличено у 56 (91,8%) человек.

По сравнению с остальными больными, пациенты с увеличением агрегации тромбоцитов в пробе с адреналином были моложе (43 [38–47] и 52



[44–46] лет соответственно, $p = 0,041$), имели большую продолжительность заместительной почечной терапии (158 [121–198] и 111 [46–162] месяцев, $p = 0,045$), высокий уровень щелочной фосфатазы (104 [69–147] и 72 [56–94] Ед/л, $p = 0,011$), нормальное тромбиновое время (21 [16–24] и 24 [19–28] с, $p = 0,049$), более длительное время фибринолиза (88 [71–102] и 116 [101–140] с, $p = 0,006$). Кроме того, наиболее выраженное снижение показателя отмечено у женщин (49,5 [26–74] против 80,5 [39–95]%, $p = 0,006$), а также пациентов с хроническим пиелонефритом (36 [25–76] против 77 [47–92]%, $p = 0,018$). Статистически значимых отличий для пациентов со снижением агрегации тромбоцитов в пробе с адреналином выявлено не было.

Что касается больных со снижением агрегации тромбоцитов в пробе с АДФ, то по сравнению с остальными они имели нормальные показатели фибринолиза (83 [71–102] против 105 [92–120]%, $p = 0,011$).

При проведении непараметрического корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи концентрации комплекса тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена и возрастом ($R_s = 0,343$, $p = 0,008$), тромбиновым временем ($R_s = -0,262$, $p = 0,044$). Для тканевого активатора плазминогена статистически значимых корреляций не обнаружено. Для эндотелина определена взаимосвязь с длительностью диализной терапии ($R_s = 0,45$, $p = 0,0001$). Наиболее высокие значения эндотелина отмечены при концентрации паратиреоидного гормона более 300 пг/мл (0,61 [0,28–1,05] против 0,98 [0,87–4,31] фмоль/мл, $p = 0,048$).

Обсуждение

Пациенты с ХБП С5д считаются наиболее сложной группой для изучения гемостаза – слишком много факторов оказывают влияние на состояние свертывающей системы крови. К ним можно отнести и влияние собственно уремии, и применение антикоагулянтов во время процедуры ГД, и прием ряда препаратов, опосредованно способствующих созданию ситуации тромбофилии [4].

Ранее мы обратили внимание на то, что системная гиперкоагуляция сама по себе не увеличивает риск развития тромбозов [5–6]. В данной работе мы акцентировали внимание на показателях тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, так как полагаем: у больных без тяжелой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы ведущей причиной тромботических осложнений служат нарушения именно этого звена свертывания крови. В целом группа обследуемых, хотя

Таблица 2. Показатели тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у обследованных больных

Показатель	Медиана	25-й квартиль	75-й квартиль
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	202	165	248
АДРа, %	59,5	32,5	87,5
АДФа, %	68,5	57,5	73,5
t-РА-РАI-1, нг/мл	2,93	2,52	3,96
РАI-1, нг/мл	140,8	130,1	154,8
Эндотелин, фмоль/мл	0,63	0,360	1,310

АДРа – агрегация тромбоцитов с адреналином (автоматический анализатор), АДФа – агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом (автоматический анализатор), РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена, t-РА-РАI-1 – комплекс тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от величины агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом и адреналином ($\chi^2 = 29,337$, $p = 0,0001$)

С аденозиндифосфатом	С адреналином			Всего
	снижена	норма	повышена	
норма	32	3	0	35
снижена	6	8	12	26
Всего	38	11	12	61

и находилась на заместительной почечной терапии длительное время, характеризовалась стабильным клиническим состоянием, адекватным ГД, рекомендуемыми значениями артериального давления, отсутствием признаков системного воспаления. Несмотря на средние целевые значения концентрации паратиреоидного гормона в плазме крови, уровень ионизированного кальция имел тенденцию к снижению, а неорганический фосфат был повышен. В связи с этим нельзя было исключить влияние дополнительных факторов, например, гиповитаминоза D, а также фактора роста фибробластов-23. Учитывая задачи исследования, мы не обследовали пациентов, получавших дезагреганты.

При широком спектре заболеваний активация тромбоцитов и их последующая агрегация происходят под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A_2 и АДФ, поэтому наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота и ингибиторы АДФ (клопидогрел, прасутрел, тикагрелор). Единого мнения о тактике их применения на ГД в настоящее время нет. Одни авторы считают дезагреганты недостаточно эффективными [7],



другие сообщают о целесообразности применения низкотерапевтических доз [8].

В нашем исследовании агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ была снижена. С одной стороны, это могло быть связано с тем, что пороговые концентрации АДФ, вызывающие агрегацию тромбоцитов у диализных больных, в 2–3 раза превышают таковые у здоровых людей. С другой стороны, учитывая длительность заместительной почечной терапии у наших пациентов, возможно, происходило постепенное истощение содержимого альфа-гранул. Кроме того, как известно, при терминальной почечной недостаточности развиваются конформационные изменения структуры гликопротеина Пб–Ша, обуславливающие нарушение связывания тромбоцитов с фибриногеном и тромбоспондином [9].

В отличие от АДФ стимуляция адреналином активизировала агрегацию тромбоцитов у четверти обследуемых. Среди способствующих этому факторов можно было выделить возраст моложе 50 лет, длительность заместительной почечной терапии более 5 лет. Ассоциация с увеличением уровня щелочной фосфатазы свидетельствовала о возможном влиянии остеопороза, развитие которого на ГД всегда ассоциируется с гиперплазией паращитовидных желез. Такая взаимосвязь не вызывает удивления, так как цитоплазматический кальций является одним из внутриклеточных регуляторов функционального состояния тромбоцитов, воздействуя на цитоскелет кровяных пластинок и способствуя изменению их формы. Таким образом, механизмы, определяющие состояние фосфорно-кальциевого обмена, одновременно будут оказывать влияние и на состояние тромбоцитов.

Однако более чем у половины больных отмечалась недостаточная активация тромбоцитов адреналином. Предположительно, это было связано со снижением плотности β_2 -рецепторов на поверхности клеток [10]. Следует также учитывать, что большинство обследуемых принимали

препараты, влияющие на уровень катехоламинов в сыворотке крови.

Показатели сосудистого звена были изменены более однозначно. О дисфункции эндотелия свидетельствовало двукратное увеличение концентрации эндотелина в сыворотке крови. Факторов его повреждения у диализных больных достаточно – эпизоды интрадиализной гипотензии, дислипидемия, высокий уровень «уремических токсинов», повышение вязкости крови в конце сеанса диализа и ряд других. Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена и низкую концентрацию комплекса тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена мы расценивали как своеобразную компенсаторную реакцию на повреждение эндотелия.

Заключение

Терминальная почечная недостаточность представляет собой классический пример альтернативных нарушений системы гемостаза. Недостаточная информация о тонких механизмах нарушения функции тромбоцитарно-сосудистого звена у больных, получающих лечение программным ГД, может быть одной из причин широкого диапазона осложнений – от внутренних и наружных кровотечений до тромбозов артериовенозной фистулы. Небольшой размер изучаемой нами группы не позволяет делать однозначные выводы. Однако, если наши рассуждения справедливы, можно предположить, что при решении вопроса о назначении блокаторов рецепторов АДФ – P2Y₁₂ (клопидогрел, прасутрел, тикагрелор) или антагонистов гликопротеинов Пб–Ша (абциксимаб, тирофибан, эптифибагид) диализным пациентам с ишемической болезнью сердца необходимо предварительно провести комплексную оценку агрегационной функции тромбоцитов. В этой связи считаем целесообразным включать в рутинный план обследования пациентов с ХБП С5д пробы с АДФ и адреналином. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено за счет средств ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Минздрава России.

Литература

1. Thomas M, Nesbitt C, Ghouri M, Hansrani M. Maintenance of hemodialysis vascular access and prevention of access dysfunction: a review. *Ann Vasc Surg.* 2017;43:318–27. doi: 10.1016/j.avsg.2017.02.014.
2. Sorrentino S, Studt JD, Medalia O, Tanuj Sapra K. Roll, adhere, spread and contract: structural mechanics of platelet function. *Eur J Cell Biol.* 2015;94(3–4):129–38. doi: 10.1016/j.ejcb.2015.01.001.
3. Строчков АГ, Поз ЯЛ. Антикоагуляция при заместительной почечной терапии: классические подходы и новые возможности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010;12(4):80–5. doi: http://dx.doi.org/10.15825/1995-1191-2010-4-80-85.
4. Bauer A, Limperger V, Nowak-Göttl U. End-stage renal disease and thrombophilia. *Hemostaseologie.* 2016;36(2):103–7. doi: 10.5482/HAMO-14-11-0063.
5. Михеева ЮС, Румянцев АШ, Есаян АМ. Нарушения в системе гемостаза и проблема тромбозов на хроническом гемодиализе. *Нефрология.* 2003;7(2):21–5.
6. Михеева ЮС, Румянцев АШ, Есаян АМ. Изменения гемостаза при хронической почечной недостаточности на стадии программного гемодиализа. *Нефрология.* 2003;7(1):72–5.
7. Oshima S, Noda K, Fukushima H, Nakamura S, Shono M, Kugimiya F, Higa K. Low respon-



siveness to thienopyridine in hemodialysis patients. *Cardiovasc Interv Ther.* 2010;25(1): 18–23. doi: 10.1007/s12928-009-0002-7.

8. Kim JS, Woo JS, Kim JB, Kim WS, Lee TW, Kim KS, Ihm CG, Kim W, Jeong KH. The pharmacodynamics of low and standard

doses of ticagrelor in patients with end stage renal disease on hemodialysis. *Int J Cardiol.* 2017;238:110–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.026.

9. Martinović Z, Basić-Jukić N, Pavlović DB, Kes P. Importance of platelet aggregation in

patients with end-stage renal disease. *Acta Clin Croat.* 2013;52(4):472–7.

10. Zeck J, Schallheim J, Lew SQ, DePalma L. Whole blood platelet aggregation and release reaction testing in uremic patients. *Biomed Res Int.* 2013;2013:486290. doi: 10.1155/2013/486290.

References

1. Thomas M, Nesbitt C, Ghouri M, Hansrani M. Maintenance of hemodialysis vascular access and prevention of access dysfunction: a review. *Ann Vasc Surg.* 2017;43:318–27. doi: 10.1016/j.avsg.2017.02.014.
2. Sorrentino S, Studt JD, Medalia O, Tanuj Sapra K. Roll, adhere, spread and contract: structural mechanics of platelet function. *Eur J Cell Biol.* 2015;94(3–4):129–38. doi: 10.1016/j.ejcb.2015.01.001.
3. Stokov AG, Poz YL. Clotting prevention in renal replacement therapy: classical approaches and new opportunities. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2010;12(4):80–5. doi: 10.15825/1995-1191-2010-4-80-85. Russian.

4. Bauer A, Limperger V, Nowak-Göttl U. End-stage renal disease and thrombophilia. *Hämorrhagie.* 2016;36(2):103–7. doi: 10.5482/HAMO-14-11-0063.
5. Mikheeva YuS, Rumyantseva AS, Essaia AM. Disorders in hemostasis system and problem of thromboses in patients on hemodialysis. *Nephrology (Saint Petersburg).* 2003;7(2):21–5. Russian.
6. Mikheeva YuS, Rumyantsev AS, Essaia AM. Hemostatic disturbances in chronic renal failure at the program hemodialysis stage. *Nephrology (Saint Petersburg).* 2003;7(1):72–5. Russian.
7. Oshima S, Noda K, Fukushima H, Nakamura S, Shono M, Kugimiya F, Higa K. Low responsiveness to thienopyridine in hemodialysis

patients. *Cardiovasc Interv Ther.* 2010;25(1): 18–23. doi: 10.1007/s12928-009-0002-7.

8. Kim JS, Woo JS, Kim JB, Kim WS, Lee TW, Kim KS, Ihm CG, Kim W, Jeong KH. The pharmacodynamics of low and standard doses of ticagrelor in patients with end stage renal disease on hemodialysis. *Int J Cardiol.* 2017;238:110–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.026.
9. Martinović Z, Basić-Jukić N, Pavlović DB, Kes P. Importance of platelet aggregation in patients with end-stage renal disease. *Acta Clin Croat.* 2013;52(4):472–7.
10. Zeck J, Schallheim J, Lew SQ, DePalma L. Whole blood platelet aggregation and release reaction testing in uremic patients. *Biomed Res Int.* 2013;2013:486290. doi: 10.1155/2013/486290.

Assessment of the functional activity of platelets in chronic kidney disease stage 5D

Zelenin K.N.¹ • Esayan A.M.² • Rumyantsev A.Sh.^{2,3}

Rationale: Thromboembolic complications in patients on hemodialysis have a significant impact on the duration and quality of life. **Aim:** To study the functional status of platelets in chronic kidney disease stage 5D (CKD-5D). **Materials and methods:** We examined 61 patients with CKD-5D. The duration of renal replacement therapy was 133 (74 to 177) months. The functional activity of platelets was evaluated in the adenosine diphosphate and adrenaline tests. **Results:** The functional activity of platelets in the adenosine diphosphate test was reduced in 35 (57.4%) of patients and unchanged in 26 (42.6%) patients. The functional activity of platelets in the adrenaline test was reduced in 38 (62.3%), normal in 8 (13.1%) and increased in 15

(24.6%) patients. **Conclusion:** In our study, only the adrenaline test was able to identify hyperactivity of platelets. We believe therefore, that the test with adrenaline is preferred for the study of the functional activity of platelets in CKD-5D.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, functional activity of platelets

For citation: Zelenin KN, Esayan AM, Rumyantsev AS. Assessment of the functional activity of platelets in chronic kidney disease stage 5D. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(7):547–52. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-547-552.

Received 29 June 2017; Accepted 17 July 2017

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

Funding

The study was funded by the Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russian Federation).

Zelenin Konstantin N. – MD, Head of Hemodialysis Unit¹

Esayan Ashot M. – MD, PhD, Professor, Chief of the Chair of Nephrology and Dialysis²

Rumyantsev Aleksandr Sh. – MD, PhD, Professor, Chair of Propedeutics of Internal Diseases², Chair of Faculty Therapy³

✉ 8a 21-ya liniya Vasil'evskogo ostrova, Saint Petersburg, 199106, Russian Federation.
Tel.: +7 (812) 326 03 26. E-mail: rash.56@mail.ru

¹ First City Clinical Hospital named after E.E. Volosevich (Arkhangelsk); 1 Suvorova ul., Arkhangelsk, 163001, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

³ Saint Petersburg University; 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation



Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике

Бобкова И.Н.¹ • Кахсуруева П.А.¹ • Ставровская Е.В.¹ • Филатова Е.Е.¹

Мембранозная нефропатия (МН) – наиболее частая причина развития нефротического синдрома у взрослых. В обзоре отражена более чем 60-летняя история изучения данного заболевания, представлена эволюция в понимании его патогенеза – от эксперимента к клинике. Благодаря созданию в 1959 г. животной модели МН (активный и пассивный Хеймановский нефрит) был идентифицирован почечный аутоантиген – белок мегалин, экспрессируемый в ножковых отростках подоцитов. В ходе экспериментальных исследований подтверждено формирование иммунных комплексов *in situ* из циркулирующих антител к мегалину, что ведет к активации комплемента с образованием в субэпителиальном пространстве мембраноатакующего комплекса, вызывающего сублетальное повреждение подоцитов с реорганизацией их актинового цитоскелета, диссоциацией белков щелевидной диафрагмы,

приводящих к увеличению проницаемости фильтрационного барьера и развитию протеинурии. Так понимание природы идиопатической МН эволюционировало от иммунокомплексного гломерулярного повреждения к подоцитопатии, и был открыт путь для поиска других подоцитсвязанных антигенов. Механизмы подоцитарного повреждения были признаны ключевыми в развитии идиопатической МН и у человека, но в течение многих лет проводился поиск отличных от мегалина антигенных мишеней, поскольку человеческие подоциты этот белок не экспрессируют. В первом десятилетии XXI в. такие аутоантигены были идентифицированы – нейтральная эндопептидаза, трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы A₂, домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A, – и установлена ведущая роль аутоантител, направленных на эти подоцитарные мишени. Новые знания легли в основу

создания современных методов диагностики и лечения МН.

Ключевые слова: идиопатическая мембранозная нефропатия, Хеймановский нефрит, мегалин, подоцитарная нейтральная эндопептидаза, М-типа рецептор фосфолипазы A₂, домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A

Для цитирования: Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Ставровская Е.В., Филатова Е.Е. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):553–64. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564.

Поступила 03.07.2017;
принята к публикации 17.07.2017

Мембранозная нефропатия (МН), или мембранозный гломерулонефрит – вариант иммунокомплексного поражения клубочков почек с развитием большой протеинурии. Из всех вариантов гломерулярного повреждения МН служит самой частой причиной развития нефротического синдрома у взрослых. Название заболевания отражает патологические изменения, выявляемые в ткани почки, – утолщение гломерулярной базальной мембраны вследствие депозиции иммунных комплексов под ножками подоцитов и интрамембранозного отложения матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами. Гистологические признаки этого заболевания впервые описаны более 60 лет назад. Но и в новом тысячелетии оно продолжает активно изучаться. Основу формирования иммунных комплексов при идиопатической МН составляет образование аутоантител к внутренним антигенам клубочка;

за последние десятилетия достигнуты большие успехи в их идентификации. Вторичная МН представляет собой результат специфического поражения клубочков иммунными комплексами, в которые включены экзогенные (вирусные, опухолевые и др.) антигены. Обзор сфокусирован на эволюции представлений о механизмах развития идиопатической МН.

Этапы изучения патогенеза мембранозной нефропатии

Выявление характерных морфологических признаков

Логическим началом изучения МН стало признание ее в качестве отдельной клинико-морфологической формы гломерулонефрита. В пятидесятые годы прошлого столетия, в период возросшего интереса к морфологическому исследованию почечной ткани и внедрения новых технологий его проведения, была описана триада признаков,



которая до настоящего времени является основой диагностики МН. В 1957 г. патоморфолог из Нью-Йорка D.V. Jones [1], используя при исследовании биоптатов почки специальную окраску на основе серебра (теперь она известна как окраска по Джонсону, визуализирующая ретикулиновые волокна соединительной ткани), описал один из типичных признаков мембранозного гломеруло-нефрита – изменения в структуре гломерулярной базальной мембраны. В 1959 г. H.Z. Movat и D.D. McGregor [2] при проведении у больных мембранозным гломеруло-нефритом электронной микроскопии биоптатов почек обнаружили в областях изменения гломерулярной базальной мембраны электронно-плотные субэпителиальные депозиты – второй характерный признак МН. Именно такая локализация депозитов послужила основанием для появления синонимов названия болезни – экстра- или эпимембранозный гломеруло-нефрит. Ранее, в 1957 г., R.C. Mellors и соавт. [3], применив технику иммунофлюоресцентного исследования ткани почек, выявили присутствие в субэпителиальных депозитах иммуноглобулина G (IgG) – третий характерный признак МН.

Современная диагностика МН основывается на гистологическом и иммунофлюоресцентном исследовании ткани почки. Основным морфологическим критерием МН на светооптическом уровне служат «пунктирность» и «шипики» гломерулярной базальной мембраны. Однако на ранних стадиях заболевания эти признаки могут отсутствовать. Для поздних стадий характерны расщепление и удвоение базальных мембран. При иммуногистохимическом исследовании в капиллярах клубочков обнаруживают фиксацию IgG (для идиопатической МН – преимущественно IgG4), компонентов системы комплемента (C3, C5b-9).

Электронно-микроскопическое исследование устраняет сомнения относительно характера структурных нарушений, особенно на ранних стадиях, когда светооптические изменения не выражены.

Создание животной модели

Последующими важными этапами изучения МН стали создание животной модели и идентификация аутоантигенов, ответственных за развитие заболевания.

В 1959 г. W. Neumann путем внутрибрюшинного введения крысам гомогената крысиных почек вызвал развитие у животных заболевания, идентичного по своим клиническим и патологическим признакам МН человека (так называемый

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹
✉ 143090, Московская обл., г. Краснознаменск, ул. Гагарина, 11а–23, Российская Федерация. Тел.: +7 (917) 559 71 43. E-mail: irbo.mma@mail.ru

Каксуруева Патимат Ахметовна – аспирант кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹

Ставровская Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹

Филатова Екатерина Евгеньевна – студентка¹

активный нефрит Хеймана) [4]. Он предположил образование у крыс аутоантител к какому-то неизвестному антигену, содержащемуся во введенном гомогенате, с последующим образованием иммунных комплексов и их отложением в почке; полученная экспериментальная модель рассматривалась как пример «аутоиммунного нефроза». В последующем подобная болезнь у крыс была воспроизведена путем не активной, а пассивной иммунизации при введении им гетерологичных антител, полученных у овец или кроликов, к предполагаемому аутоантигену, содержащемуся в почечном гомогенате (так называемый пассивный нефрит Хеймана) [5]. В течение нескольких лет среди исследователей доминировала теория, что иммунные комплексы при Хеймановском нефрите образуются преимущественно в циркуляции, где они приобретают определенные свойства, позволяющие им проникать в клубочки. В частности, обсуждалась их способность диссоциировать, проходить через гломерулярную базальную мембрану и агрегировать на ее субэпителиальной стороне.

В 1968 г. неизвестный аутоантиген был частично охарактеризован. В гомогенате почечной ткани он представлен фракцией клеток почечных канальцев. Последующее биохимическое исследование этой фракции показало, что это гликопротеин, экспрессируемый щеточной каймой канальцевых эпителиоцитов [6]. Полученные данные индуцировали проведение целого ряда исследований, пытающихся прояснить, каким образом канальцевый антиген попадает в субэпителиальные депозиты.

В 1978 г. B.J. Van Damme [7] и W.G. Couser [8] обнаружили, что найденный антиген экспрессируется также и в подоцитах. Это послужило объяснением повреждения клубочков и позволило обсуждать образование субэпителиальных иммунных комплексов *in situ*.

В 1980 г. D. Kerjaschki и M.G. Farquhar, используя метод аффинной хроматографии с иммобилизованным лектином, идентифицировали этот антиген. Им оказался гликопротеин с молекулярной массой 600 кДа [9]. В последующем он был назван мегалином. Дальнейшие исследования показали, что мегалин является трансмембранным полиспецифическим рецептором семейства липопротеинов низкой плотности, который у крыс (но не у человека) помимо щеточной каймы эпителиальных клеток канальцев локализован в клатриновых ямках на поверхности ножковых отростков подоцитов [10]. В проксимальных канальцах мегалин вместе с другим

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



белком кубилином участвует в механизмах реабсорбции путем эндоцитоза профильтровавшихся белков, в частности альбумина [11]. Функции мегалина в подоцитах пока не уточнены. Как установлено, антигенные детерминанты, участвующие в воспроизведении Хеймановского нефрита, ограничены лишь частью молекулы мегалина. Сегодня подтверждено, что мегалин содержит несколько таких антигенных детерминант [10–13], а гликозилирование этих эпитопов играет ключевую роль в реализации их нефритогенности [14].

Другой возможный механизм образования субэпителиальных депозитов был освещен в работах S. Batsford 1980 г. [15] и W.A. Border 1981 г. [16], продемонстрировавших развитие типичной МН у животных при внутривенном вливании им катионных белков гетерологичной сыворотки (например, катионного человеческого IgG, ферритина или катионного бычьего альбумина). Исследователи убедительно показали, что повреждение было вызвано электрохимически медирированной депозицией катионного антигена в субэпителиальных отделах гломерулярной базальной мембраны вследствие взаимодействия катионов с ее отрицательно заряженными (анионными) компонентами (возможно, гепарансульфат-протеогликанами). Вслед за антигенами в гломерулярную базальную мембрану проникают циркулирующие антитела, что приводит к формированию иммунных комплексов *in situ*. По-видимому, данный механизм развития МН в большей степени характерен для вторичных форм заболевания.

Таким образом, спустя четверть века после первоначального описания МН были осмыслены основные патогенетические механизмы, ответственные за формирование при активном и пассивном нефрите Хеймана электронно-плотных субэпителиальных депозитов, содержащих IgG. Следующими этапами на пути к пониманию природы МН стало изучение механизмов, посредством которых образованные депозиты приводят к развитию протеинурии, а также поиск антигенов, служащих мишенью антител при данной болезни у человека.

Участие системы комплемента в патогенезе мембранозной нефропатии

Формирование иммунных комплексов *in situ* из циркулирующих гетерологичных (пассивный нефрит) или аутологичных (активный нефрит) антител и связанного с подоцитами антигена ведет к активации комплемента по альтернативному пути с образованием в субэпителиальном

пространстве мембраноатакующего комплекса (МАК) C5b–9 с последующим повреждением подоцита, нарушением проницаемости фильтрационного барьера, развитием протеинурии [17–20]. Подтверждением этому служит обнаружение при МН компонентов комплемента (C3, преимущественно C3c), а также C5b–9 МАК в составе иммунных депозитов [21, 22].

Впервые важная роль системы комплемента в развитии МН была продемонстрирована в 1980 г. D.J. Salant и соавт. [23]. Предварительное подавление общей активности комплемента у лабораторных крыс путем введения им яда кобры предупреждало развитие протеинурии при последующем воспроизведении у них Хеймановского нефрита, несмотря на образование в клубочках субэпителиальных депозитов. Более поздние исследования показали, что у животных с ингибированной активностью C6 (необходимого компонента для формирования МАК) не развивается протеинурия при последующем воспроизведении у них МН [24]. В настоящее время получены убедительные свидетельства ключевой роли C5b–9 МАК в механизмах повреждения почек при МН [25–27]. Образованный на мембране подоцитов C5b–9 МАК вызывает сублетальное повреждение подоцитов через генерацию реактивных кислородных радикалов и протеиназ, расщепляющих компоненты мембран, активацию стресса эндоплазматического ретикулума, реорганизацию активного цитоскелета, диссоциацию основных структурных белков щелевидной диафрагмы путем прямого цитопатического действия (рисунк). В результате этих повреждений усиливается проницаемость гломерулярной капиллярной стенки, развивается протеинурия [17, 25]. Повреждение C5b–9 МАК подоцитарной ДНК с ослаблением пролиферативных механизмов этих клеток, активация механизмов апоптоза, ослабление связи подоцитов с гломерулярной базальной мембраной и их слушивание в мочевое пространство способствуют потере подоцитов в клубочке, развитию очагов фиброза [17, 18]. Поврежденные подоциты начинают продуцировать компоненты матрикса, которые откладываются в подлежащей гломерулярной базальной мембране, вызывая характерное ее утолщение.

Расшифровка молекулярных механизмов повреждения подоцитов при МН послужила аргументом в пользу применения ряда препаратов, непосредственно воздействующих на подоцит с восстановлением его структуры и функции [27]. В частности, циклоспорин помимо иммуносупрессивного действия блокирует в подоците

кальцийерин и тем самым препятствует дефосфорилированию белка синаптоподина, что обеспечивает стабилизацию α -актинового цитоскелета подоцита и в конечном итоге улучшает его функцию, снижает протеинурию [29, 30]. Свойством укреплять цитоскелет подоцита обладают и глюкокортикостероиды – они повышают активность RhoA-гуанинтрифосфатазы, основного белка синтеза стрессорных (пучковых) волокон α -актинового цитоскелета. В настоящее время все большее число исследователей склоняются к мысли о том, что при МН комбинацию циклоспорина с низкими дозами глюкокортикоидов следует рассматривать в качестве терапии первой линии.

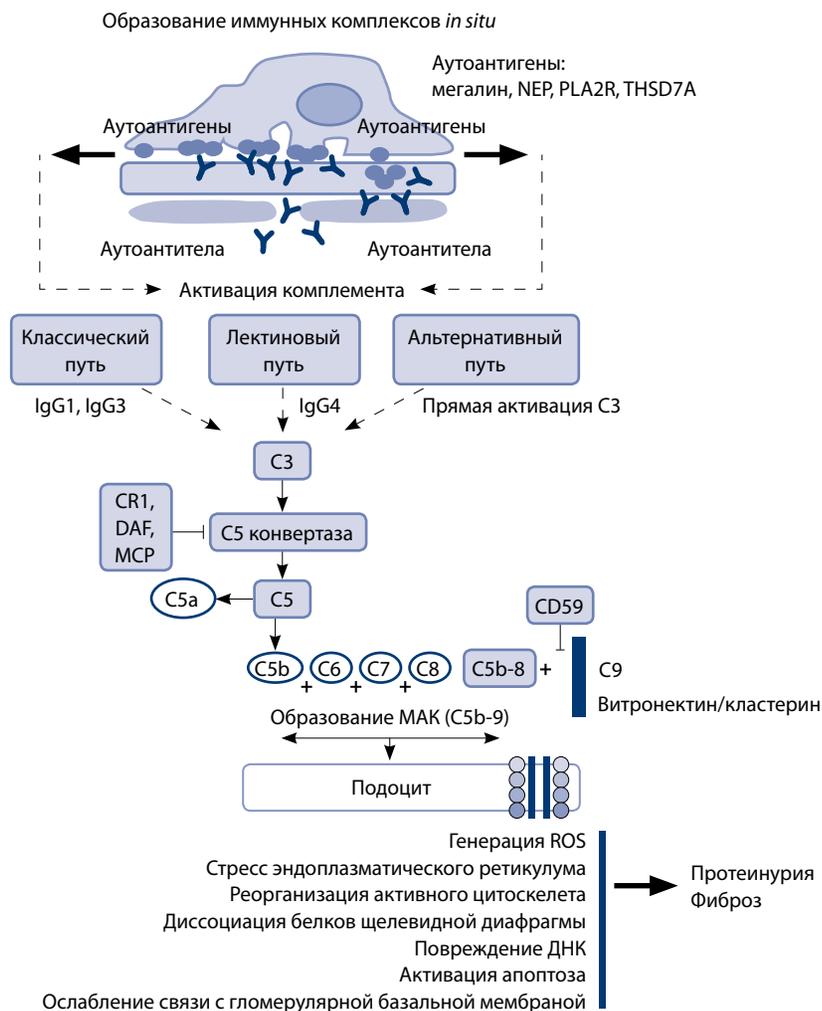
Образовавшийся на поверхности подоцита МАК при МН не приводит к лизису клетки, наблюдается ее сублетальное повреждение. Обсуждается существование у подоцитов защитных механизмов от чрезмерного образования МАК [26]. Полагают, что в такой ситуации включается естественный эндоцитозный путь утилизации МАК, наблюдается его массивное проникновение через клатриновые пузырьки в везикулярные тела. Затем происходит экзоцитоз МАК, везикулярное содержимое попадает в мочевое пространство, при этом МАК может быть обнаружен в экскретируемой моче. Если емкость трансцеллюлярного пути насыщается, МАК проникает в подоцит и активирует в нем процессы повреждения.

Поскольку IgG4 (основной субкласс антител при идиопатической МН) из-за низкой аффинности не способен к классическому пути активации комплемента, допускают маннансвязывающий (лектиновый) путь его активации, подобный C1q классическому механизму активации (см. рисунок).

Роль клеточного звена иммунитета в патогенезе мембранозной нефропатии

Роль Т-клеточного иммунитета в механизмах повреждения почек при МН обсуждается [26]. Клеточная инфильтрация клубочков при активном Хеймановском нефрите обычно невелика, но даже небольшое количество активированных Т-лимфоцитов индуцирует выработку медиаторов, которые способствуют развитию подоцитарной дисфункции, усугубляют подоцитарное повреждение, вызванное образованием иммунных комплексов и активацией комплемента.

Роль клеточного иммунного ответа в патогенезе МН подтверждается наблюдениями, в которых снижение количества цитотоксических CD8⁺ клеток уменьшало степень



Механизмы формирования субэпителиальных депозитов, активации системы комплемента и повреждения подоцитов при идиопатической мембранозной нефропатии (адаптировано по [28]); NEP (neutral endopeptidase) – нейтральная эндопептидаза, PLA₂R (phospholipase A₂ receptor) – рецептор фосфолипазы A₂, THSD7A (thrombospondin type-1 domain containing 7A) – домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A; CR1 (complement receptor-1) – рецептор комплемента 1-го типа, DAF (decay accelerating factor) – фактор ускорения распада, MCP (membrane cofactor protein) – мембранокофакторный протеин, МАК – мембраноатакующий комплекс

выраженности повреждения. Так, на модели активного Хеймановского нефрита было показано, что подавление образования CD8⁺ клеток предупреждает развитие протеинурии у крыс [31]. Подобные эффекты наблюдались и при применении у крыс с активным Хеймановским нефритом анти-CD8⁺ антител [32].

Важную роль в продукции нефритогенных антител играет Th2-цитокинзависимая активация CD20⁺ В-лимфоцитов, в связи с чем теоретически обосновано применение при идиопатической МН анти-CD20⁺ В-клеточных моноклональных антител (ритуксимаба) [27, 33].



Идентификация человеческих аутоантигенов

В течение нескольких десятилетий после создания W. Neumann животной модели МН между различными исследовательскими группами велись дискуссии о том, насколько точно эта модель отражает механизмы развития болезни у человека. Ряд фактов, в частности, неутешительные результаты обнаружения мегалина в нормальных человеческих подоцитах и антимегалиновых антител в сыворотке крови больных идиопатической МН, позволяли сомневаться в релевантности Хеймановской модели. В то же время при вторичной форме МН у пациентов с серповидно-клеточной анемией антиген мегалина был обнаружен в субэпителиальных депозитах. Близкое сходство клинических и морфологических проявлений МН у животных и человека позволило исследователям сойтись во мнении, что патогенез Хеймановского нефрита и идиопатической МН у человека похож, но не идентичен.

В течение многих лет попытки идентификации патогенных циркулирующих антител при МН у человека были безуспешными. В 2002 г. был открыт первый нефритогенный антиген человека – *подоцитарная нейтральная эндопептидаза* (NEP, нефрилизин), цинксодержащая металлопротеиназа с молекулярным весом 90 кД. Н. Debies и исследовательская группа P. Ronco [34, 35] описали редкий неонатальный вариант МН у детей, рожденных от матерей с генетически обусловленным отсутствием NEP. В результате аллоиммунизации к NEP плода (полученной от отца) в организме матери вырабатываются анти-NEP антитела (IgG1 или IgG4 субкласса), которые проникают через плацентарный барьер и взаимодействуют с NEP на подоцитах почек плода, что ведет к развитию типичной МН с высокой протеинурией и нефротического синдрома у новорожденных. При этом в субэпителиальных депозитах обнаруживались IgG и C5b-9 МАК. Описанный авторами неонатальный вариант МН послужил четким подтверждением (полученным уже не в эксперименте, а у человека) общепринятой концепции [36, 37], согласно которой подоциты и их мембран-ассоциированные белки играют ключевую роль в развитии МН, предоставляя антигенные мишени для циркулирующих антител с последующим формированием иммунных комплексов *in situ*.

Дальнейшие поиски антигенных мишеней при МН привели к тому, что в 2009 г. была установлена ведущая роль в патогенезе идиопатической МН у человека аутоантител, направленных на *трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы A₂* (PLA₂R) [35]. Этот гликопротеин обнаруживается

в нормальных клубочках человека, где он экспрессируется преимущественно в подоцитах. В настоящее время уточнены структурные и функциональные особенности этого рецептора [20, 28, 38–40]. Он имеет внутриклеточный, трансмембранный и внеклеточный отделы, причем последнему принадлежит решающая роль в связывании с аутоантителами к PLA₂R. Внеклеточный отдел PLA₂R представлен N-терминальным богатым цистеином доменом, фибронектинподобным доменом и комплексом из 8 повторяющихся лектиноподобных доменов С-типа. N-терминальный и С-типа лектиноподобный домены, соединяясь с помощью дисульфидного мостика, образуют структуру с определенным конформационным строением, необходимым для соединения с аутоантителами к PLA₂R. Этот рецептор может функционировать в качестве регулятора эффектов PLA₂, вызывая активацию или торможение разнообразных биологических реакций (активность митоген-активированной протеинкиназы – MAPK, продукция реактивных кислородных радикалов и повреждение ДНК, клеточные сигнальные пути, в частности воспаление) [20].

L. Beck и другие сотрудники лаборатории D. Salant из Бостонского университета показали: у больных идиопатической МН циркулирующие и обнаруживаемые в депозитах анти-PLA₂R антитела представляют собой преимущественно IgG4 [41]. Была продемонстрирована колокализация PLA₂R и IgG4 в субэпителиальных депозитах у больных МН; кроме того, установлено, что IgG, выделенный из биоптатов этих пациентов, реагирует с рекомбинантным PLA₂R. Циркулирующие в сыворотке анти-PLA₂R антитела выявляются у 70–80% больных идиопатической МН, тогда как у здоровых, у пациентов с вторичной МН и при других видах гломерулонефрита они не обнаруживаются. Это позволило предложить определение этих антител в сыворотке для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм МН [37, 41–43]. Выявление антител к PLA₂R в биоптате почки считается более чувствительным методом диагностики идиопатической МН, чем их определение в циркуляции [44, 45]. А значит, в ряде случаев отсутствие аутоантител к PLA₂R в сыворотке не исключает развития PLA₂R-ассоциированной идиопатической МН.

Установлено, что сывороточный уровень анти-PLA₂R антител в период обострения МН превышает таковой у пациентов с ремиссией заболевания и прямо коррелирует с выраженностью протеинурии [44, 46–48]. В ряде работ уменьшение уровня анти-PLA₂R антител, наблюдаемое



в результате лечения больных МН, предшествовало значимому снижению протеинурии [46, 47]. Отмечено появление анти-PLA₂R антител в циркуляции при развитии возвратной МН в трансплантате и снижение уровня аутоантител при эффективном купировании рецидива болезни [49]. Эти наблюдения послужили весомым аргументом в пользу внедрения в практику метода неинвазивного мониторинга активности и эффективности лечения МН, оценки прогноза с помощью определения циркулирующих анти-PLA₂R антител, по-видимому, более чувствительного, чем только оценка протеинурии [28, 47, 50–53].

В настоящее время еще не решен вопрос, что запускает аутоиммунную реакцию с выработкой аутоантител к собственным подоцитарным антигенам. Обсуждается генетическая детерминированность МН [54–56]. Н.С. Stanescu в 2011 г. опубликовал результаты генетического обследования 556 пациентов белой расы, страдающих идиопатической МН [54]. Были идентифицированы две аллели, достоверно ассоциированные с идиопатической МН: хромосома 2q24 содержит ген, кодирующий синтез рецептора PLA₂R, являющегося антигенной мишенью при идиопатической нефропатии, а хромосома 6p21 – ген, кодирующий комплекс HLA-DQA1 (именно данная аллель HLA ассоциируется с продукцией аутоантител к PLA₂R). Частота выявления аллелей риска HLA в европейской популяции составила 39,2%. При гомозиготном носительстве обеих аллелей идиопатическая МН развивалась у 78,5% пациентов. В китайской популяции частота выявления аллелей риска HLA была ниже, чем у европейцев (12,1%) [56].

Существует точка зрения, согласно которой молекулярная мимикрия PLA₂R эпитопов, вызванная микробами [40] или различными экологическими антигенами, может привести к производству анти-PLA₂R антител у генетически предрасположенных пациентов, имеющих аллели риска HLA-DQA1 [28].

Установлено, что 20–30% пациентов с идиопатической МН являются серонегативными по циркулирующим анти-PLA₂R антителам, однако этот факт пока не получил четкого разъяснения. Предположительно, у какой-то доли таких больных имеется нераспознанная вторичная МН. Можно также обсуждать наличие других подоцитарных антигенных детерминант, к которым вырабатываются свои комплементарные антитела.

В 2014 г. N.M. Tomas и L. Beck описали у больных МН другой, отличный от PLA₂R, мембран-ассоциированный подоцитарный антиген – *домен*

тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A (THSD7A) [57]. Антитела к THSD7A, полученные от больных МН, при введении лабораторным мышам вызвали развитие типичного для этой болезни поражения клубочков [58].

Первоначально THSD7A был обнаружен в эндотелии сосудов плаценты. Как полагают, взаимодействуя с α_vβ3-интегринами, он регулирует миграцию эндотелиальных клеток [59]. При иммуногистохимическом исследовании ткани здоровой почки подтверждена гломерулярная экспрессия данного белка. Выявлена четкая локализация свечения в клубочках THSD7A и маркера подоцитов нефрина, что подтверждает экспрессию этого антигена именно в подоцитах [60].

THSD7A содержит большой внеклеточный отдел, представленный 11 повторениями тромбоспондина 1-го типа и 14 участками гликолиза, а также отдел, богатый аргинином, глицином, аспарагиновой кислотой. THSD7A и PLA₂R имеют много общих структурных и биохимических свойств – экспрессируются на мембране подоцитов, имеют большую молекулярную массу, большой внеклеточный отдел, представленный множественными повторениями дисульфидно связанных доменов и N-доменами гликолиза [28].

Антитела к THSD7A выявляются примерно у 10% пациентов с первичной МН, негативных по антителам к PLA₂R, и не обнаруживаются при вторичной МН и других гломерулярных заболеваниях [28, 59, 61]. Методом иммунопреципитации было подтверждено, что антитела к THSD7A, как и антитела к PLA₂R, относятся преимущественно к IgG4 классу [28].

У сероположительных по анти-THSD7A больных идиопатической МН выявлялась интенсивная экспрессия THSD7A в клубочках, в отличие от пациентов со вторичной МН, у которых гломерулярная экспрессия THSD7A и циркулирующие комплементарные антитела не обнаруживались [59].

Доказано, что уровень аутоантител к THSD7A в циркуляции нарастает в период обострения МН и снижается при уменьшении протеинурии. Это позволяет обсуждать возможность использования данного показателя, как и анти-PLA₂R антител, для неинвазивного мониторинга активности заболевания и оценки эффективности лечения [59]. Однако пока не существует серийно выпускаемых наборов для определения циркулирующих аутоантител к THSD7A.

Появились сообщения о выявлении помимо поверхностных еще и цитоплазматических подоцитарных антигенов, в частности, альдозоредуктазы, супероксиддисмутазы-2 [62].



Альдозоредуктаза принадлежит к семейству альдо-кеторедуктаз, ее специфическая функция заключается в превращении глюкозы в сорбитол, накопление которого в клетках и тканях вызывает их повреждение. Фермент также вовлечен в процессы окисления жирных кислот. В норме он в небольших количествах экспрессируется только в эпителиальных клетках в медулярном отделе почки, в гломерулах отсутствует. Супероксиддисмутаза относится к группе антиоксидантных ферментов, защищает организм человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов, катализирует превращение супероксида в кислород и пероксид водорода. В эксперименте *in vitro* подтверждено участие супероксиддисмутазы в регуляции окислительного стресса. Клинические исследования показали, что антитела к альдозоредуктазе и супероксиддисмутаза-2 в клубочках почки выявляются только у больных первичной МН и не обнаруживаются в здоровой почке и при других видах нефрита. В сыворотке крови больных идиопатической МН были достоверно повышены уровни циркулирующих антител к альдозоредуктазе и супероксиддисмутаза-2 [63]. Конфокальная и иммуноэлектронная микроскопия ткани почки у больных первичной МН подтвердила четкое совпадение депозиции альдозоредуктазы и супероксиддисмутаза-2 с депозитами IgG4 и МАК. Это послужило аргументом в пользу версии о возможной роли данных аутоантигенов в генезе идиопатической МН. По мнению ряда авторов, в процессе уже развившейся МН и ее естественного течения возможна неоэкспрессия в подоцитах альдозоредуктазы и супероксиддисмутаза-2 с последующей активацией механизмов окислительного стресса, что поддерживает подоцитное повреждение, а возможно, и способствует его прогрессированию. Идея активации в подоцитах окислительного стресса при МН не нова [57]. В эксперименте с Хеймановской моделью нефротического синдрома было показано, что воздействие на подоциты МАК C5b–9 приводило к продукции ими кислородных радикалов и последующему их повреждению. В то же время воздействие на подоциты антиоксиданта пробукола способствовало уменьшению депозитов в клубочках и снижению протеинурии. Однако до настоящего времени предположение об участии цитоплазматических подоцитарных антигенов альдозоредуктазы, супероксиддисмутаза-2 в качестве антигенных мишеней, инициирующих образование антител, формирование иммунных комплексов и развитие МН, остается спорным,

поскольку в здоровых подоцитах альдозоредуктаза и супероксиддисмутаза-2 не выявляются.

Таким образом, сегодня среди аутоантигенов, ответственных за развитие МН у человека, однозначно подтверждена роль мембран-ассоциированных белков подоцитов – PLA₂R и THSD7A, NER.

Заключение

За последние несколько десятилетий благодаря главным образом экспериментальным исследованиям достигнуты большие успехи в изучении механизмов возникновения МН. Морфологическое описание заболевания дало путь к последующему патогенетическому объяснению базовых процессов его развития. Понимание природы МН вышло на новый уровень. Это связано прежде всего с идентификацией подоцитарных аутоантигенов и аутоантител, ответственных за развитие идиопатической МН у человека, с расшифровкой механизмов иммунокомплексного повреждения (активация комплемента, роль клеточного звена иммунитета). Новые знания легли в основу создания современных методов диагностики МН (в частности, определение уровня антител к PLA₂R и THSD7A в циркуляции и в ткани почки для дифференциации идиопатической формы болезни), мониторингования ее активности, разработки схем рациональной терапии, включающей патогенетически обоснованное воздействие на подоцитарную дисфункцию.

Однако и в новом тысячелетии МН продолжает активно изучаться, так как ряд аспектов ее патогенеза еще нуждается в уточнении. В частности, пока отсутствуют четкие представления о том, что вызывает аутоиммунный ответ и запускает процесс выработки аутоантител к собственным подоцитарным белкам, к которым организм длительное время был толерантен. Не решен вопрос, почему при наличии PLA₂R в других клетках и органах образование аутоантител к ним приводит к поражению только почек. Необходимо уточнить изменения иммунной регуляции синтеза антител к PLA₂R и THSD7A, способствующие спонтанной ремиссии МН. Дальнейшая расшифровка механизмов аутоиммунного ответа, расширение представлений о генетической предрасположенности к образованию аутоантител к подоцитарным антигенам позволят получить ответы на возникшие вопросы и восполнить недостающие звенья в понимании патогенеза МН, что очень важно для стратификации риска развития, прогнозирования течения этой болезни и разработки новых направлений терапевтического воздействия. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

1. Jones DB. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol.* 1957;33(2):313–29.
2. Movat HZ, McGregor DD. The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults. *Am J Clin Pathol.* 1959;32(2):109–27. doi: 10.1093/ajcp/32.2.109.
3. Mellors RC, Ortega LG, Holman HR. Role of gamma globulins in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulonephritis, with an observation on the lupus erythematosus cell reaction. *J Exp Med.* 1957;106(2): 191–202. doi: 10.1084/jem.106.2.191.
4. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter J. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1959;100(4): 660–4.
5. Feenstra K, van den Lee R, Greben HA, Arends A, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. I. The natural history: a histologic and immunohistologic study at the light microscopic and the ultrastructural level. *Lab Invest.* 1975;32(2): 235–42.
6. Edgington TS, Glassock RJ, Dixon FJ. Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. I. Identification and isolation of the pathogenetic antigen. *J Exp Med.* 1968;127(3):555–72. doi: 10.1084/jem.127.3.555.
7. Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest.* 1978;38(4):502–10.
8. Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, Salant DJ, Lowenstein LM. *J Clin Invest.* Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. 1978;62(6):1275–87. doi: 10.1172/JCI109248.
9. Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79(18): 5557–61.
10. Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(1):35–47.
11. Oleinikov AV, Feliz BJ, Makker SP. A small N-terminal 60-kD fragment of gp600 (megalyn), the major autoantigen of active Heymann nephritis, can induce a full-blown disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):57–64.
12. Ronco P, Debiec H. Molecular dissection of target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: towards epitope-driven therapies. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1772–4.
13. Tramontano A, Knight T, Vizzuso D, Makker SP. Nested N-terminal megalin fragments induce high-titer autoantibody and attenuated Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1979–85. doi: 10.1681/ASN.2005101144.
14. Shah P, Tramontano A, Makker SP. Intramolecular epitope spreading in Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3060–6. doi: 10.1681/ASN.2007030342.
15. Batsford S, Oite T, Takamiya H, Vogt A. Anionic binding sites in the glomerular basement membrane: possible role in the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis. *Ren Physiol.* 1980;3(1–6):336–40.
16. Border WA, Kamil ES, Ward HJ, Cohen AH. Antigenic changes as a determinant of immune complex localization in the rat glomerulus. *Lab Invest.* 1981;45(5):442–9.
17. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1195–204. doi: 10.1681/ASN.2004121098.
18. Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):157–67. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.01.008.
19. Borza DB. Alternative Pathway Dysregulation and the Conundrum of Complement Activation by IgG4 Immune Complexes in Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2016;7:157. doi: 10.3389/fimmu.2016.00157.
20. Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Semin Immunopathol.* 2014;36(4):381–97. doi: 10.1007/s00281-014-0423-y.
21. Schulze M, Pruchno CJ, Burns M, Baker PJ, Johnson RJ, Couser WG. Glomerular C3c localization indicates ongoing immune deposit formation and complement activation in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol.* 1993;142(1): 179–87.
22. Perkinson DT, Baker PJ, Couser WG, Johnson RJ, Adler S. Membrane attack complex deposition in experimental glomerular injury. *Am J Pathol.* 1985;120(1):121–8.
23. Salant DJ, Belok S, Madaio MP, Couser WG. A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest.* 1980;66(6):1339–50. doi: 10.1172/JCI109987.
24. Baker PJ, Ochi RF, Schulze M, Johnson RJ, Campbell C, Couser WG. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol.* 1989;135(1):185–94.
25. Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):531–42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.004.
26. Арьев АЛ, Изотова АБ. Современные представления о патогенезе идиопатического мембранозного гломерулонефрита. *Нефрология.* 2004;8(4):92–5.
27. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int.* 2017;91(3):566–74. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.048.
28. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet.* 2015;385(9981):1983–92. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60731-0.
29. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология.* 2010;14(4): 9–22.
30. Козловская ЛВ. Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу применения циклоспорина. *Клиническая нефрология.* 2010;(3):56–61.
31. Penny MJ, Boyd RA, Hall BM. Permanent CD8(+) T cell depletion prevents proteinuria in active Heymann nephritis. *J Exp Med.* 1998;188(10): 1775–84. doi: 10.1084/jem.188.10.1775.
32. Salant DJ, Madaio MP, Adler S, Stilmant MM, Couser WG. Altered glomerular permeability induced by F(ab')₂ and Fab' antibodies to rat renal tubular epithelial antigen. *Kidney Int.* 1982;21(1):36–43. doi: 10.1038/ki.1982.6.
33. Bombardieri AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):734–44. doi: 10.2215/CJN.05231008.
34. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschênes G, Ronco PM. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2053–60. doi: 10.1056/NEJMoa012895.
35. Ronco P, Debiec H. Advances in membranous nephropathy: success stories of a long journey. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;38(7):460–6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05506.x.
36. Ronco P, Debiec H. Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephrop-



- athy: of rats and men. *Semin Immunopathol.* 2007;29(4):445–58. doi: 10.1007/s00281-007-0091-2.
37. Kerjaschki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy. *Lancet.* 2004;364(9441):1194–6. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17154-7.
38. Behnert A, Fritzler MJ, Teng B, Zhang M, Bollig F, Haller H, Skoberne A, Mahler M, Schiffer M. An anti-phospholipase A2 receptor quantitative immunoassay and epitope analysis in membranous nephropathy reveals different antigenic domains of the receptor. *PLoS One.* 2013;8(4):e61669. doi: 10.1371/journal.pone.0061669.
39. Kao L, Lam V, Waldman M, Glasscock RJ, Zhu Q. Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):291–301. doi: 10.1681/ASN.2013121315.
40. Fresquet M, Jowitt TA, Gummadova J, Collins R, O’Cualain R, McKenzie EA, Lennon R, Brenchley PE. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):302–13. doi: 10.1681/ASN.2014050502.
41. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457.
42. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RA. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2526–32. doi: 10.1093/ndt/gfr247.
43. Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8803. doi: 10.1038/srep08803.
44. Kimura Y, Miura N, Debiec H, Morita H, Yamada H, Banno S, Ronco P, Imai H. Circulating antibodies to α -enolase and phospholipase A2 receptor and composition of glomerular deposits in Japanese patients with primary or secondary membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(1):117–26. doi: 10.1007/s10157-016-1235-2.
45. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2011;364(7):689–90. doi: 10.1056/NEJMc1011678.
46. Qin HZ, Zhang MC, Le WB, Ren Q, Chen DC, Zeng CH, Liu L, Zuo K, Xu F, Liu ZH. Combined Assessment of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):3195–203. doi: 10.1681/ASN.2015080953.
47. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1543–50. doi: 10.1681/ASN.2010111125.
48. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1286–91. doi: 10.2215/CJN.07210810.
49. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med.* 2010;363(5):496–8. doi: 10.1056/NEJMc1003066.
50. Kim YG, Choi YW, Kim SY, Moon JY, Ihm CG, Lee TW, Jeong KH, Yang SH, Kim YS, Oh YJ, Lee SH. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody as Prognostic Indicator in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol.* 2015;42(3):250–7. doi: 10.1159/000440983.
51. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JF. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1386–92. doi: 10.2215/CJN.10471013.
52. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, Poulton K, McWilliam L, Short CD, Venning M, Brenchley PE. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2013;83(5):940–8. doi: 10.1038/ki.2012.486.
53. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(6):1357–66. doi: 10.1681/ASN.2013040430.
54. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenbauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C, Patel N, Pearce K, Hubank M, Stephens HA, Laundry V, Padmanabhan S, Zawadzka A, Hofstra JM, Coenen MJ, den Heijer M, Kiemeny LA, Bacq-Daian D, Stengel B, Powis SH, Brenchley P, Feehally J, Rees AJ, Debiec H, Wetzels JF, Ronco P, Mathieson PW, Kleta R. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2011;364(7):616–26. doi: 10.1056/NEJMoa1009742.
55. Bullich G, Ballarín J, Oliver A, Ayasreh N, Silva I, Santín S, Díaz-Encarnación MM, Torra R, Ars E. HLA-DQA1 and PLA2R1 polymorphisms and risk of idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(2):335–43. doi: 10.2215/CJN.05310513.
56. Lv J, Hou W, Zhou X, Liu G, Zhou F, Zhao N, Hou P, Zhao M, Zhang H. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1323–9. doi: 10.1681/ASN.2012080771.
57. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RAK, Lambeau G. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277–87. doi: 10.1056/NEJMoa1409354.
58. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J, Bachmann F, Budde K, Koch-Nolte F, Zahner G, Rune G, Lambeau G, Meyer-Schwesinger C, Stahl RA. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest.* 2016;126(7):2519–32. doi: 10.1172/JCI85265.
59. Wang CH, Su PT, Du XY, Kuo MW, Lin CY, Yang CC, Chan HS, Chang SJ, Kuo C, Seo K, Leung LL, Chuang YJ. Thrombospondin type I domain containing 7A (THSD7A) mediates endothelial cell migration and tube formation. *J Cell Physiol.* 2010;222(3):685–94. doi: 10.1002/jcp.21990.
60. Iwakura T, Ohashi N, Kato A, Baba S, Yasuda H. Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy.



- PLoS One. 2015;10(9):e0138841. doi: 10.1371/journal.pone.0138841.
61. Larsen CP, Cossey LN, Beck LH. THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Mod Pathol*. 2016;29(4):421–6. doi: 10.1038/modpathol.2016.32.
- ## References
- Jones DB. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1957;33(2):313–29.
 - Movat HZ, McGregor DD. The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults. *Am J Clin Pathol*. 1959;32(2):109–27. doi: 10.1093/ajcp/32.2.109.
 - Mellors RC, Ortega LG, Holman HR. Role of gamma globulins in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulonephritis, with an observation on the lupus erythematosus cell reaction. *J Exp Med*. 1957;106(2):191–202. doi: 10.1084/jem.106.2.191.
 - Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter J. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;100(4):660–4.
 - Feenstra K, van den Lee R, Greben HA, Arends A, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. I. The natural history: a histologic and immunohistologic study at the light microscopic and the ultrastructural level. *Lab Invest*. 1975;32(2):235–42.
 - Edgington TS, Glasscock RJ, Dixon FJ. Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. I. Identification and isolation of the pathogenetic antigen. *J Exp Med*. 1968;127(3):555–72. doi: 10.1084/jem.127.3.555.
 - Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest*. 1978;38(4):502–10.
 - Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, Salant DJ, Lowenstein LM. J Clin Invest. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. 1978;62(6):1275–87. doi: 10.1172/JCI109248.
 - Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(18):5557–61.
 - Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(1):35–47.
 - Oleinikov AV, Feliz BJ, Makker SP. A small N-terminal 60-kD fragment of gp600 (megalin), the major autoantigen of active Heymann nephritis, can induce a full-blown disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):57–64.
 - Ronco P, Debiec H. Molecular dissection of target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: towards epitope-driven therapies. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):1772–4.
 - Tramontano A, Knight T, Vizzuso D, Makker SP. Nested N-terminal megalin fragments induce high-titer autoantibody and attenuated Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):1979–85. doi: 10.1681/ASN.2005101144.
 - Shah P, Tramontano A, Makker SP. Intramolecular epitope spreading in Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3060–6. doi: 10.1681/ASN.2007030342.
 - Batsford S, Oite T, Takamiya H, Vogt A. Anionic binding sites in the glomerular basement membrane: possible role in the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis. *Ren Physiol*. 1980;3(1–6):336–40.
 - Border WA, Kamil ES, Ward HJ, Cohen AH. Antigenic changes as a determinant of immune complex localization in the rat glomerulus. *Lab Invest*. 1981;45(5):442–9.
 - Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1195–204. doi: 10.1681/ASN.2004121098.
 - Glasscock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):157–67. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.01.008.
 - Borza DB. Alternative Pathway Dysregulation and the Conundrum of Complement Activation by IgG4 Immune Complexes in Membranous Nephropathy. *Front Immunol*. 2016;7:157. doi: 10.3389/fimmu.2016.00157.
 - Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Semin Immunopathol*. 2014;36(4):381–97. doi: 10.1007/s00281-014-0423-y.
 - Schulze M, Pruchno CJ, Burns M, Baker PJ, Johnson RJ, Couser WG. Glomerular C3c localization indicates ongoing immune deposit formation and complement activation in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1993;142(1):179–87.
 - Perkinson DT, Baker PJ, Couser WG, Johnson RJ, Adler S. Membrane attack complex deposition in experimental glomerular injury. *Am J Pathol*. 1985;120(1):121–8.
 - Salant DJ, Belok S, Madaio MP, Couser WG. A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest*. 1980;66(6):1339–50. doi: 10.1172/JCI109987.
 - Baker PJ, Ochi RF, Schulze M, Johnson RJ, Campbell C, Couser WG. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol*. 1989;135(1):185–94.
 - Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):531–42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.004.
 - Ar'ev AL, Izotova AB. A modern image of pathogenesis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrology*. 2004;8(4):92–5. Russian.
 - Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*. 2017;91(3):566–74. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.048.
 - Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet*. 2015;385(9981):1983–92. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60731-0.
 - Smirnov AV. Glomerulopathy treatment by cyclosporine: the right approach with the wrong rationale. *Nephrology*. 2010;14(4):9–22. Russian.



30. Kozlovskaya LV. Chronic glomerulonephritis: arguments for cyclosporine use. *Clinical Nephrology*. 2010;(3):56–61. Russian.
31. Penny MJ, Boyd RA, Hall BM. Permanent CD8(+) T cell depletion prevents proteinuria in active Heymann nephritis. *J Exp Med*. 1998;188(10):1775–84. doi: 10.1084/jem.188.10.1775.
32. Salant DJ, Madaio MP, Adler S, Stilmant MM, Couser WG. Altered glomerular permeability induced by F(ab')₂ and Fab' antibodies to rat renal tubular epithelial antigen. *Kidney Int*. 1982;21(1):36–43. doi: 10.1038/ki.1982.6.
33. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):734–44. doi: 10.2215/CJN.05231008.
34. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschênes G, Ronco PM. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2053–60. doi: 10.1056/NEJMoa012895.
35. Ronco P, Debiec H. Advances in membranous nephropathy: success stories of a long journey. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(7):460–6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05506.x.
36. Ronco P, Debiec H. Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. *Semin Immunopathol*. 2007;29(4):445–58. doi: 10.1007/s00281-007-0091-2.
37. Kerjaschki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy. *Lancet*. 2004;364(9441):1194–6. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17154-7.
38. Behnert A, Fritzier MJ, Teng B, Zhang M, Bollig F, Haller H, Skoberne A, Mahler M, Schiffer M. An anti-phospholipase A2 receptor quantitative immunoassay and epitope analysis in membranous nephropathy reveals different antigenic domains of the receptor. *PLoS One*. 2013;8(4):e61669. doi: 10.1371/journal.pone.0061669.
39. Kao L, Lam V, Waldman M, Glasscock RJ, Zhu Q. Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(2):291–301. doi: 10.1681/ASN.2013121315.
40. Fresquet M, Jowitz TA, Gummadova J, Collins R, O'Connell R, McKenzie EA, Lennon R, Brenchley PE. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(2):302–13. doi: 10.1681/ASN.2014050502.
41. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457.
42. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RA. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2526–32. doi: 10.1093/ndt/gfr247.
43. Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:8803. doi: 10.1038/srep08803.
44. Kimura Y, Miura N, Debiec H, Morita H, Yamada H, Banno S, Ronco P, Imai H. Circulating antibodies to α -enolase and phospholipase A2 receptor and composition of glomerular deposits in Japanese patients with primary or secondary membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(1):117–26. doi: 10.1007/s10157-016-1235-2.
45. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2011;364(7):689–90. doi: 10.1056/NEJMc1011678.
46. Qin HZ, Zhang MC, Le WB, Ren Q, Chen DC, Zeng CH, Liu L, Zuo K, Xu F, Liu ZH. Combined Assessment of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(10):3195–203. doi: 10.1681/ASN.2015080953.
47. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1543–50. doi: 10.1681/ASN.2010111125.
48. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1286–91. doi: 10.2215/CJN.07210810.
49. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(5):496–8. doi: 10.1056/NEJMc1003066.
50. Kim YG, Choi YW, Kim SY, Moon JY, Ihm CG, Lee TW, Jeong KH, Yang SH, Kim YS, Oh YJ, Lee SH. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody as Prognostic Indicator in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;42(3):250–7. doi: 10.1159/000440983.
51. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JF. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1386–92. doi: 10.2215/CJN.10471013.
52. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, Poulton K, McWilliam L, Short CD, Venning M, Brenchley PE. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2013;83(5):940–8. doi: 10.1038/ki.2012.486.
53. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1357–66. doi: 10.1681/ASN.2013040430.
54. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenbauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C, Patel N, Pearce K, Hubank M, Stephens HA, Laundry V, Padmanabhan S, Zawadzka A, Hofstra JM, Coenen MJ, den Heijer M, Kiemeny LA, Bacq-Daian D, Stengel B, Powis SH, Brenchley P, Feehally J, Rees AJ, Debiec H, Wetzels JF, Ronco P, Mathieson PW, Kleta R. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2011;364(7):616–26. doi: 10.1056/NEJMoa1009742.
55. Bullich G, Ballarín J, Oliver A, Ayasreh N, Silva I, Santín S, Díaz-Encarnación MM, Torra R, Ars E. HLA-DQA1 and PLA2R1 polymorphisms and risk of idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):335–43. doi: 10.2215/CJN.05310513.
56. Lv J, Hou W, Zhou X, Liu G, Zhou F, Zhao N, Hou P, Zhao M, Zhang H. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(8):1323–9. doi: 10.1681/ASN.2012080771.
57. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RAK, Lambeau G. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2277–87. doi: 10.1056/NEJMoa1409354.
58. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J, Bachmann F, Budde K,



Koch-Nolte F, Zahner G, Rune G, Lambeau G, Meyer-Schwesinger C, Stahl RA. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2519–32. doi: 10.1172/JCI85265.

59. Wang CH, Su PT, Du XY, Kuo MW, Lin CY, Yang CC, Chan HS, Chang SJ, Kuo C, Seo K, Leung LL, Chuang YJ. Thrombospondin type I domain containing 7A (THSD7A) mediates endothelial cell migration and tube formation. *J Cell Physiol*. 2010;222(3):685–94. doi: 10.1002/jcp.21990.

60. Iwakura T, Ohashi N, Kato A, Baba S, Yasuda H. Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138841. doi: 10.1371/journal.pone.0138841.

61. Larsen CP, Cossey LN, Beck LH. THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Mod Pathol*. 2016;29(4):421–6. doi: 10.1038/modpathol.2016.32.

62. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, Murtas C, Bruschi M, Corradini E, Trivelli A, Magnasco A, Petretto A, Santucci L, Mattei S, Gatti R, Scolari F, Kador P, Allegri L, Ghiggeri GM. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(3):507–19. doi: 10.1681/ASN.2008121259.

63. Neale TJ, Ojha PP, Exner M, Poczewski H, Rügger B, Witztum JL, Davis P, Kerjaschki D. Proteinuria in passive Heymann nephritis is associated with lipid peroxidation and formation of adducts on type IV collagen. *J Clin Invest*. 1994;94(4):1577–84. doi: 10.1172/JCI117499.

Evolution in the understanding of idiopathic membranous nephropathy pathogenesis: from experimental models to the clinic

Bobkova I.N.¹ • Kakhsurueva P.A.¹ • Stavrovskaya E.V.¹ • Filatova E.E.¹

Membranous nephropathy (MN) is the leading cause of nephrotic syndrome in adults. This review describes a 60-year history of MN study and represents an evolution in the understanding of its pathogenesis from experimental models to the clinic. Due to the development in 1959 of an MN animal model (active and passive Heymann's nephritis) the renal autoantigen podocyte-related protein megalin was identified. Experimental studies confirmed that the immune deposits consisting of megalin with circulating anti-megalin antibodies are formed *in situ*. That leads to the complement activation providing with the membrane attack complex formation in the subepithelial space which causes a sub-lethal podocyte injury with a reorganization of their actin cytoskeleton and a dissociation of slit diaphragm proteins. As the result, the permeability of the filtration barrier increases leading to the proteinuria. Thus, the understanding of an idiopathic MN pathogenesis evolved from an immune complex-mediated damage into a podocytopathy so the pathway for the other podocyte-related antigens search was opened. Mechanisms of podocytes damage were considered to be the leading ones in the human idiopathic MN development. Nevertheless, the

searching for antigenic targets different from the megalin was continued for many years, as human podocytes do not express this protein. In the first decade of the 21st century such autoantigens as neutral endopeptidase, M-type phospholipase A2 receptor, and thrombospondin type-1 domain-containing 7A were identified. Furthermore, the leading role of autoantibodies directed against these podocyte targets was confirmed. New knowledge formed the basis for modern diagnostics and treatment methods of MN.

Key words: idiopathic membranous nephropathy, megalin, Heymann's nephritis, podocyte neutral endopeptidase, M-type phospholipase A2 receptor, thrombospondin type-1 domain-containing 7A

For citation: Bobkova IN, Kakhsurueva PA, Stavrovskaya EV, Filatova EE. Evolution in the understanding of idiopathic membranous nephropathy pathogenesis: from experimental models to the clinic. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):553–64. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564.

Received 3 July 2017; Accepted 17 July 2017

Bobkova Irina N. – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹
✉ 11a–23 Gagarina ul., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090, Russian Federation.
Tel.: +7 (917) 559 71 43. E-mail: irbo.mma@mail.ru

Kakhsurueva Patimat A. – MD, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹

Stavrovskaya Ekaterina V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹

Filatova Ekaterina E. – Student¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation



Нефрогенная анемия: новые физиологические подходы к терапии на основе имитации гипоксических ответов

Айтбаев К.А.¹ • Муркамилов И.Т.² • Фомин В.В.³

Айтбаев Кубаныч Авеневич – д-р мед. наук, профессор¹

Муркамилов Илхом Торобекович – канд. мед. наук, врач-нефролог, ассистент кафедры факультетской терапии им. М.Е. Вольского – М.М. Миррахимова²

✉ 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, Киргизская Республика.
Тел.: 0312 620991, 0557 221983.
E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Фомин Виктор Викторович – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1, директор клиники факультетской терапии имени В.Н. Виноградова³

Нефрогенная анемия относится к модифицируемым факторам риска прогрессирования хронической болезни почек и характеризуется снижением уровней гемоглобина, гематокрита и числа циркулирующих эритроцитов. Ранее, в доэритропоэтиновую эпоху, адекватная коррекция анемии у пациентов с хронической болезнью почек осуществлялась преимущественно путем гемотрансфузий. Однако разработка и внедрение в клиническую практику три десятилетия назад рекомбинантного человеческого эритропоэтина революционным образом повлияли на эффективность лечения почечной анемии. Сегодня оно основано на использовании экзогенных эритропоэз-стимулирующих агентов – эпоэтина и его аналогов, а также пероральных или парентеральных введений железа. Вместе с тем данный подход, несмотря на высокую эффективность у большинства пациентов, имеет и отрицательные стороны. Колебания уровня гемоглобина, повышение риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, а также развитие дефицита железа и хронического воспаления становятся дополнительными факторами патогенеза анемии, связанной с почечной недостаточностью. Актуальной остается разработка эффективных и в то же время безопасных методов терапии почечной анемии, создаются новые препараты, основанные главным образом на физиологических подходах. Один из них – фармакологическая активация реакций гипоксия-индуцибельного фактора HIF (англ. hypoxia-inducible factor), основного гормонального регулятора эритропоэза, который стимулирует выработку эндогенного эритропоэтина. У больных с почечной недостаточностью, как известно, активация данного фактора в ответ на гипоксию нарушена, вследствие чего не стимулируется выработка эритропоэтина. В обзорной статье

мы рассмотрели новые механистические взгляды на гипоксическую регуляцию эритропоэза и производство эритропоэтина почками, а также изложили вновь обнаруженные взаимосвязи между синтезом эритропоэтина, обменом железа и хроническим воспалением. Кроме того, детально обсуждаются проводимые в настоящее время клинические испытания фармакологических HIF-активаторов (FG-4592, GSK1278863, АКВ-6548, BAY85-3934 и др.) в качестве нового всеобъемлющего подхода к лечению нефрогенной анемии. Несмотря на то что первоначальные результаты клинических испытаний свидетельствуют о высокой эффективности HIF-активаторов при лечении почечной анемии (хорошо переносятся, повышают и поддерживают уровень гемоглобина в целевом диапазоне, увеличивают общую способность к связыванию железа и снижают сывороточные уровни как ферритина, так и гепсидина), существуют некоторые проблемы, имеющие отношение к безопасности. Они включают проангиогенные и неблагоприятные сердечно-сосудистые и метаболические осложнения, возможность развития которых должна быть тщательно оценена в долгосрочных клинических испытаниях.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, воспаление, железо, клинические испытания, HIF-активаторы

Для цитирования: Айтбаев КА, Муркамилов ИТ, Фомин ВВ. Нефрогенная анемия: новые физиологические подходы к терапии на основе имитации гипоксических ответов. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):565–74. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-565-574.

Поступила 26.01.2017;
принята к публикации 02.03.2017

¹ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины; 720040, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, 3, Киргизская Республика

² Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева; 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, Киргизская Республика

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

Почечная анемия относится к модифицируемым факторам риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и характеризуется уменьшением уровней гемоглобина, гематокрита и числа циркулирующих эритроцитов. Обычно снижение количества эритроцитов в крови происходит в том случае, когда в циркуляцию поступает меньше эритроцитов, чем удаляется из нее. При анемии, ассоциированной с почечной недостаточностью, это уменьшение, как правило, служит следствием недостаточного эритропоэза, не способного заменить 2×10^{11} стареющих эритроцитов, удаляющихся ежедневно из обращения, и редко вызвано повышенными потерями или разрушением эритроцитов. Гемоглобин, основной железосодержащий белок эритроцитов, переносит кислород из легких в другие ткани для того, чтобы обеспечить клеточное дыхание. При анемии сниженный транспорт кислорода вызывает гипоксию тканей, которая посредством активации гипоксия-индуцибельного фактора (англ. hypoxia-inducible factor – HIF) стимулирует выработку эритропоэтина, основного гормонального регулятора эритропоэза. Этот классический ответ на гипоксию значительно ухудшается у пациентов с почечной недостаточностью, так как именно почки – основной источник эритропоэтина в физиологических и гипоксических условиях. Терапия с использованием рекомбинантного человеческого эритропоэтина уменьшает почечный дефицит эритропоэтина, но при этом приводит к дефициту железа и хроническому воспалению, которые становятся дополнительными факторами патогенеза анемии, связанной с почечной недостаточностью.

В данном обзоре рассмотрены новые механизмы взгляды на гипоксическую регуляцию эритропоэза и производство эритропоэтина почками, а также изложены вновь обнаруженные взаимосвязи между синтезом эритропоэтина, производством эритроцитов, обменом железа и хроническим воспалением. Кроме того, детально обсуждаются результаты проводимых в настоящее время клинических испытаний фармакологических HIF-активаторов в качестве нового перспективного физиологического подхода к лечению почечной анемии.

Патофизиология почечной анемии

Дефицит эритропоэтина

Почечная анемия в основном обусловлена недостаточным производством эритроцитов вследствие дефицита эритропоэтина. У большинства

пациентов с клубочковой фильтрацией < 30 мл/мин/1,73 м² развивается анемия [1]. При этом у больных с почечной недостаточностью регистрируют значительно более низкие уровни эритропоэтина по сравнению с пациентами, имеющими аналогичные степени анемии, но сохранившую функцию почек [2]. Кроме того, среди пациентов с почечной недостаточностью люди с наличием почек имеют более высокие уровни эритропоэтина плазмы и гематокрита, чем с удаленной или отсутствующей почкой [2]. Данный факт указывает на то, что больные почки могут сохранять остаточное производство эритропоэтина.

Дефицит эритропоэтина при нефрогенной анемии носит не абсолютный, а относительный характер, так как эритропоэтинпродуцирующих клеток (англ. erythropoietin-producing cell – EPC) у пациентов с ХБП достаточно, чтобы вырабатывать необходимое количество эритропоэтина (они сохраняются даже в пораженных почках, имеются в печени и других тканях) [3–5]. Тем не менее в этих клетках не происходит эффективной стимуляции продукции эритропоэтина в ответ на гипоксические сигналы вследствие быстрой инактивации HIF-2 α , одного из компонентов HIF, пролил-4-гидроксилазами (англ. prolyl-4-hydroxylase domain – PHD) [6]. По этим причинам HIF-2 α становится важной мишенью для медикаментозной терапии почечной анемии посредством разработки рекомбинантных ингибиторов пролил-4-гидроксилазы (PHD inhibitors – PHIs) – фармакологических активаторов реакций HIF.

Дефицит эритропоэтина, связанный с почечной болезнью, увеличивает апоптоз эритроидных клеток-предшественников в эритропоэтинзависимый период, что приводит к снижению производства ретикулоцитов. Экзогенная эритропоэтиновая терапия с помощью рекомбинантного человеческого эритропоэтина и других эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА), таких как дарбэпоэтин альфа и эпоэтин бета, позволяет существенно улучшить гематологические показатели при почечной анемии. У некоторых пациентов, однако, имеются субоптимальные ответы или им требуется применение очень высоких доз ЭСА. У эритропоэтин-устойчивых пациентов, как правило, выявляются сопутствующие патологические состояния – значительное воспаление и/или дефицит железа, которые ингибируют синтез эритропоэтина и оказывают негативное воздействие на эритропоэтические клетки-предшественники.



Роль воспаления

Системное воспаление при почечной недостаточности часто вызывается аутоиммунными заболеваниями и инфекциями, обусловленными диабетом и/или использованием внутрисосудистых устройств. У пациентов с почечной остеодистрофией [7] – состоянием, которое сопряжено с эритропоэтиновой резистентностью, – повышены провоспалительные цитокины костного мозга. Связь между воспалением и сниженным эритропоэзом была продемонстрирована в исследованиях, где уровни сывороточного эритропоэтина у анемических пациентов без почечной недостаточности, но с воспалением, были сравнительно ниже, чем у аналогичных анемических пациентов без воспаления [8]. На крысиной модели воспаления было показано, что для подавления выработки почечного эритропоэтина интерлейкин 1 β действует опосредованно через фактор некроза опухоли (англ. tumor necrosis factor – TNF) [9]. При этом в мышинной модели воспаления, которое сопровождалось обострением хронической почечной недостаточности, происходила трансформация почечных эритропоэтинпродуцирующих фибробластоподобных клеток в пролиферирующие миофибробласты [10]. Помимо подавляющего воздействия на производство эритропоэтина некоторые воспалительные цитокины, в том числе интерлейкин 6, TNF и интерферон-гамма (IFN- γ) [11], ингибировали дифференцировку эритропоэтических клеток-предшественников. IFN- γ индуцировал фактор транскрипции PU.1 (специфичен для миелоидных клеток), подавляя эритроидную дифференцировку и способствуя гранулоцит-моноцитарной дифференциации эритроидных клеток [12]. На стадии эритропоэтинзависимости IFN- γ усиливал экспрессию индуцирующих апоптоз членов семейства рецепторов TNF [13]. На более поздних стадиях эритропоэза, когда для производства гемоглобина требовалось железо, воспаление и/или инфекция ограничивали доставку железа в костный мозг посредством индуцирования транскрипции HAMP (англ. hepcidin antimicrobial peptide), который кодирует непосредственно гепсидин [14]. В свою очередь, гепсидин связывается с экспортером железа ферропортином, что приводит к его интернализации и разрушению и, следовательно, подавлению экспрессии ферропортина во всех клетках [15]. К ключевым клеткам, которые снабжают эритроидные клетки железом для синтеза гемоглобина и зависят от гепсидина, относятся макрофаги, утилизирующие железо из фагоцитирующих

стареющих эритроцитов, гепатоциты (основные клетки для хранения железа) и энтероциты двенадцатиперстной кишки, поглощающие диетическое железо.

Эффекты дефицита железа

Несмотря на то что воспаление ограничивает доступ к железу для синтеза гемоглобина, абсолютный дефицит железа происходит при ассоциированной с ХБП анемии из-за периодической потери крови вследствие проведения процедур гемодиализа. Так, эритроциты, которые содержат $\frac{2}{3}$ железа в организме, теряются в следующих случаях: 1) в диализных аппаратах и связанных с ними трубках; 2) после диализных кровотечений из мест сосудистого доступа; 3) в результате периодического отбора проб крови для проведения лабораторных исследований. Эти потери крови от 4 до 8 раз выше, чем обычные ежедневные потери в 1–2 мг железа, которые происходят через желудочно-кишечный тракт и кожу в физиологических условиях [16]. Именно они и приводят к дефициту железа в организме, поскольку даже дополнительного перорального введения железа недостаточно, чтобы восполнить эти потери [17]. В нормальных условиях гемоглобинсинтезирующие эритроидные клетки выступают самыми крупными потребителями железа (потребляют около 25 мг в день), а макрофаги, фагоцитирующие стареющие эритроциты и утилизирующие железо из распавшегося гемоглобина, – самыми крупными поставщиками. После кровотечения или гемолиза мобилизация накопленного и утилизированного железа, а также поглощение дуоденального железа увеличиваются при содействии эритроферрона – гормона, вырабатываемого эритропоэтинстимулированными эритробластами, в результате чего уменьшается производство гепсидина [18]. При почечной болезни вследствие дефицита эритропоэтина и хронического воспаления происходит сокращение числа эритробластов – источников эритроферрона.

В условиях дефицита железа его использование эритроидными клетками ограничивается, в то время как требующие железа важные процессы в неэритроидных клетках сохраняются. Белки IRP1 и IRP2 (англ. iron regulatory proteins), регулирующие обмен железа, связываются с IRE_s (англ. iron responsive elements) в 5'-нетранслируемых областях (англ. untranslated regions – UTRs) и 3'-UTRs мРНК, которые контролируют экспрессию белков, участвующих в клеточном импорте, экспорте и хранении

железа [19]. В железонасыщенных клетках IRP1 обладает активностью аконитазы с железосерным кластером в своем активном центре, а IRP2 быстро деградирует. В железодефицитных клетках IRP1 и IRP2 связываются с IRE_s, а поскольку IRP1 не хватает своего кластера железа и серы, IRP2 стабилизируется. IRP, связанные с 5'-UTR IRE_s мРНК, ингибируют трансляцию и экспрессию, тогда как IREs, связанные с 3'-UTRs мРНК, стабилизируют их, увеличивая трансляцию и экспрессию. В большинстве клеток ферропортин мРНК регулируется 5'-IRE_s, а полученное в результате снижение экспорта железа сберегает уровни внутриклеточного железа. В условиях дефицита железа IRPs демонстрируют повышенное связывание с 5'-IRE_s двух других мРНК, участвующих в эритропоэзе: HIF-2α и ALAS2 (англ. 5-aminolevulinic acid synthase). Связывание IRP1 с 5'-IRE в HIF-2α мРНК ингибирует HIF-2α трансляцию в почечные корковые эритропоэтинпродуцирующие клетки [20–22] с относительно сниженными уровнями HIF-2α белка, сокращая производство эритропоэтина, несмотря на наличие гипоксии в корковом веществе почек, обусловленное уменьшением числа циркулирующих эритроцитов.

Количество вырабатываемого эритропоэтина при железодефицитной анемии значительно больше, чем при анемиях, обусловленных почечной недостаточностью или хроническим воспалением (например, ассоциированных со злокачественными новообразованиями, инфекцией или аутоиммунными заболеваниями). Именно поэтому IRP-опосредованное ограничение HIF-2α трансляции предполагает сокращение синтеза эритропоэтина в почках при железодефицитной анемии по сравнению с нежелезодефицитными, приобретенными анемиями сходной тяжести, такими как гемолитическая или мегалобластная анемия. Дефицит железа приводит также к связыванию IRP с 5'-IRE мРНК, кодирующим фермент ALAS2. Он контролирует скорость синтеза порфирина [23], который уменьшает накопление протопорфирина и гема в эритроблестах. Снижение гема, в свою очередь, повышает активность HRI (англ. haeme-regulated inhibitor), который подавляет синтез белка эритробластов [24]. По этой причине дефицит железа приводит к уменьшению продукции эритропоэтина, что снижает количество эритроидных клеток-предшественников в эритропоэтинзависимый период, а HRI ингибирует синтез белка эритробластов в гемоглобинсинтезирующий период, в результате чего образуется меньшее количество более

мелких эритроцитов, содержащих меньшие количества гемоглобина.

Стабилизация HIF для лечения почечной анемии

Сегодня использование ЭСА и внутривенное введение препаратов железа представляют собой основу терапии почечной анемии. Однако данный подход, несмотря на высокую эффективность у большинства пациентов, имеет и такие негативные стороны, как колебания уровня гемоглобина и повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [25, 26]. Этим определяется огромный терапевтический потенциал фармакологической активации реакций HIF. Данный метод обеспечивает более физиологический подход к лечению почечной анемии, снижая сердечно-сосудистые риски, связанные с терапией рекомбинантным эритропоэтином.

Назовем основные преимущества терапии анемии с использованием HIF-стабилизаторов:

- поддержание плазменного уровня эритропоэтина в пределах физиологического диапазона, что позволяет избежать сверхфизиологических повышений уровней эритропоэтина плазмы, часто наблюдаемых на фоне внутривенной терапии ЭСА;
- усиление всасывания и мобилизации железа, что позволяет сократить использование внутривенных добавок железа;
- пероральное дозирование с потенциалом для более эффективного титрования, что позволяет уменьшить колебания гематологических показателей и свести к минимуму риск чрезмерного достижения гематологических целей.

Разработка HIF-стабилизаторов

Еще с 1980-х гг. было известно, что транскрипция эритропоэтина и HIF-ответы могут быть активированы с помощью энтеросорбентов железа и переходных металлов, таких как кобальт и никель [27, 28]. Но лишь открытие PHDs в качестве сенсоров (датчиков) кислорода обеспечило структурную основу для развития HIF-активирующих соединений, называемых ингибиторами пролил-4-гидроксилазы (PHIs). До открытия HIF-пути кобальт, вопреки его потенциалу для возникновения серьезных побочных эффектов, использовался в клинике для лечения анемии у гемодиализных больных [29]. Кобальт действует как неспецифический имитатор гипоксии путем ингибирования HIF-PHDs и других 2OG (2-oxoglutarate)-зависимых оксигеназ. При этом



его влияние на экспрессию генов лишь частично перекрывает таковое, индуцированное гипоксией [30]. Несмотря на то что кобальт больше не используется в клинической практике, его патологические эффекты могут быть значимы до сих пор, поскольку отравление кобальтом продуктов питания и питьевой воды представляет собой серьезную проблему для здоровья населения и его следует рассматривать в качестве потенциальной причины в случаях необъяснимой полицитемии [31].

Большинство PNI разработаны в рамках программ по поиску новых лекарств на основе обратимого ингибирования каталитической активности PND путем связывания с активным участком двухвалентного железа и тем самым блокирования вхождения 2OG [32]. В настоящее время в клинических испытаниях зарегистрированы шесть PNI, которые направлены на стимулирование синтеза эндогенного эритропоэтина и другие реакции клеточного HIF: АКВ-6548, ВАУ85-3934, DS-1093, FG-4592, GSK1278863, JТZ-951. Результаты этих испытаний показывают, что фармакологическое ингибирование HIF-PNDs хорошо переносится больными, эффективно в повышении и поддержании уровня гемоглобина у пациентов с ХБП и терминальными стадиями почечной недостаточности [33, 34].

Теоретически возможные опасности PNI-терапии вне зависимости от того, насколько эффективна PNI-терапия по сравнению с традиционной ЭСА-терапией при лечении почечной анемии, ее теоретически возможные побочные эффекты должны быть установлены в ходе клинических испытаний. Поскольку факторы транскрипции HIF участвуют в регуляции широкого спектра биологических процессов, необходимо провести тщательное изучение клинической безопасности у пациентов с ХБП, чтобы оценить PNI-опосредованные эффекты на прогрессирование почечной болезни, метаболизм, сердечно-сосудистую функцию, артериальное давление и другие физиологические параметры [35]. Следует также учесть данные о том, что HIF играет роль в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления и способствует развитию легочной гипертензии [35–37]. Кроме того, активация HIF-сигналов в злокачественных клетках была связана с инициацией и прогрессированием различных опухолей, а также с устойчивостью к терапии, что исключает использование HIF-стимулирующих соединений у пациентов с раком [38–40]. Серьезную озабоченность вызывают

возможные последствия влияния общей активации HIF на ангиогенез, в частности, на прогрессирование пролиферативной диабетической ретинопатии и опухолевого ангиогенеза. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (англ. vascular endothelial growth factor – VEGF) – HIF-регулируемый фактор роста и системной активации оси HIF – обладает потенциалом, позволяющим увеличить производство VEGF во многих тканях [41]. Для выявления возможных проангиогенных эффектов и других PNI-индуцированных ответов на гипоксию, которые могут оказаться вредными для пациентов, понадобится проведение клинических исследований. Так как больные с поздними стадиями ХБП относятся к категории сложных пациентов, со сложным режимом медикаментозного лечения, характеризующимся широким спектром действия на биологические мишени, в случае развития у таких больных неблагоприятных клинических событий могут возникнуть трудности с определением их причинно-следственных связей. Так, Федеральное агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) временно запретило проведение II фазы клинического испытания с HIF-стабилизатором FG-2216 из-за развития некроза печени со смертельным исходом у одного пациента. Несмотря на то что в 2008 г. FDA дало разрешение на возобновление клинических испытаний с FG-2216 [42], дальнейшие клинические исследования с использованием этого препарата были приостановлены.

HIF-активаторы в клинических испытаниях

Многие стабилизаторы HIF созданы в рамках программ по разработке лекарственных средств для ингибции гидроксилазы коллагена с целью проведения антифиброзной терапии. Соединения N-оксалилглицин (NOG) и диметиллоксалилглицин (DMOG) широко использовались в доклинических исследованиях для изучения влияния фармакологической активации HIF на физиологию млекопитающих и болезни. В результате были разработаны соединения на основе гидроксихинолина, содержащие карбонил-глициновую боковую цепь [43]. Примерами этого класса PNI служат фиброгенные соединения FG-2216 и FG-4592.

FG-4592

Соединение FG-4592 – современный фиброгенный препарат по управлению анемией.

Клинические данные по его использованию более чем у 1000 пациентов были представлены на международных научно-клинических форумах [44, 45]. FG-4592 ингибирует все три HIF-PHDs, имеет плазменный период полураспада ~ 12 часов и, как правило, вводится перорально каждые 2 или 3 недели в дозах от 1 до 2 мг/кг. По аналогии с FG-2216 FG-4592 стимулирует транскрипцию эндогенного эритропоэтина и других генов, участвующих в эритропоэзе, таких как EPOР (EPO receptor), а также генов, которые регулируют всасывание, транспорт и рециркуляцию железа [46]. Клинические исследования у пациентов с ХБП, как не находящихся на диализе, так и получающих гемо- или перитонеальный диализ, показали, что FG-4592 хорошо переносится, поддерживает уровень гемоглобина в пределах целевого диапазона и оказывает благотворное влияние на метаболизм железа [47]. FG-4592 повышал суммарную железосвязывающую способность независимо от пути введения, снижал уровни ферритина сыворотки и последовательно уменьшал уровни гепсидина [47]. Эффективность воздействия FG-4592 на эритропоэз, по-видимому, не зависела от воспаления, так как потребность в общей дозе для поддержания уровня гемоглобина в целевом диапазоне не была связана с уровнями С-реактивного белка [47]. Медиана пиковых уровней сывороточного эритропоэтина через 8–12 часов после введения 1 мг/кг FG-4592 составила 115 мЕд/мл [48], что значительно ниже уровня, который достигался при внутривенной инъекции рекомбинантного человеческого эритропоэтина [49]. В сравнительном исследовании II фазы FG-4592 положительно влиял на липидный обмен – снижал уровень общего холестерина в сыворотке крови диализных пациентов на 20% по сравнению с рекомбинантным эпоэтином альфа [45]. Однако остается неясным, является ли это HIF-опосредованным эффектом и/или результатом действия других лекарственных средств. В настоящее время клинические исследования FG-4592 вступили в III фазу.

GSK1278863

Соединение GSK1278863 компании Glaxo-SmithKline проходит II фазу клинических испытаний при лечении почечной анемии, а также исследуется для оценки его потенциальных преимуществ в профилактике ишемии и заживлении ран. Структура данного соединения не была опубликована. Тем не менее можно предположить, что она похожа на таковую коммерчески доступного тестируемого соединения

GSK1002083A. Этот препарат был признан надежным активатором HIF-1 и HIF-2 и ранее использовался в различных доклинических экспериментальных исследованиях на мышах [50, 51]. GSK1278863 ингибирует PHD2 и PHD3 с IC₅₀ 22 нм и 5,5 нм соответственно и приводит к стабилизации HIF-1α и HIF-2α в опухолевых клетках печени человека линии Hep3В [52].

У мышей пероральное введение 60 мг/кг GSK1278863 приводило к быстрой индукции EPO мРНК печени и почек, которая через 6–8 часов после введения сопровождалась восьмикратным увеличением уровней сывороточного эритропоэтина [52]. Ежедневное введение препарата перорально через зонд в течение 21 дня ассоциировалось с увеличением всех эритроцитарных параметров [52]. В исследовании по безопасности и переносимости препарата у физически здоровых людей пероральное введение разовых доз 2–300 мг приводило к зависимому от дозы увеличению в сыворотке уровней эритропоэтина (до 1000 раз в группе с дозой 300 мг). Применение доз 150 и 300 мг было также сопряжено со значительным увеличением уровня сывороточного VEGF по сравнению с плацебо [53]. В отдельном исследовании введение 10–100 мг GSK1278863 преддиализным пациентам на III–V стадиях ХБП и гемодиализным пациентам с ХБП привело к зависимым от дозы изменениям гематологических параметров и снижению уровней сывороточного гепсидина [54] без каких-либо существенных изменений в сыворотке крови уровней VEGF на исследуемых диапазонах доз.

GSK1278863 также оценивался в контексте заживления ран и ишемического повреждения тканей, связанного с аневризмой грудной аорты. Многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование II фазы у пациентов с болезнью периферических артерий и симптоматической хромотой было завершено, но не показало преимуществ в отношении эффективности изучаемых доз [55].

AKB-6548

Компания Akebia Therapeutics завершила Ia и Ib фазы испытания своего соединения AKB-6548 по управлению анемией у преддиализных пациентов с ХБП. В настоящее время проводится набор диализных пациентов для участия в исследовании. Структура этого соединения не публикуется. AKB-6548 стабилизирует HIF2α в большей степени, чем HIF1α, и производит дозозависимое увеличение уровня сывороточного эритропоэтина. При введении AKB-6548



в суточной дозе 900 мг в течение 10 дней в Ib фазе исследования концентрация эритропоэтина сыворотки достигала максимума через 18 часов после первого введения соединения и составляла 32,4 мЕд/мл у здоровых взрослых людей [56]. Сопоставимое повышение было отмечено у пациентов с III–IV стадией ХБП, которые получили одну дозу 500 мг. Можно заключить, что АКВ-6548 хорошо переносится пациентами с ХБП, повышает уровни гемоглобина и поддерживает их в целевом диапазоне, увеличивает общую способность к связыванию железа и снижает сывороточные уровни как ферритина, так и гепсидина [57, 58]. Незначительное преходящее снижение среднего артериального давления и мягкое транзитное повышение сывороточного уровня мочевой кислоты наблюдалось в 28-дневном исследовании по эскалации дозы [57]. Поскольку увеличение сывороточного уровня мочевой кислоты характерно для людей, поднимающихся на большую высоту, данный факт согласуется с предположением, что PНIs имитируют различные аспекты высотной физиологии [59]. Во II фазе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования суточные дозы 240, 370, 500 и 630 мг АКВ-6548 вводились пациентам с ХБП на III и IV стадиях хронической почечной недостаточности в течение 6 недель. Статистически значимый рост значений гемоглобина в пределах от 7,5 до 15 г/л наблюдался во всех дозирующих группах, тогда как уровни сывороточного эритропоэтина статистически значимо не различались между пациентами, получавшими АКВ-6548, и плацебо-контролем [56]. Эти результаты указывают на то, что PНI-терапия эффективна при лечении почечной анемии в физиологических диапазонах эритропоэтина плазмы.

BAУ85-3934

Соединение BAУ85-3934 (молидустат) компании Bayer структурно отличается от вышеупомянутых соединений: оно основано на кольцевой структуре дигидропирозалона, который не содержит карбонил-глициновую боковую цепь. Это соединение ингибирует все три HIF-PHDs с умеренным предпочтением для PHD2 [60]

и в настоящее время находится во II фазе клинических испытаний. BAУ85-3934 эффективно стимулировал эритропоз на животных моделях почечной недостаточности и воспалительной анемии и, кроме того, продемонстрировал гипотензивный и кардиопротекторный эффекты у частично нефрэктомированных крыс [60]. У человека введение 5–50 мг BAУ85-3934 привело к дозозависимому увеличению уровней сывороточного эритропоэтина [61]. Пиковый уровень сывороточного эритропоэтина 39,8 мЕд/мл наблюдался через 12 часов после введения однократной дозы 50 мг у здоровых людей (по сравнению с 14,8 мЕд/мл в группе плацебо) [61].

Другие HIF-стабилизирующие соединения

Имеется мало информации о двух других соединениях, которые зарегистрированы для I фазы испытаний по влиянию на почечную анемию. Компания Akros Pharma исследует соединение на основе глицинамида JTZ-951, а Daiichi Sankyo начала I фазу клинических испытаний соединения DS-1093. Доклинические или клинические данные по этим препаратам пока недоступны.

Заключение

Понимание кислородзависимой регуляции эритропоза и взаимосвязи между эритропоэтином, железом и хроническим воспалением обеспечивает возможности для разработки новых лекарственных средств, создаваемых с учетом физиологических подходов к терапии недостаточности эритропоэтина и железа при почечной анемии. Эти открытия способствовали появлению различных HIF-стабилизирующих соединений, которые в настоящее время исследуются в клинических испытаниях. Первоначальные результаты свидетельствуют о том, что стратегия стабилизации HIF для стимуляции эритропоза у пациентов с заболеваниями почек клинически эффективна, однако существуют некоторые проблемы, имеющие отношение к безопасности. Они включают проангиогенные и неблагоприятные сердечно-сосудистые и метаболические осложнения, возможность развития которых должна быть тщательно оценена в долгосрочных клинических испытаниях. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература / References

1. Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol.* 2006;26(4):261–8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2006.06.001.
2. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med.* 1991;324(19):1339–44. doi: 10.1056/NEJM199105093241907.
3. Querbes W, Bogorad RL, Moslehi J, Wong J, Chan AY, Bulgakova E, Kuchimanchi S, Akinc A, Fitzgerald K, Koteliansky V, Kaelin WG Jr.



- Treatment of erythropoietin deficiency in mice with systemically administered siRNA. *Blood*. 2012;120(9):1916–22. doi: 10.1182/blood-2012-04-423715.
4. Miró-Murillo M, Elorza A, Soro-Arnáiz I, Albacete-Albacete L, Ordoñez A, Balsa E, Vara-Vega A, Vázquez S, Fuertes E, Fernández-Criado C, Landázuri MO, Aragonés J. Acute Vhl gene inactivation induces cardiac HIF-dependent erythropoietin gene expression. *PLoS One*. 2011;6(7):e22589. doi: 10.1371/journal.pone.0022589.
 5. Rankin EB, Wu C, Khatri R, Wilson TL, Andersen R, Araldi E, Rankin AL, Yuan J, Kuo CJ, Schipani E, Giaccia AJ. The HIF signaling pathway in osteoblasts directly modulates erythropoiesis through the production of EPO. *Cell*. 2012;149(1):63–74. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.051.
 6. Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(3):157–68. doi: 10.1038/nrneph.2015.193.
 7. Santos FR, Moysés RM, Montenegro FL, Jorgetti V, Noronha IL. IL-1beta, TNF-alpha, TGF-beta, and bFGF expression in bone biopsies before and after parathyroidectomy. *Kidney Int*. 2003;63(3):899–907. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00835.x.
 8. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med*. 1990;322(24):1689–92. doi: 10.1056/NEJM199006143222401.
 9. Frede S, Fandrey J, Pagel H, Hellwig T, Jelkmann W. Erythropoietin gene expression is suppressed after lipopolysaccharide or interleukin-1 beta injections in rats. *Am J Physiol*. 1997;273(3 Pt 2):R1067–71.
 10. Souma T, Yamazaki S, Moriguchi T, Suzuki N, Hirano I, Pan X, Minegishi N, Abe M, Kiyomoto H, Ito S, Yamamoto M. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1599–616. doi: 10.1681/ASN.2013010030.
 11. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–23. doi: 10.1056/NEJMra041809.
 12. Libregts SF, Gutiérrez L, de Bruin AM, Wensveen FM, Papadopoulos P, van Ijcken W, Ozgür Z, Philippen S, Nolte MA. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood*. 2011;118(9):2578–88. doi: 10.1182/blood-2010-10-315218.
 13. Suehiro Y, Muta K, Nakashima M, Abe Y, Shiratsuchi M, Shiokawa S, Ikuyama S, Yoshikawa Y, Watanabe T, Nishimura J. A novel mechanism in suppression of erythropoiesis during inflammation: a crucial role of RCAS1. *Eur J Haematol*. 2005;74(5):365–73. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00389.
 14. Besson-Fournier C, Latour C, Kautz L, Bertrand J, Ganz T, Roth MP, Coppin H. Induction of activin B by inflammatory stimuli up-regulates expression of the iron-regulatory peptide hepcidin through Smad1/5/8 signaling. *Blood*. 2012;120(2):431–9. doi: 10.1182/blood-2012-02-411470.
 15. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Science. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. 2004;306(5704):2090–3. doi: 10.1126/science.1104742.
 16. Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(12):699–710. doi: 10.1038/nrneph.2010.139.
 17. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L. Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: a prospective study. *Nephron*. 1998;79(3):299–305.
 18. Paulson RF, Shi L, Wu DC. Stress erythropoiesis: new signals and new stress progenitor cells. *Curr Opin Hematol*. 2011;18(3):139–45. doi: 10.1097/MOH.0b013e32834521c8.
 19. Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nat Chem Biol*. 2006;2(8):406–14. doi: 10.1038/nchembio807.
 20. Wilkinson N, Pantopoulos K. IRP1 regulates erythropoiesis and systemic iron homeostasis by controlling HIF2 α mRNA translation. *Blood*. 2013;122(9):1658–68. doi: 10.1182/blood-2013-03-492454.
 21. Ghosh MC, Zhang DL, Jeong SY, Kovtunovych G, Ollivierre-Wilson H, Noguchi A, Tu T, Senecal T, Robinson G, Crooks DR, Tong WH, Ramaswamy K, Singh A, Graham BB, Tudor RM, Yu ZX, Eckhaus M, Lee J, Springer DA, Rouault TA. Deletion of iron regulatory protein 1 causes polycythemia and pulmonary hypertension in mice through translational derepression of HIF2 α . *Cell Metab*. 2013;17(2):271–81. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.016.
 22. Anderson SA, Nizzi CP, Chang YI, Deck KM, Schmidt PJ, Galy B, Damernsawad A, Broman AT, Kendziorski C, Hentze MW, Fleming MD, Zhang J, Eisenstein RS. The IRP1-HIF-2 α axis coordinates iron and oxygen sensing with erythropoiesis and iron absorption. *Cell Metab*. 2013;17(2):282–90. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.007.
 23. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood*. 1997;89(1):1–25.
 24. Chen JJ. Regulation of protein synthesis by the heme-regulated eIF2 α kinase: relevance to anemias. *Blood*. 2007;109(7):2693–9. doi: 10.1182/blood-2006-08-041830.
 25. Besarab A, Frinak S, Yee J. What is so bad about a hemoglobin level of 12 to 13 g/dL for chronic kidney disease patients anyway? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009;16(2):131–42. doi: 10.1053/j.ackd.2008.12.007.
 26. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019–32. doi: 10.1056/NEJMoa0907845.
 27. Goldberg MA, Glass GA, Cunningham JM, Bunn HF. The regulated expression of erythropoietin by two human hepatoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(22):7972–6.
 28. Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(9):4304–8.
 29. Ebert B, Jelkmann W. Intolerability of cobalt salt as erythropoietic agent. *Drug Test Anal*. 2014;6(3):185–9. doi: 10.1002/dta.1528.
 30. Vengellur A, Woods BG, Ryan HE, Johnson RS, LaPres JJ. Gene expression profiling of the hypoxia signaling pathway in hypoxia-inducible factor 1 α null mouse embryonic fibroblasts. *Gene Expr*. 2003;11(3–4):181–97.
 31. Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Pando J, Tapia R, Swenson ER, Prchal J, Schreiner GF, Schoene RB, Hurtado A, Johnson RJ. Excessive erythrocytosis, chronic mountain sickness, and serum cobalt levels. *Lancet*. 2002;359(9304):407–8. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07594-3.
 32. Barrett TD, Palomino HL, Brondstetter TI, Kanelakis KC, Wu X, Haug PV, Yan W, Young A, Hua H, Hart JC, Tran DT, Venkatesan H, Rosen MD, Peltier HM, Sepassi K, Rizzolio MC, Bembenek SD, Mirzadegan T, Rabinowitz MH, Shankley NP. Pharmacological characterization of 1-(5-chloro-6-(trifluoromethoxy)-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid (JNJ-42041935), a potent and selective hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor. *Mol Pharmacol*. 2011;79(6):910–20. doi: 10.1124/mol.110.070508.
 33. Spinowitz B, Pergola PE, Haase VH, Farmer TM, Hartman CS, Maroni B. Hemoglobin



- response in a phase 2b study of vadadustat for the treatment of anemia in patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease [Internet]. Available from: http://akebia.com/wp-content/themes/akebia/img/media-kit/abstracts-posters-presentations/20151102-Ph2b_Subgroups_Oral_ASN_2015_Final_no-b-u.pdf.
34. GlaxoSmithKline. GSK Study Register [Internet]. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com>.
 35. Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:47–71. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104720.
 36. Shimoda LA, Laurie SS. HIF and pulmonary vascular responses to hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(7):867–74. doi: 10.1152/jap-physiol.00643.2013.
 37. Cowburn AS, Takeda N, Boutin AT, Kim JW, Sterling JC, Nakasaki M, Southwood M, Goldrath AW, Jamora C, Nizet V, Chilvers ER, Johnson RS. HIF isoforms in the skin differentially regulate systemic arterial pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(43):17570–5. doi: 10.1073/pnas.1306942110.
 38. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(12):967–75. doi: 10.1038/nrc2540.
 39. Semenza GL. HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. *J Clin Invest.* 2013;123(9):3664–71. doi: 10.1172/JCI67230.
 40. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 α and HIF2 α : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):9–22. doi: 10.1038/nrc3183.
 41. Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. *Genes Cancer.* 2011;2(12):1117–33. doi: 10.1177/1947601911423654.
 42. Astellas Pharma Inc. News release: the FDA accepts the complete response for clinical holds of FG-2216*/FG-4592 for the treatment of anemia [Internet]. Available from: http://www.astellas.com/en/corporate/news/pdf/080402_eg.pdf.
 43. Rabinowitz MH. Inhibition of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase domain oxygen sensors: tricking the body into mounting orchestrated survival and repair responses. *J Med Chem.* 2013;56(23):9369–402. doi: 10.1021/jm400386j.
 44. Klaus S, Langsetmo I, Neff T, Lin A, Liu D. Beneficial pharmacodynamic effects resulting from ‘complete erythropoiesis’ induced by novel HIF prolyl hydroxylase inhibitors FG-2216 and FG-4592 [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:524A.
 45. Provenzano R, Besarab A, Sun CH, Diamond SA, Durham JH, Cangiano JL, Aiello JR, Novak JE, Lee T, Leong R, Roberts BK, Saikali KG, Hemmerich S, Szczech LA, Yu KH, Neff TB. Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(6):982–91. doi: 10.2215/CJN.06890615.
 46. Hsieh MM, Linde NS, Wynter A, Metzger M, Wong C, Langsetmo I, Lin A, Smith R, Rodgers GP, Donahue RE, Klaus SJ, Tisdale JF. HIF prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques. *Blood.* 2007;110(6):2140–7. doi: 10.1182/blood-2007-02-073254.
 47. Besarab A, Szczech L, Yu KHP, Neff NB. Impact of iron regimen on iron indices and hepcidin during roxadustat anemia correction in incident dialysis patients [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:304A.
 48. Frohna PA, Milwee S, Pinkett J, Lee T, Moore-Perry K, Chou J, Ellison RH. Preliminary results from a randomized, single-blind, placebo-controlled trial of FG-4592, a novel hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, in subjects with CKD anemia [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:763A.
 49. Kindler J, Eckardt KU, Ehmer B, Jandeleit K, Kurtz A, Schreiber A, Scigalla P, Sieberth HG. Single-dose pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients with various degrees of renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4(5):345–9.
 50. Kapitsinou PP, Liu Q, Unger TL, Rha J, Davidoff O, Keith B, Epstein JA, Moores SL, Erickson-Miller CL, Haase VH. Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia. *Blood.* 2010;116(16):3039–48. doi: 10.1182/blood-2010-02-270322.
 51. Kapitsinou PP, Jaffe J, Michael M, Swan CE, Duffy KJ, Erickson-Miller CL, Haase VH. Pre-ischemic targeting of HIF prolyl hydroxylation inhibits fibrosis associated with acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(9):F1172–9. doi: 10.1152/ajprenal.00667.2011.
 52. Brigandi RA. The prolyl-hydroxylase inhibitor, GSK1278863A, induced EPO in vitro and efficient erythropoiesis leading to increased hemoglobin in vivo [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:722A.
 53. Brigandi RA, Russ SF, Al-Banna M, Zhang J, Erickson-Miller CL, Peng B. Prolyl-hydroxylase inhibitor modulation of erythropoietin in a randomized placebo controlled trial [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:390A.
 54. Brigandi RA, Johnson B, Oei C, Westerman ME, Olbina G, Kumar S, Russ SF. Induction of erythropoiesis in anemic patients by prolyl-hydroxylase inhibitor in a repeat dose, randomized placebo controlled trial [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2012;2:662A.
 55. Olson E, Demopoulos L, Haws TF, Hu E, Fang Z, Mahar KM, Qin P, Lepore J, Bauer TA, Hiatt WR. Short-term treatment with a novel HIF-prolyl hydroxylase inhibitor (GSK1278863) failed to improve measures of performance in subjects with claudication-limited peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2014;19(6):473–82. doi: 10.1177/1358863X14557151.
 56. Shalwitz R, Hartman C, Flinn C, Shalwitz I, Logan DK. AKB-6548, a novel hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor reduces hepcidin and ferritin while it increases reticulocyte production and total iron binding capacity in healthy adults [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:435A.
 57. Hartman C, Smith MT, Flinn C, Shalwitz I, Peters KG, Shalwitz RA, Haase V. AKB-6548, a new hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor increases hemoglobin while decreasing ferritin in a 28-day, phase 2a dose escalation study in stage 3 and 4 chronic kidney disease patients with anemia [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:435A.
 58. Hartman CS, Farmer TM, Annis K, Kazazi F, Pollock P, Shalwitz R. Phase 2 study of AKB-6548, a novel hypoxia-inducible factor Prolyl-hydroxylase inhibitor (HIF-PHI) in patients with end stage renal disease (ESRD) undergoing hemodialysis (HD) [Internet]. Available from: http://akebia.com/wp-content/themes/akebia/img/media-kit/abstracts-posters-presentations/20141106_Akebia_ASN_Informational_Poster-FINAL.pdf.
 59. Baillie JK, Bates MG, Thompson AA, Waring WS, Partridge RW, Schnopp MF, Simpson A, Gulliver-Sloan F, Maxwell SR, Webb DJ. Endogenous urate production augments plasma antioxidant capacity in healthy lowland subjects exposed to high altitude. *Chest.* 2007;131(5):1473–8. doi: 10.1378/chest.06-2235.
 60. Flamme I, Oehme F, Ellinghaus P, Jeske M, Keldenich J, Thuss U. Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects. *PLoS One.* 2014;9(11):e111838. doi: 10.1371/journal.pone.0111838.
 61. Boettcher MF, Lentini S, Kaiser A, Flamme I, Kubitz D, Wensing G. First-in-man study with BAY 85-3934 – a new oral selective HIF-PH inhibitor for the treatment of renal anemia [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:347A.



Anemia of chronic kidney disease: novel physiological approaches to therapy based on simulation of hypoxic response

Aitbaev K.A.¹ • Murkamilov I.T.² • Fomin V.V.³

Anemia is a modifiable risk factor for the progression of chronic kidney disease (CKD) and is characterized by a decrease in the hemoglobin level, the hematocrit, and the number of circulating red blood cells. In the pre-erythropoietin era blood transfusion was a common practice for the adequate correction of anemia in patients with CKD. However, a recombinant human erythropoietin, that was developed and implemented into a clinical practice three decades ago, made a revolution in the renal anemia treatment. Today the management of anemia is based on the use of exogenous erythropoiesis-stimulating agents, such as erythropoietin and its analogues, as well as an oral or parenteral administration of iron. Nevertheless, despite of the high efficacy in the majority of patients this approach has a negative side. The hemoglobin excursions, increased risk of cardiovascular complications, as well as the development of iron deficiency and chronic inflammation become additional factors in the pathogenesis of anemia associated with the renal failure. In this regard, the development of effective and safe methods of anemia management in CKD is of immediate interest. New medications based mainly on physiological approach are developed. A pharmacological activation of hypoxia-inducible factor (HIF) response is one of them. HIF is the main hormonal regulator of erythropoiesis that stimulates the production of endogenous erythropoietin. It is known that in patients with renal failure, the activation of this factor in response to hypoxia is compromised, resulting in a lack of erythropoietin production. This review covers the new mechanistic views on the hypoxic

regulation of erythropoiesis and the production of erythropoietin by the kidneys, and presents the newly discovered interactions between the synthesis of erythropoietin, iron metabolism, and the chronic inflammation. Besides that, ongoing clinical trials of pharmacological HIF activators, such as FG-4592, GSK1278863, AKB-6548, BAY85-3934 are also discussed as a new comprehensive and physiological approach for the treatment of anemia associated with CKD. Preliminary results of the clinical trials demonstrated a high efficiency of HIF activators in the treatment of renal anemia including a high tolerability, an increase in hemoglobin level and its maintenance in the target range, an increase in general capacity for iron binding and a reduction in the serum levels of both ferritin and hepcidin. However, there are some safety-related problems that include proangiogenic and adverse cardiovascular and metabolic complications, so the possibility of their development should be thoroughly studied in long-term clinical trials.

Key words: anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, inflammation, iron, clinical trials, HIF activators

For citation: Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV. Anemia of chronic kidney disease: novel physiological approaches to therapy based on simulation of hypoxic response. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):565–74. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-565-574.

Received 26 January 2017; Accepted 2 March 2017

Aitbaev Kubanych A. – MD, Professor¹

Murkamilov Ilkhom T. – PhD, Nephrologist, Assistant, Chair of Faculty Therapy named after M.E. Volsky – M.M. Mirrahimova²
✉ 92 Akhunbaev str., Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic. Tel.: 0312 620991, 0557 221983. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

Fomin Victor V. – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Faculty Therapy No. 1, Director of the Clinic of Faculty Therapy named after V.N. Vinogradov³

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine; 3 Togolok Moldo str., Bishkek, 720040, Kyrgyz Republic

²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev; 92 Akhunbaev str., Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.



Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний до и после трансплантации почки

Мартиросян С.М.^{1,2} • Космачева Е.Д.^{1,2}

Трансплантация почки – оптимальный способ лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Лидирующие позиции в структуре летальности среди реципиентов почки занимают сердечно-сосудистые заболевания. В обзорной статье рассмотрены причины возникновения и роль артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда, застойной сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, дислипидемии на разных этапах болезни почки (начальная додиализная стадия, стадия гемодиализа или перитонеального диализа и стадия жизни с трансплантированной почкой), а также возможности лечения сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на то что успешная трансплантация приводит к восстановлению функциональных возможностей почки, распространенность посттрансплантационной артериальной гипертензии остается существенной и представляет собой один из основных факторов, определяющих прогноз. Наличие артериальной гипертензии у больных с хронической почечной недостаточностью служит триггером к ремоделированию миокарда и камер сердца, реализующемуся посредством гипертрофии миокарда левого желудочка. Прогрессирование гипертрофии левого желудочка за счет фиброзной пролиферации

лежит в основе нарушения систолической и диастолической функций сердца, а также электрической нестабильности миокарда, что приводит к таким клиническим состояниям, как нарушения ритма сердца и застойная сердечная недостаточность. Возникновение застойной сердечной недостаточности у пациентов после трансплантации считается неблагоприятным прогностическим признаком. Высокая распространенность коронарной болезни среди реципиентов почки обусловлена такими факторами риска, как гипертрофия левого желудочка, нарушение сократительной способности миокарда, анемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет. Скрининговая диагностика коронарной болезни сердца у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, ожидающих трансплантации, с последующей превентивной реваскуляризацией способна уменьшить периоперационные риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшить долгосрочные результаты трансплантации. Независимым фактором риска коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца выступают нарушения метаболизма липидов, обусловленные терминальной хронической почечной недостаточностью. Даже после успешной пересадки почки дислипидемия

остается значимой проблемой и имеет свои особенности. Помимо влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость нарушения метаболизма липидов могут приводить к снижению функции самой почки. Выявление потенциально обратимых факторов риска развития сердечно-сосудистых событий и их коррекция в ранние сроки составляют ключевую стратегию, определяющую продолжительность и качество жизни реципиентов почки. Необходим тщательный скрининг факторов риска среди данной популяции больных для оптимизации лечебных подходов.

Ключевые слова: трансплантация почки, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, дислипидемия

Для цитирования: Мартиросян СМ, Космачева ЕД. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний до и после трансплантации почки. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):575–85. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-575-585.

Поступила 28.08.2017;
принята к публикации 10.11.2017

Трансплантация – оптимальный способ лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью [1]. В течение последних десятилетий, в период ускоренных темпов развития трансплантологии, неоднократно модифицировалась хирургическая техника, совершенствовались схемы иммуносупрессивной терапии, позволившие увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество. Сегодня в структуре летальности среди реципиентов почки ключевые позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания, достигая доли 36–41% среди всех причин смерти пациентов

с функционирующим ренальным аллотрансплантатом [2, 3].

По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации (European Dialysis and Transplant Association – EDTA) и Почечного реестра США (The United States Renal Data System –USRDS), сердечно-сосудистые осложнения служат основной причиной смерти больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) как до начала заместительной почечной терапии, так и после трансплантации почки [4].

В наше время расцвета трансплантологии изучению кардиоренальных взаимоотношений



уделяется повышенное внимание. Так, в 2011 г. Всемирный день почки проходил под девизом «Защищая почки, спасаем сердце» [5].

Прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) признается независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: отмечается, что у людей со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30–60 мл/мин риск сердечной смерти повышается на 46% [4]. Однако, несмотря на улучшение функциональных возможностей почки после трансплантации, реципиенты приобретают специфические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, связанные с длительностью заместительной почечной терапии, особенностями работы ренального трансплантата, иммуносупрессией [6]. К тому же уже в дотрансплантационном периоде большинство пациентов страдают ХБП в течение многих лет, что приводит к необратимому ремоделированию сердечно-сосудистой системы. Ежегодно частота смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых событий среди реципиентов почки составляет около 3,5–5%, что в 50 раз выше общепопуляционных значений; спустя 36 месяцев после трансплантации почки около 40% реципиентов имеют заболевания сердечно-сосудистой системы [7].

Среди пациентов до и после трансплантации почки наиболее важным с точки зрения клинических перспектив представляется выбор стратегии для уменьшения сердечно-сосудистого риска с помощью фармакологических средств (например, адекватная гипотензивная терапия, гиполипидемические препараты, персонализация иммуносупрессии в зависимости от профиля риска пациента), а у реципиентов почки еще и за счет изменения образа жизни. В литературе не в полном объеме освещены основополагающие механизмы высокого сердечно-сосудистого риска заболеваемости и смерти среди пациентов с функционирующим ренальным аллотрансплантатом. Не вызывает сомнений актуальность изучения кардиоренальных взаимодействий с целью оптимизации лечебных подходов для улучшения прогноза и качества жизни реципиентов почки в различные сроки после трансплантации.

К наиболее частым проявлениям сердечно-сосудистой патологии у больных с терминальной ХПН как до трансплантации, так и в последующем относят артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), застойную сердечную недостаточность (ЗСН), гипертрофию миокарда левого желудочка, дислипидемию.

Мартирисян Сося

Макичевна – аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹, врач-кардиолог терапевтического отделения²
✉ 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, Российская Федерация. Тел.: +7 (918) 386 55 00. E-mail: MD.Martirosyan. Krd@mail.ru

Космачева Елена

Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов¹, заместитель главного врача по медицинской части²

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, Российская Федерация

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, Российская Федерация

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия встречается у 90% больных в терминальной стадии почечной недостаточности [1–3]. Развитие и прогрессирование гипертонии у пациентов с ХПН реализуется посредством следующих механизмов:

- задержка натрия и воды ведет к увеличению объема циркулирующей крови, отеку сосудистой стенки, при этом активируются ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и симпатoadреналовая (САС) системы, возрастает чувствительность к вазопрессорам, растет общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) [8];
- продукты метаболизма ишемизированной почки становятся причиной уремического ацидоза;
- в связи со снижением синтеза оксида азота (эндотелиального вазодилатора) и дефицитом предсердного натрийуретического пептида происходит нарушение вазодилатации;
- анемия приводит к гипоксемии, способствует дисфункции эндотелия и повышению ОПСС. При этом следствием коррекции анемии эритропоэтином становится повышение артериального давления (за счет изменения реологических свойств крови) [9].

У больных на программном гемодиализе кривая зависимости смертности от уровня артериального давления имеет U-образную форму: отрицательное влияние оказывает как гипертензия, так и гипотензия, что существенно затрудняет подбор адекватной терапии. Кроме того, наличие артериовенозной фистулы приводит к объемной перегрузке левого желудочка, усугубляя артериальную гипертензию [10]. Пациенты, получающие постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД), также имеют тенденцию к гипотонии вследствие активизации депрессорных гемодинамических рефлексов при заполнении брюшной полости диализным раствором. В целом для больных на заместительной почечной терапии характерно повышение систолического артериального давления при нормальном и даже сниженном диастолическом артериальном давлении, что обусловлено ригидностью сосудистой стенки [11].

Несмотря на то что успешная трансплантация означает восстановление функциональных возможностей почки, распространенность посттрансплантационной артериальной гипертензии остается существенной; по разным данным, она встречается у 60–80% реципиентов. Патогенетические механизмы артериальной ги-



пертензии у реципиентов почки имеют мультифакторную природу [12]:

- глюкокортикостероиды способствуют задержке жидкости путем частичной активации минералокортикоидных рецепторов;
- ингибиторы кальциневрина запускают САС, РААС, повышают ОПСС в результате вазоконстрикторного влияния прегломерулярной сосудистой сети и подавления активности предсердного натрийуретического пептида. Кроме того, на фоне приема ингибиторов кальциневрина за счет активизации фактора роста фибробластов и эндотелина развивается клеточная пролиферация, что ведет к хронической дисфункции аллогraftа [13];
- вследствие дисфункции ренального аллотрансплантата, в том числе отторжения, происходит объемная перегрузка (за счет задержки внеклеточной жидкости), гиперактивация РААС, повышение ОПСС;
- собственные (нативные) почки из-за неконтролируемой секреции ренина способствуют повышению артериального давления [14].

Наличие артериальной гипертензии после трансплантации служит одним из определяющих прогностических факторов. V.L. Kasiske и соавт. отмечают: повышение систолического артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. увеличивает вероятность дисфункции ренального аллотрансплантата на 12%, а риск смерти пациентов возрастает на 18% [15]. Сложно оценить влияние артериальной гипертензии на возникновение и течение хронической трансплантационной нефропатии и сделать заключение о том, является ли посттрансплантационная артериальная гипертензия причиной или результатом дисфункции ренального аллотрансплантата [11].

И кардиологическое, и нефрологическое сообщества сходятся во мнении, что ключевой целью гипотензивной терапии служит нефропротекция. Наиболее доказанными нефропротективными и антипротеинурическими свойствами обладают блокаторы РААС, как в качестве монотерапии, так и в комбинации, прежде всего, с тиазидными диуретиками и блокаторами кальциевых каналов. Соответственно, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II типа признаны препаратами выбора в лечении больных с ХБП. Для пациентов с терминальной ХПН возможно назначение лишь петлевых диуретиков: тиазидные теряют свою эффективность, а калийсберегающие ведут к гиперкалиемии. Блокаторы кальциевых каналов, модулируя кальциевыми потоками, снижают

чувствительность гладкомышечных клеток сосудистой стенки к вазоконстрикторному воздействию, оказывают мощный гипотензивный эффект и в комбинации с блокаторами РААС замедляют прогрессирование нефропатии. При тяжелой артериальной гипертензии возможно применение комбинаций и с другими классами гипотензивных препаратов: бета-блокаторами, альфа-адреноблокаторами, антагонистами имидазолиновых рецепторов и др. Лечение пациентов, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа или ПАПД, представляет непростую задачу ввиду объемзависимой артериальной гипертензии. Требуется строгий контроль артериального давления до, во время, после сеансов диализа, а также в домашних условиях. Для диализных больных возможно применение всех групп антигипертензивной терапии, за исключением диуретиков, при условии строгого контроля электролитных нарушений. В лечении посттрансплантационной артериальной гипертензии также возможно применение всех групп гипотензивных препаратов с акцентом на блокаторы РААС по причине нефропротективного эффекта [16]. Однако следует помнить, что повышение артериального давления, особенно в ранние сроки после трансплантации почки, может быть первым признаком реакции отторжения. Хирургическое лечение резистентной артериальной гипертензии – ренальная денервация – возможно только для больных с СКФ > 45 мл/мин/1,73 м² [17].

Гипертрофия миокарда левого желудочка

Длительное течение артериальной гипертензии у больных с ХПН приводит к ремоделированию миокарда и камер сердца посредством гипертрофии миокарда левого желудочка.

Если в общей популяции гипертрофия миокарда левого желудочка встречается в 17–20% случаев, то для больных с терминальной почечной недостаточностью этот показатель достигает, по данным разных авторов, 70–95% [3, 18]. Более того, частота развития гипертрофии левого желудочка коррелирует со степенью снижения СКФ [19]. При СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² создаются условия для развития концентрической гипертрофии левого желудочка, характеризующейся непропорциональным утолщением стенки миокарда без увеличения размеров камер сердца, вместе с тем сердечный выброс изменяется мало, а ОПСС повышается [18]. У пациентов на программном гемодиализе в связи со сбросом по артериовенозной фистуле происходит объемная перегрузка левого желудочка, при этом на 25% повышается



сердечный выброс. Кроме того, анемия, гиперволемика у диализных больных, а также неадекватно высокая активность РААС в междиализный период приводят к эксцентрической гипертрофии левого желудочка, для которой характерно увеличение размеров полости желудочка без значительного утолщения стенок [18, 20].

У большинства пациентов после трансплантации наблюдается регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка. Определяющим фактором, способствующим развитию и прогрессированию гипертрофии миокарда и дилатации левого желудочка у реципиентов почек, выступает посттрансплантационная артериальная гипертензия. Геометрическим моделям гипертрофии левого желудочка у больных с терминальной почечной недостаточностью и у пациентов после трансплантации посвящен ряд исследований, тем не менее предикторы развития той или иной модели и степень обратимости структурных изменений миокарда во взаимосвязи с функциональным состоянием почки изучены мало [6, 21].

Застойная сердечная недостаточность

Развитие гипертрофии левого желудочка лежит в основе нарушения систолической и диастолической функций сердца, а также служит структурной опорой электрической нестабильности миокарда. Это приводит к таким клиническим состояниям, как нарушения ритма сердца и ЗСН [22].

По данным многоцентровых исследований, ЗСН в общей популяции встречается у 5%, у больных с ХПН ее частота составляет 10–12%, у диализных пациентов увеличивается до 40–50% [23], а у реципиентов почечного трансплантата ЗСН *de novo* наблюдалась в 17% случаев. Сердечная недостаточность может возникать в результате нарушения систолической и диастолической функции сердца. Наиболее часто диастолическая дисфункция предшествует систолической. Если к началу диализной терапии имеет место систолическая дисфункция, концентрическая гипертрофия левого желудочка, дилатация левого желудочка, риск развития ЗСН возрастает в 3 раза. Белково-энергетический дефицит, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, уремическая интоксикация приводят к снижению сократительной способности сердца, способствуют увеличению массы миокарда и последующему интерстициальному фиброзу [3].

Диастолическую функцию сердца оценивают по данным эхокардиографии по трансмитральному потоку, на параметры которого оказывают влияние преднагрузка, частота сердечных сокращений, возраст пациента, качество диализа, уровень

паратиреоидного гормона, анемия [22]. Выделяют три типа нарушений трансмитрального потока [24]:

- 1) тип нарушенной (замедленной) релаксации;
- 2) псевдонормальный тип;
- 3) рестриктивный тип.

У пациентов с додиализной стадией ХПН чаще встречается 1-й тип диастолической дисфункции. У диализных пациентов также более распространены 1-й тип, однако возможна и трансформация во 2-й тип. Рестриктивный тип диастолической дисфункции считается самым неблагоприятным и ассоциируется с высокой сердечно-сосудистой смертностью.

Возникновение ЗСН *de novo* у пациентов после трансплантации считается неблагоприятным прогностическим признаком. Возраст, пол, артериальное давление, анемия, наличие сахарного диабета, реакция отторжения донорского органа – ключевые факторы риска развития ЗСН *de novo* у реципиентов почки [25].

Результаты крупнейших многоцентровых исследований доказали высокую эффективность блокаторов РААС, обладающих выраженными органопротективными свойствами [26]. Взаимоотношения хронической сердечной и почечной недостаточности описаны термином «кардиоренальный синдром 2-го типа». Важную роль в лечении этой когорты больных играет управление балансом натрия и внеклеточной жидкости путем соблюдения низкосолевой диеты и адекватного использования диуретических препаратов. Доказана эффективность иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II типа, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов, снижающих смертность и замедляющих прогрессирование ХСН. Ввиду дилатации полостей сердца при ЗСН часто встречается такое нарушение ритма, как фибрилляция предсердий, ведущее к необходимому приему антикоагулянтной терапии. Для больных на диализе прием препаратов этой группы чреват различными геморрагическими осложнениями, что требует от клиницистов индивидуализации терапевтических подходов и постоянного соблюдения безопасного баланса в зависимости от профиля риска пациента. Хирургическое лечение в виде ресинхронизирующей терапии также применимо для пациентов с ХПН при наличии соответствующих показаний. Терапия ХСН в случае ренального аллотрансплантата не имеет доказанных существенных отличий от схем лечения для больных с сердечной недостаточностью в общей популяции, однако необходим строгий контроль уровня электролитов при совместном приеме



Таблица 1. Ишемическая болезнь сердца у пациентов на разных стадиях хронической почечной недостаточности (Источник [31])

Группа пациентов	Ишемическая болезнь сердца*, %
Терминальная хроническая почечная недостаточность	Нет данных
Гемодиализ	40
Перитонеальный диализ	40
Трансплантация почки	15
Общая популяция	5–12

* По клиническим данным

иАПФ и антагонистов альдостерона в связи с риском гиперкалиемии. Блокаторы кальциевых каналов у реципиентов почки имеют преимущества за счет вазодилатирующей активности, препараты стабилизируют функцию почечной артерии, но в связи с увеличением концентрации ингибиторов кальциневрина в крови необходимо применять их с осторожностью [27].

Ишемическая болезнь сердца

Согласно Канадскому регистру острого коронарного синдрома GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), у больных с острым коронарным синдромом при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² риск смерти выше в 2,09 раза, а при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² – почти в 4 раза [28]. Развитие инфаркта миокарда у больных, находящихся на диализной терапии, имеет очень неблагоприятный прогноз: более половины пациентов погибают в течение года [29]. Даже после трансплантации почки ИБС у таких пациентов диагностируется в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции, и, по разным данным, варьирует от 14 до 20%, при этом в 10,5% развивается *de novo* [30] (табл. 1).

Такая высокая распространенность коронарной болезни среди пациентов с ХПН и реципиентов почки обусловлена рядом предрасполагающих факторов [32]:

- традиционные (возраст, пол, артериальная гипертензия, диабет, гиперлипидемия, курение);
- факторы, связанные с ХПН (анемия, гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, вид диализной терапии и ее адекватность, гипопропротеинемия);
- трансплантат-обусловленные факторы (иммуносупрессия, дисфункция трансплантата, реакция отторжения ренального аллотрансплантата).

Ишемию миокарда усугубляют такие факторы, как гипертрофия левого желудочка, снижение фракции выброса миокарда левого желудочка, анемия, артериальная гипертензия, сахарный

диабет, кальциноз клапанных структур и коронарных артерий, объемная перегрузка вследствие функционирования артериовенозной фистулы. Инфаркт миокарда встречается у 26% пациентов на гемодиализе и у 36% больных, получающих перитонеальный диализ. У реципиентов почечного трансплантата инфаркт миокарда развивается в 3–5 раз чаще, чем в общей популяции, и может возникать в отсутствие значимого коронарного атеросклероза [19]. Влияние функции ренального аллотрансплантата на развитие ИБС остается дискутабельным. Ряд авторов [25] связывают снижение клиренса креатинина только с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией, другие демонстрируют негативное влияние дисфункции аллографта на возникновение и на исход сердечно-сосудистых заболеваний в целом [33].

Для консервативной терапии ИБС возможно применение всех групп антиангинальных препаратов по показаниям как до, так и после трансплантации почки. Однако современное лечение ИБС предполагает использование интервенционных технологий и открытой кардиохирургии, и в этой связи реваскуляризация миокарда методом коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования продемонстрировала значимое увеличение продолжительности жизни пациентов, несмотря на достаточно широкую распространенность рестенозов в первые 6 месяцев после трансплантации (до 60% рестенозов у реципиентов почки в сравнении с 30% в общей популяции) [34]. Скрининговая диагностика коронарной болезни сердца у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, ожидающих трансплантацию, с последующей превентивной реваскуляризацией способна уменьшить периоперационные риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшить долгосрочные результаты трансплантации.

Дислипидемия

Независимым фактором риска коронарного атеросклероза и ИБС признаны нарушения метаболизма липидов, обусловленные терминальной ХПН, высокой протеинурией, снижением активности липопротеинлипазы и повышением уровня паратиреоидного гормона. Усиление перекисного окисления липидов в рамках окислительного стресса и синдрома хронического воспаления сопровождается образованием окисленных фракций липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (наиболее атерогенных). Дислипидемия при ХПН встречается чаще, чем в общей популяции [35]. Имеются особенности в преобладании тех или



иных фракций липидов на различных стадиях болезни почек и после трансплантации (табл. 2).

Назовем механизмы, ведущие к дислипидемии у почечных больных [37–40]:

- нарушение метаболизма холестерина в печени в связи со снижением активности печеночной триглицеридлипазы и периферической липопротеинлипазы приводит к увеличению ЛПНП и гипертриглицеридемии;
- вторичный гиперпаратиреозидизм усугубляет гипертриглицеридемию;
- инсулинорезистентность, присущая больным с ХПН, способствует усилению липогенеза в печени;
- дефицит аполипопротеинов AI и AII (главные компоненты липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)) и лецитинхолестеринацилтрансферазы (фермент, эстерифицирующий холестерин в ЛПВП) ведет к уменьшению концентрации ЛПВП;
- на фоне снижения активности ЛПВП-ассоциированных энзимов, например, параоксоназы, происходит потеря антиоксидантной и противовоспалительной функции ЛПВП.

От 40 до 50% пациентов с терминальной ХПН имеют уровень триглицеридов $> 2,26$ ммоль/л, ЛПНП $> 3,4$ ммоль/л [41]. Уровни липопротеинов (а) (независимый маркер развития атеросклероза коронарных и каротидных артерий в общей популяции) в условиях уремии увеличиваются в 2–3 раза. Липопротеин (а) также способствует активации тромбогенеза: конкурируя за рецепторы к плазминогену, тем самым ингибирует фибринолиз [42].

У больных с нефротическим синдромом отмечена отрицательная корреляционная связь между уровнями альбумина, триглицеридами и ЛПНП. Кроме того, в условиях высокой потери белка активируются процессы липогенеза в печени, в частности синтеза липопротеина (а).

Известно, что в общей популяции повышение уровня холестерина ведет к росту сердечно-сосудистой смертности, однако у пациентов на гемодиализе имеет место так называемый феномен обратной эпидемиологии, когда снижение уровня холестерина влечет за собой рост смертности. В частности, риск смерти у диализных больных увеличивался в 4,3 раза при уровне холестерина менее 3,6 ммоль/л в сравнении с пациентами, имеющими холестерин в пределах 5,2–6,5 ммоль/л [43]. В литературе встречаются противоречивые данные об иницирующем влиянии гемодиализа на гипертриглицеридемию: длительная гепаринизация при гемодиализе приводит к высвобождению

Таблица 2. Тенденции изменений липидного спектра при различных стадиях хронической болезни почек и после трансплантации почки [Источник 36]

Показатель	ХБП I–V ст.	Нефротический синдром	Гемодиализ	Перитонеальный диализ	Трансплантация почки
Общий холестерин	↗	↑↑	↔↓	↑	↑
ЛПНП	↗	↑↑	↔↓	↑	↑
ЛПВП	↓	↓	↓	↓	↓
Триглицериды	↗	↑↑	↑	↑	↑
Липопротеин (а)	↗	↑↑	↑	↑↑	—

— нет данных, ↗ увеличение по мере уменьшения скорости клубочковой фильтрации, ↔ норма, ↓ снижение, ↑ увеличение, ↑↑ существенное увеличение; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ХБП – хроническая болезнь почек

липопротеинлипазы с поверхности эндотелия и истощению ее запасов в печени, а следовательно, к снижению метаболизма триглицеридов. Для пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, характерен более атерогенный липидный профиль с акцентом на гипертриглицеридемию. Так, около 74% пациентов на ПАПД имеют гиперхолестеринемию, а 51% – гипертриглицеридемию [44]. Увеличение концентрации триглицеридов в липидном профиле пациентов на ПАПД, вероятно, связано с абсорбцией глюкозы из диализного раствора, что в условиях инсулинорезистентности, свойственной больным с ХПН, приводит к повышенному синтезу липопротеинов в печени [45]. Вместе с тем при перитонеальном диализе происходит большая потеря плазменных белков при сливе диализата, что также иницирует в печени синтез белков и обогащенных холестерином липопротеинов. Таким образом, если сравнивать дислипидемию при заместительной почечной терапии перитонеальным диализом и гемодиализом, то в условиях ПАПД риск развития атеросклеротических изменений гораздо выше, и это необходимо учитывать при выборе метода лечения больных с терминальной ХПН.

Даже после успешной пересадки почки дислипидемия остается значимой проблемой и имеет свои особенности. Как правило, у реципиентов почки наблюдается повышение уровня холестерина, ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности. Через 1 год после трансплантации 80–90% реципиентов имеют уровень холестерина $> 5,2$ ммоль/л, у 90–97% ЛПНП $> 2,6$ ммоль/л, а уровень триглицеридов в среднем составляет 1,8–2,26 ммоль/л [6, 46]. Кроме того, большое влияние на развитие дислипидемии после трансплантации почки оказывает комбинированная иммуносупрессивная терапия.



К стимулирующим дислипидемию агентам относят кортикостероиды, циклоспорин, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [47, 48]. Циклоспорин имеет дозозависимый эффект, потенцирующий снижение ЛПВП и повышение триглицеридов. Глюкокортикостероиды способствуют дислипидемии, изменяя метаболизм липопротеинов: повышение уровня холестерина происходит опосредованно за счет создаваемой гиперинсулинемии и, как следствие, стимуляции синтеза печенью липопротеинов очень низкой плотности. В некоторых случаях серьезная стадия дислипидемии может потребовать изменения режимов иммуносупрессии. По данным многоцентрового исследования, при изучении влияния на липидный спектр у реципиентов почечного трансплантата выявлено преимущество такролимуса перед циклоспорином [49].

Помимо влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость нарушения метаболизма липидов могут приводить к снижению функции ренального аллотрансплантата. Накопление липидов в самой почке повреждает мезангиальные и эндотелиальные клетки, гломерулярные подоциты, что в конечном итоге влечет за собой развитие гломерулосклероза.

Необходимость коррекции гиперлипидемии очевидна уже на ранних стадиях болезни почки. Принципы диетической, лекарственной терапии – общие для пациентов с почечной недостаточностью на различных этапах. Из известных гиполипидемических препаратов (секвестранты желчных кислот, фибраты, производные никотиновой кислоты, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты) наиболее изучены статины. Наряду с основным, гиполипидемическим, эффектом они оказывают нефропротективное действие благодаря противовоспалительным, антиишемическим, антитромбогенным свойствам и положительно влияют на функцию эндотелия. Однако ввиду опасности развития статин-индуцированной миопатии и рабдомиолиза наиболее безопасно назначение гидрофильных генераций (правастатин и розувастатин), а также препаратов, не имеющих активных метаболитов (флувастатин,

питавастатин). При назначении статинов в посттрансплантационном периоде необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Например, метаболизирующиеся через цитохром P450 печени (CYP 3A4) симвастатин, ловастатин и аторвастатин могут повышать концентрацию циклоспорина. Флувастатин и розувастатин (метаболизируются CYP 2C9) считаются наиболее безопасными, их фармакодинамика не изменяется у пациентов на программном гемодиализе и ПАПД. Фибраты элиминируются через почки, поэтому их следует использовать с осторожностью лишь на ранних стадиях ХБП. К тому же фенофибрат не удаляется при диализе. Секвестранты желчных кислот вследствие низкой системной абсорбции, как правило, безопасны, однако они могут способствовать гипертриглицеридемии. Препараты никотиновой кислоты на 34% выводятся почками, поэтому назначаются не часто, и информация об их применении ограничена. Эзетимиб безопасен, хорошо переносится и не требует коррекции доз при снижении СКФ [50].

Заключение

Сердечно-сосудистые заболевания у больных с ХПН встречаются чаще и, что особенно характерно, в более молодом возрасте в сравнении с общей популяцией. Популяция больных с ХБП требует пристального изучения, так как у большинства из этих пациентов повышен риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистых причин – самой распространенной во всем мире и дорогостоящей для системы здравоохранения патологии. И среди пациентов после трансплантации почки не вызывает сомнений распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, как и их вклад в ухудшение качества жизни и уменьшение ее продолжительности. Вопросам стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов почки уделяется недостаточно внимания. Постоянный мониторинг факторов риска и проведение мероприятий, направленных на их коррекцию, приведет к уменьшению смертности от сердечно-сосудистых осложнений среди кандидатов на трансплантацию и у реципиентов почек. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Ватазин АВ, Зулькарнаев АВ. Трансплантация почки как оптимальный метод лечения хронической болезни почек. Лечебное дело. 2013;(3):47–52.
2. Glicklich D, Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiol Rev.* 2014;22(4):153–62. doi: 10.1097/CRD.000000000000012.
3. Томилина НА, Волгина ГВ, Бикбов БТ, Ким ИГ. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ.* 2003;5(1):15–24.
4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Re-



- search, *Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003;42(5):1050–65. doi: 10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c.
5. Каузер УГ, Риелла МК. Защищая почки, спасаешь сердце. *Нефрология и диализ*. 2011;13(1):4–7.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1–157. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
7. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006;82(5):603–11. doi: 10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe.
8. Игонин ВА. Состояние функции эндотелия при артериальной гипертензии у больных с ишемической болезнью почек. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2007;(S1–1):398.
9. Шило ВЮ, Хасабов НН, Ермоленко ВМ. Анемия при хронической болезни почек: патогенез, диагностика и лечение. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008;7(2):28–35.
10. Stern AB, Klemmer PJ. High-output heart failure secondary to arteriovenous fistula. *Hemodial Int*. 2011;15(1):104–7. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00518.x.
11. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, Halimi JM, Heine GH, Jadoul M, Jarraya F, Kanbay M, Mallamaci F, Mark PB, Ortiz A, Parati G, Pontremoli R, Rossignol P, Ruilope L, Van der Niepen P, Vanholder R, Verhaar MC, Wieck A, Wuerzner G, London GM, Zoccali C. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(4):620–40. doi: 10.1093/ndt/gfw433.
12. Azancot MA, Ramos N, Moreso FJ, Ibernon M, Espinel E, Torres IB, Fort J, Seron D. Hypertension in chronic kidney disease: the influence of renal transplantation. *Transplantation*. 2014;98(5):537–42. doi: 10.1097/TP.0000000000000103.
13. Nielsen FT, Jensen BL, Hansen PB, Marcussen N, Bie P. The mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone reduces renal interstitial fibrosis after long-term cyclosporine treatment in rat: antagonizing cyclosporine nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. 2013;14:42. doi: 10.1186/1471-2369-14-42.
14. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(2):405–511. doi: 10.1152/physrev.00042.2012.
15. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071–81. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.03.013.
16. Коростовцева ЛС, Звартау НЭ, Конради АО. Выбор антигипертензивного препарата в особых группах пациентов (часть 4): данные доказательной медицины при сопутствующей патологии почек. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(6):510–4. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-6-510-514.
17. Баев АЕ, Пекарский СЕ, Мордовин ВФ, Крылов АЛ, Ситкова ЕС. Ренальная денервация. Оптимизация техники. Эффективность и безопасность. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2013;(35):24.
18. Дядык АИ, Багрий АЭ, Лебедь ИА, Яровая НФ, Щукина ЕВ, Черный ВВ. Гипертрофия левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью. *Кардиология*. 1997;37(2):76–80.
19. Волгина ГВ. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности: обзор литературы. *Нефрология и диализ*. 2000;2(1–2):25–32.
20. McCullough PL, Chan CT, Weinhandl ED, Burkart JM, Bakris GL. Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5 Suppl 1):S5–14. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.025.
21. Шилов ЕН, Фомин ВВ, Швецов МЮ. Хроническая болезнь почек. *Терапевтический архив*. 2007;79(6):75–8.
22. Mathew J, Katz R, St John Sutton M, Dixit S, Gerstenfeld EP, Ghio S, Gold MR, Linde C, Shlipak MG, Deo R. Chronic kidney disease and cardiac remodeling in patients with mild heart failure: results from the REsynchronization vEntricular Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction (REVERSE) study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(12):1420–8. doi: 10.1093/eurjhf/hfs135.
23. Stack AG, Mohammed A, Hanley A, Mutwali A, Nguyen H. Survival trends of US dialysis patients with heart failure: 1995 to 2005. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1982–9. doi: 10.2215/CJN.01130211.
24. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
25. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(4):1084–90.
26. Насыбуллина АА, Булашова ОВ, Хазова ЕВ, Газизянова ВМ, Малкова МИ. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в терапии пациентов с кардиоренальным синдромом. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(6):1010–4. doi: 10.17750/KMJ2015-1010.
27. Корж АН. Кардиоренальный синдром: клиническое значение, критерии диагностики, принципы терапии. *Восточно-европейский журнал внутренней и семейной медицины*. 2016;(2):37–42. doi: 10.15407/internalmed2016.02.036.
28. Alnasser SM, Huang W, Gore JM, Steg PG, Eagle KA, Anderson FA Jr, Fox KA, Gurfinkel E, Brieger D, Klein W, van de Werf F, Avezum A, Montalescot G, Gulba DC, Budaj A, Lopez-Sendon J, Granger CB, Kennelly BM, Goldberg RJ, Fleming E, Goodman SG; GRACE Investigators. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *Am J Med*. 2015;128(7):766–75. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.007.
29. Sánchez-Perales C, Vázquez-Ruiz de Castroviejo E, Segura-Torres P, Borrego-Utiel F, García-Cortés MJ, García-García F, Biechy-Baldan MM, Gil-Cunquero JM, Liébana-Cañada A. Incidence of acute myocardial infarction in the evolution of dialysis patients [Article in English, Spanish]. *Nefrologia*. 2012;32(5):597–604. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11464.
30. Hart A, Weir MR, Kasiske BL. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2015;87(3):527–34. doi: 10.1038/ki.2014.335.
31. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2759–67.
32. Sud M, Naimark DM. Cardiovascular disease in chronic kidney disease in 2015. *Curr Opin*



- Nephrol Hypertens. 2016;25(3):203–7. doi: 10.1097/MNH.0000000000000213.
33. Fadili W, Habib Allah M, Laouad I. Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention. *Arab J Nephrol Transplant.* 2013;6(1):45–50.
 34. Mota FM, Araújo J, Arruda JA, Júnior HTS, Pestana JOM, de Sousa JMA, Lima VC. Clinical outcome of renal transplant patients after coronary stenting. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(5):521–4. doi: 10.1590/S0066-782X2007000500004.
 35. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):29–40. doi: 10.1007/s11154-016-9402-z.
 36. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(4):1246–61.
 37. Parmar JA, Joshi AG, Chakrabarti M. Dyslipidemia and chronic kidney disease. *ISRJ.* 2014;3:396–7.
 38. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, Lee JJ, Chiu YW, Chang JM, Hwang SJ, Chen HC. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013;8(2):e55643. doi: 10.1371/journal.pone.0055643.
 39. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2014;160(3):182. doi: 10.7326/M13-2453.
 40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(3).
 41. Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective? *Eur Heart J.* 2015;36(43):2988–95. doi: 10.1093/eurheartj/ehv393.
 42. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(2):123–33. doi: 10.5551/jat.12849.
 43. Honda H, Hirano T, Ueda M, Kojima S, Mashiba S, Hayase Y, Michihata T, Shishido K, Takahashi K, Hosaka N, Ikeda M, Sanada D, Shibata T. Associations among apolipoproteins, oxidized high-density lipoprotein and cardiovascular events in patients on hemodialysis. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177980. doi: 10.1371/journal.pone.0177980.
 44. Omran J, Al-Dadah A, Dellsperger KC. Dyslipidemia in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Cardiorenal Med.* 2013;3(3):165–77. doi: 10.1159/000351985.
 45. Neves M, Machado S, Rodrigues L, Borges A, Maia P, Campos M; Grupo Multicêntrico Português de Diálise Peritoneal. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis – a Portuguese multicenter study. *Nefrologia.* 2014;34(2):205–11. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Dec.12131.
 46. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(8):1975–82. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04084.x.
 47. Vlachopoulos G, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Corticosteroid minimization in renal transplantation: Careful patient selection enables feasibility. *World J Transplant.* 2016;6(4):759–66. doi: 10.5500/wjt.v6.i4.759.
 48. Srinivas TR, Oppenheimer F. Identifying endpoints to predict the influence of immunosuppression on long-term kidney graft survival. *Clin Transplant.* 2015;29(7):644–53. doi: 10.1111/ctr.12554.
 49. Rostaing L, Sánchez-Fructuoso A, Franco A, Glyda M, Kuypers DR, Jaray J. Conversion to tacrolimus once-daily from ciclosporin in stable kidney transplant recipients: a multicenter study. *Transpl Int.* 2012;25(4):391–400. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01409.x.
 50. Колина ИБ. Гиперлипидемии при хронической болезни почек: особенности и подходы к лечению. *Лечащий врач.* 2012;(1):63.
 10. Stern AB, Klemmer PJ. High-output heart failure secondary to arteriovenous fistula. *Hemodial Int.* 2011;15(1):104–7. doi: 10.1111/j.1542-4758.2010.00518.x.
 11. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro CJ, Halimi JM, Heine GH, Jadoul M, Jarraya F, Kanbay M, Mallamaci F, Mark PB, Ortiz A, Parati G, Pontremoli R, Rosignol P, Ruilope L, Van der Niepen P, Vanholder R, Verhaar MC, Wiecek A, Wuerzner G, London GM, Zoccali C. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(4):620–40. doi: 10.1093/ndt/gfw433.
 12. Azancot MA, Ramos N, Moreso FJ, Ibernón M, Espinel E, Torres IB, Fort J, Seron D. Hypertension in chronic kidney disease: the influence of renal transplantation. *Transplantation.* 2014;98(5):537–42. doi: 10.1097/TP.000000000000103.
 1. Vatazin AV, Zulkarnaev AB. Kidney transplantation as an optimal treatment for chronic kidney disease. *Lechebnoe delo [Medical Care].* 2013;(3):47–52. Russian.
 2. Glicklich D, Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiol Rev.* 2014;22(4):153–62. doi: 10.1097/CRD.0000000000000012.
 3. Tomilina NA, Volgina GV, Bikbov BT, Kim IG. Cardiovascular morbidity in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrology and Dialysis.* 2003;5(1):15–24. Russian.
 4. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinoza DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003;42(5):1050–65. doi: 10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c.
 5. Couser WG, Riella MC. Protect your kidneys, save your heart. *Nephrology and Dialysis.* 2011;13(1):4–7. Russian.
 6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1–157. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.
 7. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation.* 2006;82(5):603–11. doi: 10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe.
 8. Igonin VA. The state of endothelial function in arterial hypertension in patients with ischemic renal disease. *Vestnik of Russian Military Medical Academy.* 2007;(S1–1):398. Russian.
 9. Shilo VYu, Khasabov NN, Yermolenko VM. Anemia in chronic kidney disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2008;7(2):28–35. Russian.



13. Nielsen FT, Jensen BL, Hansen PB, Marcussen N, Bie P. The mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone reduces renal interstitial fibrosis after long-term cyclosporine treatment in rat: antagonizing cyclosporine nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. 2013;14:42. doi: 10.1186/1471-2369-14-42.
14. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(2):405–511. doi: 10.1152/physrev.00042.2012.
15. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Siliksen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071–81. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.03.013.
16. Korostovtseva LS, Zvartau NE, Konradi AO. The choice of the antihypertensive drug in special conditions (part 4): evidencebased data in co-morbid kidney disease. *Arterial Hypertension*. 2014;20(6):510–4. Russian. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-6-510-514.
17. Baev AE, Pekarskiy SE, Mordovin VF, Krylov AL, Sitkova ES. Renal denervation. Optimization of technology. Efficiency and safety. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsionnoy kardiologii [International Journal of Interventional Cardioangiography]*. 2013;35(24). Russian.
18. Dyadyk AI, Bagriy AE, Lebed' IA, Yarovaya NF, Shchukina EV, Cherniy VV. Left ventricular hypertrophy in patients with chronic renal failure. *Kardiologiya [Cardiology]*. 1997;37(2): 76–80. Russian.
19. Volgina GV. Clinical epidemiology of cardiovascular disorders in chronic renal failure: a literature review. *Nephrology and Dialysis*. 2000;2(1–2):25–32. Russian.
20. McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, Burkart JM, Bakris GL. Intensive hemodialysis, left ventricular hypertrophy, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5 Suppl 1):S5–14. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.025.
21. Shilov EN, Fomin VV, Shvetsov MYu. Chronic kidney disease. *Terapevticheskij arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2007;79(6):75–8. Russian.
22. Mathew J, Katz R, St John Sutton M, Dixit S, Gerstenfeld EP, Ghio S, Gold MR, Linde C, Shlipak MG, Deo R. Chronic kidney disease and cardiac remodeling in patients with mild heart failure: results from the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction (REVERSE) study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(12):1420–8. doi: 10.1093/eurjhf/hfs135.
23. Stack AG, Mohammed A, Hanley A, Mutwali A, Nguyen H. Survival trends of US dialysis patients with heart failure: 1995 to 2005. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1982–9. doi: 10.2215/CJN.01130211.
24. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
25. Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(4):1084–90.
26. Nasybullina AA, Bulashova OV, Khazova EV, Gazizyanova VM, Malkova MI. Angiotensin II receptors blockers in the treatment of patients with cardiorenal syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(6):1010–4. doi: 10.17750/KMJ2015-1010. Russian.
27. Korzh A. Cardiorenal syndrome: clinical significance, diagnostic criteria, and principles of treatment. *East European Magazine of Internal and Family Medicine*. 2016;2(2):37–42. doi: 10.15407/internalmed2016.02.036. Russian.
28. Alnasser SM, Huang W, Gore JM, Steg PG, Eagle KA, Anderson FA Jr, Fox KA, Gurfinkel E, Brieger D, Klein W, van de Werf F, Avezum Á, Montalescot G, Gulba DC, Budaj A, Lopez-Sendon J, Granger CB, Kannel BM, Goldberg RJ, Fleming E, Goodman SG; GRACE Investigators. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *Am J Med*. 2015;128(7):766–75. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.007.
29. Sánchez-Perales C, Vázquez-Ruiz de Castroviejo E, Segura-Torres P, Borrego-Utiel F, García-Cortés MJ, García-García F, Biechy-Baldan MM, Gil-Cunquero JM, Liébana-Cañada A. Incidence of acute myocardial infarction in the evolution of dialysis patients [Article in English, Spanish]. *Nefrologia*. 2012;32(5):597–604. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11464.
30. Hart A, Weir MR, Kasiske BL. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. *Kidney Int*. 2015;87(3):527–34. doi: 10.1038/ki.2014.335.
31. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, Metivier F, Adda H, Safar ME. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(12):2759–67.
32. Sud M, Naimark DM. Cardiovascular disease in chronic kidney disease in 2015. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(3):203–7. doi: 10.1097/MNH.0000000000000213.
33. Fadili W, Habib Allah M, Laouad I. Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention. *Arab J Nephrol Transplant*. 2013;6(1):45–50.
34. Mota FM, Araújo J, Arruda JA, Júnior HTS, Pestana JOM, de Sousa JMA, Lima VC. Clinical outcome of renal transplant patients after coronary stenting. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):521–4. doi: 10.1590/S0066-782X2007000500004.
35. Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(1):29–40. doi: 10.1007/s11154-016-9402-z.
36. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1246–61.
37. Parmar JA, Joshi AG, Chakrabarti M. Dyslipidemia and chronic kidney disease. *ISRJ*. 2014;3:396–7.
38. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, Lee JJ, Chiu YW, Chang JM, Hwang SJ, Chen HC. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013;8(2):e55643. doi: 10.1371/journal.pone.0055643.
39. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):182. doi: 10.7326/M13-2453.
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(3).
41. Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective? *Eur Heart J*. 2015;36(43): 2988–95. doi: 10.1093/eurheartj/ehv393.
42. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(2):123–33. doi: 10.5551/jat.12849.
43. Honda H, Hirano T, Ueda M, Kojima S, Mashiba S, Hayase Y, Michihata T, Shishido K, Takahashi K, Hosaka N, Ikeda M, Sanada D, Shibata T. Associations among apolipoproteins, oxidized high-density lipoprotein and cardiovascular events in patients on hemodialysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177980. doi: 10.1371/journal.pone.0177980.



44. Omran J, Al-Dadah A, Dellsperger KC. Dyslipidemia in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Cardiorenal Med.* 2013;3(3): 165–77. doi: 10.1159/000351985.
45. Neves M, Machado S, Rodrigues L, Borges A, Maia P, Campos M; Grupo Multicêntrico Português de Diálise Peritoneal. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis – a Portuguese multicenter study. *Nefrologia.* 2014;34(2):205–11. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Dec.12131.
46. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(8):1975–82. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04084.x.
47. Vlachopoulos G, Bridson JM, Sharma A, Halawa A. Corticosteroid minimization in renal transplantation: Careful patient selection enables feasibility. *World J Transplant.* 2016;6(4): 759–66. doi: 10.5500/wjt.v6.i4.759.
48. Srinivas TR, Oppenheimer F. Identifying endpoints to predict the influence of immunosuppression on long-term kidney graft survival. *Clin Transplant.* 2015;29(7):644–53. doi: 10.1111/ctr.12554.
49. Rostaing L, Sánchez-Fructuoso A, Franco A, Glyda M, Kuypers DR, Jaray J. Conversion to tacrolimus once-daily from ciclosporin in stable kidney transplant recipients: a multicenter study. *Transpl Int.* 2012;25(4):391–400. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01409.x.
50. Kolina IB. Hyperlipidaemia with chronic kidney disease: specifics and approaches to treatment. *Lechashchiy vrach [Practitioner].* 2012;(1):63. Russian.

Prevalence of cardiovascular disorders before and after renal transplantation

Martirosyan S.M.^{1,2} • Kosmacheva E.D.^{1,2}

Renal transplantation is the optimal approach to management of patients with terminal end-stage renal failure (ESRF). The leading position in the mortality structure of recipients of kidney transplants belongs to cardiovascular disorders. The review analyzes the causes and the role of arterial hypertension, myocardial hypertrophy, congestive heart failure, coronary artery disease, and dyslipidemia at different stages of chronic kidney disease (the initial pre-dialysis stage, the hemodialysis or peritoneal dialysis stage, and the post-transplant stage), as well as the possibilities of management of cardiovascular complications. Despite the fact that a successful transplantation would lead to restoration of the renal function, the prevalence of post-transplant arterial hypertension remains significant and continues to be a major prognostic factor. Arterial hypertension in ESRF patients triggers myocardial and chamber remodeling, mediated by left ventricular hypertrophy. Left ventricular hypertrophy progression due to fibrotic proliferation underlies the systolic and diastolic dysfunction, as well as electrical instability of the myocardium, which leads to such clinical conditions as heart arrhythmias and congestive heart failure. The development of congestive heart failure in transplant recipients has been recognized as an unfavorable prognostic factor. The high prevalence of coronary artery disease among the kidney recipients is related to such risk factors as left ventricular hypertrophy, decreased myocardial contractility, anemia, hypertension, and diabetes

mellitus. Screening for coronary artery disease in patients with ESRF awaiting for transplantation, with subsequent preventive revascularization, may reduce perioperative risks of adverse cardiovascular events and improve long-term results of transplantation. Disorders of lipid metabolism related to ESRF are an independent risk factor for coronary atherosclerosis and coronary artery disease. Even after a successful renal transplantation, dyslipidemia remains a significant problem with its specific characteristics. In addition to its effect on cardiovascular morbidity, the lipid disorders can deteriorate renal function. Identification of potentially reversible risk factors for cardiovascular events and their early management are a key strategy that determines the life longevity and quality of life in renal transplant recipients. A thorough screening for risk factors in this patient category is necessary to optimize their management.

Key words: renal transplantation, arterial hypertension, heart failure, left ventricular hypertrophy, dyslipidemia

For citation: Martirosyan SM, Kosmacheva ED. Prevalence of cardiovascular disorders before and after renal transplantation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(7):575–85. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-575-585.

Received 28 August 2017;
Accepted 10 November 2017

Martirosyan Sonya M. – MD, Postgraduate Student, Chair of Internal Diseases No. 1, Faculty of Qualification-based Training and Professional Re-Education of Specialists¹; Cardiologist, Department of Internal Diseases²
✉ 167 1 Maya ul., Krasnodar, 350086, Russian Federation. Tel.: +7 (918) 386 55 00.
E-mail: MD.Martirosyan.Krd@mail.ru

Kosmacheva Elena D. – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases No. 1, Faculty of Qualification-based Training and Professional Re-Education of Specialists¹; Assistant Director for Medicine²

¹ Kuban State Medical University; 4 Sedina ul., Krasnodar, 350063, Russian Federation

² Research Institution “S.V. Ochopovsky Regional Clinic Hospital No. 1”, Ministry of Public Health of the Krasnodar Region; 167 1 Maya ul., Krasnodar, 350086, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.



Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит

Дядык А.И.¹ • Куглер Т.Е.¹

Дядык Александр Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультета интернатуры и последипломного образования¹

Куглер Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии факультета интернатуры и последипломного образования¹
✉ 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Украина. Тел.: +38050 141 40 80.
E-mail: kugler2@mail.ru

В настоящее время в развитии острого тубулоинтерстициального нефрита ведущее место занимают лекарственные препараты. К наиболее частым этиологическим агентам относят антибиотики, ингибиторы протонной помпы и нестероидные противовоспалительные препараты. Различные лекарственные препараты продуцируют неоднозначные иммунные ответы. Так, если антибиотики часто вызывают системную аллергическую реакцию, включающую лихорадку, кожную сыпь, эозинофилию и артралгии, то нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы протонной помпы индуцируют клеточно-модифицированный ответ, нередко протекающий субклинически. Показатели анализов крови и мочи, ультразвукового исследования почек не позволяют с высокой степенью достоверности установить диагноз острого тубулоинтерстициального нефрита. В связи с этим для постановки диагноза необходимо выполнение биопсии почек. Морфологические изменения включают интерстициальное воспаление и тубулит. Оценивая больного, получающего какой-либо лекарственный препарат, при наличии повышенных сывороточных уровней креатинина и снижения скорости клубочковой фильтрации, патологических изменений в анализах мочи клиницист должен рассмотреть возможность развития острого тубулоинтерстициального нефрита, который может манифестировать через различный временной интервал от начала приема лекарства

(от нескольких дней до месяцев). Лечебная тактика предполагает прежде всего немедленную отмену нефротоксичного препарата и, возможно, проведение иммуносупрессивной терапии. Своевременная диагностика и назначение глюкокортикоидов в ранние сроки при морфологически подтвержденном остром тубулоинтерстициальном нефрите повышают возможности восстановления почечной функции. У части больных развивается хроническая болезнь почек. Врачу любой специальности требуется знать потенциальные негативные последствия применения антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов протонной помпы и других лекарственных препаратов с учетом факторов нефротоксичности.

Ключевые слова: острый тубулоинтерстициальный нефрит, острое повреждение почек, ингибиторы протонной помпы, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, скорость клубочковой фильтрации

Для цитирования: Дядык АИ, Куглер ТЕ. Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):586–98. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-586-598.

Поступила 18.09.2017;
принята к публикации 30.10.2017

¹ Донецкий Национальный медицинский университет им. Максима Горького; 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Украина



Острое повреждение почек продолжает оставаться актуальной медицинской проблемой с серьезными экономическими последствиями. Оно ассоциируется с прогрессирующим ухудшением функции почек, что приводит к хронической болезни почек (ХБП) и повышению уровня смертности. Среди пациентов, госпитализированных по поводу острого повреждения почек, на долю лекарственных поражений приходится от 19 до 26% случаев [1].

Основываясь на докладе Международного консорциума по проблеме серьезных побочных эффектов, вызываемых препаратами (International Serious Adverse Events Consortium), лекарственное поражение почек можно классифицировать на 4 клинических фенотипа: острое повреждение почек, гломерулярную болезнь, нефролитиаз/кристаллурию и тубулярную дисфункцию. В свою очередь, лекарственно-индуцированное острое повреждение почек включает следующие категории: острое сосудистое заболевание, острую гломерулярную болезнь, острую тубулярную травму/некроз и острый интерстициальный нефрит [2]. В отношении последнего более корректным представляется использование термина «острый тубулоинтерстициальный нефрит» (ОТИН), поскольку в патологический процесс наряду с интерстицием вовлекается канальцевый аппарат.

С нашей точки зрения, заслуживают внимания определения ОТИН, данные в двух фундаментальных руководствах по нефрологии, переизданных в 2016 г. (Brenner and Rector's the Kidney, 10-е издание, и Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 4-е издание):

- «острый тубулоинтерстициальный нефрит – первичное поражение почек, которое ассоциируется с острым нарушением почечной функции и характеризуется морфологическим воспалением и отеком почечного интерстиция, а также вовлечением в патологический процесс канальцев. ОТИН – ведущая причина острого повреждения почек» [3];
- «острый тубулоинтерстициальный нефрит – клинический синдром, обычно ассоциируемый с развитием острого повреждения почек и характеризующийся воспалением почечного интерстиция и канальцев, что приводит к развитию тубулиты. Гломерулы и сосудистый аппарат почек обычно не претерпевают существенных изменений. Реальный диагноз ОТИН базируется на результатах прижизненного морфологического исследования почек» [4].

Эпидемиология лекарственного острого тубулоинтерстициального нефрита

Истинная распространенность лекарственно-индуцированного ОТИН неизвестна в связи с разнообразием этиологических факторов, гетерогенностью клинических проявлений и необходимостью проведения прижизненного морфологического исследования почек для подтверждения диагноза.

ОТИН лекарственного генеза имеет высокий удельный вес в структуре острого повреждения почек [4]. Так, по данным С.С. Nast (2017), ОТИН встречается в 5–27% почечных биоптатов у больных с острым повреждением почек. При этом 70–90% случаев обусловлены применением лекарств [2, 5]. На основании ретроспективной оценки 2958 случаев острого повреждения почек, подтвержденных морфологическим исследованием, ОТИН выявлен в 10,3% случаев, 93% из них были лекарственного происхождения. Частота ОТИН при остром повреждении почек, по данным других исследований, составляет от 11 до 18,6% [6, 7].

Этиология

В настоящее время ведущей причиной возникновения ОТИН признаны лекарственные препараты [3, 4, 8–11]. Поражение почек может развиваться в результате воздействия широкого спектра медикаментозных средств, особенно тех, что экскретируются почками. Наиболее часто этиологическими агентами при ОТИН выступают антибиотики – в 30–49% случаев, ингибиторы протонной помпы (ИПП) – 14% и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 11% [5]. Развитие ОТИН возможно при применении любого лекарственного препарата, а также при инфекциях (бактериальных, вирусных, вызванных микоплазмами, лептоспирами, трепонемами), системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, АНЦА-ассоциированные васкулиты и др.) и опухолевых процессах; в части случаев ОТИН имеет идиопатический характер.

В последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности ОТИН лекарственного генеза в связи с широкомасштабным, необоснованным и часто бесконтрольным использованием антибиотиков, НПВП, ИПП и диуретиков. Кроме того, эти классы лекарственных препаратов часто применяются в комбинациях, что повышает риск возникновения лекарственного ОТИН [3, 4, 6, 7, 12–16]. Нефротоксичность препарата определяют не только его фармакокинетические особенности, но и индивидуальные

Таблица 1. Лекарственные препараты, ассоциируемые с развитием острого тубулоинтерстициального нефрита

Класс препаратов	Лекарственные препараты
Антибиотики	Практически все, в частности, цефалоспорины, фторхинолоны, аминогликозиды, ко-тримоксазол, макролиды, пенициллины, рифампицин, сульфаниламиды, тетрациклин, ванкомицин, этамбутол, изониазид
Нестероидные противовоспалительные препараты	Практически все, в частности, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам, фенилбутазон, коксибы
Ингибиторы протонной помпы	Омепразол, лансопразол, рабепразол, пантопразол, эзомепразол
H ₂ -блокаторы	Циметидин, ранитидин, фамотидин
Диуретики	Тиазиды, фуросемид, хлорталидон, индапамид, триамтерен
Другие препараты	Ацикловир, адалимумаб, аллопуринол, амиодарон, азатиоприн, каптоприл, дилтиазем, фенитоин, амлодипин, клофибрат, 5-аминосалицилаты, орлистат, статины, бисфосфонаты, интерферон, ингибиторы фактора некроза опухоли и др.

факторы риска, которые по возможности следует устранить до назначения потенциально опасного препарата.

Факторы риска

Индивидуальные факторы

Ряд характеристик пациента определяют лекарственную нефротоксичность. К ним относятся пожилой возраст (> 65 лет) и женский пол, которые, как правило, ассоциируются с уменьшением мышечной массы и объема циркулирующей крови [2, 8]. Пациенты с гиповолемией и/или гиповолемией имеют более высокий риск развития лекарственного поражения почек. Снижение эффективного артериального объема крови, развивающееся вследствие рвоты, диареи и приема диуретиков, а также при застойной сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме, повышает риск развития ОТИН в результате снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышения несвязанной фракции лекарственного препарата в сыворотке. Сепсис и различные нарушения кислотно-щелочного баланса нередко ассоциируются с повышенной нефротоксичностью [2]. Кроме того, к развитию лекарственного ОТИН предрасполагает наличие сопутствующих заболеваний (рак, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ХБП) [2, 8].

Нефротоксичность лекарственных препаратов

Клетки почечного эпителия, особенно проксимальных канальцев, особенно чувствительны к непосредственному токсическому эффекту

некоторых лекарственных препаратов, поступающих в просвет канальцев путем клубочковой фильтрации [8]. На степень нефротоксичности влияет способ введения препарата (инъекционный или пероральный). В США (по данным 2010 г.) примерно 32% из наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов экскретируются почками. Список препаратов, вызывающих ОТИН, неуклонно растет (табл. 1; [4, 14]). Риск поражения почек зависит от наличия полипрагматии с одновременным использованием нескольких медикаментозных средств, а также от дозы и продолжительности применения потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов [2].

Патогенез

Патогенез ОТИН лекарственного генеза недостаточно изучен [6, 12, 17, 18]. Различные лекарственные препараты продуцируют неоднозначные иммунные ответы. Так, если антибиотики часто вызывают системную аллергическую реакцию, включающую лихорадку, кожную сыпь, эозинофилию и артралгии, то НПВП и ИПП индуцируют клеточно-модифицированный ответ, нередко протекающий без системных проявлений [4, 6, 19].

Нефритогенный иммунный ответ представляет собой многоступенчатый комплексный процесс, включающий 4 фазы: распознавание антигена, презентацию антигена, иммунную реакцию и эффекторную фазу [20]. Имуногенность лекарственного препарата определяется его способностью участвовать в различных процессах, включающих следующие:



- лекарство ковалентно соединяется с более крупными молекулами (протеинами), формируя антигенно-активные субстанции. Протеины могут быть представлены в сосудистом русле или быть тканеспецифичными (например, в почках). Большинство лекарств представляют собой маленькие молекулы (<1000 Да) и сами по себе не являются иммуногенными. Соединяясь с протеинами, они могут приобретать иммуногенные свойства, что обозначается термином «гаптенизация» [7, 20, 21]. Эти гаптеновые комплексы способны стимулировать Т- и В-клеточные иммунные ответы. Когда гаптенизация происходит в циркуляции, иммунные комплексы могут захватываться почечными структурами после фильтрации. Иммунные комплексы могут также формироваться локально в почках (*in situ*), когда лекарства связываются с почечными специфическими тубулоинтерстициальными белками, что создает предпосылки для возникновения ОТИН [13];
- лекарства в ряде случаев могут продуцировать «нео-антигены», способные непосредственно повреждать почечные структуры [22];
- лекарства могут вызывать иммунную реакцию за счет антигенной мимикрии. Препарат или его метаболиты, имея структурное сходство с интерстициальными или тубулярными белками, приводят к развитию перекрестной иммунной аутоагрессии [12];
- лекарства могут формировать циркулирующие иммунные комплексы, способные к депонированию в интерстиций и канальцевые структуры с последующим иммунным ответом [12, 17].

Продемонстрирована способность дендритических клеток и макрофагов, находящихся в почечном интерстиции, осуществлять антигенпрезентирующую роль. Этой функцией также обладают тубулярные эпителиальные клетки [12, 23–28].

Имунокомплексные депозиты относительно редко встречаются при лекарственном ОТИН. Иммунные комплексы ведут к повреждению почек посредством активации комплемента и хемотаксиса, вызывая тубулярное поражение посредством прямого цитотоксического действия Т-клеток или антителизависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [12].

Морфологическая картина

Морфологическая картина лекарственного ОТИН является результатом реакции

гиперчувствительности замедленного типа, направленной против структур интерстиция и тубулярных клеток за счет прямого цитотоксического действия Т-клеток [4, 6, 17, 29]. Несмотря на то что спектр нефротоксических препаратов обширный, характер почечного поражения довольно специфичен. Макроскопически почки при лекарственном ОТИН отечны и увеличены. При микроскопическом исследовании выявляются нарушения нормальной почечной архитектоники вследствие лимфогистиоцитарной инфильтрации интерстиция с вовлечением в патологический процесс канальцевого аппарата – тубулита. Он характеризуется повреждением тубулярной базальной мембраны, дистрофическими изменениями и некрозом тубулярных эпителиальных клеток. Тубулиты могут быть фокальными или диффузными.

В воспалительных инфильтратах доминируют лимфоциты, включающие CD⁴⁺ и CD⁸⁺ Т-клетки, В-лимфоциты, плазматические клетки, натуральные киллеры и макрофаги. У больных с ОТИН, который развился вследствие применения НПВП или β-лактамовых антибиотиков, мононуклеарный клеточный компонент составляет 71,7% Т-лимфоцитов с равным количеством CD⁴⁺ и CD⁸⁺ Т-клеток, 15,2% моноцитов и 7,4% В-лимфоцитов [4, 8, 30, 31]. Присутствие в инфильтратах CD⁴⁺ и CD⁸⁺ лимфоцитов служит подтверждением клеточно-опосредованной реакции гиперчувствительности. На начальных этапах воспалительного процесса часто присутствуют полиморфноядерные гранулоциты – преимущественно эозинофилы [3, 4, 7]. Как правило, отсутствует (за исключением части случаев НПВП-индуцированного ОТИН) вовлечение в патологический процесс клубочкового аппарата и почечных сосудов. Редко в интерстиции формируются гранулемы с эпителиоидными гигантскими клетками [4, 30, 31].

При иммунофлюоресцентной микроскопии обычно (но не всегда) наблюдается отсутствие комплемента и иммуноглобулинов; редко выявляются иммунные комплексы; в ряде случаев имеет место линейное свечение иммуноглобулина G и комплемента на тубулярную базальную мембрану.

Воспалительный процесс при лекарственном ОТИН балансирует между нормализацией морфологической картины и развитием интерстициального фиброза с увеличением экстрацеллюлярного матрикса и инфильтрацией фибробластами, а также некрозом и атрофией канальцев [3, 4, 6, 7, 12, 30, 31].



Таблица 2. Клинические проявления лекарственного острого тубулоинтерстициального нефрита (Источник [6])

Клиническое проявление	Частота, %
Острое повреждение почек	100
Острое повреждение почек, требующее терапии замещающей почки (гемодиализ, трансплантация почки)	40
Артралгии	45
Кожная сыпь	18
Лихорадка	32
«Аллергическая триада» (лихорадка, сыпь, артралгии)	10
Эозинофилия	31
Микрогематурия	67
Макрогематурия	5
Лейкоцитурия/лимфоцитурия	82
Минимальная или умеренная протеинурия	93
Большая (массивная) протеинурия	2,5
Нефротический синдром	0,8

Клиническая картина

Временной интервал от начала применения лекарственного препарата до появления клинических симптомов ОТИН довольно variabelен (от нескольких дней до 9 месяцев, в среднем – 9,9 недели). Промежутки времени, наблюдаемый при применении антибиотиков, короче, чем при использовании НПВП и ИПП, и обычно составляет 10–14 дней. При повторном назначении лекарственного препарата больным, ранее перенесшим ОТИН, рецидив развивается через более короткий промежуток времени.

Клинические проявления лекарственно-индуцированного ОТИН широко варьируют от классического аллергического варианта, протекающего с лихорадкой, кожной сыпью, эозинофилией и артралгиями, до субклинического течения. Возможны варианты, сопровождающиеся только изменением лабораторных показателей. Часто преобладают неспецифические симптомы, обусловленные острым ухудшением почечной функции и включающие олигурию, слабость, недомогание, снижение аппетита до анорексии, тошноту, рвоту, боль в поясничной области. В одних случаях наблюдается незначительное повышение уровней креатинина сыворотки и снижение СКФ, в других – тяжелое острое повреждение почек с олигурией. Артериальное давление обычно не повышено. Возможно развитие

артериальной гипертензии при олигоанурическом варианте острого повреждения почек [4, 7, 9, 10, 11, 17, 29, 32, 33].

В табл. 2 представлены клинические проявления лекарственного ОТИН (выборка – 128 больных), подтвержденного прижизненным морфологическим исследованием почек [6].

Особенности в зависимости от этиологического агента

Нестероидные противовоспалительные препараты Среди всех случаев острого повреждения почек на долю НПВП-индуцированного ОТИН приходится 15% [34]. При этом нефротоксичными могут быть как традиционные НПВП, так и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, т.е. коксибы. Исследование типа «случай – контроль» установило повышение относительного риска развития острого повреждения почек в 3,2 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–5,8) среди больных, получающих НПВП.

Развитие ренальных побочных эффектов при применении НПВП обусловлено уменьшением синтеза вазодилаторных почечных простагландинов [35, 36]. Нарушение синтеза простагландинов под влиянием НПВП снижает их ингибиторные эффекты на функцию Т-клеток, активируя иммунную реакцию и освобождение цитокинов. Наличие в интерстициальных инфильтратах



почек Т-клеток указывает на роль клеточно-модифицированных иммунных механизмов.

При морфологическом исследовании НПВП-индуцированного поражения почек чаще всего наблюдается характерный для ОТИН воспалительный процесс в интерстиции с вовлечением канальцевого аппарата. Приблизительно у 1–5% больных при применении НПВП развивается нефротический синдром. Гистологически выявляется гломерулопатия с минимальными изменениями или мембранозная нефропатия. По данным M.G. Radford и соавт. [37], более 10% случаев мембранозной нефропатии обусловлено приемом НПВП. Протеинурия встречается в 70–90% случаев. Механизм развития большой протеинурии (а следовательно, нефротического синдрома) связывают с высвобождением лейкотриенов из арахидоновой кислоты по липоксигеназному пути, когда циклооксигеназный путь заблокирован НПВП. Лейкотриены увеличивают гломерулярную и перитубулярную пролиферацию, что ведет к развитию ОТИН и протеинурии [10].

НПВП-индуцированный ОТИН нередко развивается после длительного применения – через 5–6 месяцев (с колебаниями от 2 недель до 18 месяцев). У таких больных реже наблюдаются лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия, эозинофилурия, чем при приеме антибиотиков. После отмены НПВП в течение периода от 1 месяца до года возможно разрешение большой протеинурии и нефротического синдрома. В 20% случаев острого повреждения почек требуется проведение гемодиализа [4, 7].

Ингибиторы протонной помпы

В настоящее время ИПП-индуцированные ОТИН занимают одно из ведущих мест среди острых повреждений почек лекарственного генеза, составляя 8 случаев на 10 000 человеко-лет [4, 17, 29, 32, 38]. Первое сообщение о развитии ОТИН, вызванного омепразолом, опубликовано в 1992 г. [39]. В последующем была установлена связь между применением других представителей ИПП и развитием ОТИН [29, 32]. В недавних популяционных исследованиях, проведенных в Канаде, США и Новой Зеландии, получены убедительные данные потенциальной нефротоксичности ИПП [40–42].

Так, D. Klepser и соавт. [40] опубликовали данные страховых компаний, включающие 184 480 больных, получавших ИПП. Применение ИПП ассоциировалось с двукратным увеличением частоты развития острого повреждения почек

(отношение шансов 2,25, ДИ 1,09–4,62, $p=0,027$). M. Blank и соавт. [41] выявили пятикратное увеличение риска развития ОТИН при приеме ИПП на основании анализа медицинской документации 572 661 больного. T. Antoniou и соавт. [42] проанализировали данные 290 592 больных старше 66 лет, получавших ИПП. В группе больных, получавших ИПП, в сравнении с контролем частота развития острого повреждения почек и ОТИН из расчета на 1000 человеко-лет оказалась существенно выше: 13,49 против 5,46 (отношение рисков (ОР) 2,52, 95% ДИ 2,27–2,79) и 0,32 против 0,11 (ОР 3, 95% ДИ 1,47–6,14) соответственно.

Клинические проявления ОТИН развиваются через различные промежутки времени (от 1 недели до нескольких месяцев), в отличие от короткого продромального периода, наблюдаемого при использовании большинства антибиотиков [31]. Классическая реакция гиперчувствительного замедленного типа наблюдается менее чем в 10% случаев [12, 17, 29]. По данным разных исследователей, кожная сыпь возникает в 10% случаев, у 1/3 пациентов отмечается эозинофилия, у 1/2 – лихорадка. Часто имеют место слабость, недомогание, тошнота и рвота [4, 17, 29, 32]. В анализах мочи выявляется минимальная или умеренная протеинурия, микрогематурия и цилиндродурия [31].

Нарушение почечной функции, требующее проведения гемодиализа, отмечают примерно в 40% случаев [12, 29]. Вместе с тем, как показали N. Geevasinga и соавт. [17], при своевременной диагностике ОТИН острое повреждение почек, требующее проведения гемодиализа, наблюдается редко, хотя у многих больных развивается ХБП. Так, в исследовании A.K. Muriithi и соавт. [43] вероятность восстановления функции почек после ИПП-индуцированного ОТИН через 6 месяцев была значительно ниже, чем после ОТИН, вызванного приемом антибиотиков.

Антибиотики

Приблизительно 1/3 случаев ОТИН обусловлены антибиотиками. Два фактора определяют эту частоту:

- комбинированная терапия антибиотиками или их одновременный прием с другими лекарственными препаратами (например, НПВП, ИПП, фуросемид);
- большинство антибиотиков элиминируется преимущественно почками. В связи с этим сывороточные уровни данных препаратов повышаются при нарушении функции почек [7, 44].

Бета-лактамы: пенициллины и цефалоспорины. Применение β -лактамов часто ассоциируется с развитием ОТИН, протекающего по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа [3, 4, 14]. Возникновение ОТИН объясняется способностью β -лактамов связываться с циркулирующими белками и функционировать как гаптен-модифицирующие пептиды [14]. Цефалоспорины способны оказывать также прямое токсическое действие на тубулярные клетки. Нефротоксичность цефалоридина, цефалексина и цефалотина объясняется повреждением эпителиальных клеток проксимальных канальцев (дистальные канальцы обычно интактны) [7]. Перекисное окисление липидов играет ведущую роль в патогенезе повреждения. Показана роль окислительного стресса, активации цитохрома P450 и дисфункции митохондрий в патогенезе ОТИН, вызванного приемом цефалоспоринов. Морфологическая картина почек характеризуется отеком интерстиция с мононуклеарной инфильтрацией и редко гранулемами [7]. С. L. Pirani и соавт. [45], сравнивая морфологию ОТИН, вызванного различными лекарственными препаратами, обнаружили, что в случае β -лактамов в интерстиции было более высокое количество эозинофилов, чем при НПВП-индуцированном ОТИН. При иммунофлюоресцентной микроскопии регистрируют отсутствие комплемента и иммуноглобулинов [7]. Продолжительность приема β -лактамов до развития ОТИН относительно короткая и колеблется от нескольких дней до недель. Клинические проявления варьируют от изолированного мочевого синдрома (микрогематурия, протеинурия) до тяжелого острого повреждения почек с олигурией. Лихорадка, кожная сыпь и/или эозинофилия наблюдаются более чем у 75% больных. У большинства пациентов с ОТИН, вызванным приемом цефалоспоринов, отмечалась в анамнезе аллергия на препараты пенициллинового ряда. При своевременной диагностике и отмене β -лактамов нередко происходит разрешение ОТИН и восстановление почечной функции. У части больных развивается ХБП [4, 7]. Ранее существовавшая ХБП считается фактором риска прогрессирующей почечной недостаточности после применения β -лактамов [7, 44].

Фторхинолоны. Различные фторхинолоны, включающие ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин, могут быть причиной ОТИН [46, 47]. Патогенез ОТИН обусловлен реакцией гиперчувствительности замедленного типа. При морфологическом исследовании выявляются характерные признаки

ОТИН. Симптомы заболевания появляются через 2–12 дней после начала пероральной или инъекционной терапии. При ОТИН, индуцированном приемом фторхинолонов, не всегда развивается классическая триада симптомов – лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия. Своевременная диагностика ОТИН, отмена препарата и обоснованная глюкокортикоидная терапия ассоциируются с благоприятным прогнозом [7].

Рифампицин. ОТИН, вызванный приемом рифампицина, обусловлен продукцией антирифампициновых антител и формированием циркулирующих иммунных комплексов. Клиническая картина характеризуется развитием острого повреждения почек с олигурией, гемолитической анемии, тромбоцитопенией и гепатита [7, 48]. При морфологическом исследовании отмечается интерстициальный отек с инфильтрацией эозинофилами и мононуклеарами. Редко наблюдаются гранулемы. Гломерулы и сосуды обычно интактны. При иммунофлюоресцентной микроскопии обычно отсутствуют иммуноглобулины. В мезангиуме и на тубулярной базальной мембране может выявляться комплемент C3 [48]. Среднее время между началом применения рифампицина и клиническими проявлениями ОТИН составляет менее 3 недель. Как правило, кожная сыпь не наблюдается, в анализах мочи выявляются микрогематурия и минимальная или умеренная протеинурия. Гемодиализ требуется большинству больных с острым повреждением почек. У части пациентов развивается ХБП [7].

Сульфаниламиды. ОТИН, обусловленный сульфаниламидными антибиотиками, встречается редко [49] и обычно ассоциируется с развитием лихорадки, кожной сыпи, эозинофилии и артралгий [4, 7].

Ванкомицин. Поскольку этот гликопептидный антибиотик часто используется при инфекциях, вызванных метициллин-устойчивыми штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA), с ростом числа MRSA наблюдается увеличение случаев ванкомицин-индуцированного ОТИН [50]. Патогенез нефротоксичности не определен клинически, но по данным прижизненного морфологического исследования почек выявляются тубулит и эозинофильная инфильтрация интерстиция [7].

Диагностика

У больного, получающего лекарственные препараты, следует предполагать ОТИН лекарственного генеза при развитии гиперчувствительной реакции (кожная сыпь, лихорадка, эозинофилия, артралгии), появлении слабости, недомогания,



тошноты/рвоты, повышении уровня сывороточного креатинина, снижении СКФ, патологических изменениях в моче, а также при наличии анамнестических указаний на предшествующие аллергические реакции лекарственного генеза [3, 4, 6, 14].

Снижение концентрационной способности считается одним из первоначальных лабораторных признаков ОТИН. Показатели общего анализа мочи включают протеинурию различной выраженности, «стерильную» лейкоцитурию, лейкоцитарные цилиндры, эозинофиурию и гематурию. Эозинофиурия позволяет подтвердить диагноз ОТИН, обладая чувствительностью 67% и специфичностью 83%. Однако ее отсутствие не отрицает наличия лекарственного ОТИН. У части больных имеет место повышение сывороточных уровней иммуноглобулина Е [4].

Протеинурия обычно минимальная или умеренная, но может достигать нефротических уровней с формированием нефротического синдрома (обычно при НПВП-индуцированном ОТИН). В редких случаях могут отсутствовать патологические изменения в моче, что надо учитывать при диагностике лекарственного ОТИН [4, 6, 7].

Возникновение ОТИН может ассоциироваться с такими нарушениями функции канальцевого аппарата, как сольтеряющий синдром, поражение проксимальных канальцев с развитием II типа почечного канальцевого ацидоза и синдрома Фанкони, поражение дистальных канальцев с развитием I типа почечного канальцевого ацидоза, а также нарушение калиевого и натриевого гомеостаза [4].

При ультразвуковом исследовании или компьютерной томографии выявляются нормальные или увеличенные размеры почек с повышенной кортикальной эхогенностью и плотностью [3, 4, 6]. «Золотым» стандартом в диагностике ОТИН признано прижизненное морфологическое исследование почек. Морфологические изменения включают интерстициальное воспаление и тубулит [7, 9, 14, 26–28, 39].

В последние годы активно изучаются различные биомаркеры, позволяющие диагностировать наличие ОТИН. В ряде клинических исследований показана способность прогностических биомаркеров (цистатин С, бета-2-микроглобулин, кластерин, липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов (NGAL), интерлейкин 18 (IL-18), молекула повреждения почек I-го типа (KIM-1), альбумин, система мочевых белков и фактор трилистника 3 (TFF-3) и др.) диагностировать ОТИН (особенно на ранних стадиях) и устанавливать его тяжесть [2].

Лечебная тактика

Своевременная диагностика и немедленная отмена препарата, ставшего причиной развития ОТИН, – основа лечебной тактики. Самостоятельное восстановление функции почек более вероятно при продолжительности острого повреждения почек менее 2 недель. Прогноз менее благоприятный по мере увеличения сроков острого повреждения почек [4, 6, 12].

При необходимости показаны мероприятия, направленные на нормализацию водного и электролитного баланса. Проведение гемодиализа требуется в 10–40% случаев. Показаниями для его проведения являются неконтролируемая гиперкалиемия и прогрессирующая азотемия с нарастающим интоксикационным синдромом [3, 4, 7, 12].

Роль иммуносупрессивной терапии при ОТИН требует дальнейшего изучения, так как отсутствуют контролируемые рандомизированные исследования, посвященные оценке ее эффективности [51]. Подходы к назначению иммунодепрессантов при ОТИН лекарственного генеза сегодня базируются на результатах преимущественно ретроспективных клинических исследований [3, 4, 12, 29]. Так, M.R. Clarkson и соавт. [10] провели ретроспективный анализ данных 42 больных с лекарственно-индуцированным ОТИН (диагноз подтвержден прижизненным морфологическим исследованием почек). Из них 26 пациентам были назначены глюкокортикоиды (ГК): внутривенное введение 500 мг метилпреднизолона (пульс-терапия) в течение 2–4 дней с последующим пероральным применением преднизолона (40–60 мг/сут) и медленным снижением первоначальной дозы в течение 3–6 недель. К концу периода наблюдения отсутствовали различия в исходе (клинические и лабораторные параметры) у больных, получавших и не получавших ГК. Следует отметить, что в большинстве случаев ГК назначались через 4 недели после начала клинических проявлений лекарственного ОТИН и при среднем уровне креатинина сыворотки 545 мкмоль/л (колебания от 339 до 1100 мкмоль/л). Комментируя результаты этого исследования, M. Praga и E. González подчеркивают, что запоздалое назначение ГК при уже развившемся тяжелом нарушении функции почек делает маловероятным достижение эффекта терапии ГК [52].

Противоположные результаты продемонстрировал E. González в ретроспективном многоцентровом исследовании, оценив 61 больного с ОТИН [53]. Из них 52 (85%) человека получали ГК. Глюкокортикоидный режим включал

внутривенное применение метилпреднизолона по 250–500 мг в течение 3–4 последовательных дней и в последующем преднизолон перорально (1 мг/кг массы тела) с постепенным снижением первоначальной дозы в течение 8–12 недель. Спустя 19 месяцев наблюдения в группе больных, получавших ГК, имел место благоприятный эффект как в отношении необходимости проведения гемодиализа (3,8 против 44%), так и по уровню сывороточного креатинина (185 ± 185 против 326 ± 255 мкмоль/л). Неполное восстановление функции почек отмечалось чаще у пациентов с поздним началом терапии ГК (34 ± 17 против 13 ± 10 дней). Авторы исследования считают, что раннее назначение ГК наиболее эффективно.

А.К. Muriithi и соавт. проанализировали 133 случая морфологически подтвержденного ОТИН, в 70% случаев – лекарственно-индуцированного. Глюкокортикоидная терапия проводилась 83 пациентам (продолжительность составила в среднем 5 недель). Авторы отметили существенное улучшение почечной функции при раннем назначении ГК [54].

Препараты цитотоксического действия (циклоспорин, циклофосфамид, микофенолата мофетил) применялись у малого количества больных с ОТИН лекарственного генеза, в связи с чем их эффективность остается неопределенной и требует дальнейшего изучения. По данным М. Clarkson и соавт. [10], дозы циклофосфамида должны составлять 2 мг/кг массы тела, а продолжительность терапии – 4–6 недель. В малочисленном исследовании D.C. Preddie и соавт. [55] применение микофенолата мофетила (13–34 месяца) сопровождалось положительной динамикой уровней сывороточного креатинина. Ранее проводимая терапия ГК у этих больных была неэффективна. Решение вопроса о применении препаратов цитотоксического действия и ГК должно базироваться на результатах прижизненного морфологического исследования почек [5, 7–9].

Нам представляется заслуживающей внимания позиция авторитетных французских и американских нефрологов [4, 12] относительно лечебной тактики у больных с лекарственным ОТИН. По их мнению, препарат, индуцирующий развитие ОТИН, должен быть незамедлительно отменен, после чего в части случаев наблюдается спонтанное выздоровление в течение 3–7 дней. Если этого не произошло, следует рассмотреть вопрос о биопсии почки и проведении прижизненного морфологического исследования почек. В отсутствие

улучшения функции почек в течение недели после отмены препарата показано незамедлительное назначение ГК (преднизолон перорально по 0,5–1 мг/кг/сут) в течение 3–4 недель с последующим медленным снижением первоначальной дозы и отменой в течение 3 месяцев. Улучшение клинической картины обычно наблюдается в течение первых двух недель от начала терапии ГК. В случае отсутствия заметного улучшения функции почек в течение 3–4 недель у стероидрезистентных, стероидзависимых больных и в случае непереносимости ГК следует рассмотреть вопрос о назначении препаратов цитотоксического действия (микофенолата мофетил, циклофосфамид, циклоспорин). Отсутствие эффекта от иммуносупрессивной терапии, прогрессирование азотемии, гиперкалиемии, развитие и нарастание интоксикационного синдрома являются основанием для проведения гемодиализа.

Заключение

Как показали результаты исследований, приведенные в настоящей обзорной статье, лекарственные препараты – прежде всего НПВП, ИПП и антибиотики – характеризуются потенциальной нефротоксичностью, могущей привести к развитию ОТИН, острого повреждения почек и ХБП и, как следствие, – к неблагоприятному прогнозу. Широкое, часто необоснованное назначение медикаментов, способных индуцировать развитие поражения почек, придает этому заболеванию статус серьезной медицинской и социальной проблемы. В связи с этим при назначении НПВП, ИПП, антибиотиков и других лекарств следует учитывать наличие факторов риска развития ОТИН, включающих фармакокинетические особенности лекарственного препарата и присущие пациенту факторы риска (пожилой возраст, сопутствующие заболевания, одновременный прием нескольких препаратов, снижение функции почек).

Возможность развития ОТИН и острого повреждения почек после назначения лекарственного препарата должна рассматриваться во всех клинических ситуациях, при которых выявляется повышение уровня сывороточного креатинина, снижение СКФ, протеинурия, лейкоцитурия, эозинофиурия, гематурия без каких-либо реальных доказательств предшествующей ХБП, артериальной гипертензии или анатомических аномалий мочевыводящей системы. Отсутствие патологических изменений в моче не исключает наличие лекарственного



ОТИН. Важно отметить, что при ОТИН (особенно при использовании НПВП и ИПП) нередко отсутствуют проявления реакции гиперчувствительности замедленного типа (лихорадка, сыпь, эозинофилия, артралгии).

Своевременная диагностика ОТИН и незамедлительная отмена лекарственного препарата, индуцировавшего его развитие, – первоочередные мероприятия. «Золотым» стандартом диагностики ОТИН является прижизненное морфологическое исследование почек. Биопсия

почек не показана больным, у которых после отмены предполагаемого причинного фактора нормализуется клиничко-лабораторная картина. Необходимо проведение контролируемых рандомизированных исследований, посвященных изучению эффективности иммуносупрессивной терапии при ОТИН лекарственного генеза. Профилактика лекарственного ОТИН заключается в устранении модифицируемых факторов риска до назначения потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, Chakaravarthi R, Holden AL, Goldstein SL. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88(2):226–34. doi: 10.1038/ki.2015.115.
- Izzedine H, Perazella MA. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int Rep*. 2017;2(4):504–14. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.008.
- Kelly C, Neilson E. Tubulointerstitial diseases. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu AS. *Brenner and Rector's the Kidney*. 10th edition. Elsevier; 2016. p. 1209–30.
- Izzedine H, Guetin V. Drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, Bennet WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 679–86. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
- Nast CC. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(2):72–9. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.016.
- Baker R. Acute tubulointerstitial nephritis: overview. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, Bennet WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 669–77. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
- Brodsky S, Nadasdy T. Acute and chronic tubulointerstitial nephritis. In: Jennette C, D'Agati V, Olson J, Silva F. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 7th edition. Wolters Kluwer; 2014. p. 1111–65.
- Громыко ВН, Пилотович ВС. Лекарственные нефропатии. *Медицинские новости*. 2016;(6):49–52.
- Blowey DL. Nephrotoxicity of over-the-counter analgesics, natural medicines, and illicit drugs. *Adolesc Med Clin*. 2005;16(1):31–43.
- Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, O'Meara Y, Dormon A, Campbell E, Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2778–83. doi: 10.1093/ndt/gfh485.
- Пентюк ОО, Волощук НІ, Машевська ОВ. Нефротоксичність лікарських засобів: клінічні прояви, патофізіологічні механізми та підходи до лікування. *Раціональна фармакотерапія*. 2009;(1):21–7.
- Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(1):3–13.
- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):8–11. doi: 10.1093/ndt/gfg464.
- Shirali A, Perazella M. Drug-induced nephropathies. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, Bennet WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 2885–910. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
- Pai AB. Keeping kidneys safe: the pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2015;55(1):e15–23. doi: 10.1331/JAPhA.2015.15506.
- Naqvi R, Mubarak M, Ahmed E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A. Acute tubulointerstitial nephritis/drug induced acute kidney injury; an experience from a single center in Pakistan. *J Renal Inj Prev*. 2016;5(1):17–20. doi: 10.15171/jrip.2016.04.
- Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):597–604. doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.004.
- Rossert J, Fischer E. Acute interstitial nephritis. In: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. St Louis: Mosby; 2000. p. 62.1–62.9.
- Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(8):461–70. doi: 10.1038/nrneph.2010.71.
- Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int*. 1989;35(5):1257–70. doi: 10.1038/ki.1989.118.
- Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity – a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun*. 2010;34(3):J266–75. doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.012.
- McCluskey RT, Colvin RB. Immunologic aspects of renal tubular and interstitial diseases. *Annu Rev Med*. 1978;29:191–203. doi: 10.1146/annurev.me.29.020178.001203.
- Kurts C. Dendritic cells: not just another cell type in the kidney, but a complex immune sentinel network. *Kidney Int*. 2006;70(3):412–4. doi: 10.1038/sj.ki.5001613.
- Rees A. Cross dendritic cells anger T cells after kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):3–5. doi: 10.1681/ASN.2008111200.
- Dong X, Swaminathan S, Bachman LA, Croatt AJ, Nath KA, Griffin MD. Antigen presentation by dendritic cells in renal lymph nodes is linked to systemic and local injury to the kidney. *Kidney Int*. 2005;68(3):1096–108. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00502.x.
- Soos TJ, Sims TN, Barisoni L, Lin K, Littman DR, Dustin ML, Nelson PJ. CX3CR1+ interstitial dendritic cells form a contiguous network throughout the entire kidney. *Kidney Int*. 2006;70(3):591–6. doi: 10.1038/sj.ki.5001567.
- Rogers NM, Ferenbach DA, Isenberg JS, Thomson AW, Hughes J. Dendritic cells and macrophages in the kidney: a spectrum of good and



- evil. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(11):625–43. doi: 10.1038/nrneph.2014.170.
28. Segerer S, Nelson PJ, Schlöndorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):152–76.
29. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016;29(5): 611–6. doi: 10.1007/s40620-016-0309-2.
30. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal biopsy. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu AS. *Brenner and Rector's the Kidney.* 10th edition. Elsevier; 2016. p. 1137–74.
31. Walker PD. The renal biopsy. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(2):181–8. doi: 10.1043/1543-2165-133.2.181.
32. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(4):545–53. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03407.x.
33. Батюшин ММ, Дмитриева ОВ, Терентьев ВП. Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициального поражения почек. *Нефрология и диализ.* 2006;8(3):239–43.
34. Pirani CL, Valeri A, D'Agati V, Appel GB. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contrib Nephrol.* 1987;55:159–75.
35. Schlöndorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 1993;44(3):643–53. doi: 10.1038/ki.1993.293.
36. Чельцов ВВ. НПВС-нефропатии. *Клиническая нефрология.* 2011;(5):17–23.
37. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV, McCarthy JT. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA.* 1996;276(6):466–9.
38. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, Voss D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton).* 2006;11(5):381–5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00651.x.
39. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med.* 1992;93(4):472–3. doi: 10.1016/0002-9343(92)90181-A.
40. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol.* 2013;14:150. doi: 10.1186/1471-2369-14-150.
41. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014;86(4):837–44. doi: 10.1038/ki.2014.74.
42. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, Paterson JM, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2015;3(2):E166–71. doi: 10.9778/cmajo.20140074.
43. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int.* 2015;87(2): 458–64. doi: 10.1038/ki.2014.294.
44. Plakogiannis R, Nogid A. Acute interstitial nephritis associated with coadministration of vancomycin and ceftriaxone: case series and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2007;27(10):1456–61. doi: 10.1592/phco.27.10.1456.
45. Pirani CL, Valeri A, D'Agati V, Appel GB. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contrib Nephrol.* 1987;55:159–75. doi: 10.1159/000413416.
46. Zaigraykin N, Kovalev J, Elias N, Naschitz JE. Levofloxacin-induced interstitial nephritis and vasculitis in an elderly woman. *Isr Med Assoc J.* 2006;8(10):726–7.
47. Chatzikyrkou C, Hamwi I, Clajus C, Becker J, Hafer C, Kielstein JT. Biopsy proven acute interstitial nephritis after treatment with moxifloxacin. *BMC Nephrol.* 2010;11:19. doi: 10.1186/1471-2369-11-19.
48. Schubert C, Bates WD, Moosa MR. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. *Clin Nephrol.* 2010;73(6): 413–9. doi: 10.5414/CNP73413.
49. Robson M, Levi J, Dolberg L, Rosenfeld JB. Acute tubulo-interstitial nephritis following sulfadiazine therapy. *Isr J Med Sci.* 1970;6(4): 561–6.
50. Htike NL, Santoro J, Gilbert B, Effenbein IB, Teehan G. Biopsy-proven vancomycin-associated interstitial nephritis and acute tubular necrosis. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16(2):320–4. doi: 10.1007/s10157-011-0559-1.
51. Сигитова ОН, Архипов ЕВ. Тубулоинтерстициальный нефрит. *Вестник современной клинической медицины.* 2010;3(3):45–9.
52. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;77(11):956–61. doi: 10.1038/ki.2010.89.
53. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, Parra EG, Delgado R, Sanz M, Ortiz M, Goicoechea M, Quereda C, Olea T, Bouarich H, Hernández Y, Segovia B, Praga M; Grupo Madrileño De Nefritis Intercitiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008;73(8):940–6. doi: 10.1038/sj.ki.5002776.
54. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):558–66. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.027.
55. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, Gardenzwart M, Rosen R, Appel GB. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(4): 718–22. doi: 10.2215/CJN.01711105.

References

1. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, Chakaravarthy R, Holden AL, Goldstein SL. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(2):226–34. doi: 10.1038/ki.2015.115.
2. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int Rep.* 2017;2(4):504–14. doi: 10.1016/j.ekir.2017.02.008.
3. Kelly C, Neilson E. Tubulointerstitial diseases. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu AS. *Brenner and Rector's the Kidney.* 10th edition. Elsevier; 2016. p. 1209–30.
4. Izzedine H, Guetin V. Drug-induced acute tubulointerstitial nephritis. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelstorf J, Remuzzi G, Bennet WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 679–86. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
5. Nast CC. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(2):72–9. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.016.



6. Baker R. Acute tubulointerstitial nephritis: overview. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, Bennett WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 669–77. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
7. Brodsky S, Nadasdy T. Acute and chronic tubulointerstitial nephritis. In: Jennette C, D'Agati V, Olson J, Silva F. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 7th edition. Wolters Kluwer; 2014. p. 1111–65.
8. Gromyko VN, Pilotovich VS. Drug-induced nephropathy. *Meditsinskie novosti*. 2016;(6): 49–52. Russian.
9. Blowey DL. Nephrotoxicity of over-the-counter analgesics, natural medicines, and illicit drugs. *Adolesc Med Clin*. 2005;16(1):31–43.
10. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, O'Meara Y, Dormon A, Campbell E, Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2778–83. doi: 10.1093/ndt/gfh485.
11. Pentjuk OO, Voloshchuk NI, Mashevs'ka OV. Nephrotoxicity of drugs: clinical manifestations, pathophysiological mechanisms and approaches to treatment. *Rational Pharmacotherapy*. 2009;(1):21–7. Ukrainian.
12. Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(1): 3–13.
13. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):8–11. doi: 10.1093/ndt/gfg464.
14. Shirali A, Perazella M. Drug-induced nephropathies. In: Turner NN, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, Bennett WG, de Broe ME, Chapman JR, Covic A, Jha V, Sheerin N, Unwin R, Woolf A, editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. 4th edition. Oxford University Press; 2016. p. 2885–2910. doi: 10.1093/med/9780199592548.001.0001.
15. Pai AB. Keeping kidneys safe: the pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2015;55(1):e15–23. doi: 10.1331/JAPhA.2015.15506.
16. Naqvi R, Mubarak M, Ahmed E, Akhtar F, Naqvi A, Rizvi A. Acute tubulointerstitial nephritis/drug induced acute kidney injury; an experience from a single center in Pakistan. *J Renal Inj Prev*. 2016;5(1):17–20. doi: 10.15171/jrip.2016.04.
17. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):597–604. doi: 10.1016/j.cgh.2005.11.004.
18. Rossert J, Fischer E. Acute interstitial nephritis. In: Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. St Louis: Mosby; 2000. p. 62.1–62.9.
19. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(8):461–70. doi: 10.1038/nrneph.2010.71.
20. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int*. 1989;35(5):1257–70. doi: 10.1038/ki.1989.118.
21. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity – a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun*. 2010;34(3):J266–75. doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.012.
22. McCluskey RT, Colvin RB. Immunologic aspects of renal tubular and interstitial diseases. *Annu Rev Med*. 1978;29:191–203. doi: 10.1146/annurev.me.29.020178.001203.
23. Kurts C. Dendritic cells: not just another cell type in the kidney, but a complex immune sentinel network. *Kidney Int*. 2006;70(3):412–4. doi: 10.1038/sj.ki.5001613.
24. Rees A. Cross dendritic cells anger T cells after kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1): 3–5. doi: 10.1681/ASN.2008111200.
25. Dong X, Swaminathan S, Bachman LA, Croatt AJ, Nath KA, Griffin MD. Antigen presentation by dendritic cells in renal lymph nodes is linked to systemic and local injury to the kidney. *Kidney Int*. 2005;68(3):1096–108. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00502.x.
26. Soos TJ, Sims TN, Barisoni L, Lin K, Littman DR, Dustin ML, Nelson PJ. CX3CR1+ interstitial dendritic cells form a contiguous network throughout the entire kidney. *Kidney Int*. 2006;70(3):591–6. doi: 10.1038/sj.ki.5001567.
27. Rogers NM, Ferenbach DA, Isenberg JS, Thomson AW, Hughes J. Dendritic cells and macrophages in the kidney: a spectrum of good and evil. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(11):625–43. doi: 10.1038/nrneph.2014.170.
28. Segerer S, Nelson PJ, Schlöndorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiological and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):152–76.
29. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol*. 2016;29(5): 611–6. doi: 10.1007/s40620-016-0309-2.
30. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal biopsy. In: Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu AS. *Brenner and Rector's the Kidney*. 10th edition. Elsevier; 2016. p. 1137–74.
31. Walker PD. The renal biopsy. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(2):181–8. doi: 10.1043/1543-2165-133.2.181.
32. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(4):545–53. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03407.x.
33. Batyushin MM, Dmitrieva OV, Terentiev VP. The role of analgetics and non-steroid anti-inflammatory drugs in development of renal interstitial damage. *Nephrology and dialysis*. 2006;8(3):239–43. Russian.
34. Pirani CL, Valeri A, D'Agati V, Appel GB. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contrib Nephrol*. 1987;55:159–75.
35. Schlöndorff D. Renal complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int*. 1993;44(3):643–53. doi: 10.1038/ki.1993.293.
36. Cheltsov VV. NSAID-induced nephropathies. *Clinical Nephrology*. 2011;(5):17–23. Russian.
37. Radford MG Jr, Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV, McCarthy JT. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA*. 1996;276(6):466–9.
38. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, Voss D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(5):381–5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00651.x.
39. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med*. 1992;93(4):472–3. doi: 10.1016/0002-9343(92)90181-A.
40. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol*. 2013;14:150. doi: 10.1186/1471-2369-14-150.
41. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int*. 2014;86(4):837–44. doi: 10.1038/ki.2014.74.
42. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, Paterson JM, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2015;3(2):E166–71. doi: 10.9778/cmajo.20140074.
43. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int*. 2015;87(2): 458–64. doi: 10.1038/ki.2014.294.



44. Plakogiannis R, Nogid A. Acute interstitial nephritis associated with coadministration of vancomycin and ceftriaxone: case series and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1456–61. doi: 10.1592/phco.27.10.1456.
45. Pirani CL, Valeri A, D'Agati V, Appel GB. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contrib Nephrol*. 1987;55:159–75. doi: 10.1159/000413416.
46. Zaigaykin N, Kovalev J, Elias N, Naschitz JE. Levofloxacin-induced interstitial nephritis and vasculitis in an elderly woman. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(10):726–7.
47. Chatzikyrkou C, Hamwi I, Clajus C, Becker J, Hafer C, Kielstein JT. Biopsy proven acute interstitial nephritis after treatment with moxifloxacin. *BMC Nephrol*. 2010;11:19. doi: 10.1186/1471-2369-11-19.
48. Schubert C, Bates WD, Moosa MR. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. *Clin Nephrol*. 2010;73(6):413–9. doi: 10.5414/CNP73413.
49. Robson M, Levi J, Dolberg L, Rosenfeld JB. Acute tubulo-interstitial nephritis following sulfadiazine therapy. *Isr J Med Sci*. 1970;6(4):561–6.
50. Htike NL, Santoro J, Gilbert B, Efenbein IB, Teehan G. Biopsy-proven vancomycin-associated interstitial nephritis and acute tubular necrosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(2):320–4. doi: 10.1007/s10157-011-0559-1.
51. Sigitova ON, Arkhipov EV. Tubulointerstitial nephritis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2010;3(3):45–9. Russian.
52. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010;77(11):956–61. doi: 10.1038/ki.2010.89.
53. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, Parra EG, Delgado R, Sanz M, Ortiz M, Goicoechea M, Quereda C, Olea T, Bouarich H, Hernández Y, Segovia B, Praga M; Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2008;73(8):940–6. doi: 10.1038/sj.ki.5002776.
54. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Nasr SH. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993–2011: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(4):558–66. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.027.
55. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, Gardenzwartz M, Rosen R, Appel GB. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):718–22. doi: 10.2215/CJN.01711105.

Acute drug-induced tubulointerstitial nephritis

Dyadyk A.I.¹ • Kugler T.E.¹

Currently, medications have the leading position in the development of acute tubulointerstitial nephritis. Antibiotics, proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs are the most common etiologic agents of acute tubulointerstitial nephritis. Various drugs produce ambiguous types of immune response. For instance, antibiotics may induce a systemic allergic reaction, including fever, skin rash, eosinophilia and arthralgia, whereas non-steroidal anti-inflammatory drugs and proton pump inhibitors may evoke a subclinical cell-modified response. Blood and urine tests, as well as renal ultrasound examination do not allow establishing a highly reliable diagnosis of acute tubulointerstitial nephritis. Therefore, renal biopsy is essential for the diagnosis. Morphological abnormalities include interstitial inflammation and tubulitis. In a patient who is on any medication and is having high serum creatinine levels, decreased glomerular filtration rate, and urine test abnormalities, the possibility of acute tubulointerstitial nephritis should be considered by the clinician; the disease can manifest at various time intervals after intake of the drug (from several days to months). Treatment approach

is based first of all on immediate withdrawal of the nephrotoxic agent and possible administration of immunosuppressive therapy. Timely diagnosis and early administration of glucocorticoids in morphologically confirmed tubulointerstitial nephritis are critical for restoration of the kidney functioning. Chronic kidney disease can develop in some patients. Clinicians in any specialty have to know about potential negative consequences of the use of antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors and other medications and to consider nephrotoxic factors.

Key words: acute tubulointerstitial nephritis, acute kidney injury, proton pump inhibitors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, glomerular filtration rate

For citation: Dyadyk AI, Kugler TE. Acute drug-induced tubulointerstitial nephritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):586–98. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-586-598.

Received 18 September 2017;

Accepted 30 October 2017

Dyadyk Aleksander I. – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy, Faculty of Postgraduate Education¹

Kugler Tatyana E. – MD, PhD, Assistant of Chair of Therapy, Faculty of Postgraduate Education¹

✉ 16 Illicha av., Donetsk, 83003, Ukraine.

Tel.: +38050 141 40 80. E-mail: kugler2@mail.ru

Conflicts of Interest

The authors declare no competing interests related to this work, its topic, subject and content

¹M. Gorky Donetsk National Medical University; 16 Illicha av., Donetsk, 83003, Ukraine



Успешная беременность у пациентки на программном гемодиализе, ожидающей трансплантацию почки

Прокопенко Е.И.¹ • Никольская И.Г.² • Рыбакова О.Б.³ • Новикова С.В.² • Упрямова Е.Ю.²

В общей популяции распространенность хронической болезни почек составляет от 8,7 до 18,4%, а среди женщин репродуктивного возраста – не менее 3%. В этой связи улучшение исходов беременности у пациенток с хронической болезнью почек представляется важной медицинской и социальной проблемой. Ранее вынашивание беременности женщинами, получающими лечение программным гемодиализом (ГД), считалось невозможным. Впервые успешная беременность на ГД была описана в 1971 г. В последнее время результаты беременности у диализных пациенток значительно улучшились – частота живорождения повысилась до 73–79%. Было показано, что в достижении благоприятного исхода беременности на ГД важнейшую роль играет интенсификация диализной программы с увеличением числа

сеансов до 6 в неделю, а суммарной недельной продолжительности диализа – до 24 часов и более. Приведено клиническое наблюдение благоприятного течения беременности, случайно выявленной у пациентки на программном ГД при обследовании перед трансплантацией почки. На фоне усиления программы диализа не было отмечено характерных для беременности при хронической болезни почек осложнений – артериальной гипертензии, преэклампсии, тяжелой анемии, выраженного синдрома задержки роста плода. При сроке беременности 38 недель были проведены программированные роды через естественные родовые пути, родилась здоровая девочка, не нуждавшаяся в реанимационном лечении. Успешный исход данной беременности обусловлен интенсивным диализным лечением,

мультидисциплинарным подходом к ведению беременности, тщательным акушерским наблюдением.

Ключевые слова: беременность, почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, программный гемодиализ

Для цитирования: Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ, Рыбакова ОБ, Новикова СВ, Упрямова ЕЮ. Успешная беременность у пациентки на программном гемодиализе, ожидающей трансплантацию почки. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):599–604. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-599-604.

Поступила 23.06.2017;
принята к публикации 27.06.2017

В мире распространенность хронической болезни почек всех стадий достаточно высока, согласно результатам недавно проведенного метаанализа, она составляет от 8,7 до 18,4% в зависимости от региона, при этом распространенность III–V стадий варьирует от 6,8 до 14,4% [1]. Вместе с тем нет точных данных о частоте встречаемости хронической болезни почек среди женщин репродуктивного возраста, но, по мнению ведущих экспертов, этот показатель достигает как минимум 3% [2]. В связи с этим исходы и осложнения беременности у пациенток с хронической болезнью почек, в том числе у женщин с выраженной почечной недостаточностью, представляются важной медицинской и социальной проблемой.

В первые годы существования программного гемодиализа (ГД) в качестве метода лечения терминальной хронической почечной недостаточности вынашивание беременности такими пациентками казалось абсолютно невозможным. По этой причине, если беременность у женщины на регулярном ГД

и возникала, ее сразу же прерывали. Однако с течением времени диализные технологии и программы лечения совершенствовались. Это способствовало достаточной высокой степени физической и психосоциальной реабилитации пациентов, получающих лечение регулярным ГД. А в 1971 г. у больной на ГД впервые была описана успешная беременность, закончившаяся рождением здорового доношенного ребенка [3]. С тех пор начали описывать новые случаи и серии наблюдений беременности на ГД, что позволило оценить особенности течения, характер осложнений и исходы таких беременностей. Безусловно, беременность у пациенток, получающих заместительную почечную терапию, относится к категории беременности высокого риска. Так, по данным анализа L.Y. Yang и соавт., после 225 зачатий у диализных пациенток только 83,6% беременностей достигли срока 20 недель и более (в 10,7% случаев имел место медицинский аборт, а в 5,8% случаев – невынашивание беременности) [4]. Доля детей, рожденных живыми, составила 79,1%, при этом



очень часто – в 71,1% случаев – наблюдались преждевременные роды, причинами которых были досрочное спонтанное начало родовой деятельности (33%), наличие признаков страдания плода (29,1%), синдром задержки роста плода (10,4%), гипертензивные расстройства во время беременности (8,5%), преждевременное излитие околоплодных вод (6,6%), кровотечения (3,8%), а также другие причины (8,5%). В Австралийский и Новозеландский регистр диализа и трансплантации в новом тысячелетии (в 2001–2011 гг.) были внесены и проанализированы 77 беременностей у 73 женщин с терминальной хронической почечной недостаточностью, получавших регулярный ГД [5]. Частота живорождения в данном исследовании составила 73%, но в группе беременностей, достигших срока 20 и более недель при условии зачатия до начала программного ГД, данный показатель достиг 91%. Средний гестационный возраст на момент родов был 33,8 недели, а медиана массы тела детей при рождении – 1750 г.

Интересно, что при сравнении исходов беременностей у пациенток на ГД в США и Канаде результаты были достоверно лучше в канадской когорте – частота живорождения составила 83,3% против 52,5% ($p=0,02$) [6]. Главное различие между исследуемыми когортами заключалось в более интенсивной программе ГД, которая применялась при ведении беременности в Канаде: средняя продолжительность диализа составила 43 ± 6 часов в неделю по сравнению с 17 ± 5 часов в неделю в США ($p < 0,001$). Метаанализ, выполненный G.V. Piccoli и соавт., подтвердил, что на исходы беременности (частота преждевременных родов, родов малым для гестационного возраста плодом) влияет интенсивность диализа, при этом важно увеличивать не только общую недельную продолжительность диализного лечения, но и число сеансов [7]. Как правило, в настоящее время используется программа, включающая не менее 6 сеансов ГД в неделю с продолжительностью каждого сеанса не менее 4 часов [8]. Наряду с этим крайне важно осуществлять коррекцию артериального давления (не допуская повышения уровня диастолического артериального давления более 90 мм рт. ст. и предупреждая интрадиализную гипотонию) как с помощью адекватного диализа, так и медикаментозно, постепенно увеличивать преддиализную массу тела пациентки по мере прогрессирования беременности, не допуская гипокальциемии и гиперфосфатемии, назначая по показаниям препараты кальция и витамина D, активно лечить анемию внутривенными препаратами железа и эритропоэтинами, обеспечивать достаточное потребление белка с пищей (1,2–1,4 г/кг массы тела до беременности +20 г/день) и калорийность

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей¹
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–6, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 684 57 91. E-mail: renalnephron@gmail.com

Никольская Ирина Георгиевна – канд. мед. наук, ученый секретарь²

Рыбакова Ольга Борисовна – канд. мед. наук, главный врач³

Новикова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, руководитель акушерского observationalного отделения²

Урямова Екатерина Юрьевна – канд. мед. наук, руководитель отделения анестезиологии и интенсивной терапии²

питания 25–35 ккал/кг массы тела во время беременности в день, прием водорастворимых витаминов и фолиевой кислоты в дозе 1 мг/день [9].

В нашей стране есть опыт успешных исходов беременности у пациенток на ГД, однако описания таких наблюдений в отечественной медицинской литературе пока единичны [10–13]. Представляем случай благоприятного исхода беременности у больной на программном ГД, готовившейся к трансплантации почки.

Клиническое наблюдение

Пациентка Б., 1992 г.р., жительница Ханты-Мансийского автономного округа, с 14-летнего возраста страдала хроническим гломерулонефритом. Клинически заболевание проявлялось протеинурией и гематурией, впервые развившимися после перенесенной ангины. Через год от дебюта заболевания, в 2007 г., уровень креатинина сыворотки повысился до 200 мкмоль/л, была выполнена нефробиопсия. Морфологическое исследование почечной ткани выявило IgA-нефропатию. Проводилось лечение кортикостероидами (преднизолоном) перорально в дозе 1 мг/кг с постепенным снижением дозы.

В 2013 г. у пациентки наступила первая беременность. В связи с неразвивающейся беременностью при сроке 4 недели произведено выскабливание полости матки. В 2015 г. отмечено прогрессирование почечного заболевания: к протеинурии и гематурии присоединилась артериальная гипертония, отмечено дальнейшее нарастание креатинина сыворотки. В октябре 2015 г. (в возрасте 23 лет) уровень креатинина сыворотки достиг 989 мкмоль/л. 15.10.2015 начато лечение регулярным ГД по 4–4,5 часа 3 раза в неделю. Самочувствие пациентки значительно улучшилось, однако сохранялись нарушения менструального цикла, которые начались еще в преддиализном периоде. Дата начала последней менструации – 15.09.2015, в дальнейшем на фоне лечения ГД менструаций не было.

Весной 2016 г. пациентка приехала в Москву для выполнения родственной трансплантации почки (потенциальный донор – мать). Начато предоперационное обследование, и 24.04.2016 при ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости неожиданно выявлена беременность 17,5 недели, о которой пациентка не знала. Предполагаемое время зачатия – конец декабря 2015 г. – начало января 2016 г. Пациентке предложено прерывание беременности, от которого она категорически отказалась. С 18 недель беременности пациентка наблюдалась в поликлиническом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». При УЗИ плода патологии не выявлено. В связи с выраженной истмико-цервикальной недостаточностью в 22 недели беременности установлен акушерский пессарий. Частота визитов к акушеру-гинекологу составляла не реже 1 раза в 2 недели. Лечение пациентки

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

³ ООО «Медицинский центр высоких технологий» – Поликлиника № 1; 141411, г. Москва, ул. Родионовская, 3/1, Российская Федерация



ГД осуществлялось в амбулаторном диализном центре ООО «Медицинский центр высоких технологий» – Поликлиника № 1 (Куркино, Москва).

С первого дня получения информации о беременности программа заместительной терапии была усилена: пациентка была переведена на ежедневный ГД по 4 часа, затем – по 4,5 часа, далее осуществлен перевод на гемодиализацию с большими (более 24 л) объемами замещения. Интенсификация диализа была вызвана невозможностью достигнуть рекомендованных для беременных преддиализных уровней мочевины – менее 16 ммоль/л – и, соответственно, угрозой развития многоводия и ухудшения условий развития плода. Сеансы гемодиализации проводились ежедневно 6 раз в неделю. Состав диализата: K^+ 4 ммоль/л, глюкоза 5,5 ммоль/л, Ca^{++} 1,5 ммоль/л. Поскольку на фоне ежедневной гемодиализации и поступления с замещающей жидкостью большого количества бикарбоната у пациентки появились признаки алкалоза, проводимость бикарбоната в диализирующей жидкости постепенно была снижена с 3 до 2,6 мСм/см.

Использовались диализаторы BVbraunXevHi 23, аппарат BVbraunDialog+. Антикоагуляция проводилась далтепарином натрия 7500 МЕ/сеанс ГД; дополнительно в воскресенье вне сеанса ГД подкожно вводился далтепарин 2500 МЕ. С 03.08.2016 в качестве антикоагулянта на процедуре ГД использовался эноксапарин натрия 6000 МЕ/0,6 мл. Скорость кровотока – 350 мл/мин. Поток диализирующего раствора – 700 мл/мин. Общая проводимость диализирующего раствора – 13,8 мСм/см, проводимость по бикарбонату – 2,6 мСм/см, температура раствора – 36 °С. Диаметр диализных игл – 16G. В качестве сосудистого доступа использовалась артериовенозная фистула в верхней трети правого предплечья, удовлетворительно функционирующая, без признаков воспаления.

Коррекция «сухого» (преддиализного) веса проводилась еженедельно с учетом артериального давления, наличия отеков, срока гестации, веса плода и объема околоплодных вод по данным УЗИ. Еженедельно прибавление массы тела составляло не менее 300 г, во второй половине беременности – 800 г. Учитывая периодическую склонность пациентки к артериальной гипотонии, сигналом к увеличению «сухого» веса служило снижение преддиализного артериального давления ниже 110/70 мм рт. ст.

Самочувствие женщины в течение беременности было удовлетворительным с хорошей переносимостью сеансов заместительной терапии. Пациентка характеризовалась высокой приверженностью к лечению, соблюдала рекомендации по диете и водному режиму. Отеков не наблюдалось. Общая прибавка массы тела за беременность составила 18 кг. Уровень артериального давления во время беременности колебался от 110/70 до 115/74 мм рт. ст., диурез – от 300 до 500 мл/сут. После установки акушерского pessaria истмико-цервикальная недостаточность не прогрессировала. При динамическом наблюдении

отмечалось преждевременное созревание плаценты, но признаков страдания плода не было в течение всей беременности.

При сроке беременности 26–27 недель впервые выявлено расширение чашечно-лоханочной системы правой почки: лоханка расширена до 30 мм, чашечки – до 12 мм. Однако клинических признаков мочевого инфекции не было, что подтверждалось отсутствием лейкоцитурии. Консультирована урологом ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»: показаний к стентированию правого мочеточника не выявлено, рекомендовано наблюдение с контролем ультразвуковой картины почек не реже 1 раза в 2 недели. Лабораторные показатели пациентки Б. в разные сроки беременности представлены в таблице.

Медикаментозная терапия во время беременности: бисопролол 2,5 мг 1 раз в день; дипиридамол по 75 мг 3 раза в день; низкомолекулярный гепарин подкожно (далтепарин, затем эноксапарин) на сеансах ГД или гемодиализации и однократно в недиализный день; фолиевая кислота 1 мг/сут; дарбэпоэтин 30 мкг/нед или эпоэтины короткого действия по 2000 МЕ 3 раза в неделю в сочетании с внутривенным введением препаратов железа 100 мг/нед (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс); кальция карбонат 1,5 г/сут; альфакальцидол 0,75 мкг/нед; витамины B_1 , B_6 , B_{12} , аскорбиновая кислота, магния лактат + пиридоксин. После выявления расширения чашечно-лоханочной системы правой почки профилактически был назначен фосфомицин по 3 г однократно каждые 10 дней. В 33 недели беременности проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном внутримышечно.

07.09.2016 при сроке беременности 36 недель пациентка в плановом порядке госпитализирована в акушерское наблюдательное отделение ГБУЗ МО «Московский

Динамика лабораторных показателей пациентки Б. во время беременности

Показатель*	Срок беременности, недели					
	18	22	24	29	33	37
Гемоглобин, г/л	105	119	108	112	116	135
Мочевина до сеанса гемодиализа, ммоль/л	–	13,9	15,4	13,6	12,4	13,3
Креатинин до сеанса гемодиализа, мкмоль/л	728	467	357	385	369	395
Альбумин, г/л	–	36	35	35	37	40
Кальций, ммоль/л	–	2,26	2,22	2,3	2,3	2,4
Фосфор, ммоль/л	–	1,18	1,35	1,43	1,40	1,42
Калий, ммоль/л	–	5,99	5,81	4,9	6,15	4,8

*Пробы крови получали перед началом сеансов заместительной почечной терапии

областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». Заключение УЗИ при сроке 37 недель: беременность 37 недель. Головное предлежание. Синдром задержки роста плода 1-й степени 2-го типа. Краевое прикрепление пуповины. Обвитие пуповиной шеи плода. Предполагаемая масса – 2500 г. Количество околоплодных вод нормальное. Допплерометрия плода: нарушений маточно-плацентарного кровотока и гемодинамики плода не выявлено. По данным кардиотокографии состояние плода удовлетворительное.

07.09.2016 был удален акушерский пессарий. Запланированы программированные роды при сроке 37–38 недель беременности под медикаментозным обезболиванием (на следующее утро после вечернего сеанса ГД). В плане было начало ведения родов через естественные родовые пути, при отклонении от нормального течения родов – своевременное решение вопроса о выполнении кесарева сечения.

14.09.2016 в 7:30 выполнена амниотомия. Кардиотокография: состояние плода удовлетворительное. В 9:30 началась регулярная родовая деятельность. Для обезболивания родов применялась ингаляционная анальгезия севофлураном в дискретном режиме на протяжении 2 часов 25 минут (I период – 10:00–11:00; II период – 12:30–13:55). Субъективная оценка интенсивности боли и анальгетического эффекта с помощью визуально-аналоговой шкалы: эффективность обезболивания проявлялась в виде снижения показателей с 50 до 22, что соответствовало оценке боли как «слабая».

В 13:55 начался потужной период, в 14:10 с целью укорочения потужного периода произведена эпизиотомия. Родилась живая доношенная девочка массой 2290 г, ростом 47 см, без видимых пороков развития, оценка состояния по шкале Апгар 7/8 баллов. В 14:30 самостоятельно отделилась плацента и выделился послед со всеми дольками и оболочками. Матка плотная, сократилась хорошо. Кровопотеря составила 100 мл. Произведена эпизиотомия. В послеродовом периоде вводился окситоцин,



Девочка Б., 7-е сутки после рождения

а также проводилась антибактериальная терапия цефотаксимом в течение 6 дней. Очередной сеанс ГД проведен 16.09.2016. Пациентка выписана из акушерского стационара на 7-е сутки вместе с ребенком (рисунок). Лечение молодой матери ГД продолжено в амбулаторном режиме. Трансплантацию почки от родственного донора решено отложить на 6–12 месяцев. Девочка растет и развивается нормально.

Обсуждение

Особенностями представленного клинического наблюдения были быстрое наступление беременности у пациентки с терминальной хронической почечной недостаточностью после начала лечения программным ГД – примерно через 3 месяца, поздняя диагностика беременности (что характерно для женщин на регулярном ГД, часто страдающих дисменореей, аменореей), благоприятное течение беременности без характерных для хронической болезни почек осложнений – артериальной гипертензии, преэклампсии, тяжелой анемии, выраженного синдрома задержки роста плода [14]. Программированные роды проведены через естественные родовые пути при доношенном сроке беременности. Новорожденная девочка не нуждалась ни в интенсивной терапии, ни в переводе на второй этап выхаживания и была выписана из стационара домой вместе с матерью.

Следует подчеркнуть, что столь благоприятный исход беременности у женщины с терминальной хронической почечной недостаточностью и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом в нашем случае определялся прежде всего интенсивной и персонализированной программой диализного лечения, учитывающей индивидуальные особенности пациентки, мультидисциплинарным подходом к ведению беременности и родов с участием акушера-гинеколога, специалиста по диализу, нефролога, уролога, анестезиолога-реаниматолога, неонатолога и, конечно, интенсивным акушерским наблюдением. Подчеркнем: исход беременности у пациенток на программном ГД напрямую зависит от интенсивности диализного лечения – как от общей продолжительности ГД, так и от числа сеансов диализа в неделю [6]. В соответствии с существующими рекомендациями пациентке проводилась и медикаментозная терапия, направленная на коррекцию артериального давления, лечение анемии, профилактику эндотелиальной дисфункции, коррекцию костно-минеральных нарушений, восполнение дефицита водорастворимых витаминов [9, 15].

Беременность у женщин на регулярном ГД сопряжена с высоким риском осложнений, однако результаты таких беременностей в последнее время



значительно улучшились. Мы пока не готовы планировать беременность у пациенток, получающих лечение регулярным ГД, тем более что согласно действующему Приказу № 736 Министерства здравоохранения и социального развития России от 03.12.2007 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» и приложению к нему, хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина выше 200 мкмоль/л служит показанием к прерыванию беременности. Следует отметить, тем не менее, что в данном приказе нет указаний относительно пациенток, получающих лечение программным ГД. По-видимому, настало время для внесения соответствующих дополнений и уточнений в существующие нормативные акты.

Безусловно, исход беременности у женщин с функционирующим почечным трансплантатом

лучше, чем у диализных пациенток. Молодым женщинам, получающим программный ГД и находящимся в «листе ожидания» трансплантации почки, беременность лучше планировать в посттрансплантационном периоде. Но если зачатие у пациентки на ГД уже произошло и особенно если беременность достигла II триместра, у плода нет аномалий развития, а женщина не имеет серьезных коморбидных состояний и категорически настаивает на сохранении беременности после информирования о всех возможных осложнениях, то имеет смысл пролонгировать такую беременность, интенсифицируя режим диализного лечения. Особенно актуально такое решение для пациенток, у которых нет детей и которым не планируется по тем или иным причинам трансплантация почки, или если пациентка к моменту ожидаемой трансплантации уже выйдет за пределы репродуктивного возраста. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
- Piccoli GB, Attini R, Vasario E, Conijn A, Biolcati M, D'Amico F, Consiglio V, Bontempo S, Todros T. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):844–55. doi: 10.2215/CJN.07911109.
- Confortini P, Galanti G, Ancona G, Giongo A, Bruschi E, Lorenzini E. Full term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1971;8:74–80.
- Yang LY, Thia EW, Tan LK. Obstetric outcomes in women with end-stage renal disease on chronic dialysis: a review. *Obstet Med*. 2010;3(2):48–53. doi: 10.1258/om.2010.100001.
- Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):143–9. doi: 10.2215/CJN.03560413.
- Hladunewich MA, Hou S, Oduyay A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, Tennankore K, Keunen J, Hui D, Chan CT. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1103–9. doi: 10.1681/ASN.2013080825.
- Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Rolfo A, Giuffrida D, Colombi N, Pani A, Todros T. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(11):1915–34. doi: 10.1093/ndt/gfv395.
- Sachdeva M, Barta V, Thakkar J, Sakhiya V, Miller I. Pregnancy outcomes in women on hemodialysis: a national survey. *Clin Kidney J*. 2017;10(2):276–81. doi: 10.1093/ckj/sfw130.
- Manisco G, Poti' M, Maggiulli G, Di Tullio M, Losappio V, Vernaglione L. Pregnancy in end-stage renal disease patients on dialysis: how to achieve a successful delivery. *Clin Kidney J*. 2015;8(3):293–9. doi: 10.1093/ckj/sfv016.
- Галеев ПХ, Гатиятуллин НР, Хасанова МИ, Галеев ШР, Равикант Д, Фахрутдинова ЛИ. Беременность у женщин на заместительной почечной терапии. *Практическая медицина*. 2015;(4–1):34–7.
- Исмаилов Х, Кадимов Ш, Мюслимов К, Ахмедова Ч. Успешное ведение беременности у пациентки, находящейся на поддерживающем гемодиализе – описание случая. *Клиническая медицина Казахстана*. 2014;1(31 Suppl 1):35–42.
- Беспалова АВ, Бондаренко ТВ, Козловская НЛ, Моргунов ЛЮ, Анашкин ВА, Лаврова ОН, Трибельгорн ЭЮ, Мартынова ИВ, Груздева ОЮ, Никольская ИГ. Успешное завершение беременности у пациентки с терминальной почечной недостаточностью, более 10 лет находящейся на лечении программным гемодиализом (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2014;16(4):480–7.
- Черникова ТВ. Беременность и роды у пациентки, получавшей лечение гемодиализом более 10 лет (описание случая). *Нефрология и диализ*. 2008;10(2):166–8.
- Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ, Ватазин АВ, Новикова СВ, Будникова НЕ, Гурьева ВМ, Будыкина ТС. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2013;15(2):124–34.
- Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Giacchino F, Credendino O, Daidone G, Gregorini G, Moroni G, Attini R, Minelli F, Manisco G, Todros T, Piccoli GB; Kidney and Pregnancy Study Group of Italian Society of Nephrology. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol*. 2015;28(3):279–88. doi: 10.1007/s40620-015-0191-3.

References

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global prevalence of chronic kidney disease – asy-
- Piccoli GB, Attini R, Vasario E, Conijn A, Biolcati M, D'Amico F, Consiglio V, Bontempo S, Todros T. Pregnancy and chronic kidney disease: a chal-



- lenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):844–55. doi: 10.2215/CJN.07911109.
3. Confortini P, Galanti G, Ancona G, Giongo A, Bruschi E, Lorenzini E. Full term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic haemodialysis. *ProcEur Dial Transplant Assoc.* 1971;8:74–80.
 4. Yang LY, Thia EW, Tan LK. Obstetric outcomes in women with end-stage renal disease on chronic dialysis: a review. *Obstet Med.* 2010;3(2):48–53. doi: 10.1258/om.2010.100001.
 5. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):143–9. doi: 10.2215/CJN.03560413.
 6. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, Cornelis T, Pierratos A, Goldstein M, Tennankore K, Keunen J, Hui D, Chan CT. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1103–9. doi: 10.1681/ASN.2013080825.
 7. Piccoli GB, Minelli F, Versino E, Cabiddu G, Attini R, Vigotti FN, Rolfo A, Giuffrida D, Colombi N, Pani A, Todros T. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1915–34. doi: 10.1093/ndt/gfv395.
 8. Sachdeva M, Barta V, Thakkar J, Sakhiya V, Miller I. Pregnancy outcomes in women on hemodialysis: a national survey. *Clin Kidney J.* 2017;10(2):276–81. doi: 10.1093/ckj/sfw130.
 9. Manisco G, Poti' M, Maggiulli G, Di Tullio M, Losappio V, Vernaglione L. Pregnancy in end-stage renal disease patients on dialysis: how to achieve a successful delivery. *Clin Kidney J.* 2015;8(3):293–9. doi: 10.1093/ckj/sfv016.
 10. Galeev RKh, Gatiyatullin NR, Khasanova MI, Galeev ShR, Ravikant D, Fakhrutdinova LI. Pregnancy on renal replacement therapy. *Practical medicine.* 2015;(4–1):34–7. Russian.
 11. Ismailov Kh, Kadimov Sh, Myuslimov K, Akhmedova Ch. Successful pregnancy management in a patient on maintenance hemodialysis – a clinical case. *Clinical Medicine of Kazakhstan.* 2014;(31 Suppl 1):35–42. Russian.
 12. Bespalova AV, Bondarenko TV, Kozlovskaya NL, Morgunov LY, Anashkin VA, Lavrova ON, Tribelgorn EY, Martynova IV, Gruzdeva OY, Nikolskaya IG. Successful pregnancy in a woman with end-stage renal disease receiving hemodialysis for more than 10 years (Case report and review). *Nephrology and Dialysis.* 2014;16(4):480–7. Russian.
 13. Chernikova TV. Pregnancy and childbirth at a patient receiving hemodialysis treatment for more than 10 years. A case description. *Nephrology and Dialysis.* 2008;10(2):166–8. Russian.
 14. Prokopenko EI, Nikolskaya IG, Vatazin AV, Novikova SV, Budnikova NE, Gurieva VM, Budykina TS. Pregnancy in women with chronic renal failure. *Nephrology and Dialysis.* 2013;15(2):124–34. Russian.
 15. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Giacchino F, Credendino O, Daidone G, Gregorini G, Moroni G, Attini R, Minelli F, Manisco G, Todros T, Piccoli GB; Kidney and Pregnancy Study Group of Italian Society of Nephrology. Best practices on pregnancy on dialysis: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol.* 2015;28(3):279–88. doi: 10.1007/s40620-015-0191-3.

Successful pregnancy in a patient on regular hemodialysis awaiting kidney transplantation

Prokopenko E.I.¹ • Nikol'skaya I.G.² • Rybakova O.B.³ •
Novikova S.V.² • Upriamova E.Yu.²

Currently, the prevalence of chronic kidney disease in the general population is in the range of 8.7 to 18.4%, being at least 3% in women of childbearing age. Therefore, improvement of pregnancy outcomes in patients with chronic kidney disease is an important medical and social problem. In the past, pregnancy in women receiving the program hemodialysis (HD) was considered impossible. The first successful pregnancy in HD was described in 1971. Recently, pregnancy outcomes in dialysis patients significantly improved with an increase in the live births to 73–79%. It was shown that intensification of the dialysis program plays an important role in the achievement of a favorable pregnancy outcome, with an increase in the number of sessions to 6 weekly, and the total weekly duration of dialysis of up to 24 hours and more. We present a clinical case of a favorable course of pregnancy that was eventually detected in a patient on program HD during her examination before the kidney transplantation. Her dialysis program was intensified, with no subsequent complications

characteristic of pregnancy in chronic kidney disease, such as hypertension, preeclampsia, severe anemia, and serious fetal growth retardation syndrome. At week 38 of gestation, programmed vaginal delivery was performed; a healthy girl was born who did not need any intensive care. The successful outcome of this pregnancy was due to intensive dialysis treatment, a multidisciplinary approach to pregnancy management, and thorough obstetric monitoring.

Key words: pregnancy, renal failure, renal replacement therapy, regular hemodialysis

For citation: Prokopenko EI, Nikol'skaya IG, Rybakova OB, Novikova SV, Upriamova EYu. Successful pregnancy in a patient on regular hemodialysis awaiting kidney transplantation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(7):599–604. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-599-604.

Received 23 June 2017; Accepted 27 June 2017

Prokopenko Elena I. – MD, PhD, Professor, Chair of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Postgraduate Training Faculty¹

✉ 61/2–6 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 684 57 91. E-mail: renalnephron@gmail.com

Nikol'skaya Irina G. – MD, PhD, Scientific Secretary²

Rybakova Olga B. – MD, PhD, Chief Medical Officer³

Novikova Svetlana V. – MD, PhD, Head of Observational Obstetric Department²

Upriamova E.Yu. – MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology and Intensive Care²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation

³ LLC "Medical Center of High Technologies" – Polyclinic No 1; 3/1 Rodionovskaya ul., Moscow, 141411, Russian Federation

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.



Опыт успешного лечения периодической болезни и вторичного АА-амилоидоза у пациента, резистентного к колхицину

Рамеев В.В.¹ • Богданова М.В.² • Козловская Л.В.¹ • Мухин Н.А.^{1,2}

Рамеев Вилен Вилевич – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹
✉ 119435, г. Москва, ул. Россолимо, 11/5, Российская Федерация.
Тел.: +7 (910) 493 61 38.
E-mail: vvrameev@mail.ru

Богданова Марина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины²

Козловская Лидия Владимировна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр., кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹

Мухин Николай Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹, заведующий кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины²

В статье на примере клинического наблюдения колхицинрезистентной периодической болезни показаны современные возможности эффективного лечения периодической болезни как аутовоспалительного заболевания. Представлен актуальный взгляд на теорию аутовоспаления, молекулярные механизмы его реализации при периодической болезни. На основе данных литературы с привлечением результатов собственных исследований рассмотрены подходы к оценке активности аутовоспаления и мониторинга эффективности лечения. Показано клиническое значение современного маркера активности нейтрофильного аутовоспаления S100A12.

Ключевые слова: аутовоспаление, интерлейкин-1, пирин, инфламмосома, периодическая болезнь, средиземноморская лихорадка, колхицин, канакинумаб, АА-амилоидоз

Для цитирования: Рамеев ВВ, Богданова МВ, Козловская ЛВ, Мухин НА. Опыт успешного лечения периодической болезни и вторичного АА-амилоидоза у пациента, резистентного к колхицину. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):605–15. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-605-615.

Поступила 28.06.2017;
принята к публикации 10.07.2017

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

В медицинской практике известны наблюдения периодического синдрома, проявляющегося пароксизмами лихорадки и доброкачественного перитонита, реже в сочетании с торакалгиями, кожной сыпью и артритом. Обычно приступы длятся 2–3 дня и заканчиваются полным выздоровлением, несмотря на наличие отчетливых признаков раздражения брюшины в начале приступа и оправданное

подозрение на острую хирургическую патологию живота; неосведомленные врачи иногда проводят пациентам аппендэктомии или диагностические лапаротомии. Причина доброкачественного течения перитонита – асептический характер воспаления.

На протяжении десятилетий этиология и патогенез этого периодического синдрома оставались неясными. Под названием

«доброкачественный пароксизмальный перитонит» он в 1945 г. был выделен в самостоятельную нозологическую единицу S. Siegal [1], который описал данное заболевание у 11 больных и подчеркнул его распространенность среди евреев и армян. Термин «периодическая болезнь» (ПБ) предложил Н.А. Reimann в 1948 г., объединив ряд периодически возникающих синдромов – лихорадку, перитонит, артралгию, встречающихся в основном у евреев, и отметив их стереотипный, доброкачественный характер [2].

Отдельные описания болезни были сделаны и раньше. Так, еще в 1626 г. Aubrey сообщил о своем страдании, которое проявлялось ознобом, тошнотой, рвотой, периодическими болями в животе, длящимися около 12 часов. Janeway и Mosental (1908) наблюдали «необычный пароксизмальный синдром» в виде лихорадки и абдоминальных болей у шестнадцатилетней еврейки, повторяющийся каждую пятницу. Alt и Barker (1930) описали двух братьев армян, страдающих с детства приступами абдоминальных болей с лихорадкой, которые продолжались в течение 1–2 суток и рецидивировали каждые 3–4 дня. H. Heller (1955) назвала болезнь семейной средиземноморской лихорадкой (Familial Mediterranean Fever – FMF), показав ее преимущественное распространение среди народов Средиземноморья – армян, евреев, арабов [2]. Этноассоциированность ПБ, наличие семейных случаев дали основания считать это заболевание наследственным с аутосомно-рецессивным механизмом передачи.

Еще 20 лет назад диагноз ПБ устанавливали только по клиническим критериям, в частности, необходимым признаком рассматривали наличие приступов доброкачественного перитонита. Существенным достижением последних лет стала возможность молекулярно-генетического подтверждения диагноза в связи с обнаружением гена ПБ.

Ген *MEFV* (от англ. Mediterranean Fever – средиземноморская лихорадка, название ПБ, принятое в англоязычной литературе) был открыт в 1997 г. К развитию ПБ приводят нарушения белка пирина – продукта этого гена. Ген *MEFV* экспрессируется преимущественно в клетках фагоцитарной системы – нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках. Самая частая мутация – M694V – в гомозиготном состоянии или в сочетании с другими патогенными мутациями, по нашим данным, встречается у 82% больных. По мнению многих исследователей, эта мутация сопровождается наиболее тяжелыми и частыми приступами ПБ. По-видимому, именно среди ее

носителей следует ожидать случаи резистентности к лечению колхицином.

Мутация M694V, как и большинство других патогенных мутаций пирина, находится в 10-м экзоне [3, 4], который кодирует мотив, известный как B30.2/SPRY домен, расположенный на C-конце белка пирина. На N-конце белка находится домен, называемый пирином, а также домены V-box, bZIP и суперспиральный домен. Наличие такой структуры первоначально позволило предположить, что пирин представляет собой фактор транскрипции [5]. В дальнейшем способность к связыванию с ДНК у пирина обнаружена не была. После расщепления пирина каспазой-1 происходит транслокация его N-концевого фрагмента из ядра [6], предположительно, по системе клеточного веретена, так как известно, что пирин, находясь в цитоплазме моноцитов, может связываться с тубулином и микротрубочками [7]. Вероятно, на этом этапе активность пирина может контролироваться колхицином, поскольку препарат дестабилизирует систему микротрубочек [8], этим и объясняется возможность эффективного лечения ПБ колхицином.

По наличию одноименного домена в составе пирина в настоящее время выделяют целое семейство пиринсодержащих белков, в том числе в эту группу включают криопирин (NLRP3) и NOD-2. Объединение этих белков в одно семейство по сходству структуры предполагает не только их близкие функциональные возможности, но и способность вступления в отношения конкуренции или даже антагонизма. Так, выяснение функции криопирина позволило приблизиться к пониманию биологии пирина и, следовательно, патогенеза ПБ.

Криопирин, как и пирин, экспрессируется в цитоплазме макрофагов и нейтрофилов, при активации способен связываться с другими белками с образованием крупного молекулярного комплекса – инфламмосомы (от англ. inflammation – воспаление) [9]. Выделены различные варианты инфламмосом, которые именуют по основному формирующему белку – криопириновой (или NLRP3) и другие. Благодаря строго упорядоченной структуре с обилием β -складчатой конформации инфламмосомы обладают свойством двойного лучепреломления, то есть являются физиологической внутриклеточной формой амилоида. Такая структура придает инфламмосоме относительную устойчивость к ферментам, а значит, обеспечивает надежную реализацию провоспалительных функций фагоцитами. В состав криопириновой инфламмосомы



входят вспомогательный белок ASC и прокаспаза-1, превращающаяся в активную каспазу-1. Последняя вызывает активацию и секрецию интерлейкинов (ИЛ) 1 и 18, которые относят к мощным провоспалительным цитокинам. Образование инфламмосомы, инициирующей воспалительный ответ, – нормальная реакция, обеспечивающая защиту от чужеродных микроорганизмов, прежде всего, бактерий. Однако мутации гена NLRP3 сопровождаются неконтролируемой активацией инфламмосомы, повышением экспрессии ИЛ-1 и развитием клинической картины криопиринопатий – еще одного варианта семейных периодических лихорадок.

Пирин способен ингибировать адапторный белок ASC [6]. Как уже указывалось, он является компонентом ядра инфламмосомного комплекса, его гомотипическое взаимодействие с криопирином и каспазой вызывает активацию ИЛ-1 β . Ингибция ASC пирином ведет к удалению, секвестрации компонентов инфламмосомы из зоны ее формирования, тем самым пирин выступает регулятором провоспалительной активности фагоцитов.

Единой точки зрения на механизмы действия мутантного пирина еще не сложилось. В качестве основной причины развития ПБ рассматривают непосредственное взаимодействие мутантного пирина с ASC и последующей активацией каспазы-1 [6] либо формирование пирином собственной инфламмосомы [10]. Однако изучение пирина в различных экспериментальных условиях показало, что могут быть получены данные в пользу как про-, так и противовоспалительных свойств этого белка. Первые результаты свидетельствовали о его противовоспалительной роли: у мышей с дефицитом функции гена *MEFV* концентрация цитокинов в ответ на стимуляцию липополисахаридов резко возрастала, что приводило к гибели животных [10]. Дефицит функции гена *MEFV* у мышей достигался выключением значительной части 10-го экзона, где расположено большинство мутаций, вызывающих ПБ. В то же время при нарушении взаимодействия мутантного домена V30.2 пирина с каспазой-1 продукция ИЛ-1 β у мышей оказалась резко сниженной [11, 12]. Тем не менее роль мутаций домена V30.2 в развитии ПБ еще остается спорной. Так, в работах J.W. Yu и соавт. установлено, что гиперпродукция мутантного пирина клетками 293T серии, которые экспрессируют ASC и прокаспазу-1, приводит к активации инфламмосомы, а гиперпродукция мутантной формы пирина не способствует увеличению активации каспазы-1 [10]. Такое

противоречие наиболее вероятно свидетельствует о возможности пирина проявлять свои про- или противовоспалительные свойства в зависимости от конкретных условий. Активирующая роль мутантного пирина в усилении секреции ИЛ-1 β при ПБ подтверждается купированием приступов ПБ при парентеральном введении рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ-1, анакинры [13].

Таким образом, говоря о патогенезе ПБ, как и в случае других семейных периодических лихорадок, можно выдвинуть несколько ключевых положений. Во-первых, основным субъектом воспаления становятся клетки фагоцитарной системы – нейтрофилы, макрофаги и дендритные клетки; воспалительные реакции с привлечением клеток гуморального или Т-лимфоцитарного иммунитета не характерны и носят вторичный характер. Во-вторых, спонтанные воспалительные атаки, запущенные фагоцитами, как правило, генетически детерминированы и реализуются через активную устойчивую гиперпродукцию ИЛ-1 и других цитокинов или их избыточные эффекты. Базируясь на этих принципах, было предложено новое понятие аутовоспаления, которое в определенной мере противопоставлено аутоиммунным процессам. В-третьих, ключевая роль провоспалительных цитокинов в развитии семейных периодических лихорадок означает возможность эффективной борьбы с ними с помощью современных средств антицитокиновой терапии.

Значительные успехи в лечении ПБ, в том числе осложненной амилоидозом, были достигнуты благодаря исследованиям S.A. Goldfinger (1972) и H. Mamou (1976), наблюдавших положительный эффект колхицина при этом заболевании [2]. Благодаря терапии колхицином удалось изменить прогноз у многих больных, так как она позволила не только предупреждать приступы болезни, но и проводить лечение и профилактику амилоидоза [13–18].

Установлена способность колхицина влиять на функционирование внутриклеточных каркасных структур – препарат, вызывая деполаризацию микротрубочек, изменяет внутриклеточное содержание циклических нуклеотидов. Он также может оказывать гипокальциемическое действие, таким образом предотвращая процессы дегрануляции нейтрофилов – главных источников пирогенов и провоспалительных факторов при ПБ, предупреждение дегрануляции тучных клеток способствует уменьшению сосудистой проницаемости и препятствует проникновению

белков (в том числе предшественников амилоида) в ткани. Под влиянием колхицина уменьшается внутриклеточный синтез предшественников амилоида и тем самым блокируется их выделение во внеклеточную среду. Нарушение сборки амилоидных фибрилл возможно вследствие подавления протеолитического расщепления SAA до AA, а также торможения синтеза амилоид-ускоряющего фактора [14, 19, 20].

Патогенетическая обоснованность терапии колхицином при ПБ получила еще одно доказательство после обнаружения дефекта Р-гликопротеинового насоса в нейтрофилах, благодаря которому происходит избирательное накопление препарата в нейтрофильных гранулоцитах с последующим влиянием на сократительные белки и, вероятно, на экспрессию *MEFV* [21].

Показано, что терапия колхицином в дозе 1 мг/сут позволяет проводить надежную профилактику приступов ПБ и амилоидоза [18, 22, 23]. При уже развившемся амилоидозе необходим прием не менее 2 мг препарата в сутки [24]. Лечение колхицином улучшает прогноз больных амилоидозом, увеличивая среднюю продолжительность жизни от момента выявления протеинурии с 6,7 до 16 лет [14]. По данным О.М. Виноградовой и соавт. [14], колхицин вызывает уменьшение или полное исчезновение нефротического синдрома и протеинурии, при почечной недостаточности препарат неэффективен. Сомнения в его эффективности на стадии почечной недостаточности, свидетельствующей о тяжелых склеротических изменениях в почках, высказываются и другими авторами [24].

Приблизительно у 15–20% больных колхицин бывает изначально неэффективным. В этом случае современные представления о патогенезе ПБ позволяют предлагать альтернативные подходы на основе антицитокиновой терапии. Вопросы преодоления колхицинрезистентности у больных ПБ обсудим на примере клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

Мужчина 38 лет (схема анамнеза дана на рисунке), армянин по национальности. Примерно с 20 лет отмечал периодическое появление болей в животе без четкой локализации. Боли носили неинтенсивный характер, не сопровождалась симптомами раздражения брюшины, возникали 1–2 раза в год и длились около 3–4 дней, был диагностирован хронический панкреатит. Ухудшение самочувствия отметил в 2013 г., когда появились отеки голеней до колен. При лабораторном

обследовании выявлены признаки нефротического синдрома – суточная протеинурия 3,2 г, альбумин крови 30,2 г/л, общий белок 55,7 г/л, креатинин оставался в пределах нормы – 92 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕПІ 89 мл/мин), уровень С-реактивного белка (СРБ) был умеренно повышенным – 1,29 мг/дл. В клиническом анализе крови отмечалось некоторое повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – 25 мм/ч, остальные показатели оставались в пределах нормы. Проведена биопсия почки, при морфологическом исследовании биоптата был выявлен AA-тип амилоида.

Похожее заболевание отмечалось также у старшего брата пациента, у которого диагноз ПБ был подтвержден молекулярно-генетическим методом, проводилось лечение колхицином. Однако эффект колхицина был частичным – несмотря на назначение достаточной дозы колхицина 2 мг/сут у брата сохранялись приступы перитонита и лихорадки, болезнь осложнилась вторичным AA-амилоидозом, брат умер от терминальной почечной недостаточности.

С учетом отягощенного по ПБ семейного анамнеза пациенту было проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлена M694V/M694V мутация гена *MEFV*. Начата терапия колхицином в дозе 1,5 мг/сут. До начала приема препарата сывороточная концентрация S100A12 составила 782,2 нг/мл. В течение 6 месяцев лечения абдоминалгии не рецидивировали, но отеки ног сохранялись. При контрольном обследовании сохранялся нефротический синдром, отмечено даже некоторое нарастание протеинурии (суточная протеинурия 6,3 г, альбумин 25,9 г/л, общий белок 46,7 г/л, креатинин 105 мкмоль/л (СКФ по СКД-ЕПІ 79 мл/мин)). Уровень СРБ оставался в пределах нормы (0,72 мг/дл, норма до 0,8 мг/дл), СОЭ 15 мм/ч. Концентрация S100A12 снизилась незначительно и составляла 673,5 нг/мл, что существенно выше нормы. На основании прогрессирования амилоидной нефропатии, высокой сывороточной концентрации S100A12 был сделан вывод о сохранении у пациента субклинической активности воспаления и назначена антицитокиновая терапия (препарат канакинумаб – моноклональные антитела к ИЛ-1), доза колхицина увеличена до 2,5 мг/сут. Через полгода лечения приступы ПБ не возникали, при контрольном обследовании выявлено снижение суточной протеинурии до 1,3 г, нормализация уровней альбумина и общего белка (41 г/л и 63 г/л соответственно), СОЭ составила 9 мм/ч, СРБ 0. Продолжено лечение канакинумабом, через год лечения протеинурия снизилась до 0,37 г/л, переносимость лечения удовлетворительная. В настоящее время период наблюдения за пациентом составил 3 года, сохраняется ремиссия нефротического синдрома, функция почек сохранена, воспалительные атаки отсутствуют.



Обсуждение

Несмотря на отсутствие типичных перитонитов в данном клиническом случае, этническая принадлежность пациента к одному из народов Закавказья и наличие заболевания в семье позволили заподозрить ПБ, была выявлена прогностически неблагоприятная мутация пирина. У брата пациента были несомненные признаки болезни, резистентной к колхицину, в то время как у обсуждаемого пациента стертость клинических проявлений ПБ создавала трудности в оценке эффективности колхицина. Неинформативным был также показатель СРБ – его концентрация была повышена незначительно в период активного течения болезни и нормализовалась после назначения колхицина, несмотря на то что амилоидная нефропатия, осложнение ПБ, продолжала прогрессировать.

В настоящее время критерии, отражающие активность аутовоспалительных заболеваний, в том числе ПБ, разработаны недостаточно. Первая попытка создания клинических критериев активности ПБ была предпринята группой

ученых из Клиники Шиба (Израиль) [25–27]. В разработанной ими шкале учитываются возраст начала заболевания, частота приступов, наличие артритов, рожеподобной эритемы и доза колхицина, необходимая для достижения ремиссии болезни. В 2005 г. ученые из этой же клиники провели дополнительное исследование, в котором показали недостаточность этой шкалы для корректной оценки активности болезни [27]. С использованием статистических методов были разработаны новые критерии тяжести ПБ (модифицированные критерии Тель Хашомер) – различные для больных, принимающих и не принимающих колхицин [27].

Экспертами рабочих групп EUROFEVER и EUROTRAPS в 2014 г. была предпринята попытка создания единых критериев активности семейных периодических лихорадок с использованием дельфийского метода и метода номинальных групп [28, 29]. В итоге для каждого заболевания были выделены симптомы, которые, по мнению экспертов и опрошенных больных, свидетельствуют о его высокой активности. В опроснике

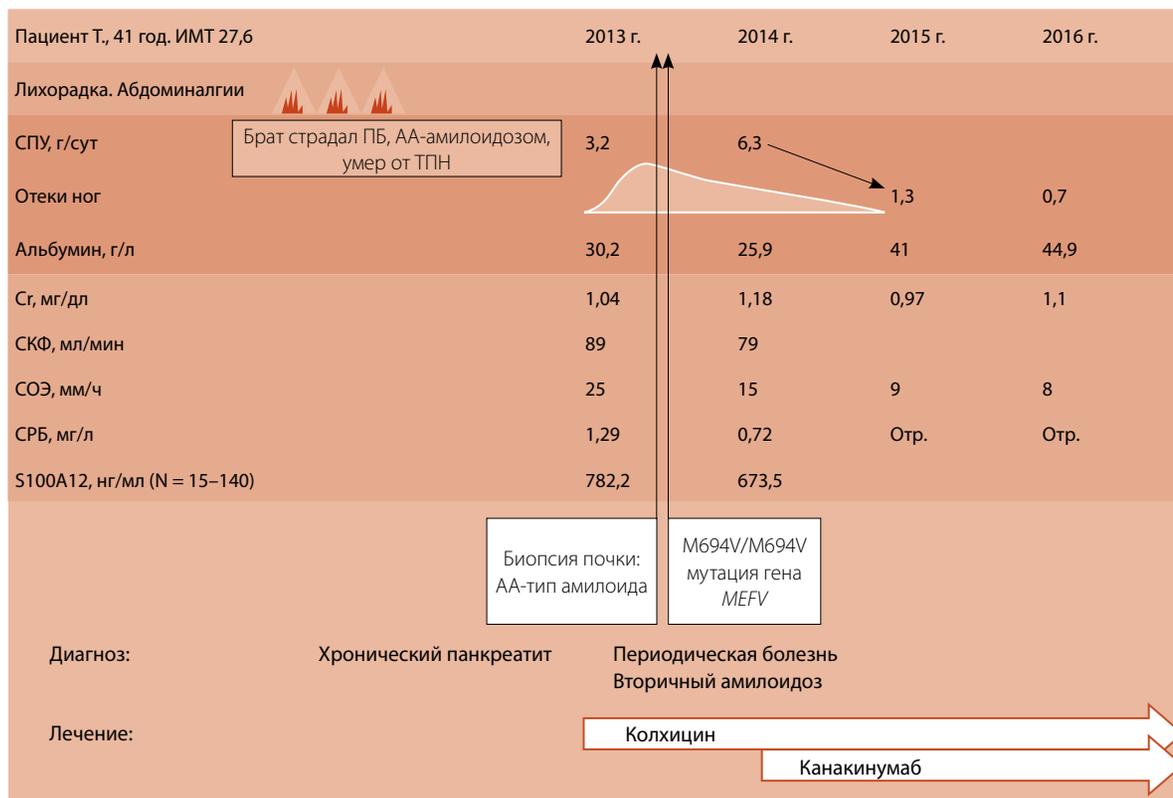


Схема анамнеза пациента с периодической болезнью (ПБ); ИМТ – индекс массы тела, СПУ – суточная протеинурия, ТПН – терминальная почечная недостаточность, Сг – креатинин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, отр. – отрицательный результат, N – референсные значения

для больных содержатся ежедневные сведения о наличии симптомов в баллах (да/нет – 0/1 балл). Оптимальный, с точки зрения авторов исследования, период ведения дневника составляет 3 месяца для ПБ и HIDS, несколько меньше для криопиринопатий и больше для TRAPS. Вне зависимости от длительности наблюдения общее число баллов делится на количество месяцев. К недостаткам предложенного метода относят необходимость длительного наблюдения, а также возможную субъективную оценку выраженности симптомов больными.

Традиционными методами подтверждения воспалительной природы заболевания и оценки его активности считаются подсчет лейкоцитов крови и измерение показателей острофазового воспаления – СОЭ, СРБ, фибриногена. Нередко при аутовоспалительных заболеваниях развивается нормохромная нормоцитарная анемия хронического воспаления.

В последнее время исследователи стали уделять внимание новому показателю активности воспаления – отношению нейтрофилы/лимфоциты (в норме оно равно 0,78–3,53 с медианой 1,65 [30]). Это эффективный маркер, который может быть легко определен по результату клинического анализа крови. А. Ahsen и соавт. [31] считают, что этот показатель можно рассматривать в качестве альтернативы СРБ при диагностике активного воспаления.

Поскольку аутовоспалительные заболевания нередко осложняются развитием вторичного АА-амилоидоза, особое значение приобретает оценка другого маркера острой фазы воспаления – SAA, депозиция которого в тканях является необходимым условием АА-амилоидогенеза [32]. Снижение концентрации SAA менее 10 мг/л свидетельствует о контроле активности аутовоспалительных заболеваний (ПБ, криопиринопатии, TRAPS) и, следовательно, уменьшении риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза [33, 34].

Для оценки активности ПБ у обсуждаемого пациента был использован новый показатель S100A12 (EN-RAGE; кальгранулин С), что позволило четко установить недостаточную эффективность лечения колхицином и высокий риск прогрессирования амилоидоза. Этот белок, относящийся к семейству S100 кальций-связывающих белков, может быть специфическим указанием на нейтрофильный патогенез воспаления и сопровождать период их наибольшей активации. Белок S100A12 выполняет функции аларминов [35, 36] – обеспечивает хемотаксис моноцитов и тучных клеток в очаг воспаления [37, 38], инициирует

провоспалительный каскад в клетках эндотелия, макрофагах и лимфоцитах, увеличивает молекулярную адгезию нейтрофилов к фибриногену и фибронектину и адгезию моноцитов к клеткам эндотелия *in vitro* [39].

Нами была исследована информативность этого показателя в диагностике аутовоспалительных заболеваний. Мы сравнили группу больных с различными аутовоспалительными заболеваниями с сопоставимой по численности группой больных аутоиммунными заболеваниями (в том числе АНЦА-ассоциированными васкулитами, ревматоидным артритом). Среди изученных больных выделяли подгруппы пациентов с высокой клинической активностью и ремиссией [40, 41]. Реактивность S100A12 в сыворотке больных была существенно выше, чем стандартных маркеров воспаления. У больных ПБ с активным течением средняя концентрация S100A12 была почти в 3 раза выше ($p=0,000059$), чем у пациентов в ремиссии. Концентрация этого маркера в сыворотке достоверно снижалась после достижения видимого клинического эффекта терапии колхицином. Однако даже в условиях клинической ремиссии ПБ сывороточная концентрация S100A12 превышала норму (120 нг/мл [42]) во всех наблюдениях, что свидетельствует о сохранении у этих больных остаточной активности воспаления и в отсутствие клинических проявлений. Таким образом, S100A12 имеет преимущество перед стандартными воспалительными маркерами по чувствительности к субклинической остаточной активности воспаления.

Выявление сохраняющейся субклинической активности воспаления при ПБ чрезвычайно важно, так как она становится основной причиной развития и прогрессирования вторичного АА-амилоидоза. В связи с этим по сывороточному уровню S100A12 возможно предсказать вероятность прогрессирования амилоидоза: по данным нашего исследования, у больных с прогрессирующим течением амилоидной нефропатии уровень S100A12 был значительно выше ($z=-2,07$, $p=0,039$), чем у пациентов с медленным темпом прогрессирования [40, 41].

У больных в стадию активности аутоиммунных заболеваний концентрация S100A12 также была заметно выше ($z=-6,01$; $p=0,000000019$), чем в ремиссию, но не достигала значений, характерных для аутовоспалительных заболеваний. Таким образом, S100A12 – эффективный маркер для дифференцирования аутовоспалительных и аутоиммунных механизмов воспаления, что, в частности, при выборе тактики лечения



позволяет более четко разграничивать показания к назначению стандартных иммунодепрессантов или различных классов антицитокиновых препаратов.

Современное представление о ПБ как о внешней инфламмасоматии позволило по-новому взглянуть на принципы патогенетического лечения – у пациентов, резистентных к лечению колхицином, рекомендовано назначать ингибиторы ИЛ-1.

В настоящее время в разных странах мира зарегистрированы три генно-инженерных биологических препарата, которые блокируют эффекты ИЛ-1: анакинра (Кинерет), рилонацепт (Аркалист) и канакинумаб (Иларис), в основном для лечения внутренних инфламмасоматий – криопиринопатий. Анакинра – рекомбинантный негликозилированный антагонист человеческих ИЛ-1 β рецепторов, который блокирует активность цитокина путем конкурентного взаимодействия с рецепторами ИЛ-1 типа I. Эффективность анакинры в лечении различных фенотипов CAPS установлена в наблюдательных исследованиях [43–45]. В когортных исследованиях лечение анакинрой позволяло достичь полной ремиссии клинических симптомов и нормализации концентраций СРБ и SAA у 79% больных [46]. Основной недостаток препарата – необходимость в ежедневном подкожном введении.

Рилонацепт – химерный белок, содержащий внеклеточные домены ИЛ-1 рецептора I типа и адаптерного белка, которые присоединены к молекуле человеческого IgG. Препарат блокирует взаимодействие ИЛ-1 с рецепторами. В Российской Федерации не зарегистрирован.

Канакинумаб (зарегистрирован в Российской Федерации под названием Иларис) – человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1, которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. В отличие от анакинры, канакинумаб обладает длительным периодом полувыведения (от 21 до 28 дней), что позволяет вводить его подкожно каждые 8 недель. Рекомендуемая стартовая доза у взрослых составляет 150 мг, при необходимости ее можно постепенно увеличить до 600 мг.

Эффективность и безопасность канакинумаба изучались в основном у больных криопиринопатиями. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании 35 пациентов с CAPS (синдром Макла – Уэллса у 33 и синдром NOMID/CINCA у 2) [47] лечили канакинумабом в течение 48 недель, исследование состояло из трех частей. Во время части 1 все

пациенты получали канакинумаб в дозе 150 мг подкожно. Если в течение 15 дней после введения препарата наблюдался полный ответ (отсутствие активности или минимальная активность по оценке исследователя и концентрации СРБ и SAA < 10 мг/л), который сохранялся через 8 недель, то пациента включали в часть 2, во время которой до недели 24 проводили лечение канакинумабом или плацебо каждые 8 недель. Во время части 3 все пациенты получали по крайней мере две дозы канакинумаба, который вводили после завершения части 2 или в случае развития рецидива. Полный ответ на одну инъекцию канакинумаба был достигнут у 34 (97%) из 35 пациентов. Во время двойной слепой части исследования ответ на лечение сохранялся у всех 15 больных, получавших канакинумаб, в то время как у 13 (81%) из 16 пациентов группы плацебо развивались обострения заболевания ($p < 0,001$). В конце этой части исследования медианы концентраций СРБ и SAA нормализовались в группе канакинумаба и оставались повышенными в группе плацебо ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Переход с плацебо на канакинумаб во время части 3 исследования привел к быстрому уменьшению симптомов и снижению концентрации острофазовых белков. К концу 48-недельного исследования ремиссия наблюдалась у 28 (90%) и 31 больного. Переносимость препарата была хорошей, хотя во время двойного слепого исследования частота предполагаемых инфекций в основной группе была выше, чем в контрольной.

Эффективность канакинумаба была подтверждена в двухлетнем открытом многоцентровом исследовании у 166 детей и взрослых со всеми тремя фенотипами CAPS [48]. Полный ответ в течение первых 2 недель был достигнут у 85 (78%) из 109 пациентов, которые впервые начали лечение канакинумабом, тогда как у остальных пациентов отмечался частичный ответ на терапию. Во время исследования рецидивы отсутствовали у 90% больных. У этих пациентов концентрации СРБ и SAA снизились в течение первых 8 недель после начала лечения и оставались нормальными до конца наблюдения. Эффективность препарата была в целом сопоставимой у пациентов с различными фенотипами CAPS. Следует отметить, что лечение канакинумабом ассоциировалось с нормализацией или стабилизацией аудиограмм и отсутствием прогрессирования нарушений зрения или амилоидоза почек (у 3 из 4 пациентов). Увеличение дозы канакинумаба или частоты инъекций потребовалось у 24,1% больных, в основном детей и пациентов с более тяжелыми

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

фенотипами CAPS. Основными нежелательными явлениями были инфекции, чаще всего легкие или среднетяжелые.

В настоящее время канакинумаб рекомендован также для лечения больных ПБ, резистентной к колхицину. Его применение у обсуждаемого пациента позволило эффективно подавить активность ПБ и преодолеть тенденцию к прогрессированию амилоидоза.

Заключение

Представленная нами проблема ПБ видится значимой. Она демонстрирует достижения молекулярно-биологических исследований в практической медицине, показывает современные возможности диагностики и лечения на основе знаний о молекулярных механизмах заболеваний. С учетом модели аутовоспаления разрабатывается широкий круг проблем медицинской практики. К настоящему времени показано, что аутовоспалительные реакции вносят существенный

вклад в патогенез таких широко распространенных заболеваний, как подагра, серонегативные спондилоартропатии, воспалительные заболевания кишечника, интерстициальные болезни легких и другие.

Введение понятия аутовоспаления позволило не только вновь, уже с современных позиций, рассмотреть традиционную теорию врожденного иммунитета, но и определить реальное место механизмов врожденного и адаптивного (реактивного) иммунитета в общей системе защиты организма как в физиологических условиях, так и при развитии патологических процессов. Последнее особенно важно с практической точки зрения, поскольку выделение аутовоспалительных реакций с центральной ролью нейтрофила среди патофизиологических механизмов, лежащих в основе конкретного заболевания, дает возможность определить персонифицированный подход к лечению с выбором патогенетически обоснованного средства подавления его активности. ©

Литература

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23(1):1–21. doi: 10.7326/0003-4819-23-1-1
2. Виноградова ОМ. Периодическая болезнь. М.: Медицина; 1973. 200 с.
3. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, Shoham N, Aganna E, Hugot JP, Wise C, Waterham H, Pugner D, Demaille J, Sarrauste de Menthiere C. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat.* 2004;24(3): 194–8. doi: 10.1002/humu.20080.
4. Milhavel F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, Lesage S, Waterham H, Wise C, Sarrauste de Menthiere C, Touitou I. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat.* 2008;29(6):803–8. doi: 10.1002/humu.20720.
5. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997;90(4): 797–807. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5).
6. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, Gumucio DL, Shoham NG, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood.* 2008;112(5):1794–803. doi: 10.1182/blood-2008-01-134932.
7. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood.* 2001;98(3): 851–9. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V98.3.851>.
8. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM197212212872514.
9. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:823–74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
10. Yu JW, Wu J, Zhang Z, Datta P, Ibrahim I, Taniguchi S, Sagara J, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ.* 2006;13(2):236–49. doi: 10.1038/sj.cdd.4401734.
11. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, Kastner DL. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(26):9982–7. doi: 10.1073/pnas.0602081103.
12. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, Grütter C, Grütter M, Tschopp J. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ.* 2007;14(8):1457–66. doi: 10.1038/sj.cdd.4402142.
13. Тареев ЕМ, Виноградова ОМ, Кочубей ЛН, Чегаева ТВ. Подходы к лечению амилоидоза. *Урология и нефрология.* 1983;(6):56–63.
14. Виноградова ОМ, Кочубей ЛН, Чегаева ТВ. Современная тактика лечения амилоидоза. *Терапевтический архив.* 1990;62(2):139–45.
15. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1974;81(6):792–4. doi: 10.7326/0003-4819-81-6-792.
16. Simsek H, Kadayifci A, Kirazli S. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 1996;15(2):216–8.
17. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1974;291(18):932–4. doi: 10.1056/NEJM197410312911803.
18. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Shemer J, Sohar E, Pras M. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23(3):206–14.
19. Heath DA, Palmer JS, Aurbach GD. The hypocalcemic action of colchicine. *Endocrinology.* 1972;90(6):1589–93. doi: 10.1210/endo-90-6-1589.
20. Nimoityn P, Lasker N, Soriano RZ. Detection of urinary amyloid in familial Mediterranean fever. *Br Med J.* 1976;2(6030):284.
21. Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Med Hypotheses.* 1998;51(5):



- 377-80. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90031-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90031-7).
22. Lagrue G, Koeger AC, Benaym JC, Sobel A. Colchicine treatment of renal amylosis in familial paroxysmal polyserositis. *Ann Med Interne (Paris)*. 1981;132(7):496–500.
 23. Peters RS, Lehman TJ, Schwabe AD. Colchicine use for familial Mediterranean fever. Observations associated with long-term treatment. *West J Med*. 1983;138(1):43–6.
 24. Козловская ЛВ. Амилоидоз. *Терапевтический архив*. 1998;60(6):62–70.
 25. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):825–6. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00023.
 26. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet*. 1998;75(2):216–9. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980113)75:2<216::AID-AJMG20>3.0.CO;2-R.
 27. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, Rabinovitz E, Livneh A. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):57–64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.02.002.
 28. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, Ozen S, Lachmann HJ, Goldbach-Mansky R, Hentgen V, Neven B, Stojanovic KS, Simon A, Kuemmerle-Deschner J, Hoffman H, Stojanov S, Duquesne A, Pillet P, Martini A, Pouchot J, Koné-Paut I; EUROFEVER and EUROTRAPS networks. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):309–14. doi: 10.1136/ard.2010.132613.
 29. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, Stojanov S, Simon A, Finetti M, Sormani MP, Martini A, Gattorno M, Ruperto N; EUROFEVER, EUROTRAPS and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) networks. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2168–73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203666.
 30. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
 31. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, Acarturk G. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation*. 2013;36(6):1357–62. doi: 10.1007/s10753-013-9675-2.
 32. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361–71. doi: 10.1056/NEJMoa070265.
 33. Aganna E, Hawkins PN, Ozen S, Pettersson T, Bybee A, McKee SA, Lachmann HJ, Karenko L, Ranki A, Bakaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Hoffman HM, Hitman GA, Woo P, McDermott MF. Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. *Genes Immun*. 2004;5(4):289–93. doi: 10.1038/sj.gene.6364070.
 34. Cantarini L, Rigante D, Lucherini OM, Cimaz R, Laghi Pasini F, Baldari CT, Benucci M, Simonini G, Di Sabatino V, Brizi MG, Galeazzi M. Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: personal experience and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(3):701–7. doi: 10.1177/039463201002300303.
 35. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(7):382–90. doi: 10.1038/ncprheum0531.
 36. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(4):331–42. doi: 10.1038/nri1594.
 37. Yan WX, Armishaw C, Goyette J, Yang Z, Cai H, Alewood P, Geczy CL. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. *J Biol Chem*. 2008;283(19):13035–43. doi: 10.1074/jbc.M710388200.
 38. Yang H, Reinherz EL. CD2BP1 modulates CD2-dependent T cell activation via linkage to protein tyrosine phosphatase (PTP)-PEST. *J Immunol*. 2006;176(10):5898–907. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.5898>.
 39. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol*. 1998;160(3):1427–35.
 40. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulfraat N, Schmeling H, Frosch M, Horneff G, Kuis W, Sorg C, Roth J. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1286–95. doi: 10.1002/art.20125.
 41. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzaribachev N, Lohse P, Koitchev A, Deuter C, Foell D, Benseler SM. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):840–9. doi: 10.1002/art.30149.
 42. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, Reess F, Hansmann S, Koitschev A, Deuter C, Bialkowski A, Foell D, Benseler SM. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R64. doi: 10.1186/ar4237.
 43. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, Langley RG, Gaudet R, Thompson K, Churchman SM, McDermott MF, Hawkins PN. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold autoinflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(1):8–16. doi: 10.2310/7750.2008.07050.
 44. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Touitou I, Gallizzi R, Papadopoulos-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Iagaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
 45. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2416–25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
 46. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meu-nier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jiménez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, Widmer A, Preiss R, Lachmann HJ. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095–102. doi: 10.1136/ard.2011.152728.
 47. Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Федоров ЕС, Салугина СО. Сывороточный кальгранулин С – высокочувствительный показатель активности аутовоспаления у больных семейными периодическими лихорадками. *Терапевтический архив*. 2016;88(6):58–64. doi: 10.17116/terarkh201688658-64.
 48. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, Rameev VV, Moiseev SV, Simonyan AKh. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1257–61. doi: 10.1007/s00296-014-3205-x.



References

1. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med.* 1945;23(1):1–21. doi: 10.7326/0003-4819-23-1-1
2. Vinogradova OM. *Familial Mediterranean Fever.* Moscow: Meditsina; 1973. 200 p. Russian.
3. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, Shoham N, Aganna E, Hugot JP, Wise C, Waterham H, Pugner D, Demaille J, Sarrauste de Menthiere C. Infevers: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mutat.* 2004;24(3):194–8. doi: 10.1002/humu.20080.
4. Milhabet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, Lesage S, Waterham H, Wise C, Sarrauste de Menthiere C, Touitou I. The infevers autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat.* 2008;29(6):803–8. doi: 10.1002/humu.20720.
5. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell.* 1997;90(4):797–807. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5).
6. Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, Gumucio DL, Shoham NG, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood.* 2008;112(5):1794–803. doi: 10.1182/blood-2008-01-134932.
7. Mansfield E, Chae JJ, Komarow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood.* 2001;98(3):851–9. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V98.3.851>.
8. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1972;287(25):1302. doi: 10.1056/NEJM197212212872514.
9. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:823–74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227.
10. Yu JW, Wu J, Zhang Z, Datta P, Ibrahimi I, Taniguchi S, Sagara J, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death Differ.* 2006;13(2):236–49. doi: 10.1038/sj.cdd.4401734.
11. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, Kastner DL. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(26):9982–7. doi: 10.1073/pnas.0602081103.
12. Papin S, Cuenin S, Agostini L, Martinon F, Werner S, Beer HD, Grütter C, Grütter M, Tschopp J. The SPRY domain of Pyrin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1beta processing. *Cell Death Differ.* 2007;14(8):1457–66. doi: 10.1038/sj.cdd.4402142.
13. Tareev EM, Vinogradova OM, Kochubey LN, Chegaeva TV. Подходы к лечению амилоидоза. *Urologiya i nefrologiya.* 1983;(6):56–63. Russian.
14. Vinogradova OM, Kochubey LN, Chegaeva TV. Current strategies in amyloidosis management. *Terapevticheskij arkhiv.* 1990;62(2):139–45. Russian.
15. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1974;81(6):792–4. doi: 10.7326/0003-4819-81-6-792.
16. Simsek H, Kadayifci A, Kirazli S. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 1996;15(2):216–8.
17. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *N Engl J Med.* 1974;291(18):932–4. doi: 10.1056/NEJM197410312911803.
18. Livneh A, Zemer D, Langevitz P, Shemer J, Sohar E, Pras M. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23(3):206–14.
19. Heath DA, Palmer JS, Aurbach GD. The hypocalcemic action of colchicine. *Endocrinology.* 1972;90(6):1589–93. doi: 10.1210/endo-90-6-1589.
20. Nimoityn P, Lasker N, Soriano RZ. Detection of urinary amyloid in familial Mediterranean fever. *Br Med J.* 1976;2(6030):284.
21. Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Med Hypotheses.* 1998;51(5):377–80. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90031-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90031-7).
22. Lagrue G, Koeger AC, Benaym JC, Sobel A. Colchicine treatment of renal amylosis in familial paroxysmal polyserositis. *Ann Med Interne (Paris).* 1981;132(7):496–500.
23. Peters RS, Lehman TJ, Schwabe AD. Colchicine use for familial Mediterranean fever. Observations associated with long-term treatment. *West J Med.* 1983;138(1):43–6.
24. Kozlovskaya LV. Amyloidosis. *Terapevticheskij arkhiv.* 1998;60(6):62–70. Russian.
25. Belkhir R, Moulouguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):825–6. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00023.
26. Pras E, Livneh A, Balow JE Jr, Pras E, Kastner DL, Pras M, Langevitz P. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *Am J Med Genet.* 1998;75(2):216–9. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980113)75:2<216::AID-AJMG20>3.0.CO;2-R.
27. Mor A, Shinar Y, Zaks N, Langevitz P, Chetrit A, Shtrasburg S, Rabinovitz E, Livneh A. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):57–64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.02.002.
28. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, Ozen S, Lachmann HJ, Goldbach-Mansky R, Hentgen V, Neven B, Stojanovic KS, Simon A, Kuemmerle-Deschner J, Hoffman H, Stojanov S, Duquesne A, Pillet P, Martini A, Pouchot J, Koné-Paut I; EUROFEVER and EUROTRAPS networks. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):309–14. doi: 10.1136/ard.2010.132613.
29. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, Ozen S, Kuemmerle-Deschner J, Stojanov S, Simon A, Finetti M, Sormani MP, Martini A, Gattorno M, Ruperto N; EUROFEVER, EUROTRAPS and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) networks. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2168–73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203666.
30. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latine D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5.
31. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan A, Acarturk G. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation.* 2013;36(6):1357–62. doi: 10.1007/s10753-013-9675-2.
32. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2361–71. doi: 10.1056/NEJMoa070265.
33. Aganna E, Hawkins PN, Ozen S, Pettersson T, Bybee A, McKee SA, Lachmann HJ, Karenko L, Ranki A, Bakaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, Hoffman HM, Hitman GA, Wooten P, McDermott MF. Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. *Genes Immun.* 2004;5(4):289–93. doi: 10.1038/sj.gene.6364070.
34. Cantarini L, Rigante D, Lucherini OM, Cimaz R, Laghi Pasini F, Baldari CT, Benucci M, Simonini G, Di Sabatino V, Brizi MG, Galeazzi M. Role of etanercept in the treatment of tumor necrosis factor receptor-associat-



- ed periodic syndrome: personal experience and review of the literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(3):701–7. doi: 10.1177/039463201002300303.
35. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a 'DAMP' view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(7): 382–90. doi: 10.1038/ncprheum0531.
36. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(4): 331–42. doi: 10.1038/nri1594.
37. Yan WX, Armishaw C, Goyette J, Yang Z, Cai H, Alewood P, Geczy CL. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. *J Biol Chem*. 2008;283(19):13035–43. doi: 10.1074/jbc.M710388200.
38. Yang H, Reinherz EL. CD2BP1 modulates CD2-dependent T cell activation via linkage to protein tyrosine phosphatase (PTP)-PEST. *J Immunol*. 2006;176(10):5898–907. doi: https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.5898.
39. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol*. 1998;160(3):1427–35.
40. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulfraat N, Schmeling H, Frosch M, Horneff G, Kuis W, Sorg C, Roth J. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1286–95. doi: 10.1002/art.20125.
41. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, Wittkowski H, Bialkowski A, Tzaribachev N, Lohse P, Koitchev A, Deuter C, Foell D, Benseler SM. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the auto-inflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):840–9. doi: 10.1002/art.30149.
42. Kuemmerle-Deschner JB, Wittkowski H, Tyrrell PN, Koetter I, Lohse P, Ummenhofer K, Reess F, Hansmann S, Koitschev A, Deuter C, Bialkowski A, Foell D, Benseler SM. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R64. doi: 10.1186/ar4237.
43. Ross JB, Finlayson LA, Klotz PJ, Langley RG, Gaudet R, Thompson K, Churchman SM, McDermott MF, Hawkins PN. Use of anakinra (Kineret) in the treatment of familial cold auto-inflammatory syndrome with a 16-month follow-up. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(1):8–16. doi: 10.2310/7750.2008.07050.
44. Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, Woo P, Uziel Y, Modesto C, Koné-Paut I, Cantarini L, Insalaco A, Neven B, Hofer M, Rigante D, Al-Mayouf S, Toubouti I, Gallizzi R, Papadopoulou-Alataki E, Martino S, Kuemmerle-Deschner J, Obici L, Iagaru N, Simon A, Nielsen S, Martini A, Ruperto N, Gattorno M, Frenkel J; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Eurofever/Eurotraps Projects. Treatment of auto-inflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):678–85. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201268.
45. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(23): 2416–25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
46. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meu-nier B, Hoyer J, Gattorno M, Gul A, Smith J, Leslie KS, Jiménez S, Morell-Dubois S, Davis N, Patel N, Widmer A, Preiss R, Lachmann HJ. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2095–102. doi: 10.1136/ard.2011.152728.
47. Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV, Fedorov ES, Salugina SO. Serum calgranulin C is a highly sensitive autoinflammation activity indicator in patients with familial periodic fevers. *Terapevticheskij arkhiv*. 2016;88(6):58–64. Russian. doi: 10.17116/terarkh201688658-64.
48. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bogdanova MV, Rameev VV, Moiseev SV, Simonyan AKh. Predictors of AA amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2015;35(7):1257–61. doi: 10.1007/s00296-014-3205-x.

Successful treatment of periodic disease and secondary AA amyloidosis in a colchicine-resistant patient

Rameev V.V.¹ • Bogdanova M.V.² • Kozlovskaya L.V.¹ • Mukhin N.A.^{1,2}

The paper demonstrates current opportunities of effective management of periodic disease as an auto-inflammatory disorder based on a clinical case of colchicine-resistant Mediterranean fever. We present modern approaches to the autoinflammation hypothesis and its molecular mechanisms in periodic disease. Based on literature and our own research results, we consider approaches to evaluate autoinflammation activity and to monitor treatment efficacy. Clinical value of S100A12, a novel marker of the activity of neutrophilic autoinflammation, is demonstrated.

Key words: autoinflammation, interleukin 1, pyrine, inflammasome, periodic disease, Mediterranean fever, colchicine, canakinumab, amyloidosis AA

For citation: Rameev VV, Bogdanova MV, Kozlovskaya LV, Mukhin NA. Successful treatment of periodic disease and secondary AA amyloidosis in a colchicine-resistant patient. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):605–15. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-605-615.

Received 28 June 2017; Accepted 10 July 2017

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

Rameev Vilen V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹
✉ 11/5 Rossolimo ul., Moscow, 119435, Russian Federation. Tel.: +7 (910) 493 61 38.
E-mail: vrameev@mail.ru

Bogdanova Marina V. – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine²

Kozlovskaya Lidiya V. – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹

Mukhin Nikolay A. – MD, PhD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹, Head of the Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiy Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

УРИСАН

www.urisan.ru

ПРОХОДИТ
РЕГИСТРАЦИЮ
КАК
ЛЕКАРСТВЕННОЕ
СРЕДСТВО

ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Реклама. СТР № RU.77.99.88.003.E.004604.03.15 от 11.03.2015 г.



НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕК



УНИКАЛЬНЫЙ РАСТИТЕЛЬНЫЙ СОСТАВ УРИСАНА

- Имбирь лекарственный, ароматный
- Альпиния лекарственная
- Ортосифон тычинковый
- Куркума длинная
- Хвощ полевой

**УМЕНЬШАЕТ БОЛЬ В СУСТАВАХ,
СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ**

В. BRAUN СОЗДАЕТ СИСТЕМНУЮ ДИАЛИЗНУЮ ИНФРАСТРУКТУРУ

Аппараты для гемодиализа

Диализаторы и фильтры

IT решения

Расходные материалы

Системы водоподготовки

Очищение крови при ОПП

Аферез

Целостный подход

Внимание к каждому аспекту

Большой накопленный опыт

Непрерывное развитие

Инвестиции в исследования

Соблюдение стандартов

Диалог и сотрудничество

Высочайшее качество



ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР