

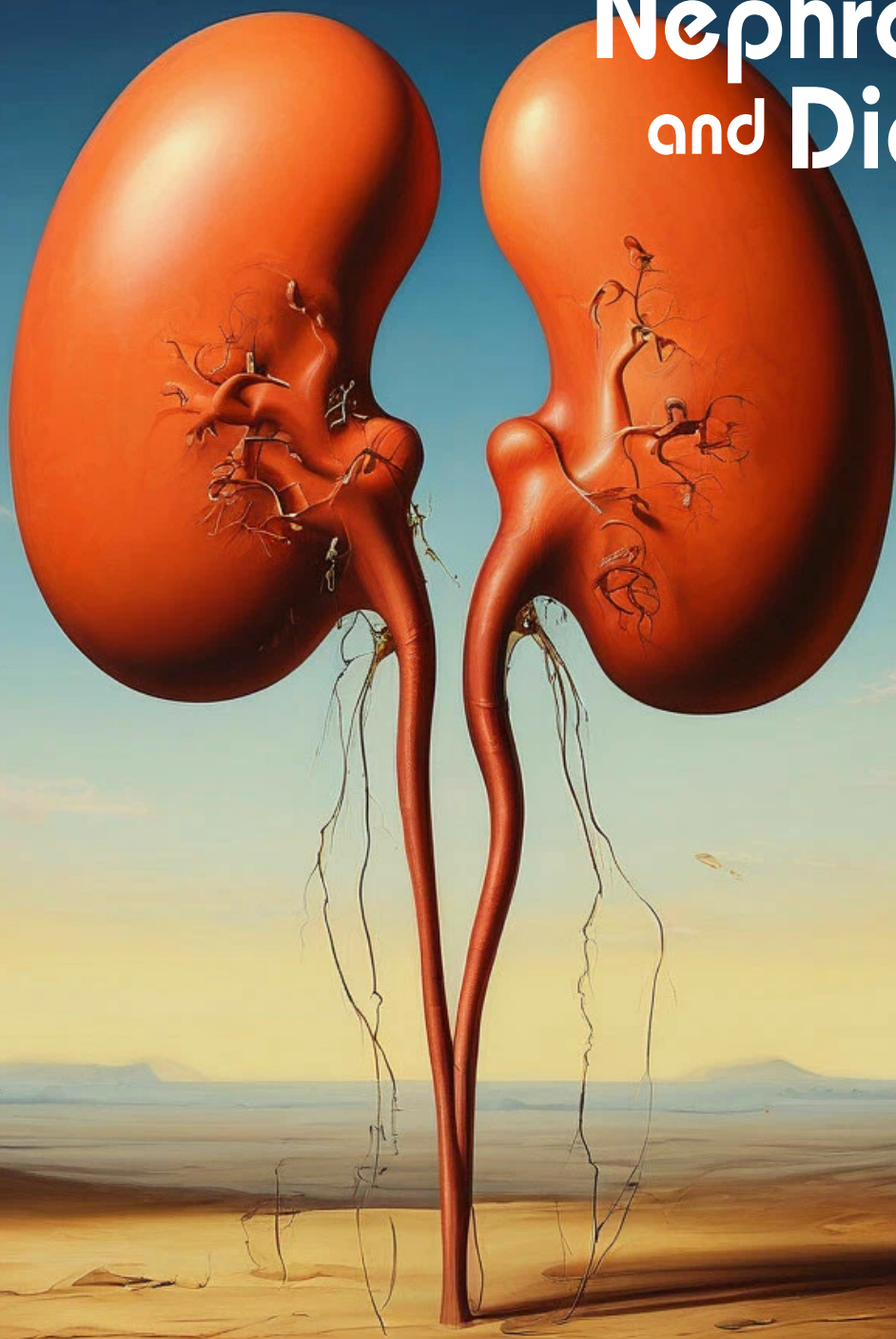


творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis



Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

T. 26 № 2 • 2024

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

**Главный редактор
Н.А. Томилина**

Зам. глав. редактора
Е.В. Захарова
Е.И. Прокопенко

Редакционный совет
Г.Е. Гендлин
В.М. Ермоленко
Л.В. Козловская
Т.В. Сергеева
А.В. Смирнов
Фернандо Каррера (Португалия)
Норбер Ламер (Бельгия)
Ашгар Растегар (США)
Владимир Тезар
(Чешская республика)

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

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

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

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

- 118 Страница РДО
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
- 121 Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при иммуноглобулин-опосредованных и комплемент-опосредованных гломерулопатиях с морфологическим профилем мембранопролиферативного гломерулонефрита
В.А. Юрова, Н.Л. Козловская, Л.А. Боброва, А.Г. Серова, Л.В. Козлов, С.С. Андина, К.А. Демьянова
- 131 Закономерности течения и исходы анти-БМК болезни: серия случаев
Н.М. Буланов, А.А. Алексеев, С.А. Кончина, С.Ж. Пенг, М.Л. Буланова, С.В. Моисеев
- 140 Состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей хронической болезни почек С3а и С3б стадии
О.Д. Остроумова, К.К. Дзамихов, А.И. Кочетков, С.В. Батюкина, Т.М. Остроумова, Е.Ю. Эбзеева, А.И. Андрианов, В.Б. Дашабылова
- 151 Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)
А.Б. Зулькарнаев, Н.М. Фоминых, В.А. Степанов
- 165 Молекулярно-генетическая характеристика серии случаев врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (САКУТ): пилотное исследование
Г.А. Янус, Е.Н. Суспицын, С.Н. Алексахина, Ю.А. Горгуль, А.Е. Вошинина, А.В. Тумакова, Е.П. Федотова, Р.А. Насыров, А.Ю. Зверева, Т.А. Дурасова, К.В. Войсковая, А.Л. Шавкин, Е.Н. Имянитов
- 176 Гомоцистеин, фолиевая кислота и витамин В₁₂ у детей с хронической болезнью почек
Т.Е. Панкратенко, Х.М. Эмирова, А.Л. Музуров, С.А. Мстиславская, Т.Ю. Абасеева, Г.А. Генералова, Н.В. Широлина, М.В. Петрова
- 186 Определение скорости клубочковой фильтрации у детей и подростков: теоретические и практические аспекты
С.В. Байко, Е.Н. Кулакова, М.Е. Аксёнова, М.В. Шумихина, Т.Л. Настаушева

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

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

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

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

Тираж 50 экз.

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

Подписано в печать 28.06.24

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

- 204 ШКОЛА НЕФРОЛОГА
Как не пропустить атипичный гемолитико-уремический синдром у пациентов в листе ожидания трансплантации почки. Лекция
Е.И. Прокопенко
- 216 НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Нефронофтиз-ассоциированная цилиопатия в рамках синдрома Сенсенбреннера
Клиническое наблюдение и обзор литературы
С.В. Папиж, А.В. Топчий, Т.В. Маркова, Т.С. Нагорнова
- 229 COVID-19 у реципиентов аллогенной почки – опыт одного центра
Г.Г. Громова, Н.В. Жбанова, О.В. Пьянкина, О.В. Козловская, Л.Н. Верижникова, Е.Н. Ефанова, Н.В. Нелидова
- 239 ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ
Комментарий к статье А.Б. Зулькарнаева и соавт. «Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)»
Е.М. Зелтынь-Абрамов
- 242 Комментарий к статье Д.Д. Долидзе и соавт. «Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности лечения (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение»
Е.В. Паршина, А.Ю. Земченков, К.Ю. Новокшенов, Р.А. Черников
- 246 Тезисы XIX Общероссийской конференции РДО и XXIII Северо-Западной нефрологической школы РДО
- 260 ИНФОРМАЦИЯ
- 262 Информация для авторов
- 271 Страница ISN
- 272 Страница ERA-EDTA
- 273 Страница KDIGO

Editor-in-chief
N.A. Tomilina

Deputy editors
E.V. Zakharova
E.I. Prokopenko

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

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

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

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

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

- 118 Russian Dialysis Society page
- ORIGINAL ARTICLES
- 121 Comparative analysis of changes in the complement system in immunoglobulin-mediated and complement-mediated glomerulopathies with the morphological profile of membranoproliferative glomerulonephritis
V.A. Yurova, N.L. Kozlovskaya, L.A. Bobrova, A.G. Serova, L.V. Kozlov, S.S. Andina, K.A. Demyanova
- 131 Presentation and outcomes of anti-GBM disease: a case series
N.M. Bulanov, A.A. Alekseev, S.A. Konchina, S.J. Peng, M.L. Bulanova, S.V. Moiseev
- 140 State of cognitive functions in elderly and senile patients with arterial hypertension, depending on the presence of concomitant chronic kidney disease stage G3a and G3b
O.D. Ostroumova, K.K. Dzamikhov, A.I. Kochetkov, S.V. Batyukina, T.M. Ostroumova, E.Y. Ebzeyeva, A.I. Andrianov, V.B. Dashabylova
- 151 Left ventricular ejection fraction: association with risk of mortality and the incidence of arteriovenous fistula dysfunction (medium-term results)
A.B. Zulkarnaev, N.M. Fominykh, V.A. Stepanov
- 165 Genetic lesions in a series of russian CAKUT patients: a pilot study
G.A. Yanus, E.N. Suspitsyn, S.N. Aleksakhina, Y.A. Gorgul, A.E. Voshchinina, A.V. Tumakova, E.P. Fedotova, R.A. Nasyrov, A.Yu. Zvereva, T.A. Durasova, K.V. Voyskovaya, A.L. Shavkin, E.N. Imyanitov
- 176 Homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ in children with chronic kidney disease
T.E. Pankratenko, Kh.M. Emirova, A.L. Muzurov, S.A. Mstislavskaja, T.Ju. Abaseeva, G.A. Generalova, N.V. Shironina, M.V. Petrova
- 186 Determination of glomerular filtration rate in children and adolescents: theoretical and practical aspects
S.V. Baiko, E.N. Kulakova, M.E. Aksenova, M.V. Shumikhina, T.L. Nastaushva

- EDUCATIONAL MATERIALS
- 204 How not to miss atypical hemolytic uremic syndrome in patients on kidney transplant waiting list. Lecture
E.I. Prokopenko
- CASE REPORT
- 216 Nephronophthisis-associated ciliopathy within Sensenbrenner's syndrome
Clinical report and literature review
S.V. Papizh, A.V. Topchiy, T.V. Markova, T.S. Nagornova
- 229 COVID-19 in allogeneic kidney recipients – one center experience
G.G. Gromova, N.V. Zhbanova, O.V. Piankina, O.V. Kozlovskaya, L.N. Verizhnikova, E.N. Efanova, N.V. Nelidova
- DISCUSSIONS
- 239 Comment on the paper by A.B. Zulkarnaev et al.: Left ventricular ejection fraction: association with risk of mortality and the incidence of arteriovenous fistula dysfunction (medium-term results)
E.M. Zelytn-Abramov
- 242 Comment on the paper by D.D. Dolidze et al.: Secondary hyperparathyroidism. Specific features, complexity, features of treatment (literature review). Part II – Surgical treatment
E.V. Parshina, A.Yu. Zemchenkov, K.Yu. Novokshonov, R.A. Chernikov
- 246 Abstracts of the XIX Conference of Russian Dialysis Society and XXIII north-western School of Nephrology of RDS
- 260 ANNOUNCEMENTS
- 262 FOR AUTHORS
- 271 ISN page
- 272 ERA-EDTA page
- 273 KDIGO page

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

Editorial office

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

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

Circulation: 50 copies

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

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



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Захарова Елена Викторовна

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

Координационный совет:

Андрусов А.М. (Москва)	Козловская Н.Л. (Москва)
Бадмаева В.Я. (Улан-Удэ)	Котенко О.Н. (Москва)
Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)	Навасардян А.С. (Самара)
Бевзенко А. Ю. (Хабаровск)	Орлова Г.М. (Иркутск)
Бобкова И.Н. (Москва)	Паршина Е.В. (С.-Петербург)
Буланов Н.М. (Москва)	Приходина Л.С. (Москва)
Ватазин А.В. (Москва)	Румянцев А.Ш. (С.-Петербург)
Вишневский К.А. (С.-Петербург)	Ряснянский В.Ю. (С.-Петербург)
Воробьева О.А. (С.-Петербург)	Соловьева О.В. (С.-Петербург)
Герасимчук Р.П. (С.-Петербург)	Томилина Н.А. (Москва)
Гуревич К.Я. (С.-Петербург)	Цыгин А.Н. (Москва)
Захарова Е. В. (Москва)	Шавкин А.Л. (С.-Петербург)
Зеленин К.Н. (Архангельск)	Шилов В.Ю. (Москва)
Зелтынь-Абрамов Е.М. (Москва)	Шутов А.М. (Ульяновск)
Земченков А. Ю. (С.-Петербург)	Шутов Е.В. (Москва)
Зулькарнаев А.Б. (Москва)	Эмирова Х.М. (Москва)
Ивлиев С.В. (Красноярск)	

Исполнительный комитет:

Буланов Н.М.	Захарова Е.В.
Вишневский К.А.	Паршина Е.В.
Герасимчук Р.П.	

Секретариат РДО:

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

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



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

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

Глубокоуважаемые коллеги!

Российское Диализное Общество, Национальная Ассоциация Нефрологов, Научное Общество Нефрологов России сообщает о совместном плане мероприятий Общероссийских Некоммерческих Объединений Нефрологов, планируемых на 2024 г.:

Даты	Место проведения	Название	Формат
5-6 июля	Улан-Удэ Место проведения уточняется	IX Региональная конференция РДО в Сибирском и X Региональная конференция РДО в Дальневосточном ФО	Формат уточняется
6 сентября	Москва Место проведения уточняется	II Нефрологическая конференция «Огни Столицы» (совместно с Боткинской больницей)	Гибридный
18-19 октября	Москва Измайлово	Пленум общественных организаций нефрологов (Совместно с НОНР и Национальной ассоциацией нефрологов)	Гибридный
15 ноября	Москва Место проведения уточняется	IV Клинико-индустриальный симпозиум РДО	Гибридный
7-8 декабря	Санкт Петербург Сестрорецк, Скандинавия	XVI Региональная конференция Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа «Декабрьские встречи»	Гибридный



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

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

**Заявление
для вступления в члены
Общероссийской общественной организации нефрологов
"Российское диализное общество"**

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

3. Название учреждения _____

отделение _____

4. Специальность:

нефролог терапевт эндокринолог
 хирург кардиолог реаниматолог

прочее _____

4.1. Специализация:

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

прочее _____

5. Должность:

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

прочее _____

6. Ученое звание _____

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

Дата: " ____ " _____ 202 ____ г.

Подпись: _____



Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при иммуноглобулин-опосредованных и комплемент-опосредованных гломерулопатиях с морфологическим профилем мембранопролиферативного гломерулонефрита

В.А. Юрова¹, Н.Л. Козловская^{2,3}, Л.А. Боброва¹, А.Г. Серова⁴, Л.В. Козлов⁵,
С.С. Андина⁵, К.А. Демьянова^{2,3}

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Российская Федерация

³ ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», центр помощи беременным с патологией почек и мочевыводящих путей, 129327, Москва, ул. Ленская, д. 15, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), межклиническая иммунологическая лаборатория, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

⁵ ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Российская Федерация

Для цитирования: Юрова В.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А. и соавт. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при иммуноглобулин-опосредованных и комплемент-опосредованных гломерулопатиях с морфологическим профилем мембранопролиферативного гломерулонефрита. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):121-130. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-121-130

Comparative analysis of changes in the complement system in immunoglobulin-mediated and complement-mediated glomerulopathies with the morphological profile of membranoproliferative glomerulonephritis

V.A. Yurova¹, N.L. Kozlovskaya^{2,3}, L.A. Bobrova¹, A.G. Serova⁴, L.V. Kozlov⁵,
S.S. Andina⁵, K.A. Demyanova^{2,3}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of internal, occupational diseases and rheumatology, 8-2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

² RUDN University of Russia, V.S. Moiseev Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology, 6 Miklukho-Maklayast., Moscow, 117198, Russian Federation

Адрес для переписки: Валерия Алексеевна Юрова
e-mail: val84-05@mail.ru

Corresponding author: V.A. Yurova
e-mail: val84-05@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7041-3391>

- ³ A.K. Eramishancev City Clinical Hospital, Nephrology center for pregnant women with kidney disease, 15 Lenskaya st., Moscow, 129327, Russian Federation
- ⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of internal, occupational diseases and rheumatology, 8-2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation
- ⁵ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov st., Moscow, 125212, Russian Federation

For citation: Yurova V.A., Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. et al. Comparative analysis of changes in the complement system in immunoglobulin-mediated and complement-mediated glomerulopathies with the morphological profile of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrology and Dialysis*. 2024. 26(2):121-130. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-121-130

Ключевые слова: альтернативный путь комплемента, МПГН, С3-гломерулопатия, аГУС

Резюме

Цель: сравнить изменения основных показателей системы комплемента при идиопатическом мембранопротеративном гломерулонефрите (иМПГН), волчаночном нефрите IV класса (ВН IV кл.), С3-гломерулопатии (С3-ГП) и атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС).

Методы: в исследование вошло 8 пациентов с С3-ГП (1 группа), 13 пациентов с иМПГН (2 группа), 14 – с ВН IV кл. (3 группа), и 8 – с аГУС в стадии ремиссии (4 группа). У всех пациентов исследовано содержание в крови компонентов системы комплемента: С3, С4, С3а, С5а, фактора Н (CFH) и фактора В (CFB), мембраноатакующего комплекса (МАК), антител к С3b (анти-С3b-АТ) – компоненту С3-конвертазы альтернативного пути комплемента (АПК), уровень общей гемолитической активности (CH50) и содержание фактора D (CFD) в моче.

Результаты: во всех группах уровни С3 и CH50 не выходили за пределы референсного диапазона, однако в группе С3-ГП они находились у нижней границы, а уровень С3 был значимо ниже, чем в группе иМПГН и аГУС ($p=0,03$ и $p=0,003$). Повышенный уровень CFB выявлен во всех группах, но в группе С3-ГП он оказался значимо ниже, чем в группе аГУС ($p=0,010$). Уровни С3а были повышены в группах С3-ГП и аГУС, выявлено значимое различие между группами С3-ГП и иМПГН ($p=0,003$), С3-ГП и ВН IV кл. ($p=0,041$). Уровень МАК был повышен во всех группах, однако максимальные значения, более чем в 10 раз превышающие референсные, наблюдались в группе С3-ГП и достигали статистической значимости с группами 2, 3 и 4. В группе С3-ГП выявлена сильная обратная связь между С3 и МАК ($r=-0,826$, $p=0,011$), а в группе аГУС – прямая ($r=0,714$, $p=0,047$). Определяется сильная отрицательная связь между CH50 и МАК ($r=-0,949$, $p=0,05$) и очень сильная прямая – между CH50 и С3 ($r=1,000$, $p=0,01$) в группе С3-ГП.

Основные выводы: признаки активации АПК выявлены при обоих вариантах комплемент-опосредованной нефропатии, вне зависимости от стадии заболевания. При С3-ГП активация АПК более выражена, чем при аГУС после купирования острого эпизода ТМА. При иммунокомплексных МПГН изменения менее выражены и свидетельствуют об активации комплемента по классическому пути.

Abstract

Aim: to compare changes in the main parameters of the complement system in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis (iMPGN), class IV lupus nephritis (LN IV), C3-glomerulopathy (C3-GP) and atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS).

Methods: The study included 8 patients with C3-GP (group 1), 13 patients with iMPGN (group 2), 14 with class IV LN (group 3), and 8 with aHUS in remission (group 4). In all patients, the blood levels of complement system components were examined: C3, C4, C3a, C5a, factor H(CFH) and factor B(CFB), membrane attack complex (MAC), antibodies to C3b(anti-C3b-AT) – a component of alternative complement pathway(ACP) C3 convertase, the level of total hemolytic activity (CH50) and the content of factor D(CFD) in the urine.

Results: in all groups, C3 and CH50 levels did not go beyond the reference range, however, in the C3-GP group they were at the lower limit, and the C3 level was significantly lower than in the iMPGN and aHUS groups ($p=0.03$ and $p=0.003$). An increased level of CFB was detected in all groups, but in the C3-GP it was significantly lower than in the aHUS ($p=0.010$). C3a levels were increased in the C3-GP and aHUS groups, and a significant difference was found between the C3-GP and iMPGN groups ($p=0.003$), C3-GP and class IV LN ($p=0.041$). MAC levels were increased in all groups, however, maximum values, more than 10 times higher than the reference values, were observed in the C3-GP group and reached statistical significance with groups 2, 3, and 4. In the C3-GP group, a strong inverse relationship was revealed between C3 and

MAC ($r=-0.826$, $p=0.011$), and in the aHUS group – a direct one ($r=0.714$, $p=0.047$). There was a strong negative relationship between CH50 and MAC ($r=-0.949$, $p=0.05$) and a very strong correlation between CH50 and C3 ($r=1.000$, $p=0.01$) in the C3-GP group.

Main conclusions: signs of ACP activation were identified in both types of complement-mediated nephropathy, regardless of the stage of disease. In C3-GP, ACP activation is more pronounced than in aHUS after the acute episode of TMA is relieved. With immune complex MPGN, the changes are less pronounced and indicate an activation of complement along the classical pathway.

Key words: *alternative complement pathway, MPGN, C3 glomerulopathy, aHUS*

Введение

В последнее время все больший интерес вызывают комплемент-опосредованные нефропатии, имеющие, в отличие от хорошо известных иммуноглобулин-опосредованных, иной патогенез, связанный с активацией не классического пути комплемента (КПК), а альтернативного (АПК) [1-4]. В связи с этим необходим другой подход к диагностике и лечению данных видов патологии. В проведенной работе мы изучили клинические и лабораторные характеристики классических иммунокомплексных нефропатий с морфологическим профилем мембранопротрофиеративного гломерулонефрита (МПГН) и сравнили их с таковыми при комплемент-опосредованном МПГН, к которому относится орфанное заболевание С3-гломерулопатия (С3-ГП).

Пациенты и методы

В клинике ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева ПМГМУ им. И.М. Сеченова в течение 2014-2015 гг. проводилось одноцентровое ретроспективное исследование, целью которого было выявление комплемент-опосредованной С3-ГП и сравнение данной патологии с классическими иммуноглобулин-опосредованными нефропатиями. Были проанализированы клинкоморфологические данные наблюдавшихся в этот период пациентов с МПГН-профилем в биоптате почки, в том числе 8 с С3-ГП, установленной по результатам иммунофлюоресцентной микроскопии (ИФ). Пациентов с морфологически подтвержденным МПГН разделили на 3 группы: первичный, иМПГН, этиологию которого выявить не удалось, волчаночный нефрит IV класса (ВН IV кл.), который морфологически соответствует профилю МПГН вторичного генеза, и комплемент-опосредованную нефропатию С3-ГП. Вторичные варианты МПГН, связанные с инфекциями (НСV, НВV), криоглобулинемическим васкулитом и миеломной болезнью, были исключены из исследования. В группу сравнения мы включили пациентов с аГУС, являющимся прототипической формой комплемент-опосредованного заболевания. После купирования острого эпизода тромботической микроангиопатии (ТМА) при аГУС гистологическое исследование также может выявлять морфологический профиль МПГН,

что объясняется схожим механизмом повреждения почечных клубочков при патологии АПК. Поэтому группа аГУС, четвертая в нашем исследовании, послужила контрольной, так как статистически значимые различия с группой здоровых лиц были очевидны из-за строгого контроля АПК у последних, а сравнение со схожим комплемент-опосредованным заболеванием с дисрегуляцией АПК в стадии ремиссии представляло больший интерес. Под ремиссией аГУС мы подразумевали, в первую очередь, отсутствие гематологических признаков ТМА даже при сохраняющемся нарушении функции почек, которое рассматривали как исход ОПП. Однако мы предполагали возможность «остаточной» активации системы комплемента у этих пациентов, даже несмотря на отсутствие активных проявлений ТМА, что позволяет обсуждать хроническое течение аГУС.

В исследование было включено 35 пациентов с МПГН. В 1 группу вошли 8 пациентов с С3-ГП, составившие 19% от общего числа больных с МПГН. Диагноз был установлен или пересмотрен на основании световой и иммунофлюоресцентной микроскопии, уточнявшей характер и интенсивность свечения депозитов. По результатам электронной микроскопии в группе С3-ГП было выделено 2 равные по численности подгруппы: болезнь плотных депозитов (БПД) – 4 пациента и С3-гломерулонефрит (С3-ГН) – 4 пациента, однако в связи с малым количеством рассматривавшихся вместе. На момент включения в исследование ни один пациент не достиг ремиссии, 5 продолжали получать иммуносупрессивную терапию (ИСТ), 3 – только нефропротективную (НПТ). Группу 2 составили 13 пациентов с иМПГН, из них 11 получали ИСТ, 2 – НПТ. На момент включения в исследование на ИСТ оставались 8 пациентов, 3 достигли ремиссии, в связи с чем ИСТ была прекращена. В 3 группу вошли 14 пациентов с ВН IV кл., 13 получали ИСТ, 1 пациентка была включена в исследование в дебюте заболевания до начала терапии. В дальнейшем у 4 пациентов ИСТ была прекращена: 2 достигли ремиссии, еще 2 – ХБП 5а стадии. В группу 4 включили 8 пациентов с аГУС в состоянии ремиссии после перенесенного острого эпизода ТМА, не получавших комплемент-блокирующей терапии экулизумабом. На момент исследования продолжалась антикоагулянтная и НПТ. 2 пациентов в исходе острого повреждения почек (ОПП) достигли терминальной

почечной недостаточности (ТПН) и остались диализ-зависимыми.

Наряду со стандартным плановым обследованием, включавшим в себя общий, биохимический и иммунологический анализы крови с определением общей гемолитической активности комплемента (СН50), анализы мочи (общий и суточный) и пробу Реберга, с помощью стандартных тест-систем (ELISA) больным определяли содержание в сыворотке крови С3, С4 компонентов комплемента и фактора СFB, в плазме крови – С3а, С5а, СFH, мембраноатакующего комплекса (МАК), и СFD в моче. Референсные диапазоны (РД) определены производителем реактивов и приведены в таблице 5. Дополнительно по оригинальной методике профессора Козлова Л.В. [5] в сыворотке крови был определен уровень антител к С3b (анти-С3b-АТ) – компоненту комплекса С3 конвертазы АПК (С3bBb). Границы нормальных значений указаны в методике и приведены в таблице 5.

Выбор исследуемых факторов определялся тем, что С3, СFB и СFD являются активирующими компонентами АПК, участвующими в формировании С3-конвертазы АПК, которая расщепляет С3, приводя таким образом к образованию все больших количеств мембраноатакующего комплекса. При нарушении блокирования С3-конвертазы АПК регуляторным фактором СFH этот процесс приобретает неконтролируемый характер с высвобождением анафилатоксинов С3а, С5а и формированием МАК, оказывающего сильное повреждающее действие на мембрану собственных клеток и приводящего к их лизису, а также микротромбообразованию [6]. С3а, С5а и МАК являются показателями активации обоих путей, С4 компонент – только КПК. В настоящее время в нашей стране не существует доступных стандартизованных методик определения С3-нефритического фактора, однако существует методика определения антител к С3b как основному компоненту С3-конвертазы АПК. Анти-С3b-АТ по своему действию служат эквивалентом С3-нефритического фактора, стабилизирующего С3-конвертазу АПК и делающего ее невосприимчивой к инактивации регуляторным фактором СFH, что приводит к усиленному непрекращающемуся расщеплению С3 и в итоге к гипокомplementемии. На сегодняшний день обсуждается и уже внедряется в практику определение антител не только ко всему комплексу С3-конвертазы АПК, но и к отдельным ее компонентам, в частности фрагменту С3b, действие которых полагают равнозначным С3-нефритическому фактору [7-9].

Статистический анализ проводился с использованием стандартной программы SPSS Statistics version 22.0. Распределение признака, согласно закону Гаусса, проверялось с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего

арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). При распределении, отклонившемся от нормального, данные приведены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (75 и 95%). Оценку значимости различий при отклонении распределения от нормального в группах для независимых количественных переменных проводили при помощи критерия Манна-Уитни. Связь между различными показателями выявлялась непараметрическим тестом ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Демографические характеристики представлены в таблице 1. В группах С3-ГП и ВН IV кл. преобладали женщины, а в группах иМПГН и аГУС, напротив, мужчины, что, по-видимому, связано с малой выборкой больных. По данным других исследований четких гендерных различий, кроме случаев ВН, при котором преобладают женщины, не отмечено [10-11]. Большинство пациентов в исследовании было молодого возраста (до 40 лет), однако в группе иМПГН наблюдалось два пика заболеваемости: от 16 до 25 лет ($n=9$) и после 50 ($n=4$). Медиана возраста на момент обследования, а также возраста дебюта заболевания оказалась наименьшей в группе С3-ГП, а наибольшей – в группе иМПГН. Пациенты с ВН IV кл. и аГУС имели промежуточные значения (табл. 1).

Наибольшая длительность заболевания отмечена у пациентов с С3-ГП, почти на 50% превышающая таковую при иМПГН и ВН IV кл., а наименьшая, статистически значимая в сравнении с остальными 3-мя группами, – у пациентов с аГУС ($p_{1,4}=0,03$, $p_{2,4}=0,02$, $p_{3,4}=0,02$), что объясняется характером течения данного заболевания (табл. 1).

При разделении группы С3-ГП на подгруппы БПД и С3-ГН также наблюдались различия в возрасте дебюта и длительности заболевания, и эти различия достигали статистической значимости по первому показателю ($p=0,021$) (табл. 2), что согласуется с данными зарубежных исследований [10-11].

Характер дебюта поражения почек в группах был различным (табл. 3). В группе С3-ГП в 62,5% случаев дебют был представлен сочетанием нефротического (НС) и остонефритического (ОНС) синдромов, в 37,5% – только мочевым синдромом (МС). При этом в подгруппе БПД преобладал МС, выявленный в детском возрасте, тогда как в подгруппе С3-ГН у всех пациентов в дебюте заболевания поражение почек было представлено сочетанием НС и ОНС. В группе иМПГН в дебюте преобладал изолированный МС, а в группе ВН IV кл. – сочетание НС и ОНС. В группе аГУС поражение почек было представлено ОПП при различной выраженности МС.

Нефротический синдром (НС), сформировавшийся в различные сроки от начала заболевания, был

Таблица 1 | Table 1

Демографические показатели исследованных групп					
Demographic indicators of the studied groups					
Показатель	1 группа СЗ-ГП (n=8)	2 группа иМПГН (n=13)	3 группа ВН IV кл. (n=14)	4 группа аГУС (n=8)	Р
Пол, (м/ж)	2/6 (33/67%)	8/5 (62/38%)	1/13 (7/93%)	7/1 (87,5/12,5%)	
Возраст на момент дебюта, лет	15,0 [4,25; 34,0]	24,0 [19,0; 54,5]	24,0 [21,25; 34,75]	33,0 [25,25; 37,25]	$p_{1,2}=0,15$ $p_{1,3}=0,17$ $p_{2,3}=0,90$ $p_{1,4}=0,11$ $p_{2,4}=0,34$ $p_{3,4}=0,20$
Возраст на момент обследования, лет	28,5 [15,3; 35,8]	30,0 [27,0; 65,6]	30,5 [26,8; 39,5]	34,0 [25,3; 39,3]	$p_{1,2}=0,38$ $p_{1,3}=0,37$ $p_{2,3}=0,68$ $p_{1,4}=0,37$ $p_{2,4}=0,98$ $p_{3,4}=0,77$
Длительность заболевания, лет	7,5 [0,7; 17,5]	5,0 [1,0; 11,0]	4,0 [1,0; 7,5]	1,0 [0,0; 2,0]	$p_{1,2}=0,72$ $p_{1,3}=0,41$ $p_{2,3}=0,63$ $p_{1,4}=0,03$ $p_{2,4}=0,02$ $p_{3,4}=0,02$

Таблица 2 | Table 2

Демографические показатели в группе СЗ-ГП			
Demographic indicators in the СЗ-GP group			
Показатель	БПД (n=4)	Р	СЗ-ГН (n=4)
Пол, (м/ж)	1/3		1/3
Возраст на момент дебюта, лет	4,5 [2,5; 9,5]	$p=0,021$	33,0 [22,0; 53,0]
Длительность заболевания, лет	15,0 [2,73; 23,0]	$p=0,19$	3,5 [0,50; 8,75]

Таблица 3 | Table 3

Характер дебюта поражения почек				
Character of the onset of kidney damage				
	СЗ-ГП	иМПГН	ВН IV кл.	аГУС
МС	3 (37,5%)	6 (46%)	2 (14%)	0
НС	0	2 (15,5%)	2 (14%)	1 (12,5%)
ОНС	0	2 (15,5%)	2 (14%)	0
НС+ОНС	5 (62,5%)	3 (23%)	8 (58%)	0
ОПП	-	-	-	7 (87,5%)

самым частым проявлением нефропатии, наблюдавшимся у 100% больных 1 группы, у 61,5% – второй, у 85,7% – третьей. В группе аГУС НС отмечен лишь у 1 пациента с хроническим гломерулонефритом (морфологический вариант – фокально-сегментарный гломерулосклероз), у которого НС стал триггером аГУС [12]. На момент исследования у части больных из 2 и 3 групп наблюдалась ремиссия НС, однако в группе СЗ-ГП ее не достиг ни один пациент, причем у 3 (37,5%) НС персистировал на протяжении 10 лет, несмотря на неоднократную смену режимов ИСТ. Наиболее выраженный НС отмечался именно в группе СЗ-ГП, в которой пациенты имели самые высокие значения СПУ и самые низкие – аль-

бумина, что совпадает с данными зарубежных исследований [13], и статистически значимо отличается от таковых в группе аГУС ($p_{1,4}=0,05$ и $p_{1,4}=0,02$ соответственно). Различия по величине протеинурии между группами СЗ-ГП и ВН IV кл. были статистически значимы ($p_{1,3}=0,005$), что, возможно, связано с небольшой выраженностью НС у больных в последней группе и быстрым их ответом на проводимую активную ИСТ.

Артериальная гипертензия отмечена во всех группах с равной частотой. В группе аГУС цифры САД и ДАД были выше, чем в остальных группах, однако статистической значимости не получено. Гематурия преобладала в группе СЗ-ГП (в 100% случаев

Таблица 4 | Table 4

Клинико-лабораторная характеристика пациентов на момент включения в исследование
Clinical and laboratory characteristics of patients at the time of inclusion in the study

Показатель	СЗ-ГП (n=8)	иМПГН (n=13)	ВН IV кл. (n=14)	аГУС (n=8)	P
САД, мм рт.ст.	138,8±31,8	138,1±17,7	140,4±26,3	153,8±33,4	p _{1,2} =0,77 p _{1,3} =0,81 p _{2,3} =0,94 p _{1,4} =0,34 p _{2,4} =0,26 p _{3,4} =0,30
ДАД, мм рт.ст.	90,0 [72,5; 100,0]	80,0 [80,0; 95,0]	90,0 [77,5; 100,0]	100,0 [82,5; 107,5]	p _{1,2} =0,82 p _{1,3} =0,89 p _{2,3} =0,84 p _{1,4} =0,32 p _{2,4} =0,12 p _{3,4} =0,19
СПУ, г/сут	4,6 [3,1; 6,5]	1,7 [0,7; 7,0]	1,0 [0,4; 3,3]	2,3 [0,1; 3,0]	p _{1,2} =0,37 p_{1,3}=0,005 p _{2,3} =0,17 p_{1,4}=0,05 p _{2,4} =0,69 p _{3,4} =0,54
Альбумин, г/л	28,5±5,3	35,0±7,7	33,5±6,5	38,4±8,5	p _{1,2} =0,10 p _{1,3} =0,06 p _{2,3} =0,50 p_{1,4}=0,02 p _{2,4} =0,25 p _{3,4} =0,17
Креатинин, мг/дл	1,2 [0,54; 2,1]	1,3 [1,3; 2,0]	1,3 [0,9; 1,5]	2,7 [1,9; 7,8]	p _{1,2} =0,31 p _{1,3} =0,39 p _{2,3} =0,45 p_{1,4}=0,01 p_{2,4}=0,01 p _{3,4} =0,12
СКФ по Ребергу, мл/мин	85,2±48,6	65,4±24,3	62,0±37,2	35,7±21,1	p _{1,2} =0,56 p _{1,3} =0,41 p _{2,3} =0,56 p_{1,4}=0,02 p_{2,4}=0,01 p_{3,4}=0,002

в дебюте и на момент обследования), однако по выраженности мало отличалась от таковой в группе иМПГН. У пациентов с ВН IV кл. гематурия была менее выраженной и продолжительной (к моменту обследования сохранялась только у половины больных). В группе аГУС эритроцитурия сохранялась у 6 больных (75%), преимущественно минимальной степени выраженности – у 3 (37,5%).

Функция почек на момент включения в исследование была снижена у 32 (74%) больных из общего числа обследованных. В группе СЗ-ГП нарушение функции почек отмечалось несколько реже по сравнению с группами иМПГН и ВН IV кл., однако различия не достигали статистической значимости (50% vs 77% vs 71% соответственно; p>0,05). В группе аГУС после купирования острого эпизода ТМА функция почек оставалась сниженной в 100% случаев, значимо различаясь с группами СЗ-ГП, иМПГН и ВН IV кл. (p_{1,4}=0,02, p_{2,4}=0,01, p_{3,4}=0,002, соответственно). Следует также отметить, что уровень сывороточного креатинина (СКр) в группе СЗ-ГП был наименьшим, а ХБП 3б стадии достиг

лишь 1 больной, тогда как в группе аГУС показатель СКр оказался самым высоким, ХБП 5а ст. достигли 4 пациента, ХБП 5д ст. – 2 пациента. Группы иМПГН и ВН IV кл. по уровню СКр занимали промежуточное положение, а количество пациентов, достигших поздних стадий ХБП составило 2 и 4 соответственно (табл. 4). Таким образом, при наиболее длительном течении СЗ-ГП в сравнении с другими группами поздние стадии ХБП наблюдаются реже, что может свидетельствовать о более медленном темпе прогрессирования нефропатии и относительно благоприятном течении СЗ-ГП [14].

Результаты исследования компонентов системы комплемента у пациентов с морфологическим профилем МПГН представлены в таблице 5. Медиана уровня СН50 во всех 4х группах находилась в референсном диапазоне (РА), однако у пациентов с СЗ-ГП этот показатель оказался наиболее низким, находясь у нижней границы нормы, а у 2х больных этой группы нулевые значения показателя персистировали на протяжении всего заболевания. Та же тенденция отмечалась и с показателем С3, значения ко-

Таблица 5 | Table 5

Результаты исследования компонентов системы комплемента у пациентов с морфологическим профилем МПГН
Results of the study of complement system components in patients with the morphological profile of MPGN

Показатель	СЗ ГП (n=8)	иМПГН (n=13)	ВН IV кл. (n=14)	аГУС (n=8)	P
Комплемент СН50, гем/ед (N 20-40)	22,3 [5,3; 33,6]	35,3 [32,3; 37,8]	29,8 [14,1; 33,8]	34,9 [15,0; 36,9]	p _{1,2} =0,09 p _{1,3} =0,50 p_{2,3}=0,04 p _{1,4} =0,39 p _{2,4} =0,47 p _{3,4} =0,40
С3, мг/мл (N 0,5-1,8)	0,56 [0,44; 0,96]	0,92 [0,70; 1,54]	0,88 [0,70; 1,10]	1,37 [1,16; 2,52]	p_{1,2}=0,03 p _{1,3} =0,07 p _{2,3} =0,59 p_{1,4}=0,003 p _{2,4} =0,10 p_{3,4}=0,009
С4, мг/мл (N 0,2-0,5)	0,32 [0,24; 0,34]	0,29 [0,27; 0,36]	0,27 [0,20; 0,34]	0,40 [0,38; 0,45]	p _{1,2} =0,86 p _{1,3} =0,36 p _{2,3} =0,22 p_{1,4}=0,007 p_{2,4}=0,001 p_{3,4}=0,001
CFB, мкг/мл (N <200)	275,1 [222,1; 356,6]	304,2 [257,8; 343,8]	304,5 [221,8; 356,2]	438,7 [323,3; 449,3]	p _{1,2} =0,61 p _{1,3} =0,89 p _{2,3} =0,79 p_{1,4}=0,010 p_{2,4}=0,025 p_{3,4}=0,008
CFH, мкг/мл (N 140-260)	838,2±208,1	756,4±256,8	858,1±249,4	948,9±206,4	p _{1,2} =0,39 p _{1,3} =0,89 p _{2,3} =0,33 p _{1,4} =0,25 p _{2,4} =0,10 p _{3,4} =0,28
С3а, нг/мл (N 48-150)	223,5 [143,8; 297,7]	73,6 [55,7; 122,8]	111,6 [80,8; 190,3]	235,2 [78,0; 498,3]	p_{1,2}=0,003 p_{1,3}=0,041 p_{2,3}=0,047 p _{1,4} =0,92 p_{2,4}=0,030 p _{3,4} =0,25
С5а, нг/мл (N 2,5-10)	16,8 [11,1; 23,7]	12,0 [9,7; 17,4]	12,0 [10,2; 13,0]	11,3 [6,9; 14,0]	p _{1,2} =0,35 p _{1,3} =0,075 p _{2,3} =0,68 p _{1,4} =0,14 p _{2,4} =0,39 p _{3,4} =0,66
МАК, ЕД/мл (N <1000)	12355±6686	4994±1036	5755±1670	5603±1294	p_{1,2}=0,003 p_{1,3}=0,017 p _{2,3} =0,25 p_{1,4}=0,036 p _{2,4} =0,25 p _{3,4} =0,95
CFD, нг/мл (N 0,44-0,9)	40,8 [0,9; 96,9]	5,5 [0,0; 67,5]	0,6 [0,0; 70,4]	100,0 [3,8; 100,0]	p _{1,2} =0,45 p _{1,3} =0,18 p _{2,3} =0,57 p _{1,4} =0,50 p _{2,4} =0,22 p _{3,4} =0,11
Анти – С3b, % (N 80-120)	91,0 [75,5; 191,5]	100,0 [67,5; 135,5]	78,3 [54,0; 105,5]	111,0 [59,8; 156,8]	p _{1,2} =0,75 p _{1,3} =0,13 p _{2,3} =0,12 p _{1,4} =0,75 p _{2,4} =0,89 p _{3,4} =0,23

того не выходили за пределы РД, однако в группе С3-ГП были значимо ниже в сравнении с группами иМПГН и аГУС. Эти данные указывают на избыточное потребление С3 вследствие активации АПК при С3-ГП, тогда как уровень С3 в пределах РД при аГУС в стадии ремиссии свидетельствует о восстановлении регуляции АПК [15,16]. При нормальных значениях С3, уровень С3а компонента в группах С3-ГП и аГУС был почти одинаков и вдвое превышал РД, тогда как в группах иМПГН и ВН IV кл. эти показатели оставались в пределах нормальных значений, что ожидаемо при отсутствии дисрегуляции АПК. Как известно, АПК работает по механизму «холостого хода», постоянно расщепляя даже в неактивном состоянии небольшое количество С3 с образованием С3а. Несмотря на достижение стадии ремиссии аГУС у данных пациентов, тем не менее, наблюдался повышенный уровень С3а при сохраняющемся в РД С3, в отличие от групп иМПГН и ВН IV кл. По-видимому, С3а является более чувствительным маркером активации АПК, отражающим избыточное расщепление С3, что не характерно при активации КПК [15]. Содержание С5а превышало РД во всех 4х группах, но более высокие значения отмечались в группе С3-ГП. Уровни МАК превышали нормальные значения во всех группах, однако в группе С3-ГП этот показатель оказался более чем десятикратно повышен, значимо превосходя его уровни в остальных группах (табл. 5), что при сохранении С4 в РД подтверждает активацию терминального пути комплемента вследствие гиперактивации именно АПК. В группе С3-ГП между С3 и МАК выявлена сильная обратная связь ($r=-0,826$, $p=0,011$), тогда как в группе аГУС – прямая ($r=0,714$, $p=0,047$). В этой же группе выявлена сильная прямая корреляция между показателями С5а и МАК ($r=0,738$, $p=0,037$) и между С3 и С4 ($r=0,819$, $p=0,013$). Указанные взаимосвязи, как мы полагаем, отражают нарушенный контроль АПК при С3-ГП и восстановленный контроль АПК при аГУС в стадии ремиссии. Однако повышенный уровень МАК, как и С3а, при данной патологии создает впечатление о неполной ремиссии на молекулярном уровне. Необходимо отметить сильную отрицательную связь между СН50 и МАК при С3-ГП ($r=-0,949$, $p=0,05$) и очень сильную прямую – между СН50 и С3 ($r=1,000$, $p=0,01$), что также отражает гиперактивацию АПК. В группе аГУС подобная закономерность отсутствовала. Несмотря на повышенные уровни С3а, С5а и МАК, уровень С3 сохранялся в РД. Наши результаты отличаются от результатов зарубежных авторов [17]. Возможно, данные показатели, сохраняющиеся повышенными при аГУС в период ремиссии, свидетельствуют об умеренной активации АПК в отсутствие клинических проявлений и отражают хроническое субклиническое течение почечной ТМА с очаговым тромбообразованием в микроциркуляторном русле почек, не выходящем на системный уровень, о чем писалось нами ранее [18].

С нашей точки зрения С3-ГП и аГУС являются комплементопатиями хронического течения с нарушенным контролем АПК и сохраняющейся умеренной активностью комплемента даже в отсутствие клинических проявлений. Поскольку состояние системы комплемента во время острого эпизода аГУС было исследовано в нашей предыдущей работе [19], мы решили сравнить группу С3-ГП, являющейся первично хроническим видом патологии, с группой аГУС в период ремиссии, что, как мы полагали, позволит подтвердить наше предположение.

При исследовании регуляторных факторов АПК отмечены повышенные уровни как факторов, потенцирующих активацию АПК (СФВ, СFD), так и блокирующих ее (СФН), что расходится с данными зарубежных исследований, выявляющих снижение уровня этих показателей при комплемент-опосредованных нефропатиях вследствие избыточного их потребления. Мы полагаем, что высокие уровни СФВ, СFD при С3-ГП и аГУС обусловлены их компенсаторным восполнением, необходимым для поддержания стабильной концентрации С3-конвертазы АПК, за счет усиления синтеза печенью в ответ на повышенное потребление, обеспечивающее постоянную высокую активность этого пути. При этом более низкие значения СФВ и СFD в группе С3-ГП по сравнению с группой аГУС могут объясняться их более активным потреблением, опережающим темп восполнения. Полученные результаты, таким образом, подтверждают наше предположение об отсутствии полного восстановления контроля АПК при разрешении острого эпизода ТМА при аГУС. По данным нашего предыдущего исследования, продемонстрировавшего высокий уровень СФН при аГУС, мы предположили связь этого феномена с низкой функциональной активностью фактора вследствие наличия генетического дефекта [19]. Выявлена сильная обратная корреляция между СФН и СFD у больных С3-ГП ($r=-0,826$, $p=0,011$), что, по-видимому, отражает нарушение регуляции АПК. Содержание анти-С3b-АТ во всех группах не превышало границы РД, однако в группе С3-ГП у 2х (25%) пациентов отмечен повышенный уровень этого показателя. У обоих пациентов имелась БПА (50%), и наличие анти-С3b-АТ у них сочеталось с низким уровнем С3 и СН50, что сопоставимо с зарубежными данными [10, 16]. Анти-С3b-АТ были также обнаружены у 2 (25%) пациентов в группе аГУС при содержании С3 в РД, и эта находка не имела клинического значения. Статистических различий между группами не отмечено.

Заключение

В результате исследования изменений комплементарного статуса двух комплемент-опосредованных заболеваний – С3-ГП и аГУС – в сравнении с классическими иммуноглобулин-опосредован-

ными вариантами МПГН, мы выявили ряд сходств и различий между ними. Измененные уровни ключевых компонентов АПК (С3, С3а, С5а, МАК) у пациентов с С3-ГП отражают, как мы полагаем, гиперактивацию этого пути на всех уровнях, что, однако, не приводит к быстрой потере почечной функции, несмотря на длительное персистирование НС и отсутствие таргетной терапии. Данное наблюдение, по-видимому, дает основания констатировать относительно благоприятное течение почечного процесса. У пациентов с аГУС изменения в системе комплемента, хотя и слабо выраженные, остаются даже при достижении клинической ремиссии, о чем свидетельствует умеренно повышенное содержание

МАК. Таким образом, выявленные изменения дают основание обсуждать хроническое течение ТМА, обусловленное сохраняющимся минимальным уровнем активации АПК. Менее выраженные изменения показателей при иммунокомплексном МПГН свидетельствуют об активации комплемента по КПК. Следует отметить, что в целом система комплемента имеет очень сложный механизм саморегуляции, еще не до конца изученный, что требует проведения дальнейших исследований в этой области, причем не только при известных прототипических комплементопатиях, какими являются аГУС и С3-ГП, но и при других формах гломерулярной патологии.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

None of the authors have conflicts of interest.

Вклад авторов:

В.А.Ю. – сбор и анализ клинических данных, статистическая обработка данных, написание исходного варианта текста, Н.Л.К. – общее руководство, концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи, Л.А.Б. – статистическая обработка данных, А.Г.С., Л.В.К., С.С.А. – проведение лабораторных анализов, К.А.Д. – сбор клинических данных.

Author's contribution:

V.A.Y. – clinical data collection and processing, statistical data processing, writing the original text, N.L.K. – supervision, concept and design of the work, final text editing, L.A.B. – statistical data processing, A.G.S., L.V.K., S.S.A. – conducting laboratory tests, K.A.D. – data collection.

Информация об авторах:

Валерия Алексеевна Юрова – ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: val84-05@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7041-3391>

Наталья Львовна Козловская – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, врач-нефролог, руководитель центра оказания помощи беременным с патологией почек ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Лариса Александровна Боброва – к.м.н., ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: mrlee2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6265-4091>

Анна Григорьевна Серова – врач клин. лаб. диагностики межклинической иммунологической лаборатории централизованной лабораторно-диагностической службы ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), e-mail: mmaanna@yandex.ru

Леонид Васильевич Козлов – д-р биол. наук, профессор, ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

Светлана Семеновна Андина – к.б.н, ст. науч. сотр., ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, e-mail: andinasvetlana@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3787>

Ксения Андреевна Демьянова – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, врач-нефролог центра оказания помощи беременным с патологией почек ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», e-mail: ksedem@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8927-5841>

Author's information:

Valery Yurova, e-mail: val84-05@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7041-3391>

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

Larisa Bobrova, e-mail: mrlee2005@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6265-4091>

Anna Serova, e-mail: mmaanna@yandex.ru

Leonid Kozlov

Svetlana Andina, e-mail: andinasvetlana@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0284-3787>

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

Список литературы

1. *Noris M., Remuzzi G.* Glomerular diseases dependent on complement activation, including atypical hemolytic uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, and C3 glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015. 66(2):359-75. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.040
2. *Cook H.T.* Evolving complexity of complement-related diseases: C3 glomerulopathy and atypical haemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018. 27(3):165-170. doi: 10.1097/MNH.0000000000000412
3. *Smith R.J., Appel G.B., Blom A.M. et al.* C3 glomerulopathy – understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019. 15(3):129-143. doi: 10.1038/s41581-018-0107-2
4. *Захарова Е.В., Зыкова А.С.* C3 гломерулопатия: путь от световой микроскопии до таргетной терапии. *Нефрология и диализ.* 2023. 25(3):345-359. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-345-359
- Zakharova E.V., Zyкова A.S.* C3 glomerulopathy: a long way from the light microscopy findings to the targeted therapy. *Nephrology and Dialysis.* 2023. 25(3):345-359. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-345-359
5. *Юрова В.А., Боброва Л.А., Козловская Н.Л. и соавт.* Изменения в системе комплемента при мембрано-пролиферативном гломерулонефрите. *Терапевтический архив.* 2017. 89(6):69-77. doi: 10.17116/terarkh201789669-77
- Yurova V.A., Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L. et al.* Changes in the complement system in membranoproliferative glomerulonephritis. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017. 89(6):69-77. doi: 10.17116/terarkh201789669-77
6. *Goodship T.H., Cook H.T., Fakhouri F. et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017. 91(3):539-551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
7. *Marinozzi M.C., Roumenina L.T., Chauvet S. et al.* Anti-Factor B and Anti-C3b autoantibodies in C3 glomerulopathy and Ig-associated membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28(5):1603-1613. doi: 10.1681/ASN.2016030343
8. *Corvillo F., Okroj M., Nozal P. et al.* Nephritic Factors: an overview of classification, diagnostic tools and clinical associations. *Front Immunol.* 2019. 10:886. doi: 10.3389/fimmu.2019.00886
9. *Noris M., Donadelli R., Remuzzi G.* Autoimmune abnormalities of the alternative complement pathway in membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2019. 34(8):1311-1323. doi: 10.1007/s00467-018-3989-0
10. *Ravindran A., Fervenza F.C., Smith R.J.H. et al.* C3 glomerulopathy: Ten years' experience at Mayo clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018. 93(8):991-1008. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
11. *Nasr S.H., Valeri A.M., Appel G.B. et al.* Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009. 4(1):22-32. doi: 10.2215/CJN.03480708
12. *Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А.* Атипичный гемолитико-уремический синдром при гломерулопатиях. Клиническое наблюдение и краткий обзор литературы. *Нефрология.* 2020. 24(2):80-87. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-80-87
- Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Demyanova K.A.* Atypical hemolytic-uremic syndrome and glomerulopathies. Clinical observation and a brief literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2020. 24(2):80-87. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-2-80-87
13. *Mathur M., Sharma S., Prasad D. et al.* Incidence and profile of C3 glomerulopathy: A single center study. *Indian J Nephrol.* 2015. 25(1):8-11. doi: 10.4103/0971-4065.136889
14. *Bajwa R., DePalma J., Khan T. et al.* C3 glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: two important manifestations of complement system dysfunction. *Case Rep Nephrol Dial.* 2018. 8(1):25-34. doi: 10.1159/000486848
15. *Pickering M., D'Agati V., Nester C. et al.* C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013. 84:1079-1089. doi: 10.1038/ki.2013.377
16. *Iatropoulos P., Daina E., Curreri M. et al.* Cluster analysis identifies distinct pathogenetic patterns in C3 glomerulopathies/immune complex-mediated membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018. 29(1):283-294. doi: 10.1681/ASN.2017030258
17. *Volokhina E., Westra D., van der Velden T. et al.* Complement activation patterns in atypical haemolyticuraemic syndrome during acute phase and in remission. *Clin Exp Immunol.* 2015. 181(2):306-313. doi: 10.1111/cei.12426
18. *Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В. и соавт.* "Субклиническая" тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ.* 2014. 16(2):280-287
- Kozlovskaya N.L., Demyanova K.A., Kuznetsov D.V. et al.* Atypical haemolytic uremic syndrome with "subclinical" thrombotic microangiopathy: a single case or regularity? *Nephrology and dialysis.* 2014. 16(2):280-287.
19. *Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А. и соавт.* Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Вестник РАМН.* 2017. 2(1):42-52. doi: 10.15690/vramn769
- Demyanova K.A., Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A., et al.* Complement System Abnormalities in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017. 72(1):42-52. doi: 10.15690/vramn769

Дата получения статьи: 23.01.2024

Дата принятия к печати: 10.03.2024

Submitted: 23.01.2024

Accepted: 10.03.2024

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-131-139

Закономерности течения и исходы анти-БМК болезни: серия случаев

Н.М. Буланов¹, А.А. Алексеев¹, С.А. Кончина¹, С.Ж. Пенг¹, М.Л. Буланова², С.В. Моисеев¹

¹ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Владимирская областная клиническая больница, 600023, Владимир, Судогодское шоссе, д. 41, Российская Федерация

Для цитирования: Буланов Н.М., Алексеев А.А., Кончина С.А. и соавт. Закономерности течения и исходы анти-БМК болезни: серия случаев. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):131-139. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-131-139

Presentation and outcomes of anti-GBM disease: a case series

N.M. Bulanov¹, A.A. Alekseev¹, S.A. Konchina¹, S.J. Peng¹, M.L. Bulanova², S.V. Moiseev¹

¹ Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 11/5, Rossolimo str., Moscow, 119435, Russian Federation

² Vladimir Regional Clinical Hospital, 41, Sudogodskoye sh., Vladimir, 600023, Russian Federation

For citation: Bulanov N.M., Alekseev A.A., Konchina S.A. et al. Presentation and outcomes of anti-GBM disease: a case series. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):131-139. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-131-139

Ключевые слова: болезнь, ассоциированная с антителами к базальной мембране клубочка, хроническая болезнь почек, иммуносупрессивные препараты, плазмообмен

Резюме

Цели работы: описать особенности течения и исходы болезни, ассоциированной с антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК болезнь).

Методы: в представленную серию случаев были включены наблюдения пациентов с анти-БМК болезнью из различных регионов страны. Диагноз устанавливали на основании клиничко-лабораторных (быстро прогрессирующий гломерулонефрит, диффузное альвеолярное кровотечение – ДАК, уровень антител к БМК, превышающий референсные значения локальной лаборатории) и/или морфологических (экстракапиллярный гломерулонефрит – ЭКГН – I типа) данных, а также в соответствии с определением, принятым на конференции в Чапел-Хиллс в 2012 г.

Результаты: в исследование были включены клинические наблюдения шести пациентов, одного мужчины (24 года) и пяти женщин (от 27 до 67 лет), с анти-БМК болезнью, которые проходили лечение в период с 2016 по 2023 гг. Среди них поражение почек, потребовавшее проведения заместительной почечной терапии в дебюте заболевания, было выявлено у пяти, поражение легких – у четырех, двое из которых нуждались в инвазивной вентиляции легких в связи с развитием ДАК в дебюте. Биопсия почки была выполнена двум пациентам, в обоих случаях выявлена картина ЭКГН I типа с полулуниями в 100% клубочков. Все пациенты получали лечение глюкокортикоидами в начальной дозе 50–60 мг/сут по преднизолону, пять пациентов получали циклофосфамид (среди них четыре перорально), сеансы плазмообмена проводили в четырех случаях. При этом схема лечения полностью соответствовала рекомендуемому стандарту лишь в двух случаях. Терапия сопровождалась

Адрес для переписки: Николай Михайлович Буланов

e-mail: nmbulanov@gmail.com

Corresponding author: Nikolay M. Bulanov

e-mail: nmbulanov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

развитием тяжелых нежелательных явлений у пяти пациентов, среди которых наиболее частыми были лейкопения и инфекции. Все пациенты выжили и достигли стойкой ремиссии. У четверых из пяти пациентов с поражением почек функция их не восстановилась, и они продолжают получать заместительную почечную терапию.

Выводы: в реальной клинической практике сохраняются трудности в диагностике и лечении анти-БМК болезни, а почечная выживаемость пациентов остается неудовлетворительной.

Abstract

Aim: to describe the clinical course and outcomes of the anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease.

Methods: in this case series we included patients with anti-GBM disease from different regions of the country. The diagnosis was established based on the clinical and laboratory features (rapidly progressive glomerulonephritis, diffuse alveolar hemorrhage (DAH), anti-GBM antibodies levels exceeding the reference range of the local lab) and/or morphological evaluation (extracapillary glomerulonephritis (ECGN) type I) according to the Chapel Hill 2012 consensus conference definition.

Results: We enrolled six cases of anti-GBM disease, one male (24 y.o.) and five females (from 27 to 67 y.o.), who were diagnosed between 2016 and 2023. Among them, five had kidney involvement requiring kidney replacement therapy at the disease onset. Four patients had lung involvement, among them two required invasive ventilation due to DAH at the onset. Kidney biopsy was performed in two cases and showed ECGN type I with 100% crescents in both. All patients received glucocorticoids at an initial dose of 50-60 mg q.d. (prednisolone equivalent), five received cyclophosphamide (four of them oral), and four received plasma exchanges. It should be noted that the treatment regimen was in complete compliance with current guidelines only in two cases. Severe adverse events occurred in five patients, leukopenia and infections being the most common. All patients survived and achieved complete remission. Among five patients with kidney involvement four developed chronic kidney disease stage 5 and continued receiving kidney replacement therapy.

Conclusion: management of anti-GBM disease presents a challenge in the real-world practice. Kidney survival remains unsatisfactory.

Key words: anti-glomerular basement membrane disease, chronic kidney disease, immunosuppression therapy, plasma exchange

Введение

Болезнь, ассоциированная с антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК-болезнь), представляет собой васкулит с поражением капилляров клубочков и/или альвеол с отложением анти-БМК антител вдоль базальных мембран в пораженных тканях [1]. Следует отметить, что современная номенклатура рекомендует воздержаться от использования исторического названия «болезнь Гудпасчера», равно как и других эпонимов. Клиническая картина анти-БМК болезни у большинства пациентов представлена быстро прогрессирующим гломерулонефритом (БПГН), который в половине случаев сопровождается развитием диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК) [2].

Ввиду редкости анти-БМК болезни точные эпидемиологические данные о ее распространенности ограничены. Заболеваемость составляет около 1,64 новых случаев на 1 миллион населения в год, при этом доля заболевания в структуре причина БПГН составляет до 15% [3, 4].

Этиология анти-БМК болезни остается не в полной мере ясна. По всей видимости, в развитии заболевания существенную роль играет сочетание генетической предрасположенности и факторов внешней среды. В то же время, описан ряд пусковых

(триггерных) факторов, индуцирующих продукцию аутоантител к $\alpha 3$ -цепи коллагена IV типа, таких как инфекционные заболевания, в том числе вирусы гриппа и SARS-CoV2, курение и вдыхание различных углеводов, применение моноклонального антитела к CD52 алемтузумаба, ударно-волновой литотрипсии и трансплантация почки у пациентов с синдромом Альпорта [5-7]. Эти факторы способны индуцировать местную воспалительную реакцию, приводящую к нарушению структуры базальной мембраны капилляров и представлению ее скрытых антигенов клеткам иммунной системы, а также вызывать дисрегуляцию адаптивного иммунитета, что приводит к формированию антител к БМК, которые имеют существенное значение в патогенезе заболевания и служат ценным диагностическим маркером.

В настоящее время достоверные данные о заболеваемости анти-БМК болезнью и клинико-демографических характеристиках пациентов в России отсутствуют. Целью нашей работы было представить серию наблюдений пациентов с анти-БМК болезнью и описать особенности течения и исходы заболевания.

Методы

В представленную серию случаев были включены ретроспективные данные пациентов с диагнозом

анти-БМК болезни, который ввиду отсутствия общепринятых диагностических и классификационных критериев устанавливали на основании клинических (БПН и/или ДАК), лабораторных (уровень антител к БМК, превышающий референсные значения локальной лаборатории) и/или морфологических (экстракапиллярный гломерулонефрит I типа) данных, а также в соответствии с определением, принятым на согласительной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г. [1]. Быстро прогрессирующим считали такое течение почечного процесса, при котором темпы нарастания уровня креатинина сыворотки соответствовали критериям острого повреждения почек по классификации KDIGO или при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации в ≥ 2 раза за ≤ 3 мес [8]. Диффузное альвеолярное кровотечение в отсутствие общепринятых критериев диагностировали на основании сочетания кровохарканья, снижения уровня гемоглобина на ≥ 20 г/л за 24 часа и характерной рентгенологической или КТ картины. Антитела к БМК определяли количественно методом иммуноферментного анализа (ИФА). Стратификацию стадий хронической болезни почек проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO и Национальной ассоциации нефрологов России [9, 10].

Все пациенты проживали в разных регионах страны, проходили стационарное обследование и лечение в клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и/или ГБУЗ Владимирская областная клиническая больница. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол №04-24 от 21.02.2024).

При поступлении в стационар все пациенты подписали информированное добровольное согласие, включающее в себя согласие на использование обезличенных медицинских данных о состоянии здоровья Пациента, результатах обследования и лечения, иных результатов полученной клинической практики, для осуществления научно-исследовательской деятельности Университета и проведения научных и клинических исследований, их опубликования в научных изданиях, а также с целью использования в обучающих целях. Наблюдение пациента 1 было ранее опубликовано, однако принимая во внимание значимость обобщения всех доступных случаев заболевания для получения более полного набора данных, авторами было принято решение о включении этого случая в представленную серию [11].

При подготовке публикации авторы ориентировались на рекомендации CARE по написанию клинических случаев и серий случаев [12].

Ввиду малого числа наблюдений, вошедших в серию, все количественные данные представлены в виде абсолютных значений. Авторами было принято решение воздержаться от использования частот

(процентов), мер центральных тенденций и дисперсии, поскольку эти показатели могут неадекватно характеризовать малую выборку и, тем самым, ввести читателя в заблуждение относительно внешней валидности представленных данных.

Результаты

В исследование были включены клинические наблюдения шести пациентов, одного мужчины и пяти женщин с анти-БМК болезнью, которые проходили лечение в период с 2016 по 2023 гг. Среди них у половины заболевание дебютировало на третьем десятилетии жизни (24-30 лет), у остальных в возрасте 57-67 лет (Табл. 1). Возможные провоцирующие факторы, предшествовавшие манифестации клинических проявлений, были выявлены в пяти случаях: употребление курительных смесей (Пациент 1), контакт с дезинфицирующими средствами (Пациент 2), респираторные инфекции (Пациенты 5 и 6), включая COVID-19 (Пациент 4). Первыми клиническими проявлениями заболевания, которые стали поводом для обращения за медицинской помощью стали кровохарканье (Пациент 1), макрогематурия (Пациенты 2, 3 и 5), лихорадка (пациенты 4 и 6). Ввиду выраженного системного воспалительного ответа в дебюте заболевания состояние Пациентов 2-6 в дебюте было расценено как инфекционное заболевание, в связи с чем все они получали антибиотикотерапию различными классами препаратов.

Среди шести пациентов поражение почек развивалось у пяти (за исключением Пациента 1), при этом у всех из них оно было представлено острым нефритическим синдромом: гематурией различной степени выраженности, протеинурией субнефротического уровня в сочетании с быстрым развитием олигурической формы ОПП, что потребовало инициации заместительной почечной терапии по экстренным показаниям на сроках от 3 до 13 дней после госпитализации (Табл. 1). У Пациента 1 в динамике было также отмечено нарастание уровня креатинина с 91 до 138 мкмоль/л, однако это произошло уже после начала патогенетической терапии и с большей вероятностью было проявлением преренального ОПП, ассоциированного с сепсисом. Биопсия почки была выполнена Пациентам 2 и 5, в обоих случаях ее проведение было отсрочено на 4 и 3 мес. соответственно, ввиду тяжести состояния пациентов в дебюте и/или техническими сложностями, связанными с возможностью выполнения диагностического вмешательства в регионе. В обоих случаях была получена картина экстракапиллярного гломерулонефрита I типа с фиброзно-клеточными и фиброзными полулуниями в 100% клубочков (Табл. 2, Рис. 2).

Поражение легких было отмечено у четырех пациентов, при этом у Пациентов 1 и 2 развилась классическая картина диффузного альвеолярного кровотечения с дыхательной недостаточностью, по-

Таблица 1 | Table 1

Исходные характеристики пациентов
Baseline characteristics of the patients

Пациенты, год дебюта	Пол, возраст дебюта, лет	Возможный триггер	Первый симптом	Креатинин сыворотки до начала лечения, мкмоль/л	Олигурия	ЭУ, в п/зр	ПУ, г/л	Потребность в ЗПТ в дебюте	Поражение легких	Анти-БМК АТ, ед/мл	АНЦА
Пациент 1 2016	М, 24	Курительные смеси	Кровохарканье	91	Нет	5	0	Нет	ДАК, ИВЛ	>200	Нет
Пациент 2 2017	Ж, 27	Дезинфицирующие средства	Макрогематурия	535	Да	>100	3,0	Да	ДАК, ИВЛ	>200	Нет
Пациент 3 2018	Ж, 30	-	Макрогематурия	1068	Да	15	2,7	Да	Нет	>200	Нет
Пациент 4 2022	Ж, 67	COVID-19	Лихорадка	651	Да	>100	1,4	Да	ИЗЛ	>200	Нет
Пациент 5 2022	Ж, 57	ОРВИ	Макрогематурия	830	Да	>100	0,1	Да	Нет	<20	Нет
Пациент 6 2022	Ж, 67	ОРВИ	Лихорадка	936	Да	>100	-	Да	ИЗЛ	>200	Нет

Примечания: АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение, Ж – женский пол, ИВЛ – инвазивная вентиляция легких, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, М – мужской пол, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ПУ – протеинурия, ЭУ – эритроцитурия.

АНЦА – antineutrophil cytoplasmic antibodies, ДАК – diffuse alveolar hemorrhage, Ж – female, ИВЛ – invasive ventilation, ИЗЛ – interstitial lung disease, М – male, ОРВИ – acute respiratory infection, ПУ – proteinuria, ЭУ – erythrocyturia.

Таблица 2 | Table 2

Результаты морфологического исследования ткани почки
Results of the morphological evaluation of the kidney biopsies

Пациенты	Класс нефрита	Число клубочков в биоптате	Полностью склерозированные клубочки, %	Клеточные и фибрино-клеточные полулуния, %	Атрофия канальцев и фиброз интерстиция	Иммунофлюоресценция
Пациент 2	ЭКГН I типа	4	0	100	Фрагмент ткани неадекватен для оценки	IgG +++, C3 ++, каппа ++, ламбда +++ – линейно, стенки капиллярных петель
Пациент 5	ЭКГН I типа	34	11,8	100	30	IgG +++ – линейно, стенки капиллярных петель

Примечания: ЭКГН – экстракапиллярный гломерулонефрит, IgG – иммуноглобулин G, C3 – C3-компонент комплемента.

ЭКГН – extracapillary glomerulonephritis, IgG – immunoglobulin G, C3 – complement component C3.

требовавшей проведения инвазивной вентиляции легких (Рис. 1). У пациентов 4 и 6 при КТ органов грудной полости были описаны интерстициальные изменения ткани легких по типу «матового стекла» в отсутствие кровохарканья и снижения сатурации. Принимая во внимание, предшествовавшие в этих случаях дебюту анти-БМК респираторные инфекции, нельзя исключить их вклад в формирование изменений в ткани легких.

У пяти пациентов диагноз был подтвержден на основании высокого уровня антител к БМК, у Пациента 5 уровень анти-БМК антител сохранялся в пределах референсных значений, а диагноз был подтвержден с помощью морфологического исследования. Ни у кого из пациентов не было выявлено серологических маркеров других аутоиммунных заболеваний, таких как антитела к цитоплазме нейтрофилов, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипинам, бета-2-гликопротеину-1 или гипокомплементемия.

Для индукции ремиссии все пациенты получали глюкокортикостероиды (ГКС) *per os*, а также в режиме пульс-терапии (за исключением Пациента 6). Пациентам 1-5 проводили лечение циклофосфамидом (ЦФ), среди них троим лечение начинали с в/в введения препарата, а Пациенты 1-4 получали препарат перорально в дозах от 100 до 150 мг/сут на протяжении 1,5-4 мес. (Табл. 3). Пациенту 2 доза препарата была снижена до 50 мг/сут, а лечение завершено досрочно в связи с развитием нежелательных явлений. Следует отметить, что Пациенту 5 было выполнено лишь две инфузии препарата без последующего перехода на прием *per os*, а Пациенту 6 был назначен азатиоприн. Сеансы плазмообмена в количестве от 4 до 10 проводили четырем пациентам, объем эксфузии составлял от 2 до 4,5 л, а возмещение осуществляли свежезамороженной плазмой и раствором альбумина. Лечение сопровождалось развитием серьезных нежелательных явлений у пяти пациентов, среди которых преобладали инфекци-

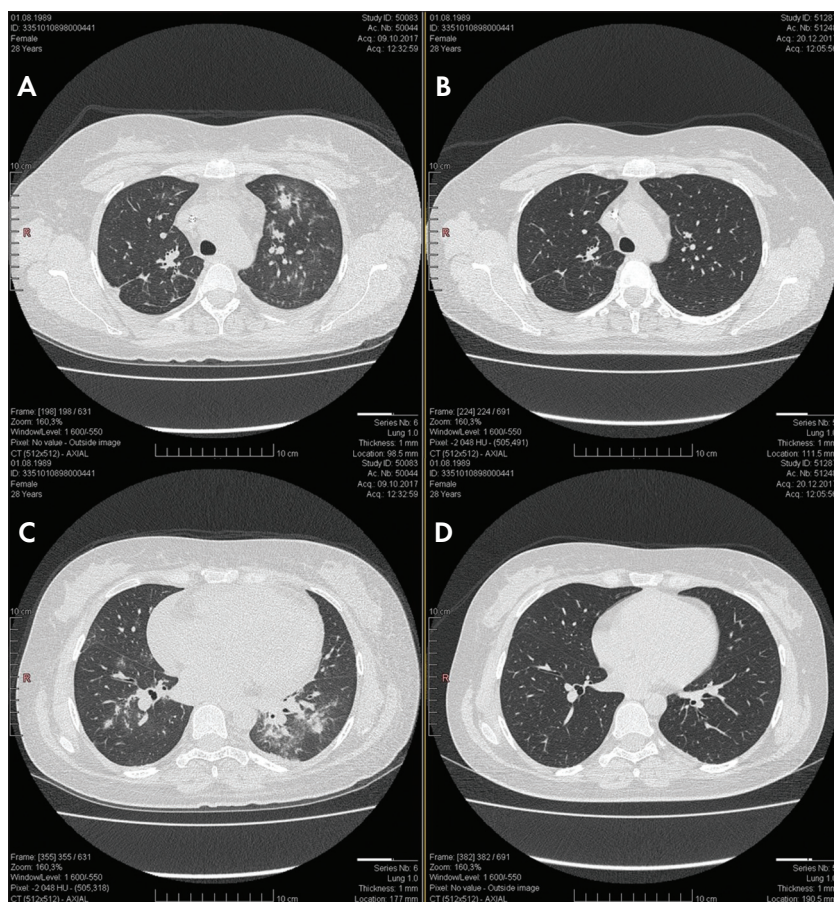


Рис. 1. Динамика поражения легких у Пациентки 2 в дебюте заболевания (А, С) и через 2 мес. после начала лечения (В, D)

Fig. 1. Follow-up of lung involvement in Patient 2 at onset (A, C) and after two months of treatment (B, D)

Таблица 3 | Table 3

Лечение, осложнения терапии и исходы заболевания
Treatment, adverse events and outcomes

Пациенты	ГКС, пульс-терапия, кумулятивная доза, мг	ГКС per os по преднизолону, мг/сут	Цикло-фосфамид	Плазмо-обмен, число процедур (объем эксфузии)	Нежела-тельные явления	Летальный исход	Длительность наблюдения после ремиссии, лет	Стадия ХБП в конце наблюдения	Обострения
Пациент 1	2250	60	800 мг в/в №1, 150 мг/сут п/о, 3 мес.	№7 (3-4 л)	Сепсис (S.aureus)	Нет	7	-	Нет
Пациент 2	2500	60	100-50 мг/сут п/о, 1,5 мес.	№8 (2 л)	Лейкопения, удлинение интервала QT	Нет	6	C5д	Нет
Пациент 3	1500	60	100 мг/сут п/о, 2,5 мес.	№10 (4-4,5 л)	Лейкопения, герпес-вирусная инфекция	Нет	5	C4 A2	Нет
Пациент 4	2500	60	500 мг в/в №3, 100 мг/сут, 4 мес.	Нет	Фибрилляция предсердий, внутри-больничная пневмония	Нет	2	C5д	Нет
Пациент 5	5550	50	600 мг в/в №2	№4 (2,5 л)	Нет	Нет	2	C5д	Нет
Пациент 6	Нет	60	Нет	Нет	Тромбоз глубоких вен	Нет	1	C5д	Нет

Примечания: ГКС – глюкокортикостероиды, ХБП – хроническая болезнь почек, п/о – перорально.

ГКС – corticosteroids, ХБП – chronic kidney disease, п/о – oral administration.

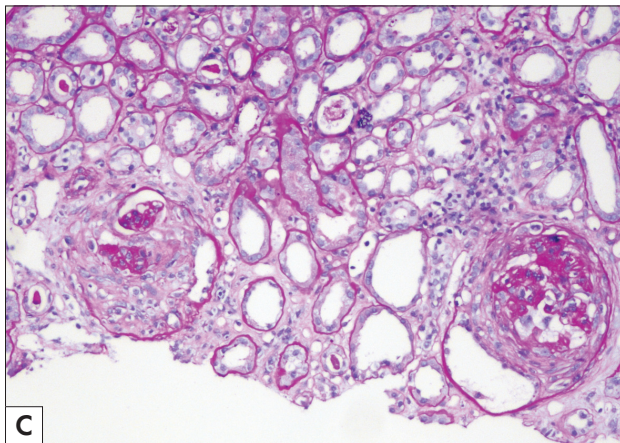
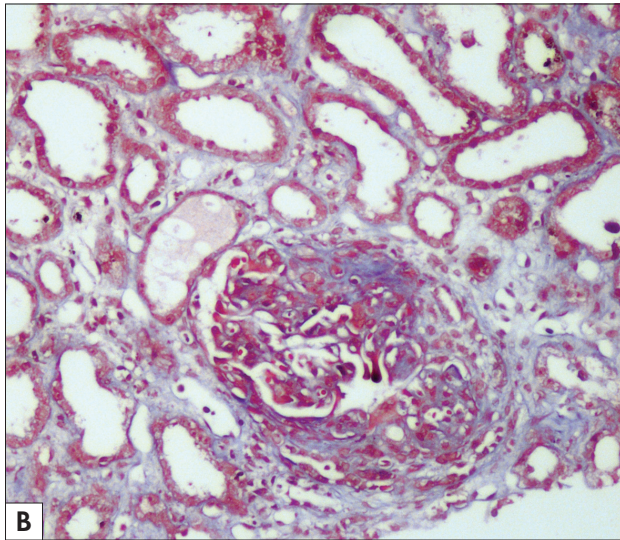
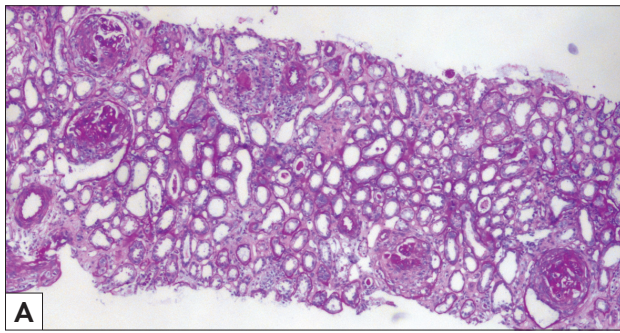


Рис. 2. Морфологическая картина поражения почек у Пациентки 5. При окраске гематоксилином и эозином (А, С) и трихромом по Массону (В) картина экстракапиллярного гломерулонефрита с образованием циркулярных и сегментарных, преимущественно фиброзно-клеточных полулуний, диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев. При иммунофлюоресценции (не представлена на микрофотографиях) отмечено линейное отложение иммуноглобулина G вдоль стенок капиллярных петель.

Fig. 2. Results of kidney biopsy of Patient 5. Hematoxylin and eosin (A, C) and Masson's trichrome (B) stains demonstrate extra-capillary glomerulonephritis with circular and segmental, predominantly fibrocellular crescents, diffuse and focal interstitial fibrosis and tubular atrophy. Immunofluorescence (not shown) demonstrated linear immunoglobulin G deposition along the capillary wall.

онные осложнения, лейкопения и нарушения ритма и проводимости (Табл. 3).

В результате проводимого лечения все пациенты выжили. Во всех случаях была достигнута стойкая ремиссия заболевания и нормализация уровня антител к БМК. Среди пациентов, которые были диализ-зависимы в дебюте заболевания частичное восстановление функции почек в результате комбинированной терапии было достигнуто у Пациентов 2 и 3, однако через 4 мес. у Пациента 2 в отсутствие признаков активности анти-БМК болезни вновь отмечено прогрессирование почечной дисфункции с развитием хронической болезни почек 5А стадии (ХБП 5А). Таким образом, в настоящее время диализ-зависимыми остаются четыре пациента. У всех пациентов с поражением легких был достигнут регресс легочного процесса с регрессом КТ-картины и полным восстановлением функции легких (Рис. 1). Обострений заболевания за время наблюдения зарегистрировано не было.

Обсуждение

Представленная серия наблюдений демонстрирует возможные варианты течения анти-БМК болезни. Среди заболевших преобладали женщины, а возраст дебюта заболевания характеризовался бимодальным распределением с пиками на третьем и шестом десятилетиях жизни, что согласуется с литературными данными [13]. При этом у большинства пациентов удалось на основании анамнестических данных выявить характерные триггеры, предшествовавшие манифестации симптомов. Частота развития клинических проявлений в целом также соответствует литературным данным: среди шести пациентов поражение почек развилось у 5, поражение легких – у 4. При этом, несмотря на малый размер выборки, у двух пациентов было отмечено атипичное течение заболевания: изолированное поражение легких у Пациента 1 и отсутствие значимого повышения титра анти-БМК АТ у Пациентки 5. По данным литературы анти-БМК болезнь протекает без поражения почек у <10% пациентов [2]. Серонегативные варианты течения заболевания также описаны у 5-10% пациентов, что может быть связано с выработкой анти-БМК АТ иных классов (например IgA или IgG4), недостаточной чувствительностью применяемого метода, а также быстрым связыванием с антигенами в тканях [14]. Однако в целом анти-БМК АТ имеют высокую диагностическую ценность: на основании метаанализа ретроспективных исследований было установлено, что их чувствительность составляет 93% (95% доверительный интервал (ДИ) 84-97%), а специфичность – 97% (95% ДИ 94-99%) [15]. Кроме того, есть данные, указывающие на то, что исходно высокий титр анти-БМК АТ и медленные темпы его снижения могут быть ассоциированы с худшими показателями по-

чечной выживаемости [16]. Ни у кого из пациентов не были обнаружены АНЦА, хотя по данным литературы их распространенность при анти-БМК болезни может достигать >20%, а двойная серопозитивность ассоциирована с большей частотой развития системных проявлений и обострений заболевания [17].

В представленной серии биопсия почки была выполнена лишь у двух пациентов из пяти с поражением почек, в обоих случаях – через несколько месяцев от начала лечения, что указывает на потенциальные точки оптимизации локальных практик ведения пациентов с клинической картиной быстро прогрессирующего гломерулонефрита. В то же время, рекомендации KDIGO предусматривают выполнение биопсии почки с иммунофлюоресцентной микроскопией (равно как и анализ на анти-БМК АТ) в течение 24 часов у пациентов с БПГН, однако, принимая во внимание фульминантный характер течения заболевания, лечение глюкокортикоидами и плазмообменом может быть инициировано и до получения их результатов у пациента с характерной клинической картиной БПГН. Не следует забывать, что морфологическое исследование ткани почки вносит существенный вклад в оценку прогноза заболевания. Опубликованные ранее работы продемонстрировали ассоциации между долей клеточных и фиброзных полулуний в биоптате с вероятностью развития неблагоприятного почечного исхода [18].

Все пациенты в нашей серии получали лечение ГКС, в т.ч. в пяти случаях в сверхвысоких дозах, однако лечение циклофосфамидом *per os* получали только четыре пациента, среди которых не у всех удалось соблюсти рекомендуемую продолжительность курса (3 мес.). Сеансы плазмообмена проводили лишь четырем пациентам. Таким образом, стандартную трехкомпонентную терапию в объеме, соответствующем рекомендациям, получали два пациента из шести. Следует принять во внимание, что доказательная база, обосновывающая эффективность рекомендуемой терапии, ограничена одним рандомизированным исследованием 1985 г. и несколькими наблюдательными исследованиями [19]. Несмотря на полноценное лечение, которое в последние десятилетия привело к значимому улучшению общей выживаемости пациентов, почечный прогноз остается неблагоприятным: в течение первого года заболевания ХПН, требующая ЗПТ, развивается у 67% выживших пациентов [20]. Принципиальное улучшение прогноза, наиболее вероятно, будет связано с внедрением в практику новых классов препаратов, в частности, имлифидазы – фермента *S. pyogenes*, расщепляющего молекулы иммуноглобулина G в циркуляции. В опубликованном исследовании с участием 15 пациентов применение имлифидазы в сочетании со стандартной терапией привело к восстановлению уровня рСКФ >15 мл/мин у 10 пациентов, в том

числе у пяти, нуждавшихся в лечении диализом в дебюте заболевания [21].

В представленной нами серии наблюдений все пациенты выжили, однако хроническая почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, развилась у четырех из пяти пациентов с поражением почек. При этом у всех из них в анамнезе были установлены те или иные факторы, ассоциированные с неблагоприятным почечным исходом, такие как олигурия, потребность в заместительной почечной терапии в дебюте заболевания, наличие полулуний в 100% клубочков по данным биопсии. В их число следует отнести и неоптимальный объем проведенной иммуносупрессивной терапии. Данные об исходах анти-БМК болезни ограничены. В опубликованной в 2019 г серии из 12 наблюдений зарегистрировано три летальных исхода, ХБП 5Д развилась у пяти пациентов [22].

К ограничениям работы относятся ее дизайн (серия случаев) и малое число пациентов, а также исходное наблюдение пациентов в различных центрах, что повышает риск систематических ошибок отбора и информации, а также степень гетерогенности собранных данных, что препятствует их полноценной экстраполяции на большие группы пациентов [23]. Несмотря на это, представленные наблюдения демонстрируют ряд закономерностей в течении заболевания, а также существующие в реальной клинической практике проблемы и сложности диагностики и лечения пациентов с анти-БМК болезнью.

Заключение

Анти-БМК болезнь – редкая причина быстро прогрессирующего гломерулонефрита и диффузного альвеолярного кровотечения. Представленная серия наблюдений демонстрирует сохраняющиеся в клинической практике сложности в своевременной диагностике и лечении заболевания, которые ассоциированы с неблагоприятными почечными исходами.

Благодарности

Коллектив авторов благодарит профессора Екатерину Сергеевну Столяревич (кафедра нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Московский городской нефрологический центр Городская клиническая больница № 52 г. Москвы) за предоставленные микрофотографии биоптата почки.

Acknowledgments

The authors thank professor Ekaterina Stolyarevich (Department of Nephrology, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52) for the provided microphotographs of the kidney biopsy.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

Н.М.Б. – общая концепция, написание рукописи, редактирование текста рукописи; А.А.А., С.А.К. – сбор данных, обсуждение рукописи, С.Ж.П. – подготовка обзора литературы; М.Л.Б. – сбор данных, подготовка иллюстративных материалов и таблиц, редактирование текста рукописи; С.В.М. – координация работы, редактирование текста рукописи, утверждение финального варианта материала.

Author's contribution:

N.M.B. – general concept, writing the manuscript, editing the manuscript; A.A.A., S.A.K – data collection, manuscript discussion; S.J.P. – literature review, M.L.B. – data collection, illustrations and tables preparation, editing the manuscript; S.V.M. – coordination, editing the manuscript, approval of the final version.

Информация об авторах:

Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: nmbulanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>, Researcher ID AAZ-5043-2020

Алексеев Артемий Александрович – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: entermio.mio@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-6459-4215>

Кончина Светлана Алексеевна – студентка Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: konchinas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2038-1472>

Пенг Си Жиан – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: seesjpsee@gmail.com

Буланова Майра Латыповна – д-р мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения, ГБУЗ Владимирская областная клиническая больница, e-mail: doctorbulanova@gmail.com

Моисеев Сергей Валентинович – член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: avt420034@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>, Researcher ID P-3310-2019

Author's information:

Nikolay M.Bulanov, e-mail: nmbulanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>

Artemiy A.Alekseev, e-mail: entermio.mio@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-6459-4215>

Svetlana A.Konchina, e-mail: konchinas@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2038-1472>

See Jian Peng, e-mail: seesjpsee@gmail.com

Mayra L.Bulanova, e-mail: doctorbulanova@gmail.com

Sergey V.Moiseev, e-mail: avt420034@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7232-4640>

Список литературы

1. *Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013. 65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
2. *Marques C., Carvelli J., Biard L. et al.* Prognostic Factors in Anti-glomerular Basement Membrane Disease: A Multi-center Study of 119 Patients. *Front Immunol.* 2019. 10:1665. doi: 10.3389/fimmu.2019.01665
3. *Canney M., O'Hara P.V., McEvoy C.M. et al.* Spatial and Temporal Clustering of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 11(8):1392-1399. doi: 10.2215/CJN.13591215
4. *Jennette J.C.* Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003. 63(3):1164-1177. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00843.x
5. *Donaghy M., Rees A.J.* Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet.* 1983. 2(8364):1390-1393. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90923-6
6. *Bombassei G.J., Kaplan A.A.* The association between hydrocarbon exposure and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease (Goodpasture's syndrome). *Am J Ind Med.* 1992. 21(2):141-153. doi: 10.1002/ajim.4700210204
7. *Clatworthy M.R., Wallin E.F., Jayne D.R.* Anti-Glomerular Basement Membrane Disease after Alemtuzumab. *N Engl J Med.* 2008. 359(7):768-769. doi:10.1056/NEJMc0800484
8. *Rovin B.H., Adler S.G., Barratt J. et al.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021. 100(4):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021
9. *Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н. и соавт.* Клинические рекомендации. Хроническая болезнь

почек. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/10/kr469.pdf>. Ссылка активна на 26.03.2024.

Bobkova I.N., Vatazin A.V., Vetchinnikova O.N., et al. Klinicheskie rekomendacii. Khronocheskaya bolezнь почек. Assotsiatsia nefrologov Rossii. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/10/kr469.pdf>. Accessed 26.03.2024.

10. *Stevens P.E., Ahmed S.B., Carrero J.J. et al.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024. 105(4):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018

11. Буланова М.А., Потанов А.В., Буланов Н.М. и соавт. Атипичное течение болезни Гудпасчера: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):130-136.

Bulanova M.L., Potanov D.V., Bulanov N.M. et al. Atypical Goodpasture's disease: A clinical case report and literature review. *Ter Arkh.* 2018. 90(6):130-136. doi: 10.26442/terarkh2018906130-136

12. *Gagnier J.J., Kienle G., Altman D.G. et al.* The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *BMJ Case Rep.* 2013. 2(5):38-43. doi: 10.1136/bcr-2013-201554

13. *Hirayama K., Yamagata K., Kobayashi M. et al.* Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2008. 12(5):339-347. doi: 10.1007/s10157-008-0051-8

14. *Glasscock R.J.* Atypical anti-glomerular basement membrane disease: lessons learned. *Clin Kidney J.* 2016. 9(5):653-656. doi: 10.1093/ckj/sfw068

15. *Shiroshita A., Oda Y., Takenouchi S. et al.* Accuracy of Anti-GBM Antibodies in Diagnosing Anti-Glomerular Basement Membrane Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol.* 2021. 52(7):531-538. doi: 10.1159/000518362

16. *Zhu M., Wang J., Le W. et al.* Relationship between anti-GBM antibodies and kidney outcomes in patients with anti-GBM disease. *J Nephrol.* 2023. 36(3):789-797. doi: 10.1007/S40620-

022-01508-5

17. *Philip R., Dumont A., Silva N.M. et al.* ANCA and anti-glomerular basement membrane double-positive patients: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2021. 20(9):102885. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102885

18. *Levy J.B., Turner A.N., Rees A.J. et al.* Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001. 134(11):1033-1042. doi: 10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009

19. *Johnson J.P., Moore J., Austin H.A. et al.* Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (United States).* 1985. 64(4):219-227. doi: 10.1097/00005792-198507000-00003

20. *Jia X.Y., Xu H.Y., Jia X.Y. et al.* Predictors of Kidney Outcomes of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease in a Large Chinese Cohort. *Am J Nephrol.* 2022. 53(5):397-406. doi: 10.1159/000523713

21. *Ublin F., Szpirt W., Kronbichler A. et al.* Endopeptidase Cleavage of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies in vivo in Severe Kidney Disease: An Open-Label Phase 2a Study. *J Am Soc Nephrol.* 2022. 33(4):829-838. doi: 10.1681/ASN.2021111460

22. Борисов А.Г., Чернов С.А., Потехин Н.П. Анти-БМК-ассоциированный гломерулонефрит (синдром Гудпасчера): опыт одного центра. *Нефрология.* 2019;23(приложение 1):61-62.

Borisov A.G., Chernov S.A., Potekhin N.P. Anti-bmk-associated glomerulonephritis (Goodpascher syndrome): experience of one center. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019. 23 (supplement 1):61. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-55-74

23. Буланов Н.М., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б. и соавт. Дизайн научных исследований в медицине. *Сеченовский вестник.* 2021. 12(1):4-17.

Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B. et al. Studies and research design in medicine. *Sechenov Medical Journal.* 2021. 12(1):4-17. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17

Дата получения статьи: 26.03.2024

Дата принятия к печати: 16.05.2024

Submitted: 26.03.2024

Accepted: 16.05.2024

Состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей хронической болезни почек С3а и С3б стадии

О.Д. Остроумова^{1,2}, К.К. Дзамихов¹, А.И. Кочетков¹, С.В. Батюкина¹, Т.М. Остроумова², Е.Ю. Эбзеева¹, А.И. Андрианов¹, В.Б. Дашабылова¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1г., Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Остроумова О.Д., Дзамихов К.К., Кочетков А.И. и соавт. Состояние когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сопутствующей хронической болезни почек С3а и С3б стадии. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):140-150. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-140-150

State of cognitive functions in elderly and senile patients with arterial hypertension, depending on the presence of concomitant chronic kidney disease stage G3a and G3b

O.D. Ostroumova^{1,2}, K.K. Dzamikhov¹, A.I. Kochetkov¹, S.V. Batyukina¹, T.M. Ostroumova², E.Y. Ebzeyeva¹, A.I. Andrianov¹, V.B. Dashabylova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya str., bld. 1, Moscow, 125993, Russian Federation

² Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya str., bld. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

For citation: Ostroumova O.D., Dzamikhov K.K., Kochetkov A.I. et al. State of cognitive functions in elderly and senile patients with arterial hypertension, depending on the presence of concomitant chronic kidney disease stage G3a and G3b. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):140-150. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-140-150

Ключевые слова: когнитивные функции, когнитивные нарушения, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек

Резюме

Актуальность: частое сочетание (коморбидность) артериальной гипертензии (АГ) и хронической болезни почек (ХБП), каждая из которых является фактором риска развития когнитивных нарушений (КН) и деменции, определяет необходимость диагностики когнитивного дефицита у данных полиморбидных пациентов.

Цель исследования: оценка влияния сопутствующей ХБП и ее стадий на когнитивные функции (КФ) пациентов пожилого и старческого возраста с АГ.

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Corresponding author: Olga D. Ostroumova

e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Материалы и методы: в исследование были включены 330 пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ХБП: 1-я группа – без сопутствующей ХБП ($n=110$, средний возраст 76 [69,8; 82,3] лет, 50 (45,5%) женщин), 2-я группа – пациенты с ХБП С3а и С3б стадиями ($n=220$, средний возраст 81 [73; 85] лет, 118 (53,6%) женщин). Всем пациентам было проведено исследование КФ с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), шкалы оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-cog), теста построения маршрута (Trial Making Test), теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST), теста вербальных ассоциаций (литеральные (буквы) и категориальные (животные) ассоциации), Бостонского теста именованья (Boston Naming Test, BNT), теста словесно-цветовой интерференции (теста Струпа, Stroop color-word conflict).

Результаты: в сравнении с пациентами без ХБП, у больных с ХБП зафиксированы статистически значимо более низкие средние итоговые баллы по MoCA-тесту (23 [21; 25] против 24 [22; 26] баллов соответственно, $p=0,005$) и по КШОПС (27 [25; 29] против 28 [25,8; 29] баллов соответственно, $p=0,002$), среди них чаще встречались пациенты, набравшие наименьшее количество баллов по MoCA-тесту (10-17 баллов) ($p=0,032$) и по КШОПС (20-24 баллов) ($p<0,001$). Пациенты с сопутствующей ХБП С3а и С3б стадии набирали статистически значимо большее количество баллов при тестировании по ADAS-cog (14 [11; 18] против 11 [9;15] баллов в группе без ХБП, $p<0,001$), называли меньшее количество литературных ассоциаций (11 [10; 13] слов против 12 [11; 13] соответственно, $p<0,001$), и имели меньшее количество правильно заполненных ячеек при выполнении теста DSST (20 [17; 23] против 21,5 [19; 25] соответственно, $p<0,001$). Пациенты с ХБП С3б в сравнении с пациентами с ХБП С3а и без ХБП имели худшие результаты при тестировании с помощью MoCA-теста, КШОПС, ADAS-cog.

Вывод: полученные результаты свидетельствуют о неблагоприятном влиянии сопутствующей ХБП С3а и С3б стадии на КФ пациентов пожилого и старческого возраста с АГ и об ухудшение КФ по мере нарастания тяжести ХБП.

Abstract

Background: the frequent combination (comorbidity) of arterial hypertension (AH) and chronic kidney disease (CKD), each of which is a risk factor for the development of cognitive impairment (CI) and dementia, determines the need to diagnose cognitive deficits in these multimorbid patients.

Aims: to assess the impact of concomitant CKD and its stages on cognitive functions (CF) of elderly and senile patients with arterial hypertension.

Materials and methods: 330 patients aged 60 years and older with essential AH were included in the study and were divided into 2 groups depending on the presence of CKD: group 1 – without concomitant CKD ($n=110$, mean age 76 [69.8; 82.3] years, 50 (45.5%) women), group 2 – patients with CKD stages G3a and G3b ($n=220$, mean age 81 [73; 85] years, 118 (53.6%) women). All the patients underwent the assessment of CF using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental Status Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-cog), Trial Making Test (TMT), Digit Symbol Substitution Test (DSST), Verbal Association Test (literal (letter) and categorical (animal) associations), Boston Naming Test (BNT), Word-Color Interference Test (Stroop color-word conflict test).

Results: compared to patients without CKD, patients with CKD stage G3a and G3b had statistically significantly lower average final scores on the MoCA test (23 [21; 25] versus 24 [22; 26] points, respectively, $p=0.005$) and on the MMSE (27 [25; 29] versus 28 [25.8; 29] points, respectively, $p=0.002$), among them, patients who scored the lowest number of points on the MoCA test (10-17 points) ($p=0.032$) and the MMSE (20-24 points) ($p<0.001$). Patients with concomitant CKD stage G3a and G3b scored a statistically significantly higher number of points when testing according to ADAS-cog (14 [11;18] versus 11 [9; 15] points in the group without CKD, $p<0.001$), named fewer literal associations (11 [10; 13] words versus 12 [11; 13], respectively, $p<0.001$), and had fewer correctly filled cells when performing the DSST test (20 [17; 23] versus 21.5 [19; 25], respectively, $p<0.001$). Patients with CKD G3b compared with patients with CKD G3a and without CKD had worse results when tested using the MoCA test, MMSE, and ADAS-cog.

Conclusion: the results obtained indicate an unfavorable effect of concomitant CKD stage G3a and G3b on the CF of elderly and senile patients with arterial hypertension and a worsening of CF as the severity of CKD increases.

Key words: cognitive function, cognitive impairment, arterial hypertension, chronic kidney disease

Введение

Успехи в области медицины, достигнутые в последние десятилетия, позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения, что, в свою очередь, привело к его «постарению» [1]. Согласно прогнозам, доля лиц пожилого возраста к 2050 г. в глобальной популяции будет составлять 21% [1]. Это, в свою очередь, ведет к повышению распространенности полиморбидности (одновременное наличие 2 и более хронических заболеваний) [2-3] и когнитивных нарушений (КН) [4-5].

Крайне значимой проблемой современного здравоохранения и мощным триггером полиморбидности является артериальная гипертензия (АГ). АГ также является одним из главных общепризнанных факторов риска развития КН и деменции [6]. При этом у пациентов пожилого и старческого возраста АГ редко бывает единственным заболеванием.

Другим важным заболеванием, предрасполагающим к возникновению КН, служит хроническая болезнь почек (ХБП) [7-8]. Цереброваскулярные заболевания среди пациентов с ХБП встречаются, как минимум, в 2 раза чаще по сравнению с общей популяцией и потенциально определяют сердечно-сосудистый прогноз и риск развития КН [9]. Так, в исследовании, куда вошла группа из 215 пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² (65,6% имели 3А стадию ХБП, 30,2% – 3Б, 4,2% – 4 стадию) почти у половины пациентов (48,4%) наблюдались додементные КН, а у каждого пятого – деменция (20,5%) [10]. КН, ассоциированные с ХБП, обычно проявляются как снижение исполнительных функций и памяти [11], у пациентов также могут быть нарушаться способности планировать и запоминать новую информацию, а также снижается концентрация внимания, что имеет решающее значение для их качества жизни [11].

Несмотря на признание того факта, что ХБП ассоциирована с повышенным риском развития КН, в условиях реальной клинической практики когнитивный дефицит у этих пациентов часто не диагностируется [12-15].

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования являлась оценка влияния сопутствующей ХБП и ее стадий на когнитивные функции (КФ) пациентов пожилого и старческого возраста с АГ.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое, одномоментное (поперечное), когортное.

Этические аспекты исследования. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (Протокол № 15 от 25 октября 2021 г.).

Критерии включения: пациенты обоего пола, 60 лет и старше с эссенциальной АГ с уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. для пациентов, не принимающих антигипертензивные препараты, и с любым уровнем АД для пациентов, принимающих медикаментозную антигипертензивную терапию) [16].

Критерии исключения: возраст пациентов <60 лет; вторичная (симптоматическая) АГ; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; тяжелые сенсорные нарушения (слепота, глухота), препятствовавших проведению исследования когнитивных функций; клинически значимое заболевание сердца (в т.ч. кардиогенный шок, недавно перенесенный (менее трех месяцев назад) инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада III степени без искусственного водителя ритма, гипертрофическая кардиомиопатия, выраженный аортальный и митральный стеноз), печени (в т.ч. цирроз печени с асцитом); клинически значимое иммунологическое заболевание; онкологические заболевания; клинически значимые неврологические заболевания (в т.ч. острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующего года и транзиторная ишемическая атака в анамнезе менее 3-х месяцев назад); уровень гемоглобина <90 г/л; психические заболевания и расстройства, кроме деменции; хирургическая операция (за исключением стоматологических или косметических операций), травмы, переломы в течение предыдущих 6 месяцев [16].

В исследование были включены 330 пациентов в возрасте 60 лет и старше с эссенциальной АГ, находившиеся на лечении в терапевтических отделениях ГБУЗ "ГВВ №2 ДЗМ" в период с 01 июля 2022 г. по 30 апреля 2023 г. Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ХБП: в 1-ю группу были включены пациенты без ХБП (рСКФ >60 мл/мин/1,73 м² и с отсутствием других критериев диагностики ХБП), во 2-ю – пациенты с ХБП С3а и С3б стадиями. Пациенты в 1 группе были статистически значимо моложе (76 [69,8; 82,3] лет) по сравнению с пациентами 2 группы (81 [73; 85] лет), $p < 0,001$. Также у пациентов с ХБП был более низкий уровень гемоглобина в крови (136 [122; 145,5] против 129 [117; 142,8] г/л соответственно, $p = 0,01$) по сравнению с пациентами без ХБП. Полная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам, включенным в настоящее исследование, было проведено исследование КФ с помощью ряда нейропсихологических тестов: Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [17], краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [18], шкалы оценки болезни Альцгеймера – когнитивной субшкалы (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-cog) [19], теста построения маршрута (син. тест последова-

Таблица 1 | Table 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование
Clinical characteristics of patients included in the study

Параметр	Группа 1 (без ХБП) n = 110	Группа 2 (с ХБП) n = 220	p
Средний возраст, лет, Me [Q1; Q3]	76 [69,8; 82,3]	81 [73; 85]	<0,001*
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	50 (45,5%) / 60 (54,5%)	118 (53,6%) / 102 (46,4%)	0,16
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	26 [23,6; 28,5]	26,7 [23,6; 29,7]	0,19
САД, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	148 [133,3; 162]	145,5 [128; 162,8]	0,46
ДАД, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	77,5 [61,8; 93]	82 [65; 95]	0,12
ЧСС, уд./мин, Me [Q1; Q3]	76 [54; 92,3]	76,5 [57; 94]	0,86
Гемоглобин, г/л, Me [Q1; Q3]	136 [122; 145,5]	129 [117; 142,8]	0,01*
Креатинин, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	83 [71; 95]	111 [94,3; 137]	<0,001*
pСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me [Q1; Q3]	68,9 [63,6; 76,3]	45,3 [40,8; 52,9]	<0,001*
Сопутствующие заболевания			
АГ, абс. (%)	110 (100%)	220 (100%)	-
ФП, абс. (%)	55 (50%)	110 (50%)	0,93
ИБС: ПИКС, абс. (%)	25 (22,7%)	55 (25%)	0,7
ХСН ФК I-III NYHA, абс. (%)	74 (67,3%)	160 (72,7%)	0,26
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	23 (20,9%)	53 (24,1%)	0,58
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	37 (33,6%)	78 (35,5%)	0,81
Анемия, абс. (%)	10 (9,1%)	28 (12,7%)	0,37
Ожирение I-III ст., абс. (%)	21 (19,1%)	48 (21,8%)	0,67

Примечания: * – различия между группами статистически значимы; «P» – достоверность различий между первой и второй группами; абс. – абсолютное число; Me – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль; АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; САД – систолическое артериальное давление; ТЭО – тромбоэмболические осложнения; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФП – фибрилляция предсердий; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с использованием формулы СКД-EPI.

Notes: * – differences between groups are statistically significant; "P" – reliability of differences between the first and second groups; abs. – absolute number; Me – median; Q1 – 25% percentile; Q3 – 75% percentile; AH – arterial hypertension; DBP – diastolic blood pressure; CHD – ischemic heart disease; ACF – acute cerebral circulatory failure (stroke); PICS – postinfarction atherosclerosis (history of myocardial infarction); SPB – systolic blood pressure; TEC – thromboembolic complications; FC, functional class; CKD – chronic kidney disease; CHF – chronic heart failure; HR – heart rate; AF – atrial fibrillation; NYHA – New York Heart Association. The glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI equation.

тельных соединений) – части А и В (Trial Making Test, part A, B) [20], теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSSIT) [21], теста вербальных ассоциаций (литеральные (буквы) и категориальные (животные) ассоциации) [22], Бостонского теста именованья (Boston Naming Test, BNT) [23], теста словесно-цветовой интерференции (теста Струпа; Stroop color-word conflict) [24].

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете SPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Описание выборки для ненормально распределенных параметров производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C25 и C75), для нормально распределенных параметров – путем определения среднего значения (mean, M) со стандартным отклонением (standard deviation, SD). Категориальные переменные оценивали с помощью точного критерия Фишера. Оценка непараметрических показателей проводилась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

При анализе результатов тестирования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA-тест) обнаружено, что пациенты в группе с ХБП имели статистически значимо более низкий итоговый балл (23 [21; 25] балла) по сравнению с пациентами без ХБП (24 [22; 26] балла), $p=0,005$. Также количество пациентов с отсутствием когнитивных нарушений (≥ 26 баллов) было статистически значимо больше в группе без ХБП – 32 (29,1%) человека по сравнению с группой с ХБП – 36 (16,4%) человек [$p=0,009$], и, напротив, в группе с наличием сопутствующей ХБП было статистически значимо больше пациентов, набравших в итоге наименьшее количество баллов (10-17 баллов) по сравнению с группой пациентов без ХБП [$p=0,032$] (табл. 2).

Анализ результатов тестирования по КШОПС показал сходные результаты (табл. 2): пациенты с ХБП имели статистически значимо более низкий итоговый балл (27 [25; 29] баллов против 28 [25,8; 29] баллов в группе больных без ХБП, $p=0,002$). В группе без ХБП было статистически значимо

Таблица 2 | Table 2

Результаты тестирования когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ в зависимости от наличия сопутствующей ХБП
Results of cognitive function testing in elderly and senile patients with AH depending on the presence of concomitant CHD

Параметр	Группа 1 (без ХБП) n=110	Группа 2 (с ХБП) n=220	p
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA тест)			
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	24 [22; 26]	23 [21; 25]	0,005*
Норма (≥ 26 баллов), абс. (%)	32 (29,1%)	36 (16,4%)	0,009*
25 и менее баллов, абс. (%)	78 (70,9%)	184 (83,6%)	
10-17 баллов, абс. (%)	0 (0%)	9 (4,1%)	0,032*
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)			
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	28 [25,8; 29]	27 [25; 29]	0,002*
Норма (29-30 баллов), абс. (%)	49 (44,5%)	69 (31,4%)	0,021*
28 и менее баллов, абс. (%)	61 (55,5%)	151 (68,6%)	
20-24 баллов, абс. (%)	6 (5,5%)	50 (22,7%)	<0,001*
Шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog))			
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	11 [9; 15]	14 [11; 18]	<0,001*
0–10 баллов, абс. (%)	45 (40,9%)	51 (23,2%)	0,001*
11 и более баллов, абс. (%)	65 (59,1%)	169 (76,8%)	
Тест вербальных ассоциаций			
Литеральные ассоциации, количество слов, Ме [Q1; Q3]	12 [11; 13]	11 [10; 13]	<0,001*
Категориальные ассоциации, количество слов, Ме [Q1; Q3]	11 [10; 11]	10 [9; 12]	0,56
Тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSSST)			
Количество правильно заполненных ячеек, Ме [Q1; Q3]	21,5 [19; 25]	20 [17; 23]	<0,001*

Примечания: * – различия между группами статистически значимы; «Р» – достоверность различий между первой и второй группами; абс. – абсолютное число; Ме – медиана; Q1-25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

Notes: * – differences between groups are statistically significant; "P" – reliability of differences between the first and second groups; abs. – absolute number; Me – median; Q1 – 25% percentile; Q3 – 75% percentile.

больше пациентов с итоговым баллом, находящимся в пределах нормы (29-30 баллов) – 49 (44,5%) против 69 (31,4%) в группе пациентов с ХБП ($p=0,021$) и статистически значимо меньше пациентов с наименьшим количеством баллов (20-24 баллов) – 6 (5,5%) против 50 (22,7%) в группе с ХБП ($p<0,001$).

При анализе результатов тестирования по когнитивной шкале оценки болезни Альцгеймера – когнитивной субшкале (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive, ADAS-cog) также обнаружено, что пациенты с сопутствующей ХБП имели более выраженные КН по сравнению с пациентами без ХБП: в группе 1 интегральный показатель по шкале ADAS-cog был статистически значимо ниже (11 [9; 15] баллов) по сравнению с пациентами из 2 группы (14 [11; 18] баллов), $p<0,001$; в группе 1 чаще встречались пациенты, набравшие от 0 до 10 баллов (в 1 группе – 45 (40,9%), во 2 группе – 51 (23,2%), $p<0,001$) и, напротив, реже встречались пациенты, набравшие 11 и более баллов (в 1 группе – 65 (59,1%), во 2 группе – 169 (76,8%), $p<0,001$) по сравнению с пациентами из 2 группы (табл. 2).

При оценке теста вербальных ассоциаций выявлено, что пациенты без ХБП называли статистически значимо больше слов в тесте литеральных ассоциаций по сравнению с пациентами с ХБП

(в 1 группе – 12 [11; 13] слов, во 2 группе – 11 [10; 13] слов, $p<0,001$); количество слов, названных при выполнении теста категориальных ассоциаций, статистически значимо не различалось между группами (табл. 2). При выполнении теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSSST) пациенты с сопутствующей ХБП правильно заполнили статистически значимо меньше количество ячеек (20 [17; 23]) по сравнению с пациентами без ХБП (21,5 [19; 25]), $p<0,001$ (табл. 2).

При оценке когнитивного статуса с помощью Бостонского теста, теста словесно-цветовой интерференции Струпа и теста построения маршрута (Trial Making Test) статистически значимых различий между группами пациентов с наличием/отсутствием ХБП не обнаружено.

Далее мы разделили включенных в исследование пациентов на 3 группы в зависимости от наличия и стадии ХБП: в первую группу были включены 110 (33,3%) пациентов со ≥ 60 мл/мин/1,73 м², во вторую группу – 110 (33,3%) пациентов с сопутствующей ХБП С3а стадии, в третью группу – 110 (33,3%) пациентов с сопутствующей ХБП С3б стадии. Пациенты в группе без ХБП были статистически значимо моложе (76 [69,8; 82,3] лет) по сравнению с пациентами с ХБП С3а (81 [73,8; 84,3] год,

Таблица 3 | Table 3

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование в зависимости от наличия и стадии ХБП
Clinical characteristics of patients included in the study depending on the presence and stage of CKD

Параметр	Группа 1 (без ХБП) n=110	Группа 2 (с ХБП С3а) n=110	Группа 3 (с ХБП С3б) n=110	P _{1-2,3}	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Средний возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	76 [69,8; 82,3]	81 [73,8; 84,3]	79,5 [72; 85,3]	0,002*	0,005*	1,00	0,012*
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	50 (45,5%) / 60 (54,5%)	75 (68,2%) / 35 (31,8%)	43 (39,1%) / 67 (60,9%)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,41
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	26 [23,6; 28,5]	27,1 [24,1; 29,5]	26,3 [22,9; 29,9]	0,24	0,09	0,3	0,57
САД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	148 [133,3; 162]	143 [126; 163,3]	149 [132,8; 162]	0,4	0,23	0,26	0,93
ДАД, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	77,5 [61,8; 93]	82,5 [67; 92,3]	80,5 [62,8; 97,3]	0,3	0,15	0,99	0,21
ЧСС, уд./мин, Ме [Q1; Q3]	76 [54; 92,3]	77,5 [54,8; 96,3]	76 [57,8; 92]	0,84	0,68	0,57	0,91
Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	136 [122; 145,5]	128 [118; 142]	130,5 [116,8; 143,3]	0,034*	0,09	1,00	0,06
Креатинин, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	83 [71; 95]	94,5 [86; 104,3]	137 [125; 146]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	68,9 [63,6; 76,3]	52,9 [48,9; 56,7]	40,8 [35,5; 42,7]	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Сопутствующие заболевания							
АГ, абс. (%)	110 (100%)	110 (100%)	110 (100%)	-	-	-	-
ФП, абс. (%)	55 (50%)	55 (50%)	55 (50%)	1,00	1,00	1,00	1,00
ИБС: ПИКС, абс. (%)	25 (22,7%)	26 (23,6%)	29 (26,4%)	0,85	1,00	0,76	0,64
ХСН ФК I–III NYHA, абс. (%)	74 (67,3%)	78 (70,9%)	82 (74,5%)	0,47	0,7	0,64	0,16
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	23 (20,9%)	31 (28,2%)	22 (20%)	0,31	0,27	0,21	1,00
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	37 (33,6%)	35 (31,8%)	43 (39,1%)	0,5	0,89	0,32	0,48
Анемия, абс. (%)	10 (9,1%)	10 (9,1%)	18 (16,4%)	0,18	1,00	0,16	0,16
Ожирение I–III ст., абс. (%)	21 (19,1%)	21 (19,1%)	27 (24,5%)	0,47	1,00	0,42	0,42

Примечания: * – различия между группами статистически значимы; «P_{1-2,3}» – значение достоверности различий для всех трех групп; «P₁₋₂» – достоверность различий между первой и второй группами; «P₂₋₃» – достоверность различий между второй и третьей группами; «P₁₋₃» – достоверность различий между первой и третьей группами; абс. – абсолютное число; Ме – медиана; Q1 – 25% перцентиль; Q3 – 75% перцентиль; АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; САД – систолическое артериальное давление; ТЭО – тромбозмобилические осложнения; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФП – фибрилляция предсердий; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с использованием формулы CKD-EPI.

Notes: * – differences between groups are statistically significant; «P_{1-2,3}» – P-value between all three groups; «P₁₋₂» – P-value between the first and second groups; «P₂₋₃» – P-value between the second and third groups; «P₁₋₃» – P-value between the first and third groups; abs. – absolute number; Me – median; Q1-25% percentile; Q3 – 75% percentile; AH – arterial hypertension; DBP – diastolic blood pressure; CHD – ischemic heart disease; ACF – acute cerebral circulatory failure (stroke); PICS – postinfarction cardiosclerosis (history of myocardial infarction); SPB – systolic blood pressure; TEC – thromboembolic complications; FC, functional class; CKD – chronic kidney disease; CHF – chronic heart failure; HR – heart rate; AF – atrial fibrillation; NYHA – New York Heart Association. The glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI formula.

p=0,005) и с пациентами с ХБП С3б (79,5 [72; 85,3] года, p=0,012) (табл. 3). Среди пациентов с ХБП С3а чаще присутствовали женщины (75 (68,2%)) по сравнению с пациентами без ХБП (50 (45,5%)) и с пациентами с ХБП С3б (43 (39,1%)), p=0,001 для обоих сравнений (табл. 3). Также статистически значимое различие между группами обнаружено в уровне гемоглобина, p=0,034 (табл. 3). Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, в зависимости от наличия и стадии ХБП представлена в таблице 3.

При анализе результатов тестирования по MoCA-тесту обнаружено, что пациенты с сопутствующей ХБП С3б имели статистически значимо более низкий итоговый балл (23 [21; 25] балла) по сравнению с пациентами без ХБП (24 [22; 26] балла), p=0,034 и среди них реже встречались пациенты с отсутствием КН (≥26 баллов) (17 (15,5%)) по сравнению с пациентами без ХБП (32 (29,1%)), p=0,023 (табл. 4).

При исследовании когнитивных функций с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) обнаружено, что средний итоговый балл был статистически значимо ниже у пациентов в группе с ХБП С3б (26 [24; 28,3] баллов) по сравнению с пациентами без ХБП (28 [25,8; 29] баллов), p=0,001. В группе с ХБП С3б было статистически значимо больше пациентов, набравших 24 балла и меньше (28 (25,5%) человек) по сравнению с пациентами без ХБП (6 (5,5%) человек) и пациентами с ХБП С3а (22 (20%) человек), p<0,001 и p=0,002 соответственно и статистически значимо меньше пациентов с отсутствием КН (29-30 баллов) (27 (24,5%) человек) по сравнению с пациентами без ХБП (49 (44,5%) человек) и пациентами с ХБП С3а (42 (38,2%) человек), p=0,003 и p=0,042 соответственно.

При анализе результатов тестирования по когнитивной шкале оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog) обнаружено, что средний итоговый балл повы-

Таблица 4 | Table 4

Результаты тестирования когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ в зависимости от наличия и стадии ХБП
Results of cognitive function testing in elderly and senile patients with AH depending on the presence and stage of CKD

Параметр	Группа 1 (без ХБП) n=110	Группа 2 (с ХБП 3А) n=110	Группа 3 (с ХБП 3Б) n=110	P ₁₋₂₋₃	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA тест)							
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	24 [22; 26]	23 [21; 25]	23 [21; 25]	<0,001*	0,05	1,00	0,034*
Норма (≥26 баллов), абс. (%)	32 (29,1%)	19 (17,3%)	17 (15,5%)	0,03*	0,055	0,86	0,023*
25 и менее баллов, абс. (%)	78 (70,9%)	91 (82,7%)	93 (84,5%)				
10–17 баллов, абс. (%)	0 (0%)	5 (4,5%)	4 (3,6%)	0,08	0,06	1,00	0,12
Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС)							
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	28 [25,8; 29]	27 [25; 29]	26 [24; 28,3]	0,018*	0,25	0,13	0,001*
Норма (29–30 баллов), абс. (%)	49 (44,5%)	42 (38,2%)	27 (24,5%)	0,006*	0,41	0,042*	0,003*
28 и менее баллов, абс. (%)	61 (55,5%)	68 (61,8%)	83 (75,5%)				
20–24 баллов, абс. (%)	6 (5,5%)	22 (20%)	28 (25,5%)	<0,001*	0,002*	0,42	<0,001*
Шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная субшкала (Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog))							
Итоговый балл, Ме [Q1; Q3]	11 [9; 15]	13,5 [10; 17]	15,5 [11; 19]	<0,001*	0,018*	0,029*	<0,001*
0–10 баллов, абс. (%)	45 (40,9%)	30 (27,3%)	21 (19,1%)	0,002*	0,046*	0,2	<0,001*
11 и более баллов, абс. (%)	65 (59,1%)	80 (72,7%)	89 (80,9%)				
Тест вербальных ассоциаций							
Литеральные ассоциации, количество слов, Ме [Q1; Q3]	12 [11; 13]	11 [10; 13]	11 [9; 13]	<0,001*	0,003*	1,00	0,003*
Категориальные ассоциации, количество слов, Ме [Q1; Q3]	11 [10; 11]	10 [9; 11]	11 [10; 14]	<0,001*	0,05	<0,001*	0,5
Тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST)							
Количество правильно заполненных ячеек, Ме [Q1; Q3]	21,5 [19; 25]	20 [18; 23]	19 [17; 22]	0,049*	0,39	1,00	0,045*

Примечания: * – различия между группами статистически значимы; «P₁₋₂₋₃» – значение достоверности различий для всех трех групп; «P₁₋₂» – достоверность различий между первой и второй группами; «P₂₋₃» – достоверность различий между второй и третьей группами; «P₁₋₃» – достоверность различий между первой и третьей группами; абс. – абсолютное число; Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

Notes: * – differences between groups are statistically significant; «P₁₋₂₋₃» – P-value between all three groups; «P₁₋₂» – P-value between the first and second groups; «P₂₋₃» – P-value between the second and third groups; «P₁₋₃» – P-value between the first and third groups; abs. – absolute number; Me – median; Q1 – 25% percentile; Q3 – 75% percentile.

пался по мере нарастания тяжести ХБП (1 группа (11 [9;15] баллов) >2 группа (13,5 [10; 17] баллов) >3 группа (15,5 [11; 19] баллов), p=0,018 и p=0,029 соответственно). Количество пациентов, набравших от 0 до 10 баллов, было максимальным в группе без ХБП (45 (40,9%) человек) по сравнению с пациентами с ХБП С3а (30 (27,3%) человек) и ХБП С3б (21 (19,1%) человек), p=0,046 и p<0,001 соответственно (табл. 4).

В тесте на литеральные ассоциации пациенты без ХБП называли статистически значимо большее количество слов (12 [11; 13] слов) по сравнению с пациентами с ХБП С3а (11 [10; 13] слов) и ХБП С3б (11 [9; 13] слов), p=0,003 для обоих сравнений. В тесте на категориальные ассоциации наименьшее количество слов называли пациенты из группы с ХБП С3а (10 [9; 11] слов) по сравнению с пациентами с ХБП С3б (11 [10; 14] слов), p<0,001. При выполнении теста замены цифровых символов DSST пациенты без ХБП правильно заполнили статистически значимо большее количество ячеек

(21,5 [19; 25]) по сравнению с пациентами с ХБП С3б (19 [17; 22]), p=0,045 (табл. 4).

При оценке когнитивного статуса с помощью Бостонского теста, теста словесно-цветовой интерференции Струпа и теста построения маршрута (Trial Making Test) статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Обсуждение

КН становятся все более признанной основной причиной хронической инвалидности и часто встречаются у пациентов с ХБП. Это обусловлено тем, что при ХБП, в частности, наблюдается усиленное накопление воспалительных маркеров, ускоряющих манифестацию КН, происходит накопление β-амилоида в головном мозге, который стимулирует воспалительную реакцию с увеличением продукции фактора некроза опухоли альфа [8]. Как следствие, возникают нарушения синтеза белков (киназа гликогенсинтазы 3α и 3β), сопровождающиеся дис-

регуляцией синаптических связей и прогрессирующим КН [8]. Повреждение сосудов, уремическая токсичность, окислительный стресс и системное вялотекущее воспаление, ассоциированные с ХБП, могут быть приводить к поражению головного мозга и в итоге к снижению КФ [25].

При анализе результатов нейропсихологического тестирования нами обнаружено, что пациенты с АГ и наличием сопутствующей ХБП С3а и С3б стадий имеют более выраженные КН по сравнению с пациентами без ХБП. Так, у пациентов с ХБП был ниже средний итоговый балл по МоСА-тесту и по КШОПС, среди них реже встречались пациенты с отсутствием КН (набравших ≥ 26 баллов по МоСА-тесту и 29-30 баллов по КШОПС) и, наоборот, чаще встречались пациенты, набравшие наименьшее количество баллов по МоСА-тесту (10-17 баллов) и по КШОПС (20-24 баллов) в сравнении с пациентами без ХБП. МоСА-тест предназначена для диагностики умеренных КН и деменции и позволяет оценить внимание и концентрацию внимания, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию [17], его рекомендуют проводить с целью выявления сосудистых когнитивных нарушений [26], тогда как КШОПС была специально создана для скрининга болезни Альцгеймера [18]. Кроме того, пациенты с сопутствующей ХБП в среднем набирали большее количество баллов при тестировании по когнитивной шкале оценки болезни Альцгеймера (ADAS-cog). Данная шкала широко используется и считается стандартным инструментом в клинических исследованиях пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести, она включает в себя оценку памяти, в том числе отсроченных воспоминаний, речи, ориентации, праксиса, мышления, практических навыков, зрительного внимания (вычеркивание чисел), исполнительных функций (лабиринт) [27-29]. Также пациенты с ХБП в сравнении с пациентами без ХБП называли меньшее количество литеральных ассоциаций, что свидетельствует о нарушениях речевой активности и сниженном темпе нервно-психических процессов [30] и имели меньшее количество правильно заполненных ячеек при выполнении теста замены цифровых символов (DSST), который позволяет оценить скорость обработки информации, концентрацию и поддержание внимания, исполнительные функции и рабочую память [31]. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии у пациентов с сопутствующей ХБП более выраженных КН в сравнении с пациентами без ХБП.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные ранее опубликованных исследований. Так, например, в крупном исследовании The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) (23 405 больных) было установлено, что у пациентов с ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) сни-

жение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² ассоциировано с увеличением риска развития КН на 11% независимо от наличия сопутствующих факторов риска (возраста, пола, расы, образования, региона, наличия в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки, наличия ряда сопутствующих заболеваний: сахарного диабета, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, а также повышенного уровня холестерина, курения, ожирения, гипертрофии миокарда левого желудочка) [32]. В другом когортном кросс-секционном исследовании (825 пациентов в возрасте 55 лет и старше с ХБП, средний возраст 64,9 г.) участники исследования с более низкой СКФ имели худшие показатели по большинству когнитивных доменов (модифицированный мини-тест на психическое состояние (Modified Mini-Mental State (3MS)), тест построения маршрута (син. тест последовательных соединений) – части А и В (Trail Making Test, part A, B), Бостоновский тест, тест вербальных ассоциаций) ($p < 0,05$), за исключением теста избирательного напоминания (непосредственное и отсроченное воспроизведение (Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)) и теста вербальных ассоциаций [11]

При исследовании КН среди пациентов с С3а и С3б стадиями ХБП нами обнаружено ухудшение КН по мере нарастания ее тяжести. Так, пациенты с ХБП С3б имели наихудший результат в сравнении с пациентами без ХБП и пациентами с ХБП С3а при тестировании с помощью МоСа-теста, КШОПС, шкалы оценки болезни Альцгеймера. Они называли статистически значимо меньше слов в тесте на литеральные ассоциации и имели меньшее количество правильно заполненных ячеек при выполнении теста замены цифровых символов (DSST) в сравнении с пациентами без ХБП, при этом в данных тестах статистически значимых различий между пациентами с сопутствующей ХБП С3б и ХБП С3а не обнаружено.

На сегодняшний день имеются литературные данные, также демонстрирующие увеличение выраженности КН по мере утяжеления ХБП [33]. Так, в исследовании И.В. Роговой и соавт. [33], в которое был включен 51 пациент (средний возраст 53 ± 10 лет) с ХБП 1-4 стадий, КН статистически значимо чаще обнаружены у больных с ХБП 3-4 стадий по сравнению с пациентами с ХБП 1-2 стадии (90,3% и 35,0% соответственно, $p < 0,001$) [33]. По мере увеличения стадии ХБП отмечено ухудшение результатов тестирования по КШОПС, тестам на функцию лобных долей и исполнительные функции [33].

Сходные результаты были получены среди прочих и в другой работе [34], в которую был включен вошел 151 пациент (средний возраст 58,4 года, 44 пациента с ХБП 1 стадии, 47 – со 2 стадией, 25 – с 3 стадией и 35 пациентов с 4 стадией ХБП). По мере увеличения стадии ХБП авторы обнаружили статистически значимое линейное ухудше-

ние состояния всех анализируемых когнитивных доменов согласно результатам тестирования когнитивных функций с помощью соответствующих опросников [34]. Так, по данным КШОПС в группе ХБП 1 стадии средний балл по данной шкале составил $21,8 \pm 3,3$, ХБП 2 стадии – $20,7 \pm 4,8$ баллов, ХБП 3 стадии – $20,5 \pm 4,6$ баллов, ХБП 4 стадии – $18,7 \pm 6,7$ баллов. Аналогично по данным теста рисования часов в группе ХБП 1 стадии средний балл составлял $6,8 \pm 0,5$ баллов, ХБП 2 стадии – $6,6 \pm 0,9$ баллов, ХБП 3 стадии – $5,8 \pm 1,1$ баллов, ХБП 4 стадии – $5,3 \pm 1,8$ баллов [34].

В цитируемом выше исследовании К. Yaffe и соавт. [11] у участников с тяжелой ХБП (СКФ < 30 мл/мин/ $1,73$ м²) в сравнении с пациентами со СКФ 45-59 мл/мин/ $1,73$ м² чаще наблюдались клинически значимые КН: глобальное когнитивное функционирование (скорректированное отношение шансов (сОШ) 2,0; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,1-3,9), результаты тестов на называние (сОШ 1,9; 95% ДИ: 1,0-3,3), внимание (сОШ 2,4; 95% ДИ: 1,3-4,5), исполнительные функции (сОШ 2,5; 95% ДИ: 1,9-4,4) и отсроченную память (сОШ 1,5; 95% ДИ: 0,9-2,6).

Отдельный систематический обзор 2019 г. был посвящен изучению КН на разных стадиях ХБП (исключая пациентов, находящихся на диализе и перенесших трансплантацию почек) у лиц моложе 65 лет [35]. Разрабатывая дизайн работы, авторы преследовали цель минимизации сопутствующих возраст-ассоциированных изменений на изучаемые показатели. В данный систематический обзор было

включено 15 исследований с общим числом участников 9304 (средний возраст 31-63 года). КФ в целом прогрессивно ухудшались от стадии 1 до стадии 5 ХБП. Начальные стадии ХБП (стадии 1-2) ассоциировались со снижением скорости обработки информации, внимания, скорости реакции и кратковременной памяти [35]. Умеренное поражение почек (ХБП 3-4 стадий) характеризовалось нарушением управляющих функций, скорости речи, логической памяти (англ.: logical memory), ориентации и концентрации внимания. У пациентов с терминальной ХБП (5 стадия) наблюдался значительно выраженный дефицит во всех упомянутых выше когнитивных доменах, наряду с этим у них имели место нарушения когнитивного контроля, отсроченной и кратковременной памяти, зрительно-пространственные нарушения и снижение глобального когнитивного функционирования [35].

Заключение

Результаты проведенного нами нейropsychологического тестирования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии сопутствующей ХБП С3а и С3б стадии на КФ пациентов пожилого и старческого возраста с АГ и демонстрируют ухудшение когнитивного функционирования по мере нарастания тяжести ХБП. Полученные в настоящем исследовании результаты доказывают важность диагностики КН у пациентов с ХБП, особенно на начальных стадиях заболевания, так как это может существенно повлиять на качество жизни пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Вклад авторов:

О.О.Д. – общее руководство ходом исследования, концепция и дизайн исследования, написание текста, внесение окончательной правки; Д.К.К. – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; К.А.И. – общая координация, организация и контроль за сбором данных, редактирование текста рукописи; Б.С.В. – литературный обзор, статистическая обработка данных; О.Т.М. – литературный обзор, разработка концепции; Э.Е.Ю. – анализ результатов статистической обработки, А.А.И. – литературный обзор; Д.В.В. – литературный обзор.

Author's contribution:

O.O.D. – general management of the research progress, concept and design of the study, writing the text, making the final revision; D.K.K. – collection and processing of materials, analysis of obtained data, writing the text; K.A.I. – general coordination, organization and control of data collection, editing of the manuscript text; B.S.V. – literature review, statistical processing of data; O.T.M. – literature review, concept development; E.E.Yu. – analyzing the results of statistical processing, A.A.I. – literature review; D.V.V. – literature review.

Информация об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – профессор, д-р мед.наук, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

Дзамихов Кантемир Каральбиевич – аспирант кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, e-mail: kantemir.dk@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8941-7018, eLibrary SPIN: 9603-5881

Кочетков Алексей Иванович – канд.мед.наук, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; e-mail: ak_info@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; eLibrary SPIN: 9212-6010

Батюкина Светлана Владимировна – канд.мед.наук, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси. ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

Остроумова Татьяна Максимовна – канд.мед.наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: t.ostroumova3@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Эбзева Елизавета Юрьевна – канд.мед.наук, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. e-mail: veta-veta67@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Дашабылова Виктория Баторовна – ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РА; e-mail: dash.victoriya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8926-6731>

Андрянов Александр Игоревич – ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава. РА; e-mail: aleksandr.andrianov.95@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-4463-8844>

Author's information:

Olga D. Ostroumova, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

Kantemir K. Dзамikhov, e-mail: kantemir.dk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8941-7018>; eLibrary SPIN: 9603-5881

Aleksey I. Kochetkov, e-mail: ak_info@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; eLibrary SPIN: 9212-6010

Svetlana V. Batiukina, e-mail: batyukina.svetlana@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>

Tatiana M. Ostroumova, e-mail: t.ostroumova3@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Elizaveta Iu. Ebzeeva, e-mail: veta-veta67@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Viktoriya B. Dashabylova, e-mail: dash.victoriya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8926-6731>

Aleksandr I. Andrianov, e-mail: aleksandr.andrianov.95@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-4463-8844>

Список литературы

1. Ушкалова Е. А., Ткачева О. Н., Рунчихина Н. К. и соавт. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. 12(1):94-100. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100
Ushkalova E. A., Tkacheva O. N., Runichina N. K. et al. Features of pharmacotherapy in elderly patients. An introduction to the problem. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016. 12(1):94-100. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-94-100
2. Chin Y.R., Lee I.S., Lee H.Y. Effects of hypertension, diabetes, and/or cardiovascular disease on health-related quality of life in elderly Korean individuals: a population-based cross-sectional survey. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci). 2014. 8(4):267-273. doi:10.1016/j.anr.2014.10.002
3. van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. J Clin Epidemiol. 1998. 51(5):367-375. doi:10.1016/s0895-4356(97)00306-5
4. Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. 18(1):5-66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
Oganov R. G., Simanenkov V. I., Bakulin I. G. et al. Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Cardiovascular therapy and prevention. 2019. 18(1):5-66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
5. Dunn R., Clayton E., Wolverson E., et al. Conceptualising comorbidity and multimorbidity in dementia: A scoping review and syndemic framework. J Multimorb Comorb. 2022. 12:26335565221128432. doi: 10.1177/26335565221128432.
6. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal, 39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
7. Soraci L., Corica F., Corsonello A. et al. Prognostic interplay of kidney function with sarcopenia, anemia, disability and cognitive impairment. The GLISTEN study. European journal of internal medicine. 2021. 93:57-63. doi:10.1016/j.ejim.2021.06.031.
8. Ganesan V., Sethuraman K., Suresh Kumar et al. Platelet glycogen synthase kinase 3 β regulates plasma β amyloid and phosphorylated tau levels in chronic kidney disease patients with cognitive dysfunction; therapeutic role of erythropoietin. J Nephropathol. 2023. 12(4):e17238. doi: 10.34172/jnp.2022.17238
9. Никитина А.А., Хрулев А.Е., Кузнецов А.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек в додиализном периоде. Саратовский научно-медицинский журнал. 2021. 17(1):136-142.
Nikitina A. A., Hrulev A. E., Kuznetsov A. N. Cognitive impairment in patients with chronic kidney disease in the predialysis period. Saratov Journal of Medical Science. 2021. 17(1):136-142.
10. Ефремова Е.В., Яфаркина К.О., Семенов А.А. и соавт. Когнитивные нарушения и возможности пациенто-ориентированного подхода у пациентов с хронической болезнью почек пожилого и старческого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. 21(S2):49. doi: 10.15829/1728-8800-2022-S2
Efremova E. V., Jafarkina K. O., Semenov A. D. et al. Cognitive impairment and the possibilities of a patient-oriented approach in patients with chronic kidney disease of elderly and senile age. Cardiovascular therapy and prevention. 2022. 21(S2):49. doi: 10.15829/1728-8800-2022-S2
11. Yaffe K., Ackerson L., Kurella Tamura M., et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. Journal of the American Geriatrics Society. 2010. 58(2):338-345. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x.
12. Anand S, Jobansen KL, Kurella Tamura M. Aging and

- chronic kidney disease: the impact on physical function and cognition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014.69(3):315-22. doi: 10.1093/gerona/glt109.
13. *Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K*. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*. 2004. 52(11):1863-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52508.x.
14. *Kurella Tamura M, Vittinghoff E, Hsu C.Y., et al*. Loss of executive function after dialysis initiation in adults with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017. 91(4):948-953. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.015.
15. *Murray, A. M., Knopman, D. S.* Cognitive impairment in CKD: no longer an occult burden. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010. 56(4):615-618. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.003
16. *Шаталова Н.А., Дзамихов К.К., Кочетков А.И., Батюкина С.В., Эбзеева Е.Ю., Остроумова Е.Ю.* Состояние когнитивных функций у полиморбидных пациентов с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Медицинский алфавит*. 2023. 33:50-56. doi:10.1053/j.ajkd.2010.08.003
- Shatalova N.A., Dзамихов К.К., Кочетков А.И. et al*. Cognitive function status in polymorbid patients with arterial hypertension, atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Medical alphabet*. 2023.33:50-56. doi:10.1053/j.ajkd.2010.08.003
17. *Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al*. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005. 53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
18. *Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R.* "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975. 12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
19. *Rosen W.G., Mols R.C., Davis K.L.* A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984. 141(11):1356-64. doi:10.1176/ajp.141.11.1356
20. *Reitan R.* Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*. 1958. 8:271-276. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271
21. *Wechsler D.* The Measurement of Adult Intelligence. Baltimore, MD: The Williams & Wilkins Company. *Psychoanalytic Quarterly*. 1958. 27:592-594.
22. *Strauss E.* A compendium of neuropsychological tests: Administration, Norms, and Commentary. E. Strauss. Oxford: Oxford University Press. 2006. P. 1240.
23. *Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983).* The Boston Naming Test. Philadelphia, PA: Lea & Fibiger.
24. *MacLeod C.M.* Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull*. 1991. 109(2):163-203. doi: 10.1037/0033-2909.109.2.163.
25. *Xie Z., Tong S, Chu X et al*. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: The Kidney-Brain Axis. *Kidney Dis (Basel)*. 2022. 8(4):275-285. doi: 10.1159/000524475
26. *Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C. et al*. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006. 37(9):2220-2241. doi: 10.1161/01.STR.0000237236.88823.47
27. *Skinner J., Carvalho J.O., Potter G.G. et al*. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive-Plus (ADAS-Cog-Plus): an expansion of the ADAS-Cog to improve responsiveness in MCI. *Brain Imaging Behav*. 2012. 6(4):489-501. doi: 10.1007/s11682-012-9166-3
28. *Karin A., Hannesdottir K., Jaeger J. et al*. Psychometric evaluation of ADAS-Cog and NTB for measuring drug response. *Acta Neurol Scand*. 2014. 129(2):114-22. doi: 10.1111/ane.12153
29. *Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В.* Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018. 8(4):218-230. doi:10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230
- Solovyova A.P., Goryachev D.V., Arkhipov V.V.* Criteria for assessment of cognitive impairment in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018. 8(4):218-230. doi:10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230
30. Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клинические рекомендации Минздрав РФ*. Год утверждения: 2020
- Cognitive disorders in elderly and senile patients. *Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. Year of approval: 2020
31. *Jaeger, Judith PhD, MPA.* Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2018. 38(5):513-519. doi: 10.1097/JCP.0000000000000941
32. *Kurella Tamura M., Wadley V., Yaffe K.* Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis*. 2008. 52(2):227-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004.
33. *Рогова И. В., Фомин В. В., Дамулин И. В. и соавт.* Клинические особенности и патогенетические механизмы формирования когнитивных нарушений при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология*. 2013. 5(4): 27-32.
- Rogova I.V., Fomin V.V., Damulin I.V. et al*. Clinical features and pathogenetic mechanisms of the formation of cognitive impairment in chronic kidney disease. *Clinical nephrology*. 2013. 5(4): 27-32.
34. *Karasavvidou D., Boutouyrie P., Kalaitzidis R. et al*. Arterial damage and cognitive decline in chronic kidney disease patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018. 20(9):1276-1284. doi: 10.1111/jch.13350
35. *Brodski J., Rossell S.L., Castle D.J. et al*. A Systematic Review of Cognitive Impairments Associated With Kidney Failure in Adults Before Natural Age-Related Changes. *J Int Neuropsychol Soc*. 2019. 25(1):101-114. doi: 10.1017/S1355617718000917

Дата получения статьи: 10.03.2024

Дата принятия к печати: 17.05.2024

Submitted: 10.03.2024

Accepted: 17.05.2024

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-151-164

Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)

А.Б. Зулкарнаев¹, Н.М. Фоминых^{1,2}, В.А. Степанов^{1,2}

¹ Хирургическое отделение трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 6, Российская Федерация

² 3 хирургическое отделение, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ г. Москвы», 115446, Москва, Коломенский проезд, 4, Российская Федерация

Для цитирования: Зулкарнаев А.Б., Фоминых Н.М., Степанов В.А. Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты). Нефрология и диализ. 2024. 26(2):151-164. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-151-164

Left ventricular ejection fraction: association with risk of mortality and the incidence of arteriovenous fistula dysfunction (medium-term results)

A.B. Zulkarnaev¹, N.M. Fominykh^{1,2}, V.A. Stepanov^{1,2}

¹ Surgery Department of Kidney Transplantation, Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), build. 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

² 3rd Surgical Department, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, build. 4, Kolomenskiy drive., Moscow, 115446, Russian Federation

For citation: Zulkarnaev A.B., Fominykh N.M., Stepanov V.A. Left ventricular ejection fraction: association with risk of mortality and the incidence of arteriovenous fistula dysfunction (medium-term results). Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):151-164. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-151-164

Ключевые слова: артериовенозная фистула, гемодиализ, фракция выброса, хроническая сердечная недостаточность, нежелательные сердечно-сосудистые события

Резюме

Актуальность. Нередко фракция выброса (ФВ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) рассматриваются как критерии, определяющие возможность формирования артериовенозной фистулы (АВФ) в контексте увеличения риска смерти без достаточных для этого доказательств. Вместе с тем, есть редкие, но убедительные доказательства, что низкая ФВ увеличивает риск дисфункции АВФ.

Цель: оценить связь ФВ на этапе формирования АВФ с частотой нежелательных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин, а также – с частотой дисфункций АВФ.

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

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

<https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

Методы. Ретроспективное когортное исследование с включением 962 совершеннолетних пациентов с функционирующей АВФ, сформированной впервые. В исследование включались только пациенты, у которых после формирования АВФ прошло более трех месяцев и был ограничен пятью годами. Средний срок наблюдения составил 34 ± 13 месяцев.

На основании ФВ и статуса ХСН на момент формирования АВФ мы обособили 4 группы: низкая ФВ (нФВ) $<40\%$, промежуточная ФВ (пФВ) $40-49\%$, сохраненная ФВ $\geq 50\%$ + ХСН, «нет ХСН» – ФВ $\geq 50\%$ и нет ХСН.

Результаты. Снижение ФВ было связано с риском смерти только в однофакторной модели (пФВ hazard ratio (HR)=2,706 [95%ДИ 1,330; 5,507], $p=0,006$, нФВ HR=8,250 [95%ДИ 2,621; 25,97], $p<0,001$, тут и далее – по отношению к группе «нет ХСН»). После коррекции на возраст, пол и индекс коморбидности Чарльсон (ИКЧ), ФВ не была значимо связана с риском смерти, значимым фактором осталось только количество баллов по ИКЧ (HR=1,748 [95%ДИ 1,482; 2,063], $p<0,001$).

Снижение ФВ было связано с частотой дисфункций АВФ как в однофакторной модели (пФВ incidence rate ratio (IRR)=6,88 [95%ДИ 3,88; 12,1], $p<0,001$, нФВ IRR=19,9 [95%ДИ 8,64; 41,6], $p<0,001$), так и после коррекции на возраст, пол и индекс коморбидности Чарльсон (пФВ IRR=8,96 [95%ДИ 5,81; 13,7], $p<0,001$, нФВ IRR=23,4 [95%ДИ 13,8; 38,6], $p<0,001$). Даже в присутствии в наиболее полной модели поликистозной болезни почек и сахарного диабета, связь с частотой дисфункций АВФ была статистически значима (пФВ IRR=8,61 [95%ДИ 5,61; 13,1], $p<0,001$, нФВ IRR=33,4 [95%ДИ 19,5; 56,2], $p<0,001$).

Выводы подтвердились после коррекции на внеплановое начало ГД, а также при анализе выживаемости с учетом конкурирующих рисков.

Выводы: у пациентов, начинающих лечение программным гемодиализом, снижение ФВ ассоциировано с увеличением риска дисфункций АВФ в большей мере, чем с увеличением риска смерти. Одним из основных факторов риска, определяющих выживаемость пациентов, является коморбидный фон, но не единичная оценка ФВ.

Abstract

Background. Ejection fraction (EF) and chronic heart failure (HF) are often considered as criteria for the possibility of arteriovenous fistula (AVF) creation due to an increased risk of death, without sufficient evidence for this. There is, however, rare but compelling evidence that low EF increases the risk of AVF dysfunction.

Objective. The objective of this study was to evaluate the association between EF at the time of AVF creation and the incidence of adverse cardiovascular events, all-cause mortality, as well as AVF dysfunction.

Methods. This retrospective cohort study included 962 adult patients who had a first-time-created functioning AVF. Only patients with a more than three months and less than five years period after AVF creation were included. The mean follow-up period was 34 ± 13 months.

Four groups were identified based on EF and the presence of HF at the time of AVF creation: HF with reduced EF (rEF) $<40\%$, with mid-range (mrEF) of $40-49\%$, or with preserved EF (pEF) $\geq 50\%$ + HF, and a "no HF" group with EF $\geq 50\%$ and no HF.

Results. In the univariate analysis, a reduced EF was associated with an increased risk of mortality, with the hazard ratios (HRs) of 2.706 [95% CI 1.330; 5.507], $p=0.006$ for mrEF and 8.250 [95% CI 2.621; 25.97], $p<0.001$ for rEF, compared to the "no HF" group (here and thereafter). However, after adjusting for age, sex, and Charlson Comorbidity Index (CCI), EF was not significantly associated with the risk of death. Only the CCI score remained a significant factor (HR=1.748 [95% CI 1.482; 2.063], $p<0.001$).

A decreased EF was associated with the incidence of AVF dysfunction both in the univariate analysis and after adjustments. In the univariate analysis, the incidence rate ratios (IRRs) of 6.88 [95% CI 3.88; 12.1], $p<0.001$ for mrEF, and 19.9 [95%DI 8.64; 41.6], $p<0.001$ for rEF, were shown. After adjusting for age, sex, and CCI, the IRR for mrEF was 8.96 [95% CI 5.81; 13.7], $p<0.001$, and for rEF, it was 23.4 [95% CI 13.8; 38.6], $p<0.001$. Even in the presence of polycystic kidney disease and diabetes mellitus in the most comprehensive model, the association between EF and the incidence of AVF dysfunction remained statistically significant: the IRR was 8.61 [95%DI 5.61; 13.1], $p<0.001$ for mrEF, and 33.4 [95%DI 19.5; 56.2], $p<0.001$ for rEF.

The findings were confirmed after adjusting for urgent HD initiation and in the competing risks survival analysis.

Conclusions. In patients who are initiating treatment with maintenance hemodialysis, a decreased EF is associated to a greater extent with a higher risk of AVF dysfunction than with an increased risk of mortality. The burden of comorbidities, rather than a standalone assessment of EF, is one of the major risk factors determining patient survival.

Key words: arteriovenous fistula, hemodialysis, ejection fraction, chronic heart failure, adverse cardiovascular events

Введение

Пациент, получающий лечение программным гемодиализом (ГД) потенциально подвержен действию множества факторов, ассоциированных с риском смерти и нежелательных сердечно-сосудистых событий или явлений (ССНЯ), которые в свою очередь также ассоциированы с риском смерти. Среди них можно выделить модифицируемые факторы риска (волевические и электролитные нарушения, белково-энергетическую недостаточность, минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек и др.), немодифицируемые (возраст, стаж хронической болезни почек продвинутой стадии, ригидность сосудистой стенки и др.), а также в той или иной степени условно-модифицируемые. К последним можно отнести, например, сахарный диабет, который при определенных обстоятельствах может быть контролируемым, или хроническую сердечную недостаточность (ХСН), функциональный класс которой может быть понижен в результате хирургического или медикаментозного лечения.

Одним из широко известных факторов риска смерти и ССНЯ является сниженная фракция выброса (ФВ) левого желудочка сердца [1]. Нет сомнений, что нарушенная систолическая функция левого желудочка ухудшает прогноз пациента. В то же время, в рутинной клинической практике нередко приходится видеть, как докторами, по своей специализации далекими от кардиологии, ФВ не только воспринимается как некий интегральный показатель состояния сердца, но и анализируется в отрыве других показателей, оцениваемых при Эхокардиографии (Эхо-КГ). Несмотря на все относительные недостатки (зависимость от степени соответствия геометрических предположений реальной форме левого желудочка, зависимость от акустического окна и опыта специалиста, изменчивость во времени и др.), неинвазивное, проводимое при помощи трансторакальной Эхо-КГ измерение все еще остается широко распространенным методом оценки функции левого желудочка благодаря широкой доступности, низкой стоимости, отсутствию воздействия ионизирующего излучения и т.п. [2] Таким образом, во многих случаях на основании этой оценки принимаются клинические решения, в том числе – и на момент формирования артериовенозной фистулы (АВФ).

Влияние АВФ на сердечно-сосудистую систему в целом и на частоту развития характерных функциональных и структурных изменений сердца в частности хорошо известно [3-5]. Обобщая указанные выше работы, можно заключить, что после успешного формирования АВФ, которая по своему гемодинамическому эффекту представляет собой рукотворный «порок сердца» с шунтом «слева направо», происходит снижение периферического сопротивления с последующим адаптивным увеличением ударного

объема и/или частоты сердечных сокращений, которое реализуется в виде увеличения сердечного выброса для поддержания артериального давления и адекватной перфузии тканей организма. Таким образом, возрастает объемная нагрузка на сердце, которая сопровождается увеличенной потребностью в кислороде. Основным фактором, определяющим кардиотоксичность АВФ, является адаптивный потенциал (резерв) пациента к новым, неестественным гемодинамическим условиям. Совершенно очевидно, что этот потенциал может быть значительно снижен у пациентов с исходно имеющейся ХСН и нарушенной систолической фракцией выброса.

Проблема развития сердечной недостаточности как осложнения формирования АВФ у пациентов на ГД известна давно – уже более 50 лет [6]. Косвенным подтверждением тому, что АВФ увеличивает риск смерти и/или ССНЯ, является ухудшение показателей Эхо-КГ в долгосрочной перспективе после формирования [7, 8], связь между частотой развития ХСН и объемной скоростью кровотока по АВФ [7, 9, 10], а также – с т.н. «кардиофистульной рециркуляцией» [7] (отношением объемной скорости кровотока по АВФ к минутному объему кровообращения); улучшение показателей Эхо-КГ после разобщения АВФ [11, 12], причем лучше всего это изучено у реципиентов почечного трансплантата [13] и т.д.

При этом, АВФ все же является оптимальным сосудистым доступом для ГД, обеспечивающим самый низкий риск смерти по сравнению с другими вариантами доступа в общей популяции [14]. Даже среди пожилых пациентов, имеющих очевидно больший риск ХСН, проведение ГД с использованием центрального венозного катетера (ЦВК) является фактором риска смерти (по сравнению с АВФ) [15-17]. Цепь событий «формирование АВФ – развитие ХСН – увеличение риска смерти», с очевидностью, с которой сложно спорить, неизбежно сталкивается с фактом того, что при ином типе сосудистого доступа риск смерти возрастает еще больше. Более того, в большинстве работ, анализирующих негативное влияние АВФ на сердечно-сосудистую систему, как правило, не приводится анализа риска смерти по сравнению с пациентами, получающими ГД с использованием ЦВК (в данном контексте, вероятно, преимуществом все же обладают АВФ), а просто описывается большая частота развития характерного фенотипа, который в свою очередь ассоциирован с увеличением риска смерти. При этом, во многих случаях речь идет не о ХСН со сниженной ФВ, а о весьма специфичном синдроме ХСН с сохраненной ФВ [18, 19].

Таким образом, выбор сосудистого доступа у пациентов с исходно имеющейся ХСН и сниженной ФВ не в пользу АВФ, а в пользу ЦВК представляется нам не таким очевидным и, самое главное – не подтвержденным убедительными доказательствами существенных преимуществ решением.

Справедливости ради отметим, что существуют весьма редкие работы (как правило, теоретического характера), в которых авторы, размышляя, указывают, что у пациентов с продвинутыми стадиями ХСН следует отдать предпочтение ЦВК, а не АВФ [18, 20]. Кроме того, в отечественной нефрологической и околонефрологической среде нередко можно столкнуться с мнением (на данный момент – на уровне «профессионального фольклора»), что формирование АВФ у пациентов с низкой ФВ противопоказано в связи с существенным увеличением риска смерти. При этом, идея о том, что пациентам с низкой ФВ не стоит формировать АВФ, вероятно, не лишена смысла в свете имеющихся редких работ, свидетельствующих в пользу того, что ХСН является фактором риска дисфункции АВФ [21, 22].

Планируя данное исследование, мы стремились протестировать гипотезу о том, что у пациентов с ХБП 5, начинающих лечение программным ГД, снижение ФВ ассоциировано с увеличением риска дисфункции АВФ в большей мере, чем с увеличением риска смерти и/или ССНЯ в среднесрочной перспективе.

Цель исследования: оценить связь фракции выброса левого желудочка на этапе формирования АВФ с частотой нежелательных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин, а также – с частотой дисфункций АВФ.

Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное когортное исследование основано на базе данных о судьбе 962 пациентов, у которых была сформирована АВФ в 2011-2019 годах. Критерии включения: возраст более 18 лет, АВФ сформирована впервые и срок от первого формирования составил более 3 месяцев, наличие достоверных данных об анамнезе (в необходимом объеме) и катамнезе. Помимо этого, основным критерием включения было проведение ГД с использованием АВФ.

В анализ мы не включали пациентов, умерших в течение трех месяцев после первого формирования АВФ, а также пациентов, начавших ГД на ЦВК, у которых в течение трех месяцев не была выполнена конверсия ЦВК на АВФ.

День первой попытки формирования АВФ был временной точкой начала наблюдения за пациентом.

В качестве первичных конечных точек рассматривали смерть от всех причин и количество дисфункций АВФ, требующих хирургического лечения (в течение актуального периода наблюдения). В качестве вторичных конечных точек рассматривали количество ССНЯ в течение актуального периода наблюдения и композитную конечную точку – факт смерти от всех причин или развитие ССНЯ, при этом фиксировали первое наступившее собы-

тие из двух альтернативных. В качестве нежелательных сердечно-сосудистых событий рассматривали инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и прогрессирование функционального класса или типа ХСН.

Максимальный срок наблюдения составил 60 месяцев после формирования АВФ.

Ожидаемо, что большинству пациентов первичная АВФ была сформирована с целью начала ЗПТ методом ГД впервые (856 из 962 пациентов, 89%), 78 (8,1%) были переведены на ГД с перитонеального диализа (ПД), 28 (2,9%) были переведены на ГД после утраты функции почечного трансплантата.

Блок-схема формирования выборки («flow chart») представлена в Приложении, размещенном на сайте журнала – на рисунке S1. Из 1664 кандидатов в анализ были включены 962 пациента в соответствии с критериями включения/невключения.

С учетом актуальных российских клинических рекомендаций «Хроническая сердечная недостаточность» [23] 962 пациента были отнесены к одной из четырех групп на основании значения ФВ и статуса ХСН:

Низкая ФВ (нФВ) – ФВ менее 40% без учета наличия диагноза «сердечная недостаточность» (коды I50.0, I50.1, I50.9 по МКБ-10 или иного указания на наличие ХСН.

Промежуточная ФВ (пФВ) – ФВ 40-49% без учета наличия диагноза «сердечная недостаточность» (коды I50.0, I50.1, I50.9 по МКБ-10 или иного указания на наличие ХСН.

Сохраненная ФВ (сФВ) – ФВ $\geq 50\%$ и наличие в медицинской документации кодов I50.0, I50.1, I50.9 по МКБ-10 или иного указания на наличие ХСН.

Нет ХСН – ФВ $\geq 50\%$ и отсутствие в медицинской документации кодов I50.0, I50.1, I50.9 по МКБ-10 или иного указания на наличие ХСН. Были использованы оценки ФВ левого желудочка, полученные при трансторакальной Эхо-КГ по модифицированному методу Симпсона, выполненной наиболее близко к дате формирования АВФ в интервале ± 28 дней. Медиана количества дней выполнения Эхо-КГ относительно даты формирования АВФ составила -3 [-14; 6], от -28 до 28 (т.е. у 50% пациентов Эхо-КГ было выполнено как минимум за три дня до формирования АВФ). Однако эти описательные статистики плохо описывают распределение данного признака, которое носило бимодальный вид с двумя характерными «горбами» до и после дня формирования АВФ – рисунок S2. Медиана количества дней до формирования АВФ составила -14 [-18; -9], от -28 до -1 дня; медиана дней после формирования АВФ (включая день операции) составила 7 [4; 10], от 0 до 28 дней.

При расчете индекса коморбидности Чарльсон использовали не классический его вариант, скорректированный на возраст, а в модифицирован-

ный [24]. Подсчет количества баллов происходил автоматически путем сопоставления кодов МКБ-10, представленных в приложении к работе [25], где данный подход был валидирован на выборке более 120 тысяч пациентов (США) и получена хорошая связь со смертностью. Частота встречаемости компонентов коморбидного фона представлена в приложении (таблица S1).

Источник данных. Основой для составления базы данных была систематизированная информация, полученная из «Медицинской информационной системы ЛПУ «Эверест», а также из единой медицинской информационно-аналитической системы Московской области и информация из амбулаторных диализных центров.

Статистический анализ. Количественные показатели приведены в виде медианы и границ первого и третьего квартилей [Q1; Q3] или среднего арифметического и стандартного отклонения (SD) с указанием минимума и максимума в обоих случаях. Качественные признаки описаны при помощи указания абсолютного количества и процентной доли. Частота ССНЯ и дисфункций АВФ описывалась в виде интенсивности наступления событий (инцидентности, «incidence rate»): количества событий за стандартизированный временной интервал (количество событий на 1000 пациенто-месяцев наблюдения).

Соответствие распределения количественных признаков и остатков регрессионных моделей нормальному проверяли при помощи визуального анализа квантильного графика (Q-Q plot). При анализе распределения качественных признаков (таблица S3) использовали точный критерий Фишера.

Минимальный дискрет времени в анализе выживаемости был принят в один месяц. Нескорректированную выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана-Мейера с построением кривых выживаемости и вычислением несимметричных 95% доверительных интервалов (95%ДИ). Значимость различий оценивали при помощи критерия log-rank (в качестве omnibus-теста без попарных сравнений). Анализ связи факторов риска и исходов интереса проводили при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса и регрессионной модели Пуассона. При проведении анализа выживаемости использовалось правостороннее цензурирование I типа [26], при этом смерть (а также смерть или ССНЯ) являлись исходом интереса, а конверсия ЗПТ на ПД или ТП, конверсия АВФ на ЦВК рассматривались как конкурирующие события. Анализ выживаемости с учетом конкурирующих рисков был проведен при помощи регрессионной модели конкурирующих рисков Файн и Грей.

Соблюдение условия о пропорциональности рисков проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда (Schoenfeld residuals). Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска, проводили при помощи анализа мартингаловых

остатков (martingale residuals). Так же графики этих остатков и оценок DFБЕТА анализировали на предмет влиятельных наблюдений. Проверку на мультиколлинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы и фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor).

Расчет размера выборки не проводился. Выборка была ограничена объемом фактически доступных данных. Статистический анализ проводили в R 4.2.3 (среда RStudio Desktop 2023.09.1). Оценивали двусторонний уровень значимости. Значения p-value менее 0,05 считали статистически значимыми.

Результаты

Общие характеристики пациентов представлены в таблице 1. Мы не приводим P value различий между группами, поскольку это не было целью нашего анализа (данные представлены сугубо для описания выборки). Тем не менее, очевидно, что чем ниже была ФВ, тем пациенты были старше, коморбидный фон – хуже, а риск смерти, ССНЯ и потребность в реконструктивных вмешательствах на АВФ – больше.

Нескорректированные кривые выживаемости приведены на рисунке 1, а значения функций выживаемости на нескольких временных точках – в таблице S2.

В ходе анализа мы последовательно проводили однофакторный и многофакторный анализ для каждой из конечных точек. Одной из двух основных конечных точек была смерть от всех причин. Как следует из таблицы 2, снижение ФВ существенно увеличивает риск смерти только в однофакторной модели. После коррекции на возраст, пол и индекс коморбидности Чарльсон, ФВ уже не была значимо связана с риском смерти. Примерно такой же вывод можно сделать и при анализе частоты ССНЯ – таблица 3, а также – при анализе риска смерти от всех причин или нежелательного сердечно-сосудистого события (учитывается только первое событие – ССНЯ или смерть), таблица 4.

Вместе с тем, снижение ФВ было значимо связано с частотой дисфункций АВФ (потребностью в реконструктивных операциях) как в однофакторной модели (таблица 5, модель 1), так и с коррекцией на возраст, пол и индекс коморбидности Чарльсон. Ожидаемо, что индекс коморбидности Чарльсон не был значимо связан с риском дисфункции АВФ, в связи с чем мы построили третью модель (таблица 5), где оценили связи снижения ФВ с риском дисфункции с поправкой на наиболее важные в данном контексте, по нашему мнению, компоненты коморбидного фона – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и сахарный диабет. Даже в присутствии этих факторов, в наиболее полной модели, снижение ФВ было ассоциировано с увеличением частоты дисфункций АВФ.

Таблица 1 | Table 1

Общая характеристика пациентов.
Patient descriptive statistics

Характеристика	Все пациенты (N=962)	Фракция выброса левого желудочка, %			
		Нормальная, нет ХСН (N=602)	Сохраненная (N=248)	Промежуточная (N=98)	Низкая (N=14)
Возраст, лет ¹	52 (10), от 21 до 86	49 (9), от 21 до 68	56 (7), от 38 до 72	65 (11), от 42 до 86	62 (6), от 54 до 74
Мужчины, N (%)	511 (53%)	332 (55%)	117 (47%)	57 (58%)	5 (36%)
Фракция выброса левого желудочка, %	56,6 (7,1), от 37,0 до 69,0	59,4 (5,8), от 50,0 до 69,0	55,6 (3,3), от 50,0 до 61,0	44,4 (2,9), от 40,0 до 49,0	37,8 (0,9), от 37,0 до 39,0
CCI, баллы ¹	5 (1), от 3 до 12	4 (1), от 3 до 9	6 (1), от 4 до 12	7 (2), от 4 до 12	6 (1), от 4 до 9
Диабет, N (%)	152 (16%)	89 (15%)	44 (18%)	16 (16%)	3 (21%)
Поликистоз почек, N (%)	48 (5,0%)	31 (5,1%)	13 (5,2%)	4 (4,1%)	0 (0%)
Продолжительность наблюдения, месяцев ¹	34 (13), от 3 до 60	36 (13), от 3 до 59	33 (11), от 3 до 60	28 (13), от 6 до 55	26 (10), от 11 до 42
Хотя бы одного ССНЯ, N (%)	36 (3,7%)	17 (2,8%)	8 (3,2%)	8 (8,2%)	3 (21%)
Инцидентность ССНЯ с учетом только первого события ²	1,995 [1,543; 2,539]	0,779 [0,454; 1,247]	0,985 [0,425; 1,940]	2,900 [1,252; 5,713]	8,310 [1,714; 24,286]
Количество ССНЯ, N (%)					
0	926 (96%)	585 (97%)	240 (97%)	90 (92%)	11 (79%)
1	24 (2,5%)	12 (2,0%)	4 (1,6%)	5 (5,1%)	3 (21%)
2	12 (1,2%)	5 (0,8%)	4 (1,6%)	3 (3,1%)	0 (0%)
Инцидентность ССНЯ с учетом всех событий ²	1,451 [1,070; 1,924]	1,008 [0,632; 1,526]	1,477 [0,763; 2,580]	3,987 [1,990; 7,134]	8,310 [1,714; 24,286]
Смерть, N (%)	66 (6,9%)	37 (6,1%)	16 (6,5%)	10 (10%)	3 (21%)
Инцидентность смерти ²	1,995 [1,543; 2,539]	1,695 [1,193; 2,336]	1,969 [1,126; 3,198]	3,625 [1,738; 6,666]	8,310 [1,714; 24,286]
Смерть или хотя бы одно ССНЯ, N (%)	83 (8,6%)	45 (7,5%)	20 (8,1%)	14 (14%)	4 (29%)
Инцидентность смерти или ССНЯ с учетом только первого события ²	1,995 [1,543; 2,539]	2,061 [1,504; 2,758]	2,462 [1,504; 3,802]	5,074 [2,774; 8,514]	11,080 [3,019; 28,370]
Количество реконструкций АВФ ³	0 [0; 0], от 0 до 7	0 [0; 0], от 0 до 4	0 [0; 0], от 0 до 6	0 [0; 1], от 0 до 7	2 [1; 2], от 0 до 5
Инцидентность реконструкций АВФ ²	6,470 [5,632; 7,397]	3,710 [2,947; 4,612]	4,308 [3,000; 5,991]	25,734 [20,098; 32,460]	74,792 [49,289; 108,819]

1 – Среднее (SD), минимум и максимум; 2 – Случаев на 1000 пациенто-месяцев наблюдения [95%ДИ]; 3 – Медиана, [Q1; Q3], минимум и максимум; ССНЯ – нежелательное сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и прогрессирование функционального класса или типа хронической сердечной недостаточности); CCI – индекс коморбидности Чарльсон

1 – Mean (SD), minimum and maximum; 2 – Incidence per 1000 patient-months [95% CI]; 3 – Median, [Q1; Q3], minimum and maximum; CVAE – cardiovascular adverse event (myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, and progression of functional class or type of heart failure); CCI – Charlson Comorbidity Index

Таблица 2 | Table 2

Риск смерти от всех причин
Risk of death from all causes

Характеристика	Модель 1			Модель 2		
	HR	95%ДИ	P value	HR	95%ДИ	P value
Группа						
Нет ХСН		Референсная категория			Референсная категория	
сФВ	1,385	0,770; 2,494	0,3	0,595	0,285; 1,245	0,2
пФВ	2,706	1,330; 5,507	0,006	0,661	0,259; 1,689	0,4
нФВ	8,250	2,621; 25,97	<0,001	2,182	0,572; 8,320	0,3
Возраст, годы				0,993	0,963; 1,024	0,7
CCI, баллы				1,748	1,482; 2,063	<0,001
Пол (женский/мужской)				1,170	0,698; 1,960	0,6

CCI – индекс коморбидности Чарльсон

Примечание. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса.

Note. Cox proportional hazards regression model.

HR – hazard ratio; CCI – Charlson Comorbidity Index

Таблица 3 | Table 3

Относительная инцидентность нежелательных сердечно-сосудистых событий. Оценивалось общее количество эпизодов
 Incidence rate ratio of cardiovascular adverse event. The total number of episodes was assessed

Характеристика	Модель 1			Модель 2		
	IRR	95%ДИ	P value	IRR	95%ДИ	P value
Группа	Референсная категория			Референсная категория		
Нет ХСН	Референсная категория			Референсная категория		
сФВ	1,46	0,50; 3,83	0,5	0,74	0,33; 1,59	0,5
пФВ	3,93	1,30; 10,5	0,009	1,03	0,34; 2,91	>0,9
нФВ	8,16	0,89; 34,3	0,016	2,59	0,55; 8,87	0,2
Возраст, годы				1,01	0,97; 1,04	0,8
CCI, баллы				1,55	1,28; 1,85	<0,001
Пол (женский/мужской)				1,25	0,70; 2,26	0,5

CCI – индекс коморбидности Чарльсон

Примечание. Регрессионная модель Пуассона.

Note. Poisson regression model.

IRR – incidence rate ratio; CCI – Charlson Comorbidity Index

Таблица 4 | Table 4

Риск смерти от всех причин или нежелательного сердечно-сосудистого события (учитывается только первое событие – ССНЯ или смерть)

Risk of all-cause mortality or adverse cardiovascular event (only the first event – cardiovascular adverse event or death)

Характеристика	Модель 1			Модель 2		
	HR	95%ДИ	P value	HR	95%ДИ	P value
Группа	Референсная категория			Референсная категория		
Нет ХСН	Референсная категория			Референсная категория		
сФВ	1,407	0,828; 2,389	0,2	0,582	0,307; 1,104	0,10
пФВ	3,160	1,705; 5,855	<0,001	0,674	0,274; 1,661	0,4
нФВ	8,850	3,201; 24,47	<0,001	2,083	0,558; 7,770	0,3
Возраст, годы				1,001	0,973; 1,029	>0,9
CCI, баллы				1,728	1,479; 2,020	<0,001
Пол (женский/мужской)				1,211	0,764; 1,920	0,4

ССНЯ – нежелательное сердечно-сосудистое событие (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и прогрессирование функционального класса или типа хронической сердечной недостаточности); CCI – индекс коморбидности Чарльсон

Примечание. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса.

Note. Cox proportional hazards regression model.

HR – hazard ratio; CCI – Charlson Comorbidity Index

Таблица 5 | Table 5

Относительная инцидентность реконструктивных вмешательств на артериовенозной фистуле. Оценивалось общее количество эпизодов

Incidence rate ratio of reconstructive interventions for arteriovenous fistulae. The total number of episodes was assessed

Характеристика	Модель 1			Модель 2			Модель 3		
	IRR	95%ДИ	P value	IRR	95%ДИ	P value	IRR	95%ДИ	P value
Группа	Референсная категория			Референсная категория			Референсная категория		
Нет ХСН	Референсная категория			Референсная категория			Референсная категория		
сФВ	1,16	0,55; 2,28	0,7	1,28	0,83; 1,93	0,3	1,17	0,76; 1,78	0,5
пФВ	6,88	3,88; 12,1	<0,001	8,96	5,81; 13,7	<0,001	8,61	5,61; 13,1	<0,001
нФВ	19,9	8,64; 41,6	<0,001	23,4	13,8; 38,6	<0,001	33,4	19,5; 56,2	<0,001
Возраст, годы				0,98	0,97; 1,00	0,043	1,00	0,98; 1,01	0,6
CCI, баллы				1,01	0,90; 1,12	0,9	0,99	0,88; 1,10	0,8
Пол (женский/мужской)				1,25	0,95; 1,65	0,11	1,11	0,84; 1,47	0,5
Поликистоз почек (есть/нет)							13,8	10,2; 18,6	<0,001
Сахарный диабет (есть/нет)							1,16	0,78; 1,67	0,4

CCI – индекс коморбидности Чарльсон

Примечание. Регрессионная модель Пуассона.

Note. Poisson regression model.

IRR – incidence rate ratio; CCI – Charlson Comorbidity Index

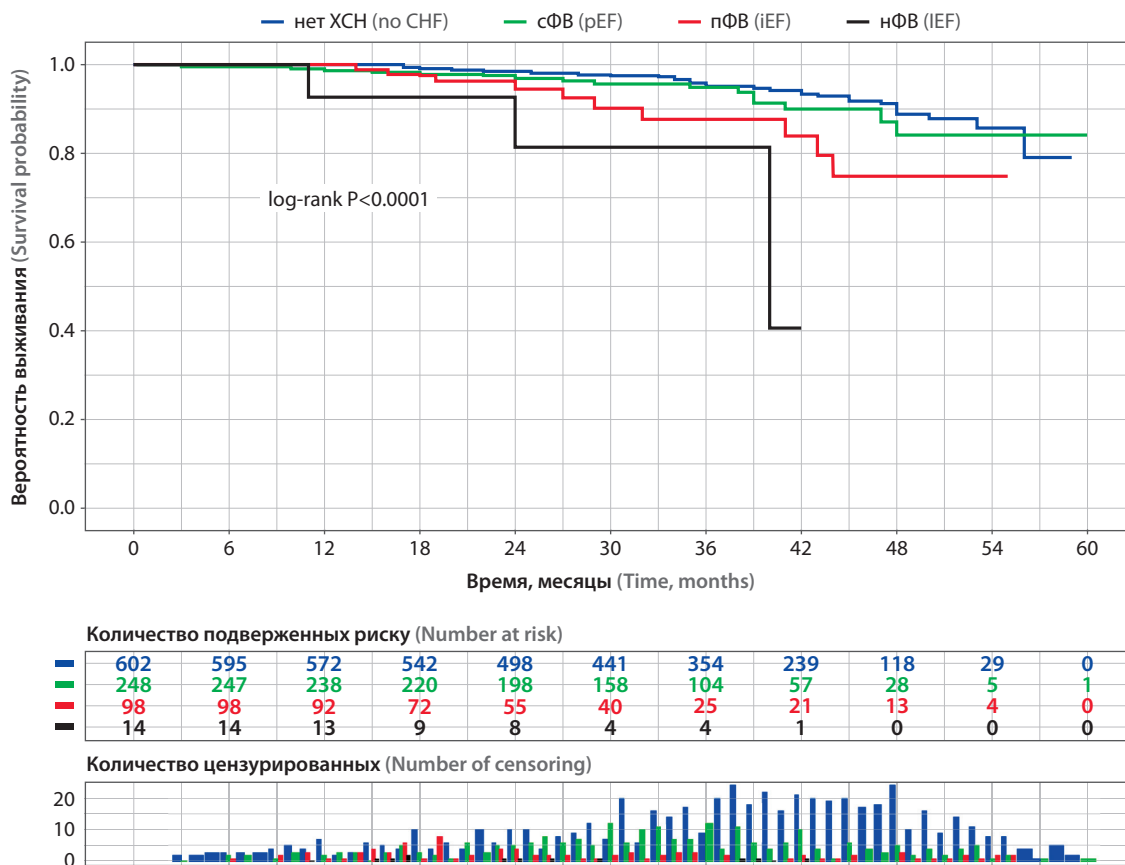


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера – нескорректированная выживаемость в группах

Fig. 1. Kaplan-Meier curves – unadjusted survival in the groups

Анализ чувствительности

Очевидно, что в данном исследовании могут присутствовать источники смещений, предвзятости («bias»), существенно влияющие на адекватность полученных оценок. Для обеспечения большей объективности исследования мы предприняли попытку подвергнуть анализу некоторые из них по мере возможности в рамках дизайна исследования (остальные упомянуты в разделе «ограничения исследования»).

Субъекты исследования подвергались цензурированию в тот момент, когда отсутствовала информация об их дальнейшей судьбе, была осуществлена конверсия ЗПТ на ПД или трансплантация почки (ТП) или на ПД, или была выполнена конверсия сосудистого доступа на ЦВК (мы исходили из логики, что после этого момента функция АВФ была утрачена в результате дисфункции или сознательного разобщения и пациент больше не подвергался этому фактору риска). Очевидно, что пациенты разных групп (нет ХСН, сФВ, пФВ, нФВ) могли иметь разную вероятность цензурирования по той или иной причине. Это подтверждается данными, представленными в таблице S3. Чем меньше была ФВ, тем

меньше была вероятность ТП и выше – конверсии ГД на ПД и смерти, а также – конверсии доступа на ЦВК. Помимо того, что причина цензурирования была связана с основным стратифицирующим признаком (фактором риска – группой по ФВ), пациенты, выбывающие по разным причинам, могли иметь разную вероятность наступления исхода интереса – смерти. Оба эти обстоятельства могут нарушать предположение о неинформативном цензурировании – одно из главных методологических допущений анализа выживаемости в примитивном его виде.

Чтобы преодолеть это потенциальное ограничение, мы оценили связь вероятности смерти с ФВ в регрессионной модели конкурирующих рисков Файн и Грей, где смерть была исходом интереса, а конверсия ЗПТ (на ПД или ТП) и конверсия АВФ на ЦВК рассматривались как конкурирующие события. Как видно по таблице S4, при таком подходе вывод качественно не меняется: ФВ значимо не связана с риском смерти после поправки на коморбидный фон, пол и возраст.

Распределив пациентов по группам в зависимости от ФВ (и наличия или отсутствия ХСН), мы рас-

сма тривали этот статус как фактор риска, действующий на пациента на фоне сформированной АВФ и увеличивающий риск смерти тем сильнее, чем ниже была ФВ. При этом, в соответствии с целью исследования, учитывался статус «на момент формирования АВФ», несмотря на то что реальный диапазон выполнения Эхо-КГ был ± 28 дней от момента формирования АВФ. Очевидно, что ФВ, определенная в ходе Эхо-КГ, – весьма изменчивый показатель. Иными словами, по результатам Эхо-КГ пациент мог быть отнесен к группе низкой ФВ (менее 40%), тогда как на момент формирования АВФ – ФВ уже соответствовала категории промежуточной ФВ (40-49%). Мы вновь оценили связь нашего основного стратифицирующего признака с риском смерти и частотой дисфункции АВФ, оставив в анализе только пациентов, у которых Эхо-КГ была выполнена в сроки ± 7 дней от момента формирования АВФ. В итоге, в этот дополнительный анализ включен 361 (37,5% от 962) пациент. Как следует из таблиц S5 и S6, изменились регрессионные коэффициенты, но не принципиальный вывод: сниженная ФВ значимо не связана с риском смерти после коррекции на коморбидный фон, пол и возраст, но значимо увеличивает риск дисфункции АВФ.

Внеплановое начало ГД – известный фактор риска смерти [27-29]. Мы не имели возможности ретроспективно достоверно установить факт уремии, гипергидратации, гиперкалиемии или иных показаний к экстренному/срочному началу ГД. В то же время, нам был известен факт того, что на момент формирования АВФ у пациента был установлен ЦВК (с последующей конверсией доступа на АВФ). Мы оценили связь группы по ФВ с риском смерти с учетом начала ГД с использованием ЦВК, что рассматривалось как косвенный признак внепланового начала ГД. Всего на момент формирования АВФ ЦВК был установлен у 177 пациентов (18,4% от 962).

Как следует из таблицы S7, выводы принципиально не изменились: сниженная ФВ значимо не связана с риском смерти после поправки на коморбидный фон, пол и возраст. По нашему мнению, это вполне ожидаемый результат с учетом того, что мы не включали пациентов, умерших в течение первых трех месяцев, а также пациентов, у которых так и не была выполнена успешная конверсия сосудистого доступа с ЦВК на АВФ. Иными словами, вполне возможно, что те пациенты, которые имели существенно повышенный риск смерти в связи с осложнениями ХБП, ставшими показаниями для внепланового начала ГД, попросту не попали в нашу выборку (или доля их оказалась несущественной). В то же время, это не противоречило основной (из двух) цели исследования – оценить связь сниженной ФВ с риском смерти у пациентов с функционирующей АВФ.

Факт того, что ХСН и возраст учитываются при расчете индекса коморбидности Чарльсон может

породить проблему мультиколлинеарности в многофакторных регрессионных моделях. И действительно, при оценке корреляционной связи между возрастом и индексом коморбидности Чарльсон ожидаемо было выявлена значима положительная связь: тау Кендала 0,355 [0,318; 0,392], $p < 0,0001$, r Пирсона 0,507 [0,459; 0,553], $p < 0,0001$, что может вызывать беспокойство. Вместе с тем, при диагностике ни в одной из моделей не было выявлено выраженной мультиколлинеарности (во всех случаях фактор инфляции дисперсии был менее 2,9 и 2,2 в случае коррекции на количество степеней свободы – «generalized variance inflation factor»), что свидетельствует о состоятельности выводов в данном контексте. Главным образом, это можно объяснить тем фактом, что мультиколлинеарность порождает не коррелированность предикторов сама по себе, а «перекрытие», «наложение» дисперсий («variance overlap») при оценке связи с исходом. При этом корреляции исходных данных искажаются фиксированными эффектами. Вызванное небольшой мультиколлинеарностью увеличение стандартных ошибок регрессионных коэффициентов и соответствующее расширение границ доверительных интервалов не помешало обнаружить значимое влияние снижения ФВ на частоту дисфункций АВФ, что свидетельствует о существенно большем размере эффекта, чем влияние ФВ на риск смерти и/или ССНЯ (т.к. с этими конечными точками не было обнаружено значимой связи).

Возраст, как биологическая детерминанта, определяет выживаемость в долгосрочной перспективе, а период наблюдения в нашем исследовании был ограничен пятью годами. Кроме этого, при расчете количества баллов по шкале коморбидности Чарльсон учитывается качественный статус «ХСН», а возраст – как ординальный показатель. Мы же включали в модели ФВ – как ординальный показатель, а возраст – как количественный. Это позволяет сохранить информацию, неизбежно утрачиваемую при переходе к более «трубой» шкале измерения.

Обсуждение

Мы условно определили свои результаты как среднесрочные с медианой срока наблюдения 2-3 года (см. таблицу 1) и не включали пациентов, не достигших временной отметки в три месяца после формирования АВФ.

В нашей выборке были как пациенты, у которых формирование АВФ было выполнено до начала ГД, так и пациенты, у которых АВФ была сформирована позднее. Медиана времени от формирования АВФ до начала ГД составила 1,5 [Q1; Q3 -1,75, 3,75] месяцев, от -4 до 6 (отрицательные значения означают, что ГД был начат до первого формирования АВФ). При этом сроком начала наблюдения (временной «точкой 0») был день формирования АВФ, а не на-

чало ГД, т.к. именно в этот момент пациенты начинали подвергаться фактору риска, потенциально ассоциированного с анализируемыми исходами (конечными точками).

Риск смерти наиболее высок в течение первых 3-4 месяцев от момента начала ГД, что подтверждается крупными исследованиями «доковидной» эры [30, 31] (в указанных источниках оценивался риск смерти в первые 120 дней). При этом, по нашему мнению, возрастание этого риска обусловлено факторами, не связанными с основным фактором риска в нашем исследовании – наличием АВФ. Кроме этого, кровоток по АВФ, как правило, увеличивается не столь стремительно, чтобы достичь кардиотоксических значений даже у пациентов с ХСН. Даже к 6 неделям после формирования объемная скорость кровотока более 1 л/мин. достигается примерно у 17-18% пациентов с случае «дистальной» АВФ (наиболее частого случая при формировании первичной АВФ) и примерно у 50% пациентов в случае «проксимальной» АВФ (при условии, что пациент будет жив, а АВФ будет функционировать) [32]. При этом, чтобы данную АВФ можно было убедительно считать кардиотоксичной, для достижения отношения объемной скорости кровотока по АВФ к минутному объему кровообращения 30% [33] нужно, чтобы минутный объем кровообращения составил менее 3,4 л/мин. Вероятность сочетания всех данных условий представляется нам ничтожно малой.

Дальний временной порог в нашем исследовании был ограничен пятью годами. Во-первых, потому, что в нашей выборке было мало пациентов с большими сроками наблюдения, а во-вторых, к этому времени многие пациенты уже имеют характерные осложнения, в большей мере определяющие судьбу пациента, чем изучаемые нами факторы риска (впрочем, это субъективное мнение, которое мы не можем подтвердить).

С первого взгляда может показаться, что мы получили парадоксальные результаты: у пациентов с низкой ФВ (менее 40%) риск смерти возрастает незначимо. Обратим внимание читателей на то, что, например, результаты, представленные в таблице 2, нельзя интерпретировать как «для субъекта, случайно извлеченного из популяции пациентов, начинающих программный ГД, ФВ менее 40% не оказывает значимого влияния на риск смерти от всех причин». Эти результаты можно интерпретировать только в контексте нашего исследования, целью которого было изучение связей (хочется надеяться – причинно-следственных) между факторами риска и исходами, а не индивидуальный прогноз. Для проверки выдвинутых гипотез мы сформировали весьма специфическую выборку, которая значительно отличается от генеральной совокупности, но тем не менее, позволила достичь цели, дав возможность контролировать влияние наиболее значимых ковариат и конфаундеров.

Обратите внимание, что HR смерти от всех причин составляет 2,182, а доверительный интервал пересекает единицу (таблица 2, модель 2, HR для низкой ФВ). Вполне вероятно, что в действительности низкая ФВ значительно увеличивает риск смерти (о чем свидетельствуют результаты похожего исследования [1], отличие состоит в том, что в модели не включалась оценка по шкале коморбидности Чарльсон), но в нашей модели не хватило мощности исследования для того, чтобы обнаружить эффект такого размера. Вместе с тем, на том же уровне мощности исследования коморбидный фон был значимо сопряжен со значительным ухудшением прогноза пациентов при фиксированных значениях других факторов в модели, что позволяет сделать косвенный вывод о более значительном размере эффекта этого фактора по сравнению с ФВ (со значительной разницей нижней границы 95%ДИ с единицей).

Сама по себе количественная оценка относительного риска нежелательных исходов (экспоненты регрессионных коэффициентов) представляла для нас мало интереса. Значительно важнее нам представляется качественный вывод о том, что коморбидный фон является значительно более важным фактором риска, определяющим судьбу пациента на старте ГД, чем ФВ. Кроме этого, также обратим внимание читателя на то, что мощности исследования было достаточно, чтобы сделать вывод о том, снижение ФВ (группы пФВ и нФВ) сопряжено со значительным увеличением риска дисфункции АВФ.

Таким образом, результаты представленные в таблицах 2 и 5, нужно интерпретировать следующим образом: «для субъекта, случайно извлеченного из популяции пациентов, начинающих программный ГД с функционирующей АВФ, ФВ имеет существенно меньшую связь с риском смерти, чем коморбидный фон, при этом снижение ФВ сопряжено с увеличением риска дисфункции АВФ». Также подчеркнем, что данный вывод справедлив для пациентов, не подвергшихся конверсии ЗПТ на ПД или ТП и – конверсии сосудистого доступа на ЦВК. А как следует из таблицы S3, структура причин выбытия из-под наблюдения у пациентов четырех групп значительно различалась (что качественно не меняет вывод – см. таблицу S3). Рисунок S3 дает более адекватное представление о том, как вероятность цензурирования разворачивается во времени. К 42-м месяцам под наблюдением не осталось ни одного пациента с низкой ФВ, они выбыли из-под наблюдения примерно в равных долях по причине смерти, конверсии ЗПТ на ПД или конверсии доступа на ЦВК. Таким образом, по нашим данным, даже если пациент с низкой ФВ проживет более трех с половиной лет, он перестанет подвергаться рискам нежелательных событий, связанных с АВФ, и начнет подвергаться уже иным рискам. При этом, дальнейшая судьба пациентов осталась за рамками нашего исследования. На том же сроке, например,

только $\approx 40\%$ пациентов с промежуточной ФВ, $\approx 30\%$ пациентов с сохраненной ФВ и $\approx 20\%$ пациентов без ХСН выбыли из исследования по различным причинам, при этом структура причин выбытия значительно отличается от пациентов с низкой ФВ.

От теоретических размышлений перейдем к клинической рутине. Когда перед нефрологом оказывается пациент с низкой ФВ и рассматривается вопрос о возможности формирования АВФ, по нашему мнению, следует воздержаться от использования четкого и безапелляционного доминирующего принципа «формирование АВФ у пациентов с низкой ФВ противопоказано» и рассматривать эту проблему в контексте конкурирующих рисков и возможности выбора иных модальностей ЗПТ. Такой пациент, вероятнее всего, в любом случае будет иметь плохой прогноз при любом типе сосудистого доступа или модальности ЗПТ. Это возвращает нас к, пожалуй, наиболее разумным, «мультидисциплинарно взвешенным» клиническим рекомендациям по сосудистому доступу для ГД [34], где индивидуальный прогноз (т.н. «life plan») для каждого конкретного пациента является главным принципом при решении вопроса о выборе сосудистого доступа.

Давайте представим себе двух очень похожих пациентов с низкой ФВ, которые планомерно начнут ГД в течение двух-трех месяцев, при этом у одного – будет сформирована АВФ, а второму – непосредственно перед началом ГД будет имплантирован ЦВК. Вполне вероятно, что оба пациента пройдут через определенное количество ССН, одно из которых станет фатальным и смерть наступит в течение относительно небольшого периода.

В результате формирования АВФ, во-первых, пациент может позже начать ГД (этот феномен хорошо известен и подтвержден не только отдельными исследованиями в разных популяциях [35-37], но и метаанализом [38]) и, соответственно, позже начать подвергаться риску новых осложнений. Во-вторых, как мы показали выше (рисунок S3 и описание в тексте), такой пациент имеет значительно большую вероятность быть переведенным на другую модальность ЗПТ или с АВФ на ЦВК. Вместе с тем, это может дать пациенту большую долю времени, когда он будет получать ГД с использованием АВФ, а не ЦВК, и попросту не дожить на катетер-ассоциированных осложнениях (как и до потребности в ГД вообще). Будет ли жизнь пациента на ЦВК продолжительнее и лучше по качеству, чем у пациента на АВФ? Пока ответа на этот вопрос нет, как нет и убедительных, обоснованных причин отказывать пациентам с низкой ФВ в АВФ. Для того, чтобы однозначно ответить на вопрос, обеспечивает ли ЦВК лучшую выживаемость по сравнению с АВФ, нужно напрямую сравнить результаты, и мы планируем подобный анализ, но на данный момент больше доказательств в пользу преимущества АВФ. Приблизительно то же самое можно сказать и о пациентах,

которые начали ГД внепланово с использованием ЦВК.

С учетом показанного нами, более верной может быть формулировка не «возможно ли формирование АВФ», а «целесообразно ли формирование АВФ» в контексте того, что низкая ФВ является фактором риска дисфункции АВФ (и, вполне вероятно, полной утраты возможности сформировать доступ с использованием нативных сосудов). Если выбор в пользу ПД невозможен, важно ответить на вопросы – обеспечит ли выбор ЦВК большую продолжительность жизни, чем в случае формирования АВФ; возможна ли имплантация ЦВК в сосуды грудной клетки в принципе; доступны ли в регионе (или конкретном центре) эндоваскулярные вмешательства; возможно ли обеспечить регулярную оценку объемной скорости кровотока по АВФ и состояния сердца и т.д.

Кроме этого не стоит забывать, что, вероятно, у некоторых пациентов использование синтетического сосудистого протеза *может быть* методом выбора, поскольку у пациентов с низкой ФВ, с одной стороны, он в более ранние сроки может обеспечить приемлемый для проведения ГД кровотока (по причине использования более крупных сосудов), а с другой стороны – по объективным причинам меньше подвержен значительному увеличению этого кровотока в отдаленном периоде (что, *возможно*, делает его доступом выбора в случае необходимости формирования «проксимальной» АВФ). Меньшие показатели проходимости («patency rates») протезов по сравнению с АВФ могут иметь второстепенное значение, поскольку эти пациенты имеют не столь большую прогнозируемую продолжительность жизни, чтобы преимущества использования нативной АВФ проявили себя в полной мере. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Ограничения исследования

При всех очевидных ограничениях, таких как традиционная условность оценки коморбидного фона и ФВ (имеется в виду непостоянство этого показателя во времени и относительно посредственная сходимость с иными методами оценки систолической функции ЛЖ [39]), а также ретроспективный характер исследования, мы подробно остановимся на тех, которые могут быть не столько очевидны.

Наше разделение на группы было весьма условно, т.к. мы не обладали всей необходимой информацией о тяжести клинических проявлений ХСН, а также о том, какой специалист и на основании каких принципов фиксировал этот диагноз в медицинской документации. Это не позволяет адекватно судить об истинной распространенности ХСН среди пациентов, начинающих программный ГД. Мы понимали это не как конкретную нозологию или синдром, а скорее как обобщающий статус, косвенно отражающий состояние сердца и потенциально ассоциированный

с большей вероятностью наличия тех или иных состояний, которые могут быть связаны с изучаемыми исходами. Таким образом, были обособлены группы «сФВ» (ФВ $\geq 50\%$ и есть формальные указания на наличие ХСН) и «Нет ХСН» (ФВ $\geq 50\%$ и нет формальных указаний на наличие ХСН). Данный принцип стратификации, вероятно, клинически не значим, поскольку ни в одной из построенных моделей (в том числе и однофакторных) не было значимых различий между этими группами. Когда мы относили пациентов к остальным двум группам, мы ориентировались только на ФВ.

Мы не учитывали другие, потенциально важные факторы – причину ХБП, выраженность метаболических, волевических и иных нарушений и т.п. Кроме этого, мы не принимали во внимание другие показатели Эхо-КГ, а также нарушения ритма.

По мере снижения ФВ мы наблюдали закономерное постепенное ухудшение коморбидного фона. Вместе с тем, как видно из таблицы 1, увеличение количества баллов по шкале коморбидности Чарльсон было не столь драматичным, как можно ожидать. Вполне вероятно, что тяжесть коморбидного фона у пациентов с низкой и промежуточной ФВ могла быть недооценена, т.к. пациенты с сохраненной ФВ и пациенты без ХСН значительно чаще рассматривались в качестве кандидатов на трансплантацию почки и, соответственно, были лучше обследованы. Тем не менее, это не противоречит нашим выводам: даже в этой ситуации коморбидный фон – один из самых значимых факторов, определяющих выживаемость пациентов.

Количество пациентов с низкой ФВ составило всего 14. Во-первых, нам не встретились работы с похожим дизайном с большим количеством таких, весьма редких пациентов, наблюдением после формирования АВФ в течение пяти лет, учетом не только статуса «жив/умер», но и данными о частоте эпизодов дисфункции АВФ, причинах конверсии ЗПТ и сосудистого доступа, а также анализом выживаемости с учетом конкурирующих рисков. Во-вторых, сокра-

щение численности субъектов, экспрессирующих один из уровней фактора риска, может приводить к уменьшению мощности исследования, но само по себе не ставит под сомнение вывод о том, что влияние ФВ на риск дисфункции АВФ существенно больше, чем не выживаемость пациентов, начинающих ГД, в среднесрочной перспективе.

Заключение

У пациентов с ХБП 5, начинающих лечение программным ГД, снижение ФВ ассоциировано с увеличением риска дисфункции АВФ в большей мере, чем с увеличением риска смерти и/или ССНЯ в среднесрочной перспективе. Вероятно, одним из основных факторов риска, определяющих выживаемость пациентов, является коморбидный фон, но не единичная оценка фракции выброса.

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность Афанасьевой Я.А., ординаторам кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, сотрудникам отдела клинических исследований и научного отдела ГБУЗ МО «Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского» за помощь в поиске информации о пациентах; и Паршину Е.В. за критический анализ содержания и редактирование текста.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to Y.A. Afanasyeva, the residents of the Department of Transplantology, Nephrology, and Artificial Organs, and the personnel of the Clinical Research Department and the Scientific Department at the Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI") for their assistance in gathering patient information. Special thanks to E.V. Parshina for her critical analysis and editing of the text.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

А.Б.З – общая концепция работы, статистический анализ, общее руководство ходом исследования, редактирование текста рукописи. Н.М.Ф – общая координация, написание текста, редактирование текста рукописи. В.А.С – общая координация, организация и контроль за сбором данных, редактирование текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи.

Author's contribution:

A.B.Z – study concept and design, statistical analysis, and supervision, manuscript editing. N.M.F – study coordination, manuscript writing and editing. V.A.S – study coordination, data collection and control, manuscript editing. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Информация об авторах:

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – д-р. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>, e-mail: 7059899@gmail.com

Фоминых Наталья Михайловна – заведующая 3 хирургическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ г. Москвы», м.н.с. хирургического отделения трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», <https://orcid.org/0000-0002-1534-7782>, e-mail: fomnata76@mail.ru

Степанов Вадим Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва. Врач-хирург 3 хирургического отделения ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина ДЗМ г. Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-0881-0599>, e-mail: vedmak_@rambler.ru

Author's information:

Alexey Batyrgaraevich Zulkarneev, <https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>, e-mail: 7059899@gmail.com

Natalia Mikhailovna Fominykh, <https://orcid.org/0000-0002-1534-7782>, e-mail: fomnata76@mail.ru

Vadim Anatolyevich Stepanov, <https://orcid.org/0000-0002-0881-0599>, e-mail: vedmak_@rambler.ru

Список литературы

1. Yamada S., Ishii H., Takahashi H. *et al.* Prognostic value of reduced left ventricular ejection fraction at start of hemodialysis therapy on cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010. 5(10):1793-1798. doi:10.2215/CJN.00050110
2. Scatteia A., Silverio A., Padalino R. *et al.* Non-Invasive Assessment of Left Ventricle Ejection Fraction: Where Do We Stand? *J Pers Med.* 2021. 11(11):1153. doi:10.3390/jpm11111153
3. Malik J., Lomonte C., Rotmans J. *et al.* Hemodialysis vascular access affects heart function and outcomes: Tips for choosing the right access for the individual patient. *J Vasc Access.* 2021. 22(1_suppl):32-41. doi:10.1177/1129729820969314
4. Malik J. Heart disease in chronic kidney disease - review of the mechanisms and the role of dialysis access. *J Vasc Access.* 2018. 19(1):3-11. doi:10.5301/jva.5000815
5. Rao N.N., Dundon B.K., Wortbley M.I., Faull R.J. The Impact of Arteriovenous Fistulae for Hemodialysis on the Cardiovascular System. *Semin Dial.* 2016. 29(3):214-221. doi:10.1111/sdi.12459
6. Ahearn D.J., Maher J.F. Heart failure as a complication of hemodialysis arteriovenous fistula. *Ann Intern Med.* 1972. 77(2):201-204. doi:10.7326/0003-4819-77-2-201
7. Saleh M.A., El Kilany W.M., Keddiss V.W., El Said T.W. Effect of high flow arteriovenous fistula on cardiac function in hemodialysis patients. *Egypt Heart J.* 2018. 70(4):337-341. doi:10.1016/j.ehj.2018.10.007
8. Reddy Y.N.V., Obokata M., Dean P.G. *et al.* Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease. *Eur Heart J.* 2017. 38(24):1913-1923. doi:10.1093/eurheartj/ehx045
9. Pasquale Zamboli, Sergio Lucà, Silvio Borrelli *et al.* High-flow arteriovenous fistula and heart failure: could the indexation of blood flow rate and echocardiography have a role in the identification of patients at higher risk? *J Nephrol.* 2018. 31(6):975-983. doi:10.1007/s40620-018-0472-8
10. Movilli E., Viola B.F., Brunori G. *et al.* Long-term effects of arteriovenous fistula closure on echocardiographic functional and structural findings in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis.* 2010. 55(4):682-689. doi:10.1053/j.ajkd.2009.11.008
11. Aala A., Sharif S., Parikh L. *et al.* High-Output Cardiac Failure and Coronary Steal With an Arteriovenous Fistula. *Am J Kidney Dis.* 2018. 71(6):896-903. doi:10.1053/j.ajkd.2017.10.012
12. Samsone V.G., Rimsevicius L., Kantauskaite M. *et al.* Improved heart failure after closure of arteriovenous fistula. *Clin Case Rep.* 2022. 10(8):e6184. doi:10.1002/ccr3.6184
13. Yasir M., Man R.K., Gogikar A. *et al.* Systematic Review A systematic review exploring the impact of arteriovenous fistula ligation on high-output heart failure in renal transplant recipients. *Ann Vasc Surg.* Published online December 18, 2023:S0890-5096(23)00838-5. doi:10.1016/j.avsg.2023.10.010
14. Ravani P., Palmer S.C., Oliver M.J. *et al.* Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013. 24(3):465-473. doi:10.1681/ASN.2012070643
15. Abbott K.C., Trespalacios F.C., Agodoa L.Y. Arteriovenous fistula use and heart disease in long-term elderly hemodialysis patients: analysis of United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II. *J Nephrol.* 2003. 16(6):822-830.
16. Park J.H., Park H.C., Kim D.H. *et al.* Mortality and Risk Factors in Very Elderly Patients Who Start Hemodialysis: Korean Renal Data System, 2016-2020. *Am J Nephrol.* 2023. 54(5-6):175-183. doi:10.1159/000530933
17. Saeed F., Arrigain S., Schold J.D. *et al.* What are the Risk Factors for One-Year Mortality in Older Patients with Chronic Kidney Disease? An Analysis of the Cleveland Clinic CKD Registry. *Nephron.* 2019. 141(2):98-104. doi:10.1159/000494298
18. Yu X., Zhang D., Chen J. *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction in haemodialysis patients: prevalence, diagnosis, risk factors, prognosis. *ESC Heart Fail.* 2023. 10(5):2816-2825. doi:10.1002/ehf2.14447
19. Malik J., Valerianova A., Pesickova S.S. *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction is the most frequent but commonly overlooked phenotype in patients on chronic hemodialysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023. 10:1130618. doi:10.3389/fcvm.2023.1130618
20. Roca-Tey R. Permanent arteriovenous fistula or catheter dialysis for heart failure patients. *J Vasc Access.* 2016. 17 Suppl 1:S23-29. doi:10.5301/jva.5000511

21. Fisher A.T., Mulaney B., Sheehan B.M. et al. Association between heart failure and arteriovenous access patency in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Vasc Surg*. Published online December 27, 2023;S0741-5214(23)02440-0. doi:10.1016/j.jvs.2023.12.039
22. Faaborg-Andersen C.C., Ramos C.R., Minton K. et al. Pre-existing Systolic Dysfunction is the Most Powerful Predictor of Failed Arteriovenous Fistula Maturation. *Ann Vasc Surg*. 2022. 87:174-180. doi:10.1016/j.avsg.2022.01.020
23. Рубрикагор КР. [Интернет]. Минздрав РФ. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1. Link is active at January 8, 2024
24. Glasheen W.P., Cordier T., Gumpina R. et al. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 Update and ICD-10 Translation. *Am Health Drug Benefits*. 2019. 12(4):188-197.
25. Beyrer J., Manjelienskaia J., Bonafede M. et al. Validation of an International Classification of Disease, 10th revision coding adaptation for the Charlson Comorbidity Index in United States healthcare claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021. 30(5):582-593. doi:10.1002/pds.5204
26. Moore D.F. *Applied Survival Analysis Using R*. Springer Science+Business Media; 2016.
27. de Arriba G., Avila G.G., Guinea M.T. et al. Mortality of hemodialysis patients is associated with their clinical situation at the start of treatment. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021. 41(4):461-466. doi:10.1016/j.nefro.2021.10.006
28. Chen Y.M., Wang Y.C., Hwang S.J. et al. Patterns of Dialysis Initiation Affect Outcomes of Incident Hemodialysis Patients. *Nephron*. 2016. 132(1):33-42. doi:10.1159/000442168
29. Liao C.T., Lai J.H., Chen Y.W. et al. Transitions of dialysis status and outcomes after the unplanned first dialysis: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2023. 13(1):12867. doi:10.1038/s41598-023-39913-w
30. Robinson B., Zhang J., Morgenstern H. et al. World-wide, mortality is a high risk soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int*. 2014. 85(1):158-165. doi:10.1038/ki.2013.252
31. Roca-Tey R., Arcos E., Comas J. et al. Starting hemodialysis with catheter and mortality risk: persistent association in a competing risk analysis. *J Vasc Access*. 2016. 17(1):20-28. doi:10.5301/jva.5000468
32. Robbin M.L., Greene T., Cheung A.K. et al. Arteriovenous Fistula Development in the First 6 Weeks after Creation. *Radiology*. 2016. 279(2):620-629. doi:10.1148/radiol.2015150385
33. Blanchard V., Courtellemont C., Cariou E. et al. Cardiac impact of arteriovenous fistulas: what tools to assess? *Heart Vessels*. 2020. 35(11):1583-1593. doi:10.1007/s00380-020-01630-z
34. Lok C.E., Huber T.S., Lee T. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020. 75(4 Suppl 2):S1-S164. doi:10.1053/j.ajkd.2019.12.001
35. Dupuis M.E., Laurin L.P., Goupil R. et al. Arteriovenous Fistula Creation and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Advanced CKD: A Matched Cohort Study. *Kidney360*. 2021. 2(1):42-49. doi:10.34067/KID.0005072020
36. Sumida K., Molnar M.Z., Potukuchi P.K. et al. Association between vascular access creation and deceleration of estimated glomerular filtration rate decline in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2017. 32(8):1330-1337. doi:10.1093/ndt/gfw220
37. Bénard V., Pichette M., Lafrance J.P. et al. Impact of Arteriovenous fistula creation on estimated glomerular filtration rate decline in Predialysis patients. *BMC Nephrol*. 2019. 20(1):420. doi:10.1186/s12882-019-1607-4
38. Pant P., Sarkar P., Kumar A., Prasad K. Arteriovenous fistula in predialysis chronic kidney disease patients and rate of decline of glomerular filtration rate. *J Vasc Access*. 2023. 24(6):1365-1371. doi:10.1177/11297298221086840
39. Hoffmann R., Barletta G., von Bardeleben S. et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014. 27(3):292-301. doi:10.1016/j.echo.2013.12.005

Дата получения статьи: 17.01.2024

Дата принятия к печати: 26.03.2024

Submitted: 17.01.2024

Accepted: 26.03.2024

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-165-175

Молекулярно-генетическая характеристика серии случаев врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (САКУТ): пилотное исследование

Г.А. Янус^{1,2}, Е.Н. Суспицын^{1,2}, С.Н. Алексахина², Ю.А. Горгуль², А.Е. Вощнина²,
А.В. Тумакова¹, Е.П. Федотова¹, Р.А. Насыров¹, А.Ю. Зверева³, Т.А. Дурасова³,
К.В. Войсковая³, А.Л. Шавкин³, Е.Н. Имянитов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, Российская Федерация

³ СПб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ,

198205, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д.14 лит А, Российская Федерация

Для цитирования: Янус Г.А., Суспицын Е.Н., Алексахина С.Н. и соавт. Молекулярно-генетическая характеристика серии случаев врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей (САКУТ): пилотное исследование. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):165-175. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-165-175

Genetic lesions in a series of russian CAKUT patients: a pilot study

G.A. Yanus^{1,2}, E.N. Suspitsyn^{1,2}, S.N. Aleksakhina², Y.A. Gorgul², A.E. Voshchinina²,
A.V. Tumakova¹, E.P. Fedotova¹, R.A. Nasyrov¹, A.Yu. Zvereva³, T.A. Durasova³,
K.V. Voyskovaya³, A.L. Shavkin³, E.N. Imyanitov^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,

2, Litovskaya Str, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation

² N.N. Petrov National Medical Research Centre for Oncology, Russia,

posiolok Pesochny, 68, Leningradskaya Str, Saint-Petersburg, 197758, Russian Federation

³ Saint-Petersburg Children's City multidisciplinary clinical specialized center for advanced medical technology,

14A, Avangardnaya Str., Saint-Petersburg, 198205, Russian Federation

For citation: Yanus G.A., Suspitsyn E.N., Aleksakhina S.N. et al. Genetic lesions in a series of russian CAKUT patients: a pilot study. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):165-175. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-165-175

Ключевые слова: САКУТ, врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей, мутации, высокопроизводительное секвенирование

Резюме

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (САКУТ, Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract) являются частой причиной развития хронической болезни почек у детей и молодых взрослых. Заболевания этого спектра нередко имеют генетическую природу и встречаются как в виде изолированных пороков развития, так и в структуре наследственных синдромов. Характерными чертами САКУТ являются выраженная генетическая гетерогенность, неполная пенетрантность и вариабельность фенотипических проявлений.

Адрес для переписки: Григорий Аркадьевич Янус

e-mail: octavedoctor@yandex.ru

Corresponding author: Grigoriy Ark. Yanus

e-mail: octavedoctor@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>

Цель: Определить частоту и охарактеризовать структуру наследственных генетических дефектов у когорты российских больных САКУТ, проследить взаимосвязь генотипа и клинической картины заболевания.

Материалы и методы: пациентам с хронической болезнью почек на фоне САКУТ (5 изолированных и 11 синдромальных случаев) проведено клиническое секвенирование экзома; при анализе результатов первоочередное внимание уделялось поиску редких вариантов в генах, ассоциированных с развитием САКУТ ($n=91$), а также кистозных дисплазий почек / нефронофтиза ($n=72$).

Результаты: вероятная причина заболевания установлена у 7 из 16 больных (44%): обнаружены мутации генов *EYA1*, *PAX2*, *MAFB*, *KMT2D*, *GATA3*, *TMEM67*. Все случаи, в которых были выявлены патогенные / вероятно патогенные варианты, относились к синдромальным разновидностям САКУТ (бранхиооторенальный и колобомо-ренальный синдромы, мультицентрический карпотарзальный остеолит, синдромы Кабуки и Бараката, нефронофтиз типа 11). Еще у одного пациента обнаружены редкие миссенс-варианты *BNC2*, *NOTCH2*, *KMT2D* с неизвестным клиническим значением. За исключением аутосомно-рецессивного нефронофтиза 11, все выявленные наследственные заболевания имели аутосомно-доминантный тип наследования, причем по меньшей мере в 3/6 (50%) случаев мутации возникли *de novo*. Любопытно, что нефронофтиз, проявившийся в данном случае гиподисплазией почек, продемонстрировал отсутствие кистозных изменений и клинически расценивался в качестве САКУТ-синдрома.

Заключение: выявление генетической (моногенной) природы заболевания открывает возможности для медико-генетического консультирования семей и уточнения прогноза, а также позволяет обратить внимание на возможные экстраренальные проявления.

Abstract

Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract (CAKUT) are a frequent cause of chronic kidney disease in children and young adults. Anomalies of the CAKUT spectrum are often associated with monogenic conditions and occur both as isolated malformations and in the structure of hereditary syndromes. CAKUT is characterized by marked genetic heterogeneity, incomplete penetrance, and variability of phenotypic manifestations.

Objective: to assess the spectrum of inherited genetic defects in a cohort of Russian CAKUT patients, to trace genotype/phenotype correlations.

Materials and methods: patients with CAKUT-related chronic kidney disease (5 isolated and 11 syndromal cases) underwent clinical exome sequencing; when analyzing the results, priority was given to the search for rare variants in genes associated with the development of CAKUT ($n=91$), as well as cystic renal dysplasia/nephronophthisis ($n=72$).

Results: Probable cause of the disease was identified in 7 of 16 patients (44%): *EYA1*, *PAX2*, *MAFB*, *KMT2D*, *GATA3*, and *TMEM67* mutations were detected. All pathogenic/likely pathogenic variants were identified in syndromal CAKUT varieties only (branchio-oto-renal and coloboma-renal syndromes, multicentric carpotarsal osteolysis, Kabuki and Barakat syndromes, nephronophthisis type 11). One patient was found to harbor rare missense *BNC2*, *NOTCH2*, and *KMT2D* variants of unknown clinical significance. Except autosomal recessive nephronophthisis 11, all identified inherited diseases had an autosomal dominant type of inheritance, with at least 3/6 (50%) of cases being caused by *de novo* mutations. Interestingly, nephronophthisis, presenting as renal hypodysplasia, demonstrated the absence of cysts and was clinically recognized as CAKUT syndrome.

Conclusion: identification of the genetic (monogenic) nature of the disease opens up opportunities for medical and genetic counseling of families and clarification of prognosis, as well as allows timely detection of the possible extrarenal manifestations.

Key words: CAKUT, Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract, mutations, next-generation sequencing

Введение

Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, объединяемые международным термином САКУТ (Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract), являются результатом нарушения нормального эмбриогенеза и приводят к неблагоприятным последствиям в виде нарушения функции почек. Известно, что около 50% хронических заболеваний

почек, манифестирующих в первые три десятилетия жизни, возникают на фоне САКУТ [1]; в частности, у детей и подростков более половины случаев хронической болезни почек развиваются вследствие врожденных аномалий [2].

Поскольку процесс формирования почек и мочевыводящих путей в эмбриогенезе продолжается с 3 до 36 недели гестации, эти органы в течение продолжительного времени подвержены влиянию

различных внешних воздействий. Описана роль материнских факторов (патологические состояния, такие как ожирение и сахарный диабет, особенности диеты – гипо- и гипервитаминоз А, сниженное потребление фолатов; прием лекарственных препаратов, например ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина) [3]. В то же время, повышенный риск выявления пороков развития почек и мочевыводящих путей у родственников больных с САКУТ (высокая доля семейных форм САКУТ) свидетельствует о наличии выраженной генетической предрасположенности к развитию этих ВПР [4; 5]. В настоящее время известно более 50 генов, ассоциированных с развитием изолированных САКУТ, и 150 генов синдромальных разновидностей ВПР мочевыделительной системы, причем подавляющее большинство этих находок сделано в течение последнего десятилетия [6]. Не менее 6-15% случаев САКУТ у детей обусловлено моногенными причинами; эта доля закономерно выше в подгруппах пациентов с подозрением на синдромальную патологию, с билатеральными поражениями органов мочевыделительной системы, а также при наличии семейного анамнеза, отягощенного в отношении САКУТ [7; 8].

Спектр фенотипических проявлений САКУТ чрезвычайно широк, а тяжесть варьирует от относительно индолентных, таких как эктопия почек, до летальных состояний (двухсторонняя агенезия или мультикистозная дисплазия почек). Многие случаи могут оставаться недиагностированными в течение длительного времени, вплоть до развития значительного нарушения почечных функций.

Кроме изолированных наследственных поражений почек нередко встречаются синдромальные состояния, также наследуемые в соответствии с законами Менделя. Путь к установлению диагноза наследственного синдрома может быть очень длительным, учитывая исключительную редкость многих нозологических форм. Внепочечные проявления могут иметь стертый характер и развиваться с течением времени. Поэтому, зачастую диагноз может быть надежно установлен только благодаря молекулярно-генетическому исследованию с применением современных методик ДНК-анализа.

Для ряда нефропатий [9-12], в том числе, и некоторых разновидностей САКУТ [13], продемонстрировано существование так называемого “эффекта основателя”, т.е., преимущественного распространения одной или нескольких мутаций в пределах одной этнической группы. Несмотря на то, что клинические аспекты САКУТ активно обсуждаются отечественными нефрологами [2; 14-16], по-прежнему отмечается недостаток сведений о частоте и спектре молекулярно-генетических повреждений у российских пациентов, что и послужило поводом для проведения данного пилотного исследования.

Материалы и методы

В исследование вошли 16 пациентов с САКУТ, проходивших лечение в отделении диализа №20 СПб ГБУЗ ДГМКЦ ВМГ в период с февраля 2022 до февраля 2023 года (Табл. 1). Диагноз САКУТ ставился на основании постнатальной ультрасонографии.

10 больных (63%) достигли почечной недостаточности. Средний возраст больных составил 11 лет (4 мес – 31 год). На момент поступления 5 пациентов были младше 5 лет, 5 – в возрасте 6-10 лет, еще 4 больных – в возрасте 11-18 лет. Также в исследование вошли 2 взрослых пациента (21 и 31 год), начавших проходить процедуру диализа в детстве. 5/16 (31%) случаев ВПР мочевыделительной системы носили изолированный характер, тогда как у 11 пациентов (69%) наблюдались также внепочечные проявления. Согласно опросу родителей, данных в пользу близкородственного брака не получено ни в одной семье. От всех пациентов и их родителей/опекунов было получено согласие на участие в исследовании. ДНК выделялась из лимфоцитов периферической крови соль-хлороформным методом.

Далее проводилось таргетное высокопроизводительное секвенирование (клиническое секвенирование экзома). Подготовка ДНК-библиотек выполнялась с помощью набора KAPA HyperPlus (Roche) по протоколу производителя; селективное обогащение по кодирующим последовательностям и экзон-интронным границам генов проводилось с помощью набора биотинилированных зондов KAPA HyperCap Heredity Panel (Roche). Секвенирование было выполнено на платформе NextSeq2000 (Illumina, США) по 150 циклов в каждую сторону со средней глубиной 116,5X (50,5X-198,5X) и эффективностью прочтения целевых последовательностей 95%. Алгоритм анализа включал выравнивание полученных фрагментов (alignment) на эталонный геном версии GRCh37 (hg19) с использованием программного обеспечения BWA 0.7.12, идентификацию вариантов с помощью инструмента HaplotypeCaller (GATK 3.3.0), фильтрацию по качеству с помощью инструментов bcftools 1.2 и аннотацию вариантов с использованием SnpEff4.1.

В процессе анализа данных первоочередной интерес представляли гены, мутации которых ассоциированы с врожденными пороками почек и мочевыводящих путей: *A2M, ACE, ACTB, AGT, AGTR1, ATP7A, BMP4, CHD7, CHRM3, CISD2, COL4A1, CREBBP, DCHS1, DHCR7, EP300, ETF4, ETFB, ETFDH, EYA1, FAM58A, FANCA, FANCB, FANCD2, FANCE, FANCI, FANCL, FBN1, FGF8, FGF20, FLNA, FMN1, FOXP1, FRAS1, FREM1, FREM2, GATA3, GFRA1, GLI3, GPC3, GRIP1, HNF1B, HOXA13, HPSE2, ITGA8, JAG1, JAM3, KAT6B, KCTD1, KMT2D, LMX1B, LRIG2, LRP4, MID1, MYCN, NOTCH2, PAX2, PIGA, PIGN,*

Таблица 1 | Table 1

Клинико-генетическая характеристика пациентов

Clinical-genetic characteristics of the patients

ID	Возраст	Пол	Поражение почек и мочевых путей	Внепочечные проявления	Ген / Мутация	Сведения о патогенности	Диагноз / OMIM Тип наследования
KID 1	3 г	м	Агенезия правой почки, гипоплазия левой почки. ХБП 3-4 ст.	Задержка психомоторного развития.	-	-	-
KID 2	4 мес	м	Гипоплазия правой почки, уретерогидронефроз нефункционирующей левой почки. ХБП 5 ст.	Синдром двигательных нарушений. Гипокальцемия. Сигмы дизэмбриогенеза (короткая шея, башенный череп, седловидная переносица, низкопосаженные уши).	<i>GATA3</i> NM_001002295.2 с.895C>T (p.Arg299Trp) Гетерозигота De novo	ClinVar: вероятно патогенный вариант	Синдром Бараката (# 146255) Аутосомно-доминантный
KID 4	14 л	м	Агенезия левой почки. Хронический обструктивный пиелонефрит. ХБП 5 ст.	-	-	-	-
KID 7	12 л	м	Двусторонний рефлюксирующий уретерогидронефроз. Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря. ХБП 4 ст.	Эпилепсия	-	-	-
KID 8	31 г	ж	Гиподисплазия почек. Кистозная дисплазия почек: ХБП 5 ст.	-	-	-	-
KID 11	21 г	ж	Рефлюкс-нефропатия. ХБП 5 ст.	Мультицентрический карпотарзальный остеолиз, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Неоваскуляризация роговицы правого глаза, помутнение роговицы обоих глаз. Киста правого яичника. Грубая деформация конечностей; деформация локтевых суставов с формированием сгибательных контрактур; деформация голеностопных, лучезапястных суставов с нарушением подвижности в суставах; сгибательные контрактуры дистальных межфаланговых суставов пальцев обеих кистей; дисплазия дистальных отделов конечностей с нарушением костеобразования.	<i>MAFB</i> NM_005461.5 с.185C>T (p.Trp62Ile) Гетерозигота	ClinVar: патогенный вариант	Мультицентрический карпотарзальный остеолиз (# 166300) Аутосомно-доминантный
KID 12	9 л	м	Гиподисплазия обеих почек, рефлюкс-нефропатия (двусторонний рефлюксирующий мегауретер). ХБП 5 ст.	-	-	-	-

ID	Возраст	Пол	Поражение почек и мочевых путей	Внепочечные проявления	Ген / Мутация	Сведения о патогенности	Диагноз / ОМИМ Тип наследования
KID 13	10 л	м	Гиподисплазия почек, кистозная дисплазия почки; двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 2 ст. ХБП 4 ст.	Колобома диска зрительного нерва, ретинопатия.	PAX2 NM_000278.5 c.343C>T (p.Arg115*) Гетерозигота De novo	ClinVar: патогенный вариант	Колобомо-ренальный синдром (# 120330) Аутосомно-доминантный
KID 17	4 мес	ж	Гиподисплазия почек. ХБП 5 ст.	Задержка внутриутробного развития. Врожденный порок сердца: открытый артериальный проток. Задержка психомоторного развития, задержка речевого развития. Жаберные свищи, тугоухость. Семейный анамнез: у матери – жаберные свищи, гипоплазия почки, повышение уровня креатинина.	EYA1 NM_000503.6 c.1044T>G (p.Tyr348*) Гетерозигота	ClinVar: патогенный вариант	Бранхиоторенальный синдром (# 113650) Аутосомно-доминантный
KID 19	15 л	м	Гипоплазия почек. ХБП 5 ст.	-	-	-	-
KID 20	8 л	ж	Двусторонний obstructивный уретерогидронефроз, нефрактомия правой почки. ХБП 5 ст.	Гепатит неясной этиологии с синдромом холестаза. Гепатомегалия.	TMEM67 NM_153704.6 c.1843T>C (p.Cys615Arg) Гомозигота	ClinVar: патогенный / вероятно патогенный вариант	Нефронофтиз 11 типа (# 613550) Аутосомно-рецессивный
KID 21	10 л	ж	Гипоплазия левой почки, удвоение правой почки. ХБП 5 ст.	Пролактинома гипофиза. Структурная фокальная эпилепсия. Паралитическое косоглазие неутраченное. Хронический аденоидит, рецидивирующие отиты. Холестеатома среднего уха слева. Тонко-тонкокишечная инвагинация. Низкорослость. Тугоухость. Стыги дизэмбриогенеза (длинные глазные щели, фетальные подушечки пальцев). Фиброзная дисплазия костей левой нижней конечности. Киста нижней трети левой малоберцовой кости.	KMT2D NM_003482.4 c.12331del (p.Ala411Glnfs*9) Гетерозигота De novo Ранее не описан	Критерии ACMG: вероятно патогенный	Синдром Кабуки Аутосомно-доминантный
KID 22	15 л	ж	Двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3 ст., двусторонний мегауретер. ХБП 5 ст.	-	-	-	-
KID 23	4 г	м	Двухсторонняя гипоплазия почек Колобомо-ренальный синдром? Двусторонний медулярный нефрокальциноз 2 ст. (осложнение) ХБП 2 ст.	Горизонтальный нистагм. Двухсторонняя колобома диска зрительного нерва.	PAX2 NM_000278.5 c.76dup (p.Val26fs) Гетерозигота	ClinVar: патогенный вариант	Колобомо-ренальный синдром Аутосомно-доминантный
KID 25	3 г	м	Кистозная дисплазия левой почки, obstructивный уретерогидронефроз справа, уринома правой почки. ХБП 4 ст.	-	-	-	-

ID	Возраст	Пол	Поражение почек и мочевых путей	Внепочечные проявления	Ген / Мутация	Сведения о патогенности	Диагноз / OMIM Тип наследования
KID 126	17 л	ж	Двусторонний ПМЛР 3 ст. Подвздошная дистопия правой почки с шеечной эктопией устья правого мочеточника. ХБП 3 ст.	Атрезия ануса и прямой кишки с ректостевибулярным свищом. Агенезия копчика. Спондиломелодисплазия пояснично-крестцового отдела позвоночника.	<i>BNC2</i> NM_017637.5 c.1511A>C (p.Asp504Thr) Гетерозигота Ранее не описан <i>NOTCH2</i> NM_024408.3 c.5673T>G (p.Asp1891Glu) Гетерозигота Ранее не описан <i>KMT2D</i> NM_003482.4 c.8470A>G (p.Thr2824Ala) Гетерозигота	Критерии ACMG: вариант с неизвестным клиническим значением (VUS) CADD score 23,8 Критерии ACMG: вариант с неизвестным клиническим значением (VUS) CADD score 24,6 Критерии ACMG: вариант с неизвестным клиническим значением (VUS) CADD score 15,01	-

PIGO, PIGT, PIGV, PKD1, PKD2, REN, RET, ROBO2, RPS19, RPS24, SALL1, SALL4, SETBP1, SHH, SIX1, SIX2, SIX5, SNAP29, SOX17, SRCAP, STRA6, TBX6, TFAP2A, TMEM67, TNXB, TP63, UMOD, UPF3B, WFS1, WNT3, WNT5A, WT1, ZIC3, а также кистозными дисплазиями почек/нефронофтизом: *AHI1, ALG8, ALMS1, ANKS6, ARL13B, B9D1, B9D2, BBIP1, BBS1, BBS2, BBS5, BBS7, BBS9, BBS10, BBS12, C2CD3, C5orf42, CC2D2A, CCDC28B, CEP41, CEP83, CEP164, CEP290, CSPP1, DDX59, DYNC2H1, EVC2, GLIS2, IFT27, IFT43, IFT80, IFT122, IFT140, IFT172, INPP5E, INVS, IQCB1, KIF7, KIF14, LRP5, LZTFL1, MKKS, MKS1, NEK8, NPHP1, NPHP3, NPHP4, PDE6D, PKD1, PKD2, PKHD1, PRKCSH, RPGRIP1L, SDCCAG8, SEC63, TCTN1, TCTN2, TCTN3, TMEM67, TMEM138, TMEM216, TMEM231, TMEM237, TRIM32, TTC21B, WDR34, WDR35, WDR60, XPNPEP3, ZNF423*.

Интерпретация клинического значения вариантов проводилась в соответствии с современными зарубежными (ACMG) и отечественными рекомендациями [17; 18]. Упомянутые руководства позволяют отнести тот или иной генетический вариант к одной из 5 категорий: “патогенный”, “вероятно патогенный”, “вариант с неясным клиническим значением”, “вероятно непатогенный” или “непатогенный”. При этом принимаются во внимание следующие сведения:

- тип генетического варианта в отношении влияния на кодируемый белок (нонсенс-мутация, сдвиг рамки считывания, миссенс-мутация и т.д.);
- наличие экспериментальных данных о влиянии варианта на функцию гена (функциональные эксперименты, свидетельства влияния на функцию белка, полученные *in silico*);
- эпидемиологические данные: редкость (отсутствии) или, напротив, высокая встречаемость варианта у здоровых лиц, высокая частота у больных (согласно базам данных и биомедицинской литературе);
- косвенные молекулярно-генетические свидетельства (например, локализация варианта в том же кодоне, что и известный патогенный вариант);
- установленная связь с фенотипом (сегрегация варианта с клиническими проявлениями заболевания).

В случаях, демонстрирующих низкое соотношение альтернативных и референсных прочтений (ниже 1:3) проводилась верификация выявленных вариантов с помощью секвенирования по методу Сенгера.

При доступности образцов крови родственников у них проводился анализ статуса генетического варианта, выявленного у пробанда. В частности, в трех случаях (KID2, KID13, KID21) проведено секвенирование по Сенгеру ДНК обоих здоровых родите-

лей, в одном случае (KID17) – матери пациентки с признаками того же заболевания; также проведено исследование образцов здоровых родственников (матери и двоих сестер) пациентки KID20.

Результаты

Вероятную причину заболевания удалось выявить в 7/16 (44%) случаях, еще у одного больного обнаружены варианты неясной значимости, возможно имеющие отношение к фенотипу (Табл. 1). При этом патогенные/вероятно патогенные варианты были обнаружены в 7 из 11 синдромальных случаев и не найдены ни у одного из 5 пациентов с изолированными ВПР почек и мочевыводящих путей. Все выявленные варианты были гетерозиготными, за исключением мутации *TMEM67* (пациент KID20), обнаруженной в гомозиготном состоянии.

Все случаи САКУТ, в которых были выявлены патогенные/вероятно патогенные варианты, относились к синдромальным, т.е., наряду с врожденными пороками развития почек и мочевыводящих путей, у больных наблюдались и экстраренальные проявления.

У двух пациентов (KID13, KID23) установлен диагноз колобому-ренального синдрома (мутации p.Val26fs*, p.Arg115* в гене *PAX2*). В структуре этого аутосомно-доминантного заболевания различные аномалии почек и мочевыводящих путей (гиподисплазия, гипоплазия, мультикистоз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мочекислый уролитиаз) сочетаются с аномалиями органа зрения (дисплазия зрительного нерва, колобомы) [19]. Благодаря исследованию здоровых родителей пациента KID13 удалось показать *de novo* статус мутации p.Arg115*.

У пациента с гиподисплазией почек (KID17), жаберными свищами и тугоухостью выявлен случай аутосомно-доминантного бронхооторенального синдрома (патогенный вариант p.Tyr348* в гене *EYAA1*); мутация унаследована от матери, которая также имеет признаки заболевания (бранхиогенные свищи, поражение почек).

У молодой женщины с рефлюкс-нефропатией (KID11) установлен диагноз очень редкого синдрома, объединяющего в себе скелетные нарушения и САКУТ – мультицентрического карпотарзального остеолита. В данном случае первыми жалобами пациентки, возникшими еще в детском возрасте, были боли и отёк в области запястий, связанные с постепенным разрушением пястных костей, прогрессирующие затруднения при ходьбе. Помутнение роговицы также характерно для этого заболевания. Все описанные патогенные варианты *MAFB* кластеризуются в домене активации транскрипции, затрагивая кодоны 54-71 [20].

У пациента (KID 21) с гипоплазией левой и удвоенной правой почки был выявлен ранее не опи-

санный вероятно патогенный вариант *KMT2D* p.Ala4111Glnfs*9. Исследование ДНК родителей показало, что данный вариант возник *de novo*. Внешний вид ребенка (длинные глазные щели, фетальные подушечки пальцев рук, короткие пятые пальцы кисти, широкие аркообразные брови, птоз, страбизм, редкие зубы, низкорослость) в совокупности с наличием тугоухости и поражением почек характерен для синдрома Кабуки.

У девочки с сочетанием двустороннего обструктивного уретерогидронефроза и синдрома холестаза (KID 20) был выявлен гомозиготный вариант *TMEM67* c.1843T>C (p.Cys615Arg), описанный в качестве патогенного у больных с аутосомно-рецессивным нефронофтизом-11 (сочетание поражения почек и фиброза печени) и синдромом Жубера 6 типа (нефронофтиз, фиброз печени, нистагм, окуломоторная апраксия, атаксия, ЗПМР) [21]. Как и ожидалось, мать пациентки, а также две ее сестры без признаков поражений почек, печени либо ЦНС продемонстрировали гетерозиготный генотип в отношении патогенного варианта в гене *TMEM67*.

У пациента KID2 выявлен вариант c.895C>T (p.Arg299Trp) в гене *GATA3*, описанный в базе ClinVar как вероятно патогенный. Исследование ДНК здоровых родителей ребенка показало, что имеет место мутация *de novo*. Миссенс-мутации, затрагивающие тот же кодон (p.Arg299Gly, p.Arg299Gln), ассоциированы с развитием синдрома Бараката (HDR-синдромом) [22; 23]. Классическая картина синдрома Бараката подразумевает сочетание трех компонентов (акроним HDR, где "H" – hypoparathyroidism, гипопаратиреоз, "D" – sensorineural deafness, нейросенсорная тугоухость, и "R", renal disease, поражение почек), однако, у многих пациентов отмечаются не все проявления этой триады [24]. У обследованного нами пациента отсутствуют тугоухость и гипопаратиреоз, но при этом выявлены лицевые микроаномалии, нехарактерные для синдрома Бараката. В то же время, учитывая наличие *de novo* варианта в «горячей точке» *GATA3*, диагноз вероятно следует расценивать как аттенуированную разновидность этого редкого заболевания.

Еще один пациент (KID 126) с сочетанием двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса и атрезии ануса является носителем трех вариантов неясной значимости. Обнаружен ранее не описанный вариант p.Asn504Thr в гене *BNC2*, обладающий высокой расчетной функциональной значимостью (CADD score 23,8). мутации в этом гене наблюдались у пациентов с гипоспадией, обструкцией уретры и, в отдельных случаях, атрезией ануса – пороки развития мочеточников у таких больных не обнаруживались [25; 26].

Кроме того, у пациента обнаружен миссенс-вариант c.5673T>G (p.Asp1891Glu) в гене *NOTCH2* с неизвестным клиническим значением. Мутации *NOTCH2* ассоциированы с синдромами Алажилла

и Хайду-Чейни, однако наблюдаемые клинические проявления не укладываются в рамки данных заболеваний. Также выявлен редкий (MAF 0,00008) миссенс-вариант *KMT2D* с неизвестным клиническим значением. Мутации в этом гене являются причиной большинства случаев синдрома Кабуки, однако подавляющее большинство дефектов представляют собой транкрирующие варианты (сдвиг рамки считывания, нонсенс-мутации). Фенотип пациента не соответствует клиническим критериям данного синдрома (отсутствуют характерные лицевые аномалии, низкорослость, задержка психоречевого развития).

Примечательно, что гетерозиготные миссенс-мутации *NOTCH2* описаны у пациентов с изолированными САКУТ (пузырно-мочеточниковым рефлюксом, обструкцией уретерovesикального соединения), а миссенс-вариант *KMT2D* – у пациента с агенезией почки [7]. По мнению авторов, эти генетические дефекты представляют собой гипоморфные мутации в генах, обычно связанных с развитием синдромальных форм САКУТ.

Обсуждение

Выявление синдромального характера моногенных нефропатий должно служить поводом к дообследованию пациента, принимая во внимание возможное наличие незамеченных ранее внепочечных проявлений, требующих вмешательства врача. Например, у больных с синдромом Кабуки могут наблюдаться врожденные пороки сердца и ЖКТ, интеллектуальные и поведенческие расстройства, отставание в росте, снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов и рецидивирующие инфекции [27], что подразумевает наблюдение целой команды специалистов.

Некоторые из синдромов, диагностированных в данном исследовании (например, колобомо-ренальный, бронхооторенальный) относительно легко распознаваемы по совокупности клинических признаков. В то же время такие состояния как синдром Бараката или множественный карпотарзальный остеолит гораздо менее известны практическим врачам по причине крайней редкости. В подобных случаях важнейшую роль играет высокопроизводительное таргетное секвенирование. Следует отметить, что отягощенный семейный анамнез в отношении поражений почек наблюдался лишь у одного из семи пациентов (1/7, 14%) с выявленными мутациями. В остальных 6 случаях семейный анамнез был негативен, причем в трех случаях нам удалось получить образцы крови родителей и подтвердить *de novo* статус мутаций.

Интересной находкой в рамках данного исследования представляется обнаружение гомозиготного варианта с.1843T>C (p.Cys615Arg) в гене *TMEM67* (rs201893408) у пациента с сочетанием САКУТ и гепатита неясной этиологии с синдромом холе-

стаза. Данную находку следует интерпретировать как фенкопию САКУТ. В недавнем европейском исследовании аллель *TMEM67* p.Cys615Arg относился к наиболее частым патогенным вариантам, обнаруживаемым у больных нефронофтизом типа 11 (NRHP11) [28]. Существует описание этой мутации в гомозиготном состоянии у российского пациента с нефронофтизом [29]. Согласно данным крупнейшего французского исследования почечных цилиопатий доля *TMEM67*-ассоциированных случаев была в целом низкой (1,8% пациентов), однако на аллель p.Cys615Arg приходится 27% патогенных вариантов внутри этой группы [30]. Цилиопатии и ассоциированный с ними нефронофтиз, формально не относящиеся к спектру САКУТ, могут проявляться гипоплазией или дисплазией почки без видимых на УЗИ кист; последние могут появляться лишь у пациентов, длительное время проходящих заместительную почечную терапию [31]. Неудивительно, что в крупных когортных исследованиях САКУТ выявляются отдельные случаи нефронофтиза [7].

Частота выявления мутаций в работах, использующих аналогичный подход (секвенирование нового поколения) сильно варьирует в зависимости от структуры исследуемых пороков развития и перечня исследованных генов [7; 32-36], составляя 3-24%.

Значительно более высокая частота обнаружения патогенных вариантов в нашем исследовании, вероятно, объясняется особенностями выборки пациентов: более половины больных имели лишь остаточную функцию почек, т.е., имеющиеся ВПР уже в раннем возрасте привели к очень серьезным функциональным последствиям. Очевидно, что более индолентные пороки спектра САКУТ в среднем демонстрируют более низкую выявляемость моногенных дефектов. Кроме того, во всех случаях с мутациями наблюдалось двустороннее поражение почек/мочевыводящих путей, что обусловило раннее развитие ХБП и необходимость в хроническом диализе. Билатеральность поражения парных органов относится к косвенным признакам наследственных болезней. Хотя односторонние пороки развития органов мочевыделительной системы также могут наблюдаться в структуре наследственных синдромов, встречаемость двусторонних САКУТ существенно выше у больных с генетически-обусловленными состояниями [7, 36]. Таким образом, характер набора больных в данное исследование (пациенты отделения диализа) способствовал «обогащению» выборки наследственными нефропатиями.

К числу ограничений настоящего исследования можно отнести малый размер исследованной выборки. Кроме того, использованный метод анализа не позволяет надежно оценивать вариации числа копий (CNV). Известно, что определенный процент случаев САКУТ связан с нарушениями копий-

ности (делециями, дупликациями) ряда локусов генома [1; 37]; возможно, применение хромосомного микроматричного анализа позволило бы повысить эффективность выявления мутаций.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о перспективности поиска моногенных причин врожденных ВПР почек и мочевыводящих путей. Наличие

некоторых категорий сопутствующей патологии (множественные микроаномалии развития, синдром холестаза, нарушения зрения, неврологическая симптоматика и т.д.) с высокой вероятностью указывает на наличие наследственного синдрома и повышает целесообразность проведения молекулярно-генетического исследования. Расширение выборки пациентов с САКУТ позволит получить новую информацию о генетике синдромальных и изолированных форм этих пороков.

Авторы не имеют конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Работа полностью поддержана грантом РНФ 22-45-08004.

The study was supported by RSF grant 22-45-08004.

Вклад авторов:

Г.А.Я, Е.Н.С, Р.А.Н, А.Л.Ш, Е.Н.И – дизайн исследования, координация работ; Г.А.Я, Е.Н.С, С.Н.А – написание исходного варианта текста рукописи; А.В.Т, Е.П.Ф, А.Ю.З, Т.А.Д, К.В.В, А.Л.Ш – сбор и обработка клинических данных; А.Ю.З, Т.А.Д, К.В.В, А.Л.Ш – взаимодействие с пациентами и их родственниками, уточнение фенотипа больных; Г.А.Я, С.Н.А, Ю.А.Г, А.Е.В – проведение и интерпретация результатов молекулярно-генетических исследований; Г.А.Я, Е.Н.С, С.Н.А, Р.А.Н, А.Л.Ш, Е.Н.И – окончательное редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

G.A.Ya, E.N.S, R.A.N, A.L.Sh, E.N.I – study design, coordination of work; G.A.Ya, E.N.S, S.N.A – writing the original version of the manuscript; A.V.T, E.P.F, A.Yu.Z, T.A.D, K.V.V, A.L.Sh – collection and processing of clinical data, A.Yu.Z, T.A.D, K.V.V, A.L.Sh – interaction with patients and their relatives, detailisation of patients' phenotype, G.A.Ya, S.N.A, Yu.A.G, A.E.V – genotyping and interpretation of the results of molecular genetic studies, G.A.Ya, E.N.S, S.N.A, R.A.N, A.L.Sh, E.N.I – final editing of the manuscript.

Информация об авторах:

Григорий Аркадьевич Янус – канд. мед. наук, научный сотрудник ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, научный сотрудник ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: octavedoctor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>,

Евгений Николаевич Суспицын – д-р.мед.наук, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, старший научный сотрудник; ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>,

Светлана Николаевна Алексахина – канд. мед. наук, ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: pamparam24@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>

Юлий Андреевич Горгуль – лаборант-исследователь ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: gorgul.yuliy@gmail.com OR <https://orcid.org/0000-0001-5686-2871>

Арина Егоровна Вощинина – лаборант-исследователь ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: voarina@gmail.com

Анастасия Валерьевна Тумакова – аспирант, младший научный сотрудник ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, e-mail: nastenka_0892@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>

Елена Павловна Федотова – канд. мед. наук, доцент ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, e-mail: kris6060@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2975-1014>

Руслан Абдуллаевич Насыров – д-р мед. наук, профессор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, e-mail: ran53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>

Алексей Львович Шавкин – зав. отд. диализа СПб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ, e-mail: 7354838@gmail.com

Алёна Юрьевна Зверева – врач-нефролог СПб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ, e-mail: 7354838@gmail.com

Татьяна Александровна Дурасова – врач-нефролог Спб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ, e-mail: 7354838@gmail.com

Ксения Вячеславовна Войсковая – врач-нефролог СПб ГБУЗ ДГМ КСЦ ВМТ, e-mail: 7354838@gmail.com

Евгений Наумович Имянитов – д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, зав. каф. общей и медицинской молекулярной генетики; ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, зав. научным отд. биологии опухолевого роста e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru octavedoctor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Author's information:

Grigoriy Arkad'evich Yanus, e-mail: octavedoctor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9844-4536>

Evgeniy Nikolaevich Suspitsyn, e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>

Svetlana Nikolaevna Aleksakhina, e-mail: pamparam24@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2149-7728>

Yuliy Aleksandrovich Gorgul, e-mail: gorgul.yuliy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5686-2871>

Arina Egorovna Voshchinina, e-mail: voarina@gmail.com

Anastasiya Valer'evna Tumakova, e-mail: nastenka_0892@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7506-893X>

Elena Pavlovna Fedotova, e-mail: kris6060@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2975-1014>

Ruslan Abdullaevich Nasyrov, e-mail: ran53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>

Aleksey Lvovich Shavkin, e-mail: 7354838@gmail.com

Alena Yur'evna Zvereva, e-mail: 7354838@gmail.com

Tat'yana Aleksandrovna Durasova, e-mail: 7354838@gmail.com

Kseniya Vyacheslavovna Voyskovaya, e-mail: 7354838@gmail.com

Evgeniy Naumovich Imyanitov, e-mail: evgeniy@imyanitov.spb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Список литературы

1. *Kolvenbach SM, Sbril S, Hildebrandt F.* The genetics and pathogenesis of CAKUT. *Nat Rev Nephrol.* 2023. doi: 10.1038/s41581-023-00742-9.
2. *Лысова Е.В., Савенкова Н.Д.* CAKUT-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология.* 2017. 21(3):69-74. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74
3. *Lysova E.V., Savenkova N.D.* CAKUT-syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2017. 21(3):69-74. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74
4. *Murugapopathy V, Gupta IR.* A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020. 15(5):723-731. doi: 10.2215/CJN.12581019
5. *Bulum B, Ozcakar ZB, Ustiuner E, et al.* High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol.* 2013. 28(11):2143-2147. doi: 10.1007/s00467-013-2530-8.
6. *Suman Gök E, Ayraç A, Ağbaş A, et al.* The Frequency of Familial Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: Should We Screen Asymptomatic First-Degree Relatives Using Urinary Tract Ultrasonography? *Nephron.* 2020. 144(4):170-175. doi: 10.1159/000505402.
7. *Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, et al.* Mild Recessive Mutations in Six Fraser Syndrome-Related Genes Cause Isolated Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract *J Am Soc Nephrol.* 2014. 25(9):1917-22. doi: 10.1681/ASN.2013101103.
8. *van der Ven AT, Connaughton DM, Ityel H, et al.* Whole-exome sequencing identifies causative mutations in families with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2018. 29(9):2348-2361. doi: 10.1681/ASN.2017121265.
9. *Connaughton DM, Hildebrandt F.* Disease mechanisms of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract *American Journal of Medical Genetics Part C. Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2022. 190(3):325-343. doi: 10.1002/ajmg.c.32006.
10. *Wolf MT, Beck BB, Zaucke F, et al.* The Uromodulin C744G mutation causes MCKD2 and FJHN in children and adults and may be due to a possible founder effect. *Kidney Int.* 2007. 71(6):574-581. doi: 10.1038/sj.ki.5002089
11. *Izzi C, Sanna-Cherchi S, Prati E, et al.* Familial aggregation of primary glomerulonephritis in an Italian population isolate: Valtrompia study. *Kidney Int.* 2006. 69:1033-1040. doi: 10.1038/sj.ki.5000185
12. *Žurovska AM, Bielska O, Dąca-Roszak P, et al.* Mild X-linked Alport syndrome due to the COL4A5 G624D variant originating in the Middle Ages is predominant in Central/East Europe and causes kidney failure in midlife. *Kidney Int.* 2021. 99(6):1451-1458. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.040
13. *Пануж С.В., Шумихина М.В., Тюльпаков А.Н., и др.* Идиопатическая инфантильная гиперкальциемия, тип 1: клинико-генетическая характеристика российской когорты детей. *Нефрология и диализ.* 2023. 25(1):76-88. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-76-88
14. *Papizh S.V., Shumikhina M.V., Tulpakov A.N., et al.* Idiopathic infantile hypercalcemia, type 1: clinical and genetic features of Russian cohort of patients. *Nephrology and Dialysis.* 2023. 25(1):76-88. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-76-88
15. *Kitzler TM, Schneider R, Kohl S, et al.* COL4A1 mutations as a potential novel cause of autosomal dominant CAKUT in humans. *Hum Genet.* 2019. 138(10):1105-1115. doi: 10.1007/s00439-019-02042-4
16. *Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д.* CAKUT – синдром у детей. *Нефрология.* 2017. 21(3):18-24. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
17. *Kutyrla I.E., Savenkova N.D.* CAKUT – syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2017. 21(3):18-24. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
18. *Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д.* Частота и характер сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей в структуре CAKUT-синдрома у детей. *Нефрология.* 2018. 22(3):51-57. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-51-57
19. *Kutyrla I., Savenkova N.* Frequency and character of combined congenital anomaly of kidneys and urinary tract in structure CAKUT-syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018. 22(3):51-57. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-51-57
20. *Сафина Е.В., Зеленцова В.А., Мышинская О.И., и др.* Особенности течения нефропатий в сочетании с CAKUT-синдромом у детей раннего возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2020. 1(3):24-32. doi: 10.15690/rpj.v1i3.2175
21. *Safina E.V., Zelentsova V.L., Myshinskaya O.I., et al.* Features of the course of nephropathies in combination with CAKUT-syndrome in young children. *Russian Pediatric Journal.* 2020. 1(3):24-32. (In Russ.) doi: 10.15690/rpj.v1i3.2175
22. *Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, et al.* Standards and

guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015. 17(5):405-424. doi: 10.1038/gim.2015.30

18. Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б., и соавт. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика.* 2019. 18(2):3-23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б., et al. Guidelines for interpretation of human DNA sequence data obtained by massive parallel sequencing (MPS) methods (revision 2018, version 2). *Medical Genetics.* 2019. 18(2):3-23. doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

19. Bower MA, Schimmenti LA, Eccles MR. PAX2-Related Disorder. 2007 Jun 8 [Updated 2018 Feb 8]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1451/>

20. Zankl A, Duncan E L, Leo P J, et al. Multicentric carpotarsal osteolysis is caused by mutations clustering in the amino-terminal transcriptional activation domain of MAFB. *Am J Hum Genet.* 2014. 94(04):643. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.01.003

21. Otto EA, Tory K, Attanasio M, et al. Hypomorphic mutations in meckelin (MKS3/TMEM67) cause nephronophthisis with liver fibrosis (NPHP11). *J Med Genet.* 2009. 46(10):663-670. doi: 10.1136/jmg.2009.066613.

22. Belge H, Dahan K, Cambier JF, et al. Clinical and mutational spectrum of hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017. 32(5):830-837. doi: 10.1093/ndt/gfw271.

23. Okawa T, Yoshida M, Usui T, et al. A novel loss-of-function mutation of GATA3 (p.R299Q) in a Japanese family with Hypoparathyroidism, Deafness, and Renal Dysplasia (HDR) syndrome. *BMC Endocr Disord.* 2015. 15:66. doi: 10.1186/s12902-015-0065-7.

24. Barakat AJ, Raygada M, Rennert OM. Barakat syndrome revisited. *Am J Med Genet A.* 2018. 176(6):1341-1348. doi: 10.1002/ajmg.a.38693.

25. Nordenvall AS, Cao J, Markljung E, et al. Evaluation of BNC2 as a new candidate gene for hypospadias. *Journal of Medical Genetics and Genomics.* 2015. 7(1):1-6. doi:10.5897/JMGG2015.0078

26. Fernandez-Prado R, Kanbay M, Ortiz A, et al. Expanding congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT) genetics: basonuclein 2 (BNC2) and lower urinary tract obstruction. *Ann Transl Med.* 2019. 7(Suppl 6):S226. doi: 10.21037/atm.2019.08.73.

27. Кондратенко И., Суслицын Е., Вахлярская С., и др. Синдром Кабуки. Вопросы гематологии/онкологии

и иммунопатологии в педиатрии. 2017. 16(4):75-83. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83

Kondratenko IV, Suspitsin EN, Vakhlyarskaya SS, et al. Kabuki syndrome. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2017. 16(4):75-83. (In Russ.) doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83

28. König JC, Karsay R, Gerß J, et al. Refining Kidney Survival in 383 Genetically Characterized Patients With Nephronophthisis. *Kidney Int Rep.* 2022. 7(9):2016-2028. doi: 10.1016/j.ekir.2022.05.035.

29. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.А. Нефронофтиз вследствие мутации гена TMEM67. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022. 67(2):121-126. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-121-126

Andreeva E.F., Savenkova N.A. Nephronophthisis due to mutation in the TMEM67 gene. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2022. 67(2):121-126. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-121-126

30. Petzold F, Billot K, Chen X, et al. The genetic landscape and clinical spectrum of nephronophthisis and related ciliopathies. *Kidney Int.* 2023. 104(2):378-387. doi: 10.1016/j.kint.2023.05.007.

31. Mache C, Hubmann H. Renal Agenesis, Dysplasia, Hypoplasia, and Cystic Diseases of the Kidney. In: Riccabona, M. (eds) *Pediatric Urogenital Radiology.* Medical Radiology. 2018. Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-319-39202-8_11

32. Nicolaou N, Pulit SL, Nijman IJ, et al. Prioritization and burden analysis of rare variants in 208 candidate genes suggest they do not play a major role in CAKUT. *Kidney Int.* 2016. 89(2):476-486. doi: 10.1038/ki.2015.319

33. Heidet L, Morinière V, Henry C, et al. Targeted exome sequencing identifies PBX1 as involved in monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28(10):2901-2914. doi: 10.1681/ASN.2017010043

34. Rasmussen M, Sunde L, Nielsen ML, et al. Targeted gene sequencing and whole-exome sequencing in autopsied fetuses with prenatally diagnosed kidney anomalies. *Clin Genet.* 2018. 93(4):860-869. doi: 10.1111/cge.13185

35. Connaughton DM, Kennedy C, Shril S, et al. Monogenic causes of chronic kidney disease in adults. *Kidney Int.* 2019. 95(4):914-928. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.031.

36. Koenigbauer JT, Fangmann L, Reinhardt C, et al. Spectrum of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) including renal parenchymal malformations during fetal life and the implementation of prenatal exome sequencing (WES). *Arch Gynecol Obstet.* 2023. doi: 10.1007/s00404-023-07165-8

37. Verbitsky M, Westland R, Perez A, et al. The copy number variation landscape of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nat Genet.* 2019. 51(1):117-127. doi: 10.1038/s41588-018-0281-y

Дата получения статьи: 21.09.2023

Дата принятия к печати: 19.03.2024

Submitted: 21.09.2023

Accepted: 19.03.2024

Гомоцистеин, фолиевая кислота и витамин В₁₂ у детей с хронической болезнью почек

Т.Е. Панкратенко^{1,2}, Х.М. Эмирова^{1,3}, А.Л. Музуров^{1,4}, С.А. Мстиславская^{1,3},
Т.Ю. Абасеева^{1,3}, Г.А. Генералова^{1,5}, Н.В. Широнина^{1,3}, М.В. Петрова⁶

- ¹ Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ «Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗМ», 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3, Москва, Российская Федерация
- ² Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация
- ³ Кафедра педиатрии ФГБОУВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация
- ⁴ Кафедра анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 123242, Москва, ул. Баррикадная 2/1, стр. 1, Российская Федерация
- ⁵ Кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» МЗ РФ, 123242, Москва, ул. Баррикадная 2/1, стр. 1, Российская Федерация
- ⁶ ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 118 ДЗМ», 117628, Москва, ул. Куликовская 1Б, Российская Федерация

Для цитирования: Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М., Музуров А.Л. и соавт. Гомоцистеин, фолиевая кислота и витамин В₁₂ у детей с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):176-185. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-176-185

Homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ in children with chronic kidney disease

T.E. Pankratenko^{1,2}, Kh.M. Emirova^{1,3}, A.L. Muzurov^{1,4}, S.A. Mstislavskaja^{1,3},
T.Ju. Abaseeva^{1,3}, G.A. Generalova^{1,5}, N.V. Shironina^{1,3}, M.V. Petrova⁶

- ¹ Center of Gravitational Blood Surgery and Dialysis, St. Vladimir city children's clinical hospital, Moscow city Healthcare Department, 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaja str., Moscow, 107014, Russian Federation
- ² Nephrology, Transplantation and Artificial Organ Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation
- ³ Department of Pediatrics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, 127473, Russian Federation
- ⁴ Department of Anesthesiology, Reanimatology and Pediatric Toxicology, Federal Educational Institution of Continuous Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of The Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya Str., bld. 1, Moscow, 123242, Russian Federation
- ⁵ Department of Pediatrics, Federal Educational Institution of Continuous Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of The Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya Str., bld. 1, Moscow, 123242, Russian Federation
- ⁶ Department of Pediatrics, Federal Educational Institution of Continuous Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of The Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Barrikadnaya Str., bld. 1, Moscow, 123242, Russian Federation

Адрес для переписки: Татьяна Евгеньевна Панкратенко
e-mail: t.pankratenko@inbox.ru

Corresponding author: Tatiana Evgenyevna Pankratenko
e-mail: t.pankratenko@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1791-7486>

6 State health care institution « City children's outpatient clinic No 118, Moscow city Healthcare Department, 1B, Kulikovskaya str, Moscow, 117628, Russian Federation

For citation: Pankratenko T.E., Emirova Kh.M., Muzurov A.L. et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ in children with chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis*. 2024. 26(2):176-185. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-176-185

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почки, гомоцистеин, витамин В₁₂, фолиевая кислота

Резюме

Основной причиной сокращения продолжительности жизни пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) является сердечно-сосудистая болезнь (КВБ). В патогенезе КВБ важную роль играет эндотелиальная дисфункция (ЭД), существенный вклад в развитие которой вносит гипергомоцистеинемия.

Цель исследования: оценка распространенности и выраженности гипергомоцистеинемии, дефицита фолиевой кислоты (ФК) и витамина В₁₂ у детей с ХБП 1-5 ст, а также выявление связи между этими факторами.

Материалы и методы: сывороточные концентрации гомоцистеина, ФК, витамина В₁₂ определены у 112 детей с ХБП 1-5 ст в возрасте от 3,5 мес до 17 лет 11 мес, наблюдавшихся в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ св. Владимира в 2021-2022 гг.

Результаты: гипергомоцистеинемия была выявлена у 51,8% детей с ХБП, субоптимальные сывороточные концентрации ФК и витамина В₁₂ у 28,6 % и 7,1% пациентов, соответственно. Медиана значений сывороточной концентрации гомоцистеина была значимо ниже в группе детей с ХБП 1 ст, без достоверной разницы между группами ХБП 2-5 ст. Выявлена положительная корреляция сывороточной концентрации гомоцистеина со стадией ХБП ($\rho=0,300$, $p=0,002$), и отрицательные корреляции уровней гомоцистеина и витамина В₁₂ ($\rho=-0,485$, $p<0,0001$), гомоцистеина и ФК ($\rho=-0,394$, $p<0,0001$). Сывороточная концентрация гомоцистеина была значимо выше у детей с дефицитом ФК (Ме, Q1-Q3: 20,0 (14,1-28,9) мкмоль/л vs 11,0 (8,0-14,0) мкмоль/л, $p<0,0001$), и значимо ниже у детей, получающих ФК (9,9 (7,0-13,4) мкмоль/л vs 13,1 (9,8-20,5) мкмоль/л, $p=0,014$).

Заключение: обратная связь сывороточной концентрации гомоцистеина с уровнем ФК и витамина В₁₂, относительно низкий уровень гомоцистеина у детей, принимающих ФК, подтверждают роль этих витаминов в профилактике гипергомоцистеинемии и подчеркивают важность адекватного обеспечения ими детей с ХБП.

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of the life expectancy reduction in patients with chronic kidney disease (CKD). Endothelial dysfunction (ED) plays a pivotal role in the pathogenesis of CVD. A significant contribution to the development of ED is made by hyperhomocysteinemia.

The aim of the study was to assess the prevalence and severity of hyperhomocysteinemia, folic acid (FA), and vitamin B₁₂ deficiency in children with stage 1-5 CKD, as well as to identify the relationship between these factors.

Materials and methods: Serum concentrations of homocysteine, FA, and vitamin B₁₂ were assayed in 112 children with CKD stage 1-5 aged from 3.5 months to 17 years 11 months, followed at the Center for Gravitational Blood Surgery and Hemodialysis of St. Vladimir Children's Clinical Hospital in 2021-2022.

Results: hyperhomocysteinemia was detected in 51,8% of children with CKD, suboptimal serum concentrations of FA and vitamin B₁₂ were found in 28,6% and 7,1% of patients, respectively. The median serum levels of homocysteine were significantly lower in the group of children with stage 1 CKD, with no significant difference between the groups of stage 2-5 CKD. There was a positive correlation of serum homocysteine concentration with the stage of CKD ($\rho=0.300$, $p=0.002$), and negative correlations of homocysteine and vitamin B₁₂ levels ($\rho=-0.485$, $p<0.0001$), homocysteine and FA ($\rho=-0.394$, $p<0.0001$). Serum homocysteine concentration was significantly higher in children with FA deficiency (Me, Q1-Q3: 20.0 (14.1-28.9) $\mu\text{mol/l}$ vs 11.0 (8.0-14.0) $\mu\text{mol/l}$, $p<0.0001$), and significantly lower in children receiving FC supplement (9.9 (7.0-13.4) $\mu\text{mol/l}$ vs 13.1 (9.8-20.5) $\mu\text{mol/l}$, $p=0.014$).

Conclusion: The inverse relationship of serum homocysteine concentration with FA and vitamin B₁₂, the lower level of homocysteine in children receiving FA confirms the role of these vitamins in the prevention of hyperhomocysteinemia and emphasizes the importance of adequate provision of them to children with CKD.

Key words: children, chronic kidney disease, homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid

Хроническая болезнь почек (ХБП) – состояние, при котором прогрессирующее снижение функций почек оказывает неблагоприятное воздействие на все органы и системы организма, в том числе на сердечно-сосудистую систему. Кардиоваскулярная болезнь (КВБ) является основной причиной сокращения продолжительности жизни в этой группе больных. Кардиоваскулярные осложнения становятся причиной смерти детей и подростков с ХБП 5 ст в 25-32% случаев. [1-3]

В патогенезе КВБ важную роль играет эндотелиальная дисфункция (ЭД) – состояние, при котором вследствие повреждения клеток эндотелия меняется баланс выработки вазоактивных веществ в сторону преобладания прокоагулянтов и вазоконстрикторов. ЭД способствует прогрессированию артериальной гипертензии (АГ) и ремоделированию сосудистого русла, усугубляет поражение почек [4].

Существенный вклад в развитие ЭД при ХБП вносит гомоцистеин.

Гомоцистеин – метаболит незаменимой аминокислоты метионина. Гомоцистеин цитотоксичен, и его низкое содержание в клетке обеспечивается путем реметилирования до метионина или транссульфирования до цистеина. Основным путем метилирования гомоцистеина в тканях организма – фолат-зависимый, в котором активная форма ФК– 5-метилтетрагидрофолат (5-МТТФ) – используется как донор метильной группы. Катализирует эту реакцию фермент метионин-синтетаза, коферментом которого является витамин В₁₂.

При нарушении внутриклеточного метаболизма гомоцистеина его избыток выводится из клетки в межклеточное пространство и в кровь. Возникает гипергомоцистеинемия, оказывающая токсическое воздействие на эндотелий [5].

Гомоцистеин в крови легко окисляется. В результате генерируются свободные радикалы в виде супероксида кислорода и перекиси водорода, непосредственно повреждающие эндотелий и вызывающие образование плотных частиц окисленных липопротеинов низкой плотности. Последние активируют макрофаги, в свою очередь генерирующие перекисные радикалы и повреждающие сосудистую стенку [5, 6].

Гипергомоцистеинемия способствует снижению активности вазодилатора – оксида азота, вследствие его избыточного потребления и подавления активности эндотелиальной NO-синтазы. В концентрации выше 10 ммоль/л, гомоцистеин подавляет продукцию простатциклина (PGI₂) и стимулирует продукцию тромбксана (ТкА), что приводит к повышению тонуса сосудов и тромбогенезу.

Кроме того, гомоцистеин в повышенных концентрациях подавляет активность компонентов антитромботической системы (антитромбина III, протеина С, ингибитора активатора плазминогена), активировать нуклеарный фактор каппа-бета (NF- κ B),

отрицательно влияет на функцию митохондрий, увеличивает выработку коллагена фибробластами сосудистой стенки. [4-6].

Таким образом, гипергомоцистеинемия нарушает регуляцию сосудистого тонуса, обмена липидов, коагуляционного каскада, что способствует развитию сердечно-сосудистой патологии.

Неблагоприятные вазоактивные, эндотелиотоксические эффекты гипергомоцистеинемии способствуют и прогрессированию ХБП путем нарушения внутрипочечной гемодинамики, снижения гломерулярной перфузии, поддержания воспалительных и склеротических процессов. В частности, активация NF- κ B – фактора транскрипции генов провоспалительных и просклеротических медиаторов – способствует продукции хемоаттрактантов и молекул адгезии клетками тубулярного эпителия, привлечению в почечный интерстиций моноцитов и макрофагов. Под влиянием NF- κ B происходит пролиферация фибробластов и их трансформация в миофибробласты, а также продукция просклеротических цитокинов клетками тубулярного эпителия. В результате происходит накопление межклеточного матрикса, усиливается выработка коллагена и, в конечном итоге, развивается тубуло-интерстициальный фиброз. Гомоцистеин в высокой концентрации способствует избыточному синтезу белка в мезангиоцитах, что усугубляет процессы гломерулосклероза. Патологические эффекты гомоцистеинемии отчасти опосредованы аномальной экспрессией генов вследствие нарушения их метилирования и деметилирования, т.е. внутриклеточный гомоцистеин и его метаболит S-аденозилгомоцистеин вносят вклад в эпигенетическую дисрегуляцию клеточного метаболизма. Кроме того, при гипергомоцистеинемии избыточная связь гомоцистеина с белками может нарушать их функцию [5, 6].

Многочисленные патологические эффекты гипергомоцистеинемии обуславливают интерес к этому состоянию у пациентов с ХБП. Исследования, проведенные у взрослых больных, показывают как широкую распространенность гипергомоцистеинемии в этой популяции, так и связь ее с прогрессированием кардиоваскулярной болезни и ХБП [5, 6]. Гипергомоцистеинемия в ряде исследований выявлена и у детей с заболеваниями почек [7, 8].

При ХБП вследствие уменьшения числа действующих нефронов снижается почечная фильтрация гомоцистеина в почечных клубочках и его метаболизм путем транссульфирования в клетках проксимальных канальцев (витамин В6-зависимый механизм). В этих условиях особое значение приобретает экстраклеточное реметилирование гомоцистеина в метионин (фолат-зависимый механизм). У пациентов с ХБП получены противоречивые данные относительно связи гипергомоцистеинемии с дефицитом ФК, а также эффективности приема фолиевой кислоты и витаминов группы В в плане

снижения гипергомоцистеинемии, профилактики сердечно-сосудистых осложнений и улучшения исходов [9].

В обзоре I. Capelli et al, 2019, указано, что ФК проявляет противовоспалительную, антиоксидантную, анти-апоптозную активность в отношении эндотелия, независимо от воздействия на уровень гомоцистеина [10], т.е. смягчает выраженность эндотелиальной дисфункции. Эффект приема ФК на уровень гомоцистеина у взрослых гемодиализных пациентов продемонстрирован в работе S Billion et al, 2002: назначение ФК в дозе 15 мг/сут в течение 2-х месяцев привело к снижению среднего уровня гомоцистеина с $38,1 \pm 15$ мкмоль/л до $20,2 \pm 7$ мкмоль/л, тогда как назначение витамина В₁₂ дополнительно к ФК не привело к дальнейшему снижению уровня гомоцистеина [11]. Интересно, что в уремической среде вследствие ацидоза, нарушений электролитного состава крови может быть нарушен трансмембранный транспорт фолатов. При этом нормальный уровень ФК в сыворотке крови не гарантирует адекватного поступления фолатов в ткани и в клетки. Аналогично, у больных с хроническим системным воспалением (в том числе у гемодиализных пациентов) поступление витамина В₁₂ в ткани может быть нарушено, несмотря на накопление его в крови [10]. Таким образом, для поддержания достаточной внутриклеточной концентрации ФК и витамина В₁₂ у пациентов с ХБП может требоваться более высокая сывороточная концентрация этих веществ, чем у здоровых людей.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования была оценка распространенности и выраженности гипергомоцистеинемии, дефицита ФК и витамина В₁₂ у детей с ХБП 1-5 ст, а также выявление возможной связи между этими факторами.

Материалы и методы

Нами обследовано 112 детей с ХБП 1-5 ст (61 мальчик, 51 девочка) в возрасте от 3,5 мес до 17 лет 11 мес (215 мес), наблюдавшихся в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ Св. Владимира в 2021-2022 гг. Среди причин ХБП лидировали врожденные аномалии развития мочевой системы, а также шига-токсин ассоциированный гемолитико-уремический синдром (STEC-ГУС) и комплемент-ассоциированный (атипичный) гемолитико-уремический синдром (табл. 1). Большая доля детей с ХБП в исходе ГУС в нашем исследовании обусловлена тем, что наш Центр осуществляет лечение этих пациентов в остром периоде и последующее наблюдение.

Все пациенты обследованы в стабильном состоянии, без симптомов интеркуррентных заболеваний или обострения хронических очагов инфекции. Дети, перенесшие STEC-ГУС, наблюдались в катам-

Таблица 1 | Table 1

Причины ХБП у детей Causes of CKD in children

Заболевание, явившееся причиной ХБП	Число пациентов (%)
Врожденные аномалии развития мочевой системы (обструктивные уропатии, гипоплазии с дисплазией почек, кистозные заболевания почек)	48 (42,8)
Атипичный гемолитико-уремический синдром (ремиссия)	21 (18,8)
Типичный гемолитико-уремический синдром (катамнез)	20 (17,9)
Гломерулонефриты, в т.ч. при васкулитах	10 (8,9)
Наследственные гломерулопатии	8 (7,1)
Трансплантация почки	3 (2,7)
Тубулоинтерстициальные заболевания почек	2 (1,8)
Всего	112 (100)

ХБП – хроническая болезнь почки

CKD – chronic kidney disease

незе, спустя не менее 3 мес после разрешения острых симптомов. Дети с комплемент-ассоциированным ГУС находились в ремиссии в течение не менее 3-х месяцев. На момент проведения исследования у детей с ГУС отсутствовали признаки текущего микроангиопатического гемолиза.

Всем больным проведено стандартное физикальное обследование с измерением артериального давления (АД). АД выше 95% для данного возраста, пола и физического развития и/или применение антигипертензивных препаратов трактовались как АД.

Лабораторное обследование включало рутинные анализы, выполненные в локальной лаборатории (клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови), а также определение сывороточной концентрации ФК, витамина В₁₂ гомоцистеина в ГБУЗ «Диагностическом центре лабораторных исследований ДЗМ» (<https://dcli.ru/>) Сывороточную концентрацию ФК ниже 5 нг/мл, витамина В₁₂ ниже 250 пг/мл мы расценивали как пониженную (субоптимальную), в соответствии с нормативами сывороточной концентрации этих витаминов у детей [12, 13]. 24 ребенка во время исследования получали фолиевую кислоту в дозе 1 мг/сут.

Стадии ХБП определялись по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по «прикроватной» (Bedside) формуле Шварца для детей (pСКФ) [14]. Распределение детей по стадиям ХБП и возраст в каждой подгруппе представлены в таблице 2.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS Statistics 22. Поскольку часть данных имела распределение, отличное от нормального, использовались непараметрические методы. В группах рассчитывалась медиана (М), нижний и верхний квартили (Q1 и Q3) Различия между группами оценивались по критерию Манна-Уитни

Таблица 2 | Table 2

Число и возраст пациентов с различными стадиями ХБП
Number and age of patients with different stages of CKD

Стадия ХБП	n (%)	рСКФ (формула Шварца) (Ме, Q1-Q3)	Возраст (Ме, Q1-Q3)
1	22 (19,6)	107,8 (98,3-119,3)	100 (43-157)
2	19 (17,0)	70,1 (65,7-76,9)	118 (62-177)
3	18 (16,1)	45,0 (38,1-49,9)	95 (60-207)
4	23 (20,5)	20,0 (15,6-26,2)	112 (67-156)
5	30 (26,8)	10,0 (8,2-12,9)	112 (36-149)

ХБП – хроническая болезнь почки; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

CKD – chronic kidney disease

для независимых переменных. Для выявления корреляции между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмана (непараметрический).

Результаты

Сывороточные концентрации гомоцистеина, V_{12} и ФК у детей с различными стадиями ХБП представлены в таблице 3.

Повышенная сывороточная концентрация гомоцистеина регистрировалась во всех группах детей с ХБП: у 2/22 (9,1%) пациентов с ХБП 1 ст, у 11/19 (57,9%) при ХБП 2 ст, у 13/18 (72,2%) при ХБП 3 ст, у 12/23 (52,1%) при ХБП 4 ст, и у 19/30 (63,3%) детей с ХБП 5 ст. Соответственно, сывороточная концентрация гомоцистеина оказалась статистически значимо повышена в группах ХБП 2-5 ст по сравнению с группой ХБП 1 ст, и достоверно не различалась между группами ХБП 2-5 ст. В целом, повышенная сывороточная концентрация гомоцистеина выявлена у 58 (51,8%) детей с ХБП.

Сывороточные концентрации витамина V_{12} и ФК оказались относительно низкими в группе детей с ХБП 3 ст, хотя различия не достигли статистической значимости ($0,05 < p < 0,1$).

Следует отметить, что субоптимальные сывороточные концентрации ФК (< 5 нг/мл) регистрировались у детей на всех стадиях ХБП. В целом низкие

концентрации ФК выявлены у 32 (28,6%) пациентов (или у 36,3% детей, не получавших ФК). В этой подгруппе сывороточная концентрация гомоцистеина была значимо выше, чем у детей с нормальным уровнем ФК: 20,0 (14,1-28,9) мкмоль/л vs 11,0 (8,0-14,0) мкмоль/л, $p < 0,0001$.

У детей, принимавших ФК на момент обследования ($n=24$), сывороточная концентрация ФК была значимо выше, чем у остальных ($n=87$): 23,60 (20,20 – 24,00) нг/мл vs 5,78 (4,31-8,75) нг/мл, $p < 0,000$; а сывороточная концентрация гомоцистеина – значимо ниже: 9,9 (7,0-13,4) мкмоль/л vs 13,5 (10,1-21,4) мкмоль/л, $p=0,011$. Следует отметить, что дети, получающие ФК, находились на более продвинутых стадиях ХБП (4-5), чем дети, не принимавшие ФК (1-4). Кроме того, оказалось, что в подгруппе детей, получающих ФК, был значимо выше и сывороточный уровень витамина V_{12} : 800 (463-1209) пг/мл vs 432 (306-455) пг/мл, $p < 0,0001$.

Мы не выявили случаев снижения сывороточной концентрации витамина V_{12} ниже нижней границы референсных значений (187 пг/мл). Субоптимальные концентрации витамина V_{12} (< 250 пг/мл) выявлены у 8 (7,1%) детей.

У детей с гипергомоцистеинемией ($n=58$) по сравнению с детьми с нормальным сывороточным уровнем гомоцистеина ($n=54$) были достоверно ниже сывороточные концентрации витамина V_{12}

Таблица 3 | Table 3

Сывороточные концентрации гомоцистеина, витамина V_{12} и ФК у детей с различными стадиями ХБП (Ме, Q1-Q3)
Serum concentrations of homocysteine, vitamin V_{12} and FA in children with different stages of CKD (Ме, Q1-Q3)

Стадия ХБП (n)	Гомоцистеин, мкмоль/л (N 5-12 мкмоль/л)	Витамин V_{12} , пг/мл (N 187-882 пг/мл)	Фолиевая кислота, нг/мл (N 1,72-17,5 нг/мл)
1 (22)	7,9 (6,9-9,6)	482 (310-730)	7,82 (6,63-9,06)
2 (19)	14,4 (9,9-18,3)1	489 (306-610)	7,43 (4,50-8,75)
3 (18)	16,6 (12,7-21,4)1	379 (275-483)	4,78 (3,73-9,87)
4 (23)	12,4 (10,1-21,4)1	555 (402-923)2	8,38 (4,54-23,6)
5 (30)	13,9 (10,1-23,4)1	536 (382-892)2	7,59 (4,83 – 23,05)

1 – различия статистически значимы с группой ХБП 1, $p < 0,05$; 2 – различия статистически значимы с группой ХБП 3, $p < 0,05$

ХБП – хроническая болезнь почки; ФК – фолиевая кислота; N – нормальная сывороточная концентрация

CKD – chronic kidney disease; FA – folic acid; N – normal serum concentration

и ФК: 389 (298-518) vs 598 (480-909) нг/мл, $p < 0,0001$, и 5,85 (4,15-10,54) vs 9,40 (6,25-20,53) нг/мл, $p = 0,014$, соответственно.

При анализе корреляционных связей, обнаружилась положительная корреляция сывороточной концентрации гомоцистеина со стадией ХБП ($\rho = 0,300$, $p = 0,002$) и отрицательная корреляция с рСКФ ($\rho = -0,283$, $p = 0,004$), а также значимые отрицательные корреляции сывороточных концентраций

гомоцистеина и витамина В₁₂ ($\rho = -0,485$, $p < 0,0001$), гомоцистеина и ФК ($\rho = -0,394$, $p < 0,0001$). (рис. 1-3)

Кроме того, выявлена достоверная положительная корреляция сывороточной концентрации гомоцистеина с возрастом пациентов ($\rho = 0,446$, $p < 0,0001$).

Не выявлено статистически значимых различий сывороточных концентраций гомоцистеина, витамина В₁₂, ФК в зависимости от врожденных или приобретенных причин ХБП, в том числе при вы-

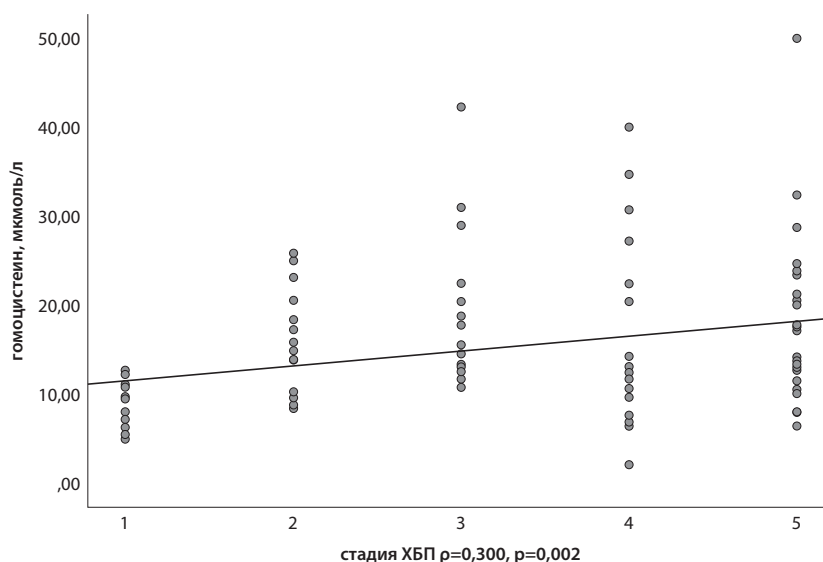


Рис. 1. Сывороточная концентрация гомоцистеина у детей в зависимости от стадии ХБП (корреляция Спирмена)
ХБП – хроническая болезнь почек

Fig. 1. Serum homocysteine concentration in children depending on the stage of CKD (Spearman correlation)
CKD – chronic kidney disease

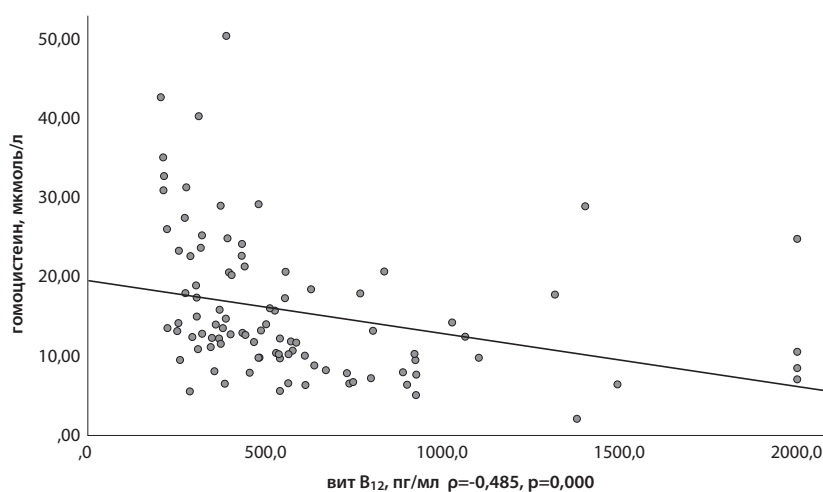


Рис. 2. Сывороточная концентрация гомоцистеина и витамина В₁₂ у детей с ХБП (корреляция Спирмена)
ХБП – хроническая болезнь почек

Fig. 2. Serum concentrations of homocysteine and vitamin В₁₂ in children with CKD (Spearman correlation)
CKD – chronic kidney disease

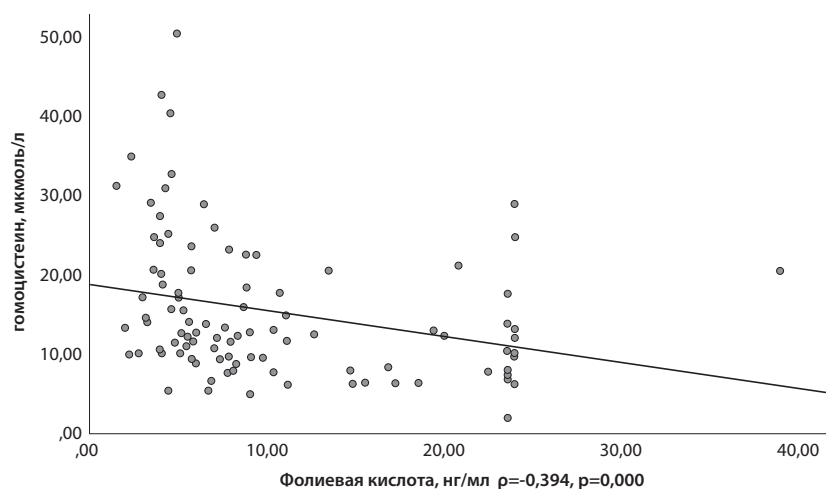


Рис. 3. Сывороточная концентрация гомоцистеина и фолиевой кислоты у детей с ХБП (корреляция Спирмена)
ХБП – хроническая болезнь почки

Fig. 3. Serum concentration of homocysteine and folic acid in children with CKD (Spearman correlation)
CKD – chronic kidney disease

делении в отдельную подгруппу детей с типичным и атипичным ГУС.

АГ практически с одинаковой частотой встречалась у детей с гипергомоцистеинемией (59%) и у детей с нормальным уровнем гомоцистеина (52%). Выявлены слабые, но статистически значимые положительные корреляции САД и ДАД с сывороточной концентрацией гомоцистеина ($\rho=0,353$, $p<0,0001$; $\rho=0,298$, $p=0,002$, соответственно). У пациентов с артериальной гипертензией ($n=61$) по сравнению с пациентами без артериальной гипертензии ($n=51$) сывороточная концентрация гомоцистеина была несколько выше: 13,5 (9,9-24,2) мкмоль/л vs 11,7 (9,4-15,6) мкмоль/л, $p=0,025$.

Обсуждение результатов

Мы выявили широкую распространенность гипергомоцистеинемии у детей с ХБП, а также связь уровня гомоцистеина с возрастом пациента, стадией ХБП, сывороточной концентрацией ФК и витамина В₁₂.

Необходимо отметить, что наше исследование имеет ряд ограничений. Распределение детей по подгруппам в зависимости от стадии ХБП было не вполне равномерным по возрасту; подгруппы детей, получавших и не получавших ФК, были не сопоставимы по стадиям ХБП (ФК чаще принимали дети с 4-5 стадиями ХБП). Более трети (36,7%) пациентов составляли больные с ХБП в исходе ГУС, тогда как в общей популяции детей с ХБП по данным, приведенным в обзоре F. Vecherucci, 2016, их доля составила 2% [15], по данным ЦГХК и ГД за 2016 г. – 15% (неопубликованные данные). В этой связи следует отметить, что на момент обследования

у детей с ГУС не было признаков текущей ТМА, активного воспалительного процесса, нарушений коагуляции, т.е. факторов, дополнительно к ХБП усугубляющих эндотелиальную дисфункцию, что позволило нам включить этих пациентов в исследование. Мы не определяли изменения исследованных показателей в динамике, что не позволило оценить влияние приема ФК на уровень гомоцистеина у одних и тех же пациентов. Отсутствовала группа сравнения из здоровых детей, что не позволило определить сывороточные концентрации гомоцистеина, ФК, витамина В₁₂ в детской популяции. В качестве референсных величин мы использовали нормативные показатели лаборатории или данные публикаций [12, 13].

Тем не менее, полученные нами результаты подтверждают значимость проблемы гипергомоцистеинемии и ее связь с дефицитом витаминов группы В у пациентов с ХБП, в том числе в детской популяции. Повышенный уровень гомоцистеина регистрировался уже среди детей с ХБП 1 ст и выявлен более чем у половины (51,8%) детей с ХБП. Сывороточная концентрация гомоцистеина достоверно не различалась между группами детей с ХБП 2-5 ст, но была выше, чем у детей с ХБП 1 ст. Эти данные соответствуют наблюдениям О.В. Нестеренко с соавт., (2016), А.М. Мамбетовой с соавторами (2018), которые выявили гипергомоцистеинемию у 59,4%-60,9% детей с ХБП, а также отметили более высокий уровень гомоцистеина у детей с нефросклерозом в исходе обструктивного пиелонефрита [7], у детей со снижением СКФ и АГ на фоне врожденных пороков органов мочевой системы [8], т.е. у пациентов с более выраженным почечным повреждением. Аналогично, в работе Merouani A et al,

2001, гипергомоцистеинемия была более распространенной у детей на диализе (87%), чем у детей на додиализных стадиях ХБП (35%) [16].

Поскольку снижение функций почек является одним из ключевых факторов гипергомоцистеинемии [5, 6], логично было бы предположить линейное повышение сыровоточного уровня гомоцистеина от ранних к поздним стадиям ХБП. Такая динамика уровня гомоцистеина у взрослых больных с ХБП выявлена в работе А.В. Смирнова с соавторами, 2005: средний уровень гомоцистеина составил 12,6 мкмоль/л у больных с ХБП 1-2 ст, 15,8 мкмоль/л у больных с ХБП 3 ст и 23,8 мкмоль/л при ХБП 4-5 ст [17]. Однако в нашем исследовании уровень гомоцистеина не различался достоверно между подгруппами с ХБП 2-5 ст. Медиана сыровоточного уровня гомоцистеина была наибольшей в группе детей с ХБП 3 ст. Выявлена слабая положительная корреляция уровня гомоцистеина со стадией ХБП ($\rho=0,300$, $p=0,002$) и отрицательная корреляция с рСКФ ($\rho=-0,283$, $p=0,004$).

Более отчетливые корреляции были получены между сыровоточными концентрациями гомоцистеина и витаминов В₁₂ ($\rho=-0,485$, $p<0,0001$), гомоцистеина и ФК ($\rho=-0,394$, $p<0,0001$). У детей с гипергомоцистеинемией были достоверно ниже сыровоточные уровни витамина В₁₂ и ФК. Наиболее низкие уровни витамина В₁₂ и ФК зарегистрированы в группе с наиболее высоким уровнем гомоцистеина – у пациентов с ХБП 3 ст. Обратная корреляция сыровоточного уровня гомоцистеина с уровнем витамина В₁₂ и ФК у детей с ХБП отмечена и в работе А. Merouani et al, 2001; сыровоточная концентрация гомоцистеина была значимо выше в подгруппах пациентов с уровнем ФК менее 21,6 нмоль/л (9,5 нг/мл), витамина В₁₂ – 522 пмоль/л (707,3 пг/мл), чем в контрольной группе здоровых детей. [14-16]

Следует отметить широкую распространенность низкой (менее 5 нг/мл) сыровоточной концентрации ФК в популяции детей с ХБП: 37% среди пациентов, не получающих ФК. Формально уровень ФК в этой подгруппе не выходил за нижнюю границу референсных значений лаборатории (1,72 нг/мл). Однако, учитывая значимое повышение гомоцистеина у этих пациентов, можно заключить, что концентрация ФК менее 5 нг/мл для детей с ХБП является субоптимальной, и в этих случаях целесообразен прием ФК. Действительно, у детей, получающих ФК, сыровоточная концентрация гомоцистеина оказалась достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших ФК, несмотря на то, что в первой подгруппе преобладали пациенты с 4-5 стадиями ХБП. Интересно, что в этой же подгруппе была достоверно выше сыровоточная концентрация витамина В₁₂, что также могло оказать влияние на уровень гомоцистеина. Эти данные иллюстрируют участие фолата и витамина В₁₂ в метаболизме гомоцистеина и подчеркивают значение достаточного обеспечения этими

витаминами пациентов с ХБП в плане контроля гипергомоцистеинемии. Можно предположить, что в нашем исследовании отсутствие прогрессирующего повышения уровня гомоцистеина в подгруппах с ХБП 4 и 5 ст связано с более высоким содержанием витамина В₁₂ и ФК в этих подгруппах, т.е. отражает профилактическое влияние витаминов группы В на прирост гомоцистеина при снижении функций почек. Назначение ФК с ангиопротективной и кардиопротективной целью при ХБП представляется обоснованной, по крайней мере, у пациентов с субоптимальной концентрацией ФК в сыровотке крови. По нашему мнению, целесообразен контроль сыровоточной концентрации ФК и гомоцистеина на фоне терапии. Доза ФК должна быть достаточной для поддержания ее концентрации выше 5 нг/мл. Следует отметить, что у наших пациентов доза ФК 1 мг/сут оказалось достаточной для этой цели. Для оценки динамики уровня гомоцистеина на фоне приема ФК, а также для определения ее оптимальной длительности требуются дальнейшие исследования.

Мы не выявили случаев тяжелого дефицита витамина В₁₂ со снижением его сыровоточной концентрации ниже референсных значений среди детей с ХБП. Однако, учитывая наличие у наших пациентов обратной корреляции между сыровоточным уровнем витамина В₁₂ и гомоцистеина, представляется целесообразной назначение витамина В₁₂ в случаях, когда сыровоточная концентрация его приближается к нижней границе нормы.

Являясь одним из факторов эндотелиальной дисфункции, гипергомоцистеинемия способствует развитию артериальной гипертензии. В нашей работе мы не выявили статистически значимой связи между наличием гипергомоцистеинемии и АГ: последняя одинаково часто встречалась у детей с гипергомоцистеинемией и без нее, однако у детей с АГ уровень гомоцистеина в сыровотке крови был несколько выше, чем у детей с нормальным уровнем АД. Выявленную положительную корреляцию сыровоточной концентрации гомоцистеина с САД и ДАД можно объяснить параллельным повышением АД и уровня гомоцистеина с возрастом. Отсутствие статистически значимой связи гипергомоцистеинемии с АГ у наших пациентов можно отнести за счет сложности патогенеза АГ при ХБП, в который вовлечено множество разнообразных механизмов (активация РААС, задержка натрия и воды, симпатикотония и т.д.). В то же время, ХБП 3-5 ст, обусловленная необратимым поражением почек, имеет длительное, прогрессирующее течение. Можно предположить, что, начавшись в детстве и сохраняясь в течение многих лет, ассоциированная с ХБП гипергомоцистеинемия будет вносить существенный вклад в поддержание АГ и прогрессирование кардиоваскулярной болезни, что подчеркивает важность мер по ее профилактике и контролю.

Заключение

Гипергомоцистеинемия у детей с ХБП обнаруживалась на всех стадиях заболевания и в целом выявлена более чем у половины (53%) пациентов. Кроме того, более чем у трети наших пациентов выявлен дефицит ФК. Обратная связь сывороточной концентрации гомоцистеина с уровнем ФК и витамина В₁₂, относительно низкий уровень гомоцистеина у детей, принимающих ФК, подтверждают роль этих витаминов в профилактике гипергомоцистеинемии и подчеркивают важность адекватного

обеспечения ими детей с ХБП, начиная с ранних стадий.

У детей с ХБП представляется целесообразным регулярный контроль сывороточной концентрации витамина В₁₂ и ФК и назначение их при выявлении дефицита с целью профилактики гипергомоцистеинемии.

Для определения динамики уровня гомоцистеина на фоне приема витаминов группы В, а также для оценки влияния гипергомоцистеинемии на клиническое течение ХБП и развитие сердечно-сосудистой болезни у детей требуются дальнейшие исследования.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов.

None of the authors has a conflict of interest.

Вклад авторов:

Т.Е.П. – анализ данных, написание текста, Х.М.Э., А.Л.М., С.А.М., Т.Ю.А., Г.А.Г. – написание текста, Н.В.Ш, М.В.П. – сбор и первичная обработка данных.

Author's contribution:

T.E.P. – data analysis, text writing, H.M.E., A.L.M., S.A.M., T.Yu.A., G.A.G. – text writing, N.V.Sh, M.V.P. – collection and primary processing of data.

Информация об авторах:

Татьяна Евгеньевна Панкратенко – канд. мед. наук, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, доцент кафедры нефрологии, трансплантологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-1791-7486>, e-mail: t.pankratenko@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1791-7486>

Хадижа Маратовна Эмирова – канд. мед. наук, профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО РосУниМед, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-7523-5889>, e-mail: kh.emirova@outlook.com

Александр Львович Музуров – канд. мед. наук, заведующий центром гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-4131-9440>, e-mail: al_muz@mail.ru

Софья Александровна Мстиславская – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО РосУниМед, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-1912-7445>, e-mail: mssofya@yandex.ru

Татьяна Юрьевна Абасеева – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО РосУниМед, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-7175-5633>, e-mail: tatyanaab@mail.ru

Галина Анатольевна Генералова – канд. мед. наук, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-0184-4163>, e-mail: gangen@yandex.ru

Наталья Вячеславовна Широнина – аспирант кафедры педиатрии ФГБОУ ВО РосУниМед, врач-нефролог центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, <https://orcid.org/0009-0009-0194-2976>, e-mail: natashironina@yandex.ru,

Мария Владимировна Петрова – врач-нефролог ГБУЗ Детская городская поликлиника №118 ДЗМ, e-mail: mariya_averina_97@mail.ru

Author's information:

Tatiana Pankratenko, e-mail: t.pankratenko@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1791-7486>

Khadizha Emirova, e-mail: kh.emirova@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0002-7523-5889>

Aleksandr Muzurov, e-mail: al_muz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4131-9440>

Sofya Mstislavskaya, e-mail: mssofya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1912-7445>

Tatyana Abaseeva, e-mail: tatyanaab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7175-5633>

Galina Generalova, e-mail: gangen@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0184-4163>

Natalya Shironina, e-mail: natashironina@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0194-2976>

Mariya Petrova, e-mail: mariya_averina_97@mail.ru

Список литературы

1. Chesnaye N.C., Schaefer F., Grootboff J.W., et al. Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. *Kidney Int.* 2016. 89(6):1355-62. doi:10.1016/j.kint.2016.02.016.
2. USDRDS, Annual Report 2022. Annual Data Report. End Stage Renal Disease. 8: ESRD among Children and Adolescent. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease/8-esrd-among-children-and-adolescents>
3. Mitsnefes M.M. Cardiovascular Disease in Children with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012. 23(4):578-585. doi: 10.1681/ASN.2011111115
4. Панкратенко Т.Е., Балашова Н.В., Майорова Е.М. и соавт. Кардиоваскулярная болезнь и эндотелиальная дисфункция у детей с хронической болезнью почек. *Клиническая нефрология.* 2017. 2:22-27
Pankratenko T.E., Balashova N.V., Majorova E.M. i soavt. Kardiovaskuljarnaja bolezn' i jendotelial'naja disfunkcija u detej s hronicheskoj bolezn'ju pochek. *Klinicheskaja nefrologija.* 2017. 2:22-27
5. Лебедеженкова М.В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий. *Нефрология и диализ.* 2006. 8(4):329-335
Lebedenkova M.V. Klinicheskoe znachenie gipergomocisteinemii v progressirovanii nefropatij. *Nefrologija i dializ.* 2006. 8(4):329-335
6. Конюх Е.А., Наумов А.В., Парамонова Н.С. Гомоцистеин: роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек. *Нефрология.* 2011. 3:18-25. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-3-18-25
Konjub E.A., Naumov A.V., Paramonova N.S. Gomocistein: rol' v razviti i progressirovanii hronicheskoj bolezn'i pochek. *Nefrologija.* 2011. 3:18-25 doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-3-18-25
7. Нестеренко О.В., Утц С.Р., Бородулин В.Б. и др. Гипергомоцистеинемия у детей с пиелонефритом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016. 61(4):88-92. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-4-88-92
Nesterenko O.V., Utc S.R., Borodulin V.B. i dr. Gipergomocisteinemija u detej s pielonefritom. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016. 61(4): 88-92. doi:10.21508/1027-4065-2016-61-4-88-92
8. Мамбетова А.М., Инаркова А.М., Шабалова Н.Н., Махиева А.Т. Уровень гомоцистеина у детей с хронической болезнью почек на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы. *Нефрология.* 2018. 22(1):98-103. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-1-98-103
Mambetova A.M., Inarokova A.M., Shabalova N.N., Machieva A.T. Uroven' gomocistenina u detej s hronicheskoj bolezn'ju pochek na fone vrozhdennyh porokov razvitiya organov mochevoj sistemy. *Nefrologija.* 2018. 22(1):98-103. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-1-98-103
9. Cianciolo G., De Pascalis A., Di Lullo L. et al.: Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression: which comes first? *Cardiorenal Med.* 2017. 7:255-266. doi: 10.1159/000471813.
10. Capelli I., Cianciolo G., Gasperoni L. et al. Folic Acid and Vitamin B₁₂ Administration in CKD, Why Not? *Nutrients.* 2019. 11(2): 383. doi: 10.3390/nu11020383
11. Billion S., Tribout B., Cadet E. et al. Hyperhomocysteinaemia, folate and vitamin B₁₂ in unsupplemented haemodialysis patients: effect of oral therapy with folic acid and vitamin B₁₂. *Nephrol Dial Transplant.* 2002. 17(3):455-61. doi: 10.1093/ndt/17.3.455.
12. Ghabban R, Almourani R. Folate (Folic Acid). *Medscape,* 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/2085523-overview> 2018
13. Nagalla S., Kim S. Serum Cobalamin. *Madscape,* 2022 <https://emedicine.medscape.com/article/204930-workup>
14. Хроническая болезнь почек у детей. Клинические рекомендации, 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/713_1
Hronicheskaja bolezn' pochek u detej. Klinicheskie rekomendacii, 2022
15. Becherucci F, Roperto R.M, Materassi M., Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J.* 2016. 9(4):583-91. doi: 10.1093/ckj/sfw047.
16. Merouani A., Lambert M., Delvin E.E, et al. Plasma homocysteine concentration in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2001. 16(10):805-11. doi: 10.1007/s004670100648.
17. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Голубев Р.В., Трофименко И.И. и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология.* 2005.2: 48-52
Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Golubev R.V., Trofimenko I.I. i dr. Rasprostranennost' gipergomocisteinemii v zavisimosti ot stadii hronicheskoj bolezn'i pochek. *Nefrologija.* 2005. 2:48-52

Дата получения статьи: 19.08.2023

Дата принятия к печати: 25.05.2024

Submitted: 19.08.2023

Accepted: 25.05.2024

Определение скорости клубочковой фильтрации у детей и подростков: теоретические и практические аспекты

С.В. Байко¹, Е.Н. Кулакова², М.Е. Аксёнова³, М.В. Шумихина⁴, Т.Л. Настаушева²

¹ 1-я кафедра детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», 220016, Минск, пр. Дзержинского 83, Беларусь

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж, ул. Студенческая 10, Российская Федерация

³ ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 125412, Москва, ул. Талдомская 2, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», 123001, Москва, ул. Садовая-Кудринская 15, Российская Федерация

Для цитирования: Байко С.В., Кулакова Е.Н., Аксёнова М.Е. и соавт. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей и подростков: теоретические и практические аспекты. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):186-203. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-186-203

Determination of glomerular filtration rate in children and adolescents: theoretical and practical aspects

S.V. Baiko¹, E.N. Kulakova², M.E. Aksenova³, M.V. Shumikhina⁴, T.L. Nastausheva²

¹ 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Av., Minsk, 220016, Belarus

² Department of Hospital Pediatrics, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russian Federation

³ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russian Federation

⁴ N.F. Filatov Moscow City Children's Clinical Hospital of the Moscow Department of Healthcare, 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russian Federation

For citation: Baiko S.V., Kulakova E.N., Aksenova M.E. et al. Determination of glomerular filtration rate in children and adolescents: theoretical and practical aspects. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):186-203. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-186-203

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), дети и подростки, маркеры СКФ, уравнения расчета СКФ, креатинин, цистатин С, СКiD U25

Резюме

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является основным показателем, характеризующим функцию почек.

Целью работы явилась систематизация данных по методам измерения и расчета СКФ в детской популяции с разработкой алгоритма действий для единого подхода и более точного определения СКФ.

Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко

e-mail: baiko@yandex.ru

Corresponding author: Sergey Baiko

e-mail: baiko@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5860-856X>

В статье обсуждаются методы измерения с помощью экзогенных и эндогенных маркеров клубочковой фильтрации и уравнения расчета СКФ (рСКФ), преимущества и ограничения их использования. Подробно описываются эндогенные маркеры СКФ – сывороточный креатинин и цистатин С. Подчеркивается, что в современных формулах рСКФ используются значения этих маркеров, полученные только стандартизованными методами. Для стандартизации измерения концентрации креатинина применяется эталонный метод – тандемная масс-спектрометрия с изотопным разбавлением (isotope dilution mass spectrometry, IDMS) и калибраторы со стандартным эталонным материалом (SRM) креатинина с присвоением сертификационного кода NIST (для креатинина NIST SRM 967).

Переход лабораторий на измерение концентрации креатинина со стандартизацией по IDMS послужил толчком к модернизации уже имевшихся формул и появлению новых уравнений для расчета СКФ. Подробно описываются международные рекомендации для первичной оценки почечной функции с использованием креатинина крови и рСКФ, а при определенных обстоятельствах, когда рСКФ по креатинину дает менее точный результат, предлагается включать дополнительные уточняющие тесты. Важной составляющей статьи является подробное описание расчетных формул СКФ в историческом аспекте и обоснование преимущественного использования в настоящее время уравнений CKiD U25 и EKFC. Отдельные разделы работы посвящены особенностям оценки СКФ у детей раннего возраста, подростков и молодых взрослых. Выделены частные вопросы определения СКФ, а именно: у детей с тяжелыми соматическими, онкогематологическими заболеваниями, хроническими инфекциями, а также у пациентов, находящихся в критическом состоянии. В заключении приводится четкий алгоритм выбора формулы для расчета СКФ и последовательность проведения уточняющих тестов в случае необходимости.

Abstract

Glomerular filtration rate (GFR) is the main indicator of kidney function.

The purpose of the work was to systematize data on methods for measuring and calculating GFR in the pediatric population and develop an algorithm for a unified approach and a more accurate determination of GFR.

The article discusses measurement methods using exogenous and endogenous markers of glomerular filtration and equations for calculating GFR (eGFR), advantages and limitations of their use. The endogenous markers of GFR: serum creatinine and cystatin C are described in detail. It is emphasized that modern eGFR formulas use the values of these markers obtained only by standardized methods. To standardize the measurement of creatinine concentration, a reference method is used – isotope dilution mass spectrometry (IDMS) and calibrators with a standard reference material (SRM) for creatinine with the assignment of a NIST certification code (for creatinine NIST SRM 967).

The transition of laboratories to measuring creatinine concentrations with standardization according to IDMS served as an impetus for the modernization of existing formulas and the emergence of new equations for calculating GFR. International recommendations for the initial assessment of renal function using blood creatinine and eGFR are described in detail, and in certain circumstances where eGFR based on creatinine is less accurate, it is suggested that additional clarifying tests be included. An important component of the article is a detailed description of the GFR calculation formulas in the historical aspect and the rationale for the predominant use of the CKiD U25 and EKFC equations at present. Separate sections of the work are devoted to the peculiarities of assessing GFR in young children, adolescents, and young adults. Particular issues of determining GFR are highlighted, namely: in children with severe somatic, oncohematological diseases, and chronic infections, as well as in patients in critical condition. The conclusion provides a clear algorithm for choosing a formula for calculating GFR and the sequence of conducting clarifying tests if necessary.

Key words: glomerular filtration rate (GFR), children and adolescents, GFR markers, GFR calculation equations, creatinine, cystatin C, CKiD U25

Введение

Почки выполняют множество функций в организме человека, участвуя в метаболизме и выведении веществ, поддержке объема циркулирующей крови и артериального давления, выработке эритропоэтина, регуляции кислотно-щелочного и костно-минерального гомеостаза. Скорость клубочковой

фильтрации (СКФ) относится к важнейшим функциональным параметрам почек, поскольку при ее снижении отмечается ухудшение всех других почечных функций [1].

СКФ – это скорость, с которой клубочки фильтруют плазму для получения ультрафильтрата (первичной мочи), и в норме составляет 90-120 мл/мин/1,73 м² у детей старше 2-х лет. Учи-

тывая, что СКФ невозможно непосредственно измерить, для этой цели используется клиренс идеального экзогенного вещества, который определяется как объем плазмы крови, очищенный почками от данного вещества за единицу времени, а также клиренс эндогенных маркеров клубочковой фильтрации и расчет СКФ с использованием валидированных формул [1-3].

Определение СКФ является лучшим клиническим тестом для оценки количества функционирующих почечных клубочков и позволяет установить стадию хронической болезни почек (ХБП) и возможность донорства; прогнозировать риск прогрессирования и развития осложнений ХБП, периоперационные риски и летальность; определить необходимость и кратность наблюдения у нефролога, сроки формирования сосудистого доступа для гемодиализа и начала заместительной почечной терапии; оценить безопасность диагностических тестов и процедур (например, при использовании рентгеноконтрастных веществ); выбрать дозу, режим и кратность приема лекарственных средств; выступить в качестве критерия включения или исключения, а также исхода в клинических исследованиях [1-3].

Публикация подготовлена рабочей группой в соответствии с решением участников Круглого стола «Скорость клубочковой фильтрации. Вопросы и ответы», который был проведен 20 сентября 2023 г. в рамках XXII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». Статья обобщает ранее опубликованные обзоры [2, 3], обновляя и дополняя представленную в них информацию, а также содержит алгоритм практических действий для детских нефрологов и педиатров, позволяющий единообразно подходить к определению и оценке СКФ у детей и подростков.

Определение понятий

При оценке СКФ используются ряд понятий, отражающих методику определения СКФ, а также характеризующих точность расчета показателя при использовании формул [2, 3].

Измеренная СКФ (иСКФ) – СКФ, которая определена на основании клиренса эндогенных (креатинин) или экзогенных маркеров клубочковой фильтрации (инулин, радиоизотопные и рентгеноконтрастные вещества).

Расчетная СКФ (рСКФ) – СКФ, рассчитанная с использованием соответствующих формул, основанных на измерениях креатинина и/или цистатина С сыворотки крови.

Валидация формулы – определение соответствия иСКФ и рСКФ. Внутренняя валидация выполняется по данным всей базы или ее части, использованной при разработке формулы. Внешняя валидация выполняется другими исследователями на других базах пациентов.

Оценка точности формулы рСКФ – проводится на основе P_{10} и P_{30} , которые определяются как процент рассчитанных с помощью конкретной формулы значений СКФ, которые оказались в пределах $\pm 10\%$ и $\pm 30\%$ от иСКФ соответственно. Например, для P_{30} , если иСКФ равна 60 мл/мин/1,73 м², то диапазон $\pm 30\%$ от нее будет составлять от 42 до 78 мл/мин/1,73 м².

P_{30} является наиболее часто используемым методом оценки точности расчета СКФ при разработке формул [3-5]. В руководстве “K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification” отмечено, что если 75% рассчитанных значений СКФ находятся в пределах $\pm 30\%$ от иСКФ ($P_{30}=75\%$), то точность расчета по этой формуле может рассматриваться как достаточная для принятия большинства клинических решений, в том числе в педиатрии [3, 4]. Однако для всех вновь разрабатываемых формул для взрослых в том же документе рекомендуется показатель $P_{30}\geq 90\%$ [3, 4]. Эксперты считают, что $P_{30}=80-90\%$ является достижимым и рекомендуемым уровнем на современном этапе [3, 6].

Экзогенные маркеры клубочковой фильтрации и методы измерения СКФ

Идеальный экзогенный маркер для определения СКФ должен отвечать следующим требованиям: свободно и полностью фильтроваться в почечном клубочке, не секретироваться и не реабсорбироваться в канальцах, не связываться с белками плазмы, не метаболизироваться в почках и других органах, быть инертным и не токсичным, выделяться из организма исключительно почками, легко измеряться как в плазме, так и моче, быть недорогим и доступным на фармацевтическом рынке [2, 7, 8].

К экзогенным маркерам СКФ относят инулин, радиоизотопные вещества: диэтилтриаминпентауксусную кислоту, меченную технецием-99 (^{99m}Tc-DTPA), этилендиаминтетрауксусную кислоту, меченную хромом-51 (⁵¹Cr-EDTA), йоталамат с меткой йодом-125 (¹²⁵I-йоталамат) и рентгеноконтрастные средства (йогексол и йоталамат).

Для исследования СКФ используются клиренсовые методики по моче, когда вещество определяется и в плазме и моче (инулин, йоталамат) и по плазме, когда концентрация вещества измеряется только в плазме по причине его выведения почками (йогексол), а также методики сцинтиграфии радиоактивной активности веществ, экскретируемых почками (^{99m}Tc-DTPA, ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-йоталамат). Почечные клиренсы инулина и йоталамата являются наиболее точными в измерении СКФ, почечный и плазменный клиренс ⁵¹Cr-EDTA, плазменный клиренс йогексола несколько уступают им [2, 6, 7].

Учитывая ряд факторов, таких как дороговизна (инулин, йоталамат), отсутствие стандартизации ме-

тода (инулин, ^{99m}Tc-DTPA), токсичность (йогексол), необходимость наличия радионуклидной лаборатории (^{99m}Tc-DTPA, ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-йоталамат), данные методы не нашли широкого распространения в рутинной клинической практике, а некоторые из них имеют применение только в научных исследованиях (инулин) [2].

В рекомендациях KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) предлагается измерять СКФ с помощью экзогенных маркеров фильтрации в ситуациях, когда более точная оценка СКФ будет влиять на выбор терапии (например, при донорстве органов или дозировании токсических препаратов) [2, 9, 10]. Высокоспециализированные нефрологические центры должны располагать возможностями определения СКФ с помощью экзогенных маркеров [2].

Эндогенные маркеры клубочковой фильтрации

Наиболее хорошо изученным эндогенным маркером СКФ является сывороточный креатинин (молекулярная масса 113 Да) – конечный продукт дефосфорилирования в мышечной ткани креатинфосфата, который в свою очередь образуется из креатина, синтезируемого в печени, почках и поджелудочной железе из аргинина, глицина, метионина [11-13].

Имеется ряд физиологических и патологических состояний, которые влияют на уровень креатинина крови, что отражается на измерении или расчете СКФ, однако не связано с функциональным состоянием почек [2, 9-19]:

- во-первых, чрезмерная мышечная масса (атлеты) или размеры тела (ожирение) будут ассоциированы с более высокими цифрами креатинина, а выраженное истощение (белково-энергетическая недостаточность, нервная анорексия) или нейромышечные заболевания, протекающие с потерей мышечной массы (миодистрофия, паралич и др.), будут сопровождаться противоположным эффектом;
- во-вторых, креатинин не только свободно фильтруется в клубочках, но часть его секретруется в почечных канальцах, что приводит к завышению истинной СКФ, и эта переоценка при низких значениях СКФ может быть непредсказуемой и варьировать у одного и того же человека. Канальцевую секрецию креатинина снижают такие препараты, как триметоприм, циметидин, фенофибрат, приводя к его ложному повышению в крови при неизменной СКФ;
- в-третьих, на уровень сывороточного креатинина может влиять употребление в пищу термически обработанного мяса и рыбы, прием лекарственных средств (дексаметазона, азасетрона и др.),

которые в качестве одного из компонентов буфера содержат креатинин;

- в-четвертых, у пациентов на преддиализных стадиях ХБП кишечная креатининаза способствует внепочечной элиминации креатинина, ингибирование креатининазы на фоне лечения антибиотиками может приводить к повышению креатинина крови;
- в-пятых, поскольку креатин (предшественник креатинина) синтезируется преимущественно в печени и почках, то заболевания печени, сепсис и др. могут оказывать влияние на его образование. В первые недели жизни уровень креатинина крови у новорожденных в большей степени обусловлен его накоплением за счет трансплацентарной передачи от матери и реабсорбцией в почечных канальцах, что ограничивает использование этого маркера для определения рСКФ у детей младше одного месяца жизни [2, 11, 18, 20, 21].

К одной из первых методик измерения СКФ, используемой и по настоящее время в клинической практике, относится клиренс по эндогенному креатинину. При измерении 24-часового клиренса по эндогенному креатинину: ребенок в 7.00 утра опорожняет мочевой пузырь в унитаз и с этого периода времени начинается сбор мочи в один контейнер на протяжении суток, в 7.00 следующего дня опорожняется мочевой пузырь последний раз в контейнер. Производится измерение объема мочи за сутки и берется ее проба для определения креатинина. Забор крови для измерения концентрации креатинина может проводиться в течение периода сбора мочи (чаще в день окончания сбора) [2]. Расчет клиренса по эндогенному креатинину производится на основании формулы 1.

$$iСКФ = \frac{\text{Объем мочи, мл}}{1440, \text{ мин}} \times \frac{\text{Креатинин мочи, мкмоль (мг/дл)}}{\text{Креатинин сыворотки, мкмоль (мг/дл)}} \times \frac{1,73 \text{ м}^2}{\text{Площадь поверхности тела, м}^2} \quad (\text{формула 1})$$

где, *i*СКФ – клиренс по эндогенному креатинину, мл/мин/1,73 м², 1440 мин – количество минут в сутках, 1,73 м² – стандартная поверхность тела взрослого человека.

Во всех случаях *i*СКФ должна быть соотнесена к площади поверхности тела (ППТ) ребенка. Одной из наиболее широко используемых формул расчета ППТ является формула Мостеллера (Mosteller, формула 2) [2, 7, 22].

$$ППТ = \sqrt{\text{вес (кг)} \times \text{рост (см)} / 3600} \quad (\text{формула 2})$$

На сегодня существует множество онлайн калькуляторов, которые позволяют быстро рассчитать ППТ у детей разными методами [23].

Во многом из-за погрешности в сборе суточной мочи, секреции части креатинина плазмы помимо фильтрации (особенно на преддиализных стадиях ХБП) и зависимости его уровня в крови от многих внешних и внутренних факторов снизи-

лась приоритетность измерения клиренса по эндогенному креатинину при оценке СКФ [2].

Другим перспективным эндогенным маркером почечной фильтрации является цистатин С – низкомолекулярный белок (13 400 Да), ингибитор цистеиновых протеаз, который продуцируется всеми ядродержащими клетками организма с постоянной скоростью и контролирует внеклеточный протеолиз [13]. В отличие от других белков семейства цистатинов цистатин С не определяется внутриклеточно, объем его распределения ограничен внеклеточным пространством. После фильтрации в почечных клубочках цистатин С почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах с последующим катаболизмом в клетках эпителия, поэтому концентрация его в моче у здоровых людей очень низкая, а почечные клиренсы измерения СКФ неинформативны [2, 13]. Концентрация цистатина С в сыворотке крови не зависит от объема мышечной массы, пола, расы, диеты и имеет низкую межиндивидуальную вариабельность (25% по сравнению с 93% у креатинина), что делает его более перспективным маркером определения СКФ [13, 24-26]. Однако на его уровень в крови могут влиять прием глюкокортикостероидов, гипо- или гипертиреоз, цитопения, ожирение, воспаление, курение [2, 13, 27-31].

Несмотря на то, что цистатин С практически не проникает через плацентарный барьер, наибольшие его сывороточные концентрации выявляются в период новорожденности, которые затем постепенно снижаются в течение первого года жизни, отражая динамику изменения СКФ. После 1 года жизни уровень цистатина С стабилизируется и не отличается от такового у взрослых [2, 13, 32].

Методы определения эндогенных маркеров и их ограничения

Концентрация креатинина в сыворотке крови измеряется с использованием колориметрической реакции Яффе или ферментативных (энзиматических) методов [12, 33, 34].

Химическая реакция Яффе основана на взаимодействии пикриновой кислоты с креатинином в щелочной среде с образованием оранжево-красной окраски, измеряемой фотометром при длине волны 500-560 нм. Однако это не полностью специфичная реакция для креатинина, поскольку пикрат может взаимодействовать с другими веществами, образуя так называемые псевдохромогены, которые по своей светооптической плотности попадают в спектр креатинина, приводя к ложному завышению (глюкоза, кетоны, аскорбиновая кислота, мочевиная кислота, цефаклор, цефазолин, пиперациллин, нитрофурантоин, аспирин, ибупрофен и др.) или занижению (билирубин, N-ацетилцистеин, фетальный гемоглобин, допамин, липемия) его истинных значений

[2, 12, 35]. Метод Яффе в последующем претерпел много модернизаций (кинетический метод с и без депротеинизации, компенсированный и некомпенсированный), но, так и не удалось полностью исключить влияние псевдохромогенов на результаты измерения креатинина [2, 12, 35, 36].

Ферментативные методы определения креатинина основаны на различных и последовательных реакциях разрушения креатинина до креатина или более мелких субстанций. Считается, что эти методики в меньшей степени подвержены воздействию интерферирующих веществ (аскорбиновой кислоты, билирубина, допамина) на результаты измерения креатинина [2, 35-38]. Энзиматический метод характеризуется более высокой чувствительностью и специфичностью определения креатинина в сравнении с реакцией Яффе, что делает его более предпочтительным для практического применения [12, 37, 38]. Ошибка измерения низких концентраций креатинина, что характерно для детей младшего возраста, особенно недоношенных и маловесных, меньше при ферментативных методах исследования [2, 12, 13, 39, 40].

Измерение концентрации креатинина в липемической или гемолизированной сыворотке сопряжено с высокой частотой ошибок, как при ферментативном анализе, так и реакции Яффе. По этой причине эти методики в данных случаях не рекомендуются применять, а необходимо использовать методы жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией [2, 38].

До 2006 года отсутствовала стандартизация методов измерения креатинина, что приводило к несовпадению значений его концентрации у одного и того же человека при анализе проб в разных лабораториях. С целью устранения этих различий лабораторной рабочей группой Национальной образовательной программы по болезням почек (National Kidney Disease Education Program, NKDEP, США) был разработан план всемирной стандартизации и повышения точности определения концентрации креатинина [36]. Основная идея заключалась в том, что все лаборатории используют калибратор с точно установленной концентрацией креатинина, определенной методом тандемной масс-спектрометрии в сочетании с жидкостной или газовой хроматографией. После калибровки биохимического анализатора аппарат выстраивает калибровочную кривую, вводя поправочные коэффициенты, что предполагает получение одинаковых значений креатинина вне зависимости от метода измерения (энзиматический или Яффе) и фирмы производителя аппарата. Таким образом, для всех производителей анализаторов рекомендовано использовать стандартизацию измерения креатинина к эталонному методу его определения – тандемной масс-спектрометрии с изотопным разбавлением (isotope dilution mass spectrometry, IDMS), а калибраторы с контрольными пробами, со-

Таблица 1 | Table 1

Референсные значения креатинина сыворотки крови у детей, определенные стандартизованными методами [42, 43]
Reference values of serum creatinine in children determined by standardized methods [42, 43]

Креатинин, метод Яффе, мкмоль/л			Креатинин, энзиматический метод, мкмоль/л		
Возраст	Мальчики	Девочки	Возраст	Мальчики	Девочки
0 – <15 дней	37,1-92,8	37,1-92,8	0 – <15 дней	28,3-81,3	28,3-81,3
15 дней – <1 г.	27,4-46,9	27,4-46,9	15 дней – <2 г.	8,8-31,8	8,8-31,8
1 – <4 лет	34,5-48,6	34,5-48,6	2 – <5 лет	17,7-38,0	17,7-38,0
4 – <7 лет	38,9-57,5	38,9-57,5	5 – <12 лет	27,4-53,9	27,4-53,9
7 – <12 лет	46,0-61,0	46,0-61,0	12 – <15 лет	39,8-71,6	39,8-71,6
12 – <15 лет	50,4-70,7	50,4-70,7	15 – <19 лет	54,8-95,5	43,3-74,3
15 – <17 лет	57,5-92,0	52,2-76,0			
17 – <19 лет	61,0-97,3	53,1-77,8			

держателями стандартный эталонный материал (SRM) креатинина, должны иметь соответствующий присвоенный сертификационный код NIST (для креатинина NIST SRM 967) [2, 11, 12, 41]. Необходимо также отметить, что калибраторы, стандартизованные по IDMS, применяются только на современных автоматических биохимических анализаторах.

При использовании стандартизованных методик определения креатинина крови его референсные значения в зависимости от возраста будут не-

сколько отличаться от тех которые использовались ранее (табл. 1).

Для измерения цистатина С используются методы турбодиметрии, нефелометрии и иммунофлюоресцентный анализ, из которых два последних являются наиболее точными [2, 13, 44-46]. С 2010 года методика измерения цистатина С стала стандартизованной благодаря разработке калибратора с эталонным материалом ERM-DA471 / IFCC (International Federation of Clinic Chemistry), который

используется для всех производителей реагентов цистатина С [47]. На результат измерения цистатина С крови не влияют концентрации билирубина, липидов и гемоглобина [2, 48]. Референсные значения цистатина С у детей представлены в таблице 2.

Для исключения неточностей при оценке СКФ, согласно рекомендациям KDIGO (2012), креатинин крови и мочи, цистатин С крови должны измеряться с использованием методов в обязательном порядке стандартизованных по IDMS и IFCC [2, 9, 10].

Формулы расчета скорости клубочковой фильтрации и их ограничения

Согласно международным рекомендациям для первичной оценки почечной функции необходимо использовать показатели креатинина в сыворотке крови и рСКФ, а при определенных обстоятельствах, когда расчет СКФ по уровню креатинина в сыворотке крови дает менее точный результат, предлагается включать дополнительные исследования (например, определе-

Таблица 2 | Table 2

Референсные значения цистатина С сыворотки крови у детей [49, 50]
Reference values of cystatin C in children [49, 50]

Возраст	Концентрация Цистатина С (мг/л)					
	Мальчики			Девочки		
	Перцентили					
	2,5	50	97,5	2,5	50	97,5
недоношенные	1,42±0,21					
доношенные	1,33±0,20					
3 мес.	1,20±0,26					
6 мес.	0,98±0,22					
1 год	0,74	0,97	1,22	0,74	0,96	1,20
2 года	0,67	0,88	1,10	0,67	0,87	1,08
3 года	0,65	0,85	1,06	0,64	0,83	1,03
4 года	0,65	0,85	1,06	0,65	0,84	1,04
5 лет	0,65	0,85	1,07	0,66	0,86	1,06
6 лет	0,65	0,86	1,08	0,67	0,86	1,07
7 лет	0,65	0,86	1,09	0,67	0,87	1,07
8 лет	0,65	0,86	1,09	0,68	0,87	1,08
9 лет	0,66	0,87	1,10	0,68	0,88	1,09
10 лет	0,66	0,87	1,11	0,68	0,89	1,11
11 лет	0,67	0,89	1,13	0,69	0,91	1,14
12 лет	0,69	0,92	1,17	0,68	0,91	1,16
13 лет	0,72	0,95	1,22	0,66	0,89	1,14
14 лет	0,74	0,98	1,24	0,64	0,86	1,11
15 лет	0,74	0,97	1,23	0,63	0,84	1,09
16 лет	0,73	0,95	1,20	0,62	0,83	1,07
17 лет	0,71	0,92	1,15	0,61	0,81	1,05

ние цистатина С или измерение клиренса) в качестве уточняющих тестов [2, 9, 10].

Впервые расчетная формула СКФ для детей была предложена Г. Шварцем (G. Schwartz) в 1976 году (формула 3) [51]. Основа этого уравнения актуальна и на сегодняшний день, множественные изменения претерпел только коэффициент *k*.

$$pСКФ = k \times \text{рост (см)} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)} \quad (\text{формула 3})$$

В полном варианте формулы Шварца (1976) с последней модификацией в 1987 году (рСКФ_{Шв.1987}) [52-55] возрастной коэффициент пересчета *k* составлял для доношенных новорожденных – 0,45, для недоношенных – 0,33, для детей в возрасте 2-12 лет и девочек старше 12 лет – 0,55, для мальчиков 13 лет и старше – 0,7. При измерении креатинина в мкмоль/л – в числителе добавляется множитель 88,4 (табл. 3). Эта формула рассчитывалась на основе креатинина, измеренного нестандартизованным методом Яффе, что приводило к завышению значений рСКФ по сравнению с СКФ, измеренной с использованием йогексола [56]. С учетом того, что референсные значения креатинина крови, измеренные с использованием методик, стандартизованных по IDMS, стали ниже (табл. 1), то использование их в этой формуле приводит к завышению рСКФ на 20-40% [56]. Эта формула может использоваться только в случаях определения креатинина крови нестандартизованными методами.

Переход лабораторий на измерение концентрации креатинина со стандартизацией по IDMS послужило толчком к модернизации уже имевшихся формул и появлению новых уравнений (табл. 3). В 2009 году G. Schwartz и соавт. [57, 58] на основании результатов, полученных в исследовании SKiD (Chronic Kidney Disease in Children – Хроническая болезнь почек у детей), включавших измерение СКФ с помощью йогексола у 349 пациентов в возрасте 1-16 лет с ХБП (нСКФ 41,3 (32,0; 51,7) мл/мин/1,73 м²), предложили «прикроватную» («bedside») формулу Шварца (рСКФ_{Шв2009}) на основании значений креатинина крови, измеренных энзима-

тическим методом и стандартизованным по IDMS (формула 3), где коэффициент *k* составил 36,5 при измерении креатинина в мкмоль/л и 0,413 – в мг/дл (табл. 3) [2].

Группа ученых из Лиона во главе с V. De Souza в 2012 г. модифицировала рСКФ_{Шв2009} (табл. 3). С учетом результатов проведенного ими исследования, включавшего 360 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет, была выделена группа девочек всех возрастов и мальчиков <13 лет, у которых значения СКФ

Таблица 3 | Таблица 3

Основные формулы для расчета СКФ у детей и подростков
Basic GFR-estimating equations in children and adolescents

Название	Математическое выражение
рСКФ _{Шв1987}	$pСКФ = k \times \text{рост (см)} / Scr$ $k = 29,2 \text{ для недоношенных новорожденных}$ $k = 39,8 \text{ для доношенных новорожденных}$ $k = 48,6 \text{ для детей 2-12 лет и девочек } \geq 13 \text{ лет}$ $k = 61,9 \text{ для мальчиков } \geq 13 \text{ лет}$ $Scr - \text{концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)}$ или $pСКФ = k \times \text{рост (см)} / Scr$ $k=0,33 \text{ для недоношенных новорожденных}$ $k=0,45 \text{ для доношенных новорожденных}$ $k=0,55 \text{ для детей 2-12 лет и девочек } \geq 13$ $k=0,7 \text{ для мальчиков } \geq 13 \text{ лет}$ $Scr - \text{концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)}$
рСКФ _{Шв2009}	$pСКФ = 36,5 \times (\text{рост (см)} / Scr)$ $Scr - \text{концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)}$ или $pСКФ = 0,413 \times (\text{рост (см)} / Scr)$ $Scr - \text{концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)}$ Для расчета использовать соответствующий калькулятор СКФ (табл. 4)
рСКФ _{Шв-Л}	$pСКФ = k \times \text{рост (см)} / Scr$ $k = 36,5 \text{ для мальчиков } \geq 13 \text{ лет}$ $k = 32,5 \text{ для остальных детей и подростков}$ $Scr - \text{концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)}$ или $pСКФ = k \times \text{рост (см)} / Scr$ $k = 0,413 \text{ для мальчиков } \geq 13 \text{ лет}$ $k = 0,368 \text{ для остальных детей и подростков}$ $Scr - \text{концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)}$
СКiD U25	$pСКФ = k \times (\text{рост (м)} / Scr)$ Постоянный коэффициент для лиц мужского пола: $k = 41,8$ Постоянный коэффициент для лиц женского пола: $k = 37,6$ Возраст-зависимый коэффициент для лиц мужского пола: $1 - < 12 \text{ лет: } k = 39,0 \times 1,008^{(\text{возраст} - 12)}$ $12 - < 18 \text{ лет: } k = 39,0 \times 1,045^{(\text{возраст} - 12)}$ $18 - < 25 \text{ лет: } k = 50,8$ Возраст-зависимый коэффициент для лиц женского пола: $1 - < 12 \text{ лет: } k = 36,1 \times 1,008^{(\text{возраст} - 12)}$ $12 - < 18 \text{ лет: } k = 36,1 \times 1,023^{(\text{возраст} - 12)}$ $18 - < 25 \text{ лет: } k = 41,4$ $Scr - \text{концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)}$ Для расчета использовать соответствующий калькулятор СКФ (табл. 4), в котором допустимо введение значения креатинина в мг/дл или мкмоль/л

рассчитывались (формула 3) более точно при использовании коэффициента 32,5 (0,368 для креатинина в мг/дл), тогда как коэффициент 36,5 (0,413 для мг/дл) был сохранен для мальчиков ≥ 13 лет (табл. 3). Эта формула получила название Шварца-Лиона (Schwartz-Lyon, $pCKF_{Шв-Л}$) [2, 8, 59, 60].

В 2021 году С.В. Pierce и соавт., используя базу пациентов исследования SKiD, рассчитали новую формулу (табл. 3) – SKiD U25 (SKiD under 25), которую представили в двух вариантах: на основе

креатинина и цистатина С [3, 61]. Формулы разработаны на основании данных двух третей участников исследования, отобранных случайным образом. На оставшейся трети выполнена внутренняя валидация. В формуле на основе креатинина оставлен подход $pCKF_{Шв2009}$ (формула 3) в виде отношения роста (м) к креатинину (мг/дл), но представлено большее разнообразие коэффициентов (табл. 3). Есть возможность использовать константы: для лиц мужского пола – 41,8, для лиц женского пола –

37,6, а для обеспечения большей точности предлагается применять несколько коэффициентов для разных возрастных групп (табл. 3), что облегчается с использованием онлайн- и мобильных калькуляторов (табл. 4). По данным внутренней валидации при использовании этой формулы P_{30} у подростков и молодых взрослых составляет 86-91% [3, 61]. P_{30} по результатам внешней валидации SKiD U25 по креатинину составила 83,8% у детей и 82,8% у молодых взрослых, по цистатину С – 82,6% и 83,9% соответственно [62]. Ограничением всех SKiD формул для применения в общей популяции считается отсутствие детей и подростков без ХБП в базе пациентов при ее разработке, что приводит к занижению $pCKF$ у здоровых детей [3, 61].






В 2021 году Европейским консорциумом по изучению функции почек опубликованы результаты исследования новой формулы – EKFC (European Kidney Function Consortium) (табл. 3), особенностью которой является то, что она разработана на популяции здоровых детей старше 2 лет, подростков и молодых взрослых и для ее расчёта не требуются данные длины тела [3, 63]. В её основе заложены подходы в расчете СКФ двух формул (СКД-EPI [64] и FAS [65]) и на неё возлагалась надежда решить проблему несогласованности оценки СКФ при переходе подростков в систему здравоохранения для взрослых. Формула имеет достаточно сложный подход для расчета (табл. 3), но авторы разработали простой калькулятор в программе Microsoft Excel (табл. 4), который позволяет быстро определять СКФ. При валида-

Таблица 3 (продолжение) | Таблица 3 (continuation)

Название	Математическое выражение
EKFC	<p>Для возраста 2–40 лет:</p> <p>Если $Scr / Q < 1$: $pCKF = 107,3 \times (Scr / Q)^{0,322}$</p> <p>Если $Scr / Q \geq 1$: $pCKF = 107,3 \times (Scr / Q)^{-1,132}$</p> <p>Для лиц мужского пола (2–25): $\ln(Q) = 3,200 + 0,259 \times \text{возраст} - 0,543 \times \ln(\text{возраст}) - 0,00763 \times \text{возраст}^2 + 0,0000790 \times \text{возраст}^3$</p> <p>Для лиц женского пола (2–25): $\ln(Q) = 3,080 + 0,177 \times \text{возраст} - 0,223 \times \ln(\text{возраст}) - 0,00596 \times \text{возраст}^2 + 0,0000686 \times \text{возраст}^3$</p> <p>Для мужчин (>25) $Q = 80$ мкмоль/л (0,90 мг/дл)</p> <p>Для женщин (>25) $Q = 62$ мкмоль/л (0,70 мг/дл)</p> <p>Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)</p> <p>Q соответствует медиане Scr определённого возраста и пола соответствующей популяции</p> <p>Для расчета использовать соответствующий калькулятор СКФ (табл. 4)</p>
SKiD U25 _{ЦисС}	<p>$pCKF = k \times (1 / CysC)$</p> <p>Постоянный коэффициент для лиц мужского пола: $k = 81,9$</p> <p>Постоянный коэффициент для лиц женского пола: $k = 74,9$</p> <p>Возраст-зависимый коэффициент для лиц мужского пола:</p> <p>1 – <15 лет: $k = 87,2 \times 1,011^{(\text{возраст} - 15)}$</p> <p>15 – <18 лет: $k = 87,2 \times 0,960^{(\text{возраст} - 15)}$</p> <p>18 – <25 лет: $k = 77,1$</p> <p>Возраст-зависимый коэффициент для лиц женского пола:</p> <p>1 – <12 лет: $k = 79,9 \times 1,004^{(\text{возраст} - 12)}$</p> <p>12 – <18 лет: $k = 79,9 \times 0,974^{(\text{возраст} - 12)}$</p> <p>18 – <25 лет: $k = 68,3$</p> <p>$CysC$ – концентрация цистатина С в сыворотке крови (мг/л)</p> <p>Для расчета использовать соответствующий калькулятор СКФ (табл. 4)</p>
EKFC _{ЦисС}	<p>Для возраста 2–40 лет:</p> <p>Если $CysC / Q < 1$: $pCKF = 107,3 / (CysC / Q)^{0,322}$</p> <p>Если $CysC / Q \geq 1$: $pCKF = 107,3 / (CysC / Q)^{1,132}$</p> <p>$Q = 0,83$ мг/л</p> <p>$CysC$ – концентрация цистатина С в сыворотке крови (мг/л)</p>
FM-формула	<p>$pCKF = (0,0414 \times \ln(\text{возраст}) + 0,3018) \times 88,4 \times \text{рост (см)} / Scr$</p> <p>$Scr$ – концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)</p> <p>или</p> <p>$pCKF = (0,0414 \times \ln(\text{возраст}) + 0,3018) \times \text{рост (см)} / Scr$</p> <p>$Scr$ – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)</p>
$pCKF_{СмитС}$	<p>$pCKF = 27,6 \times (\text{рост (см)} / Scr)$</p> <p>$Scr$ – концентрация креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)</p> <p>или</p> <p>$pCKF = 0,31 \times (\text{рост (см)} / Scr)$</p> <p>$Scr$ – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)</p>

Таблица 4 | Table 4

Примеры калькуляторов для расчета СКФ
Examples of GFR calculators

Название формулы	Калькулятор и ссылка (QR код)				
	Онлайн				Excel-расчет
	eGFR Calculator NKF*	Calculate by QxMD#	Kidney.wiki	CKiD U25 eGFR##	EKFC Equation-Calculator###
					
Креатинин					
рСКФ _{Шв2009}	+	+			+
CKiD U25		+	+	+	
EKFC					+
Цистатин С; Цистатин С и Креатинин					
CKiD U25 _{ЦисС}		+	+	+	
CKiD U25 _{Ср} **		+	+	+	

Примечание: * – National Kidney Foundation – Национальный почечный фонд; ** – среднее арифметическое CKiD U25 и CKiD U25_{ЦисС}; # – ссылка для скачивания мобильного приложения QxMD (для начала работы с мобильным приложением требуется бесплатная регистрация; расчет СКФ доступен в подразделе «eGFR» раздела «Nephrology»; для расчета СКФ только на основе креатинина в поле для значения цистатина С необходимо указать цифру «0»); ## – калькулятор наиболее удобен для использования на персональном компьютере (ПК) (ссылку можно отправить по электронной почте и открыть на ПК); ### – ссылка для скачивания Excel файла «EKFC equation» с сайта университетской клиники (Бельгия) (для скачивания файла ссылку необходимо отправить по электронной почте и открыть на ПК).

Abbreviations: * – National Kidney Foundation; ** – arithmetic average of CKiD U25 and CKiD U25_{ЦисС}; # – link to download the QxMD mobile application (free registration is required to start working with the mobile application); GFR calculation is available in the “eGFR” subsection of the “Nephrology” section; to calculate GFR based only on creatinine, in the field for the cystatin C value, you must enter the number “0”; ## – the calculator is most convenient for use on a personal computer (PC) (the link can be sent by email and opened on a PC); ### – link to download the Excel file “EKFC equation” from the website of the university clinic (Belgium) (to download the file, the link must be sent by email and opened on a PC).

ции уравнения точность оценки СКФ в целом выше, чем у рСКФ_{Шв2009}, СКД-ЕРІ и FAS. Однако P₃₀ при использовании у детей оставалась невысокой, в особенности у пациентов с СКФ <75 мл/мин/1,73 м². Лучшие результаты получены у подростков и молодых взрослых с СКФ ≥75 мл/мин/1,73 м² (P₃₀=91%). Отсутствие необходимости внесения данных длины тела позволяет применять ее для скрининга ХБП у детей и подростков, используя только результаты креатинина сыворотки крови [3, 63]. Недавно опубликованы данные о внутренней валидации формулы EKFC у детей на основании цистатина С, которая ранее использовалась у взрослых [66]. У детей 2-18 лет P₃₀ при валидации достигал 85,8%, а при использовании среднего арифметического EKFC по креатинину и цистатину С – 90,4%.

Если различия значений рСКФ_{Кр} и рСКФ_{ЦисС} в пределах 15 мл/мин/1,73 м² или 20-30% друг от друга, то точность рСКФ_{Кр}, рСКФ_{ЦисС} и рСКФ_{Ср} одинакова [1, 31, 67, 68]. Если значения рСКФ_{Кр} и рСКФ_{ЦисС} различаются более, чем на 15 мл/мин/1,73 м² или 20% друг от друга, то расчёт рСКФ_{Ср} обычно более точен, за некоторыми исключениями, например, для здоровых детей с повышенной выработкой креатинина из-за увеличения мышечной массы или снижения секреции креати-

нина, или внепочечной его элиминации на фоне приема ряда лекарств, когда рСКФ_{ЦисС} может быть более точным [1, 31, 67, 68].

Для быстроты расчета СКФ для большинства представленных ранее уравнений имеются интернет-калькуляторы. Необходимо использовать калькуляторы, разработанные и/или одобренные авторами формул или те из них, которые поддержаны официальными нефрологическими организациями. Это позволит снизить риск некорректного определения рСКФ, связанный с ошибками при программировании расчета [3, 69]. Примеры калькуляторов, применение которых поддержано разработчиками формул, представлены в таблице 4.

Нет ни одного уравнения расчета СКФ, которое на 100% совпадало с иСКФ, все они имеют те или иные ограничения (табл. 5).

Особенности оценки СКФ у детей раннего возраста

Скорость клубочковой фильтрации у новорожденных увеличивается с возрастом, что связано с ростом объема сердечного выброса, приходящегося на почки: от 2,5-4,0% при рождении до 10% к концу первой и 15-18% к 6 неделям жизни [70]. Количество

Таблица 5 | Table 5

Преимущества и недостатки основных педиатрических формул расчета СКФ [58, 59, 61, 62, 63, 66]
Advantages and disadvantages of basic pediatric GFR calculation formulas [58, 59, 61, 62, 63, 66]

Формула	Преимущества	Ограничения	Рекомендации
рСКФ _{Шв2009}	Не требует калькулятора СКФ. Разрабатывалась для пациентов с ХБП (СКФ 15-75 мл/мин/1,73 м ²) 1-16 лет для «быстрого расчета у постели больного».	Недостаточная точность расчета у здоровых детей и подростков. Имеет P ₃₀ ниже большинства педиатрических формул.	Должна быть заменена на формулу SKiD U25 (при доступе к соответствующему калькулятору СКФ) или на рСКФ _{Шв-л} (при ручном расчете).
рСКФ _{Шв-л}	Не требует калькулятора СКФ. Разработана на основе рСКФ _{Шв2009} для оптимизации расчета СКФ у пациентов с ХБП 1-17,9 лет.	Недостаточная точность расчета при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м ² . Занижает СКФ у подростков 17 лет, нарушая преемственность расчета СКФ в период перехода в систему здравоохранения для взрослых.	Может быть использована для ручного расчета СКФ у детей и подростков (оптимально в возрасте 6-16 лет).
SKiD U25	Разработана на основе рСКФ _{Шв2009} в структуре того же когортного исследования. Допустима для использования в возрасте 1-25 лет, что решает проблему перехода подростков в систему здравоохранения для взрослых. Имеет вариант на основе цистатина С (SKiD U25 _{ЦисС}) с возможностью расчета среднего между SKiD U25 и SKiD U25 _{ЦисС} .	Недостаточная точность у здоровых детей и подростков. Валидирован только вариант с возраст-зависимым коэффициентом, который требует использования соответствующего калькулятора СКФ.	Рекомендована для пациентов 1-25 лет с подтвержденной ХБП или в период диагностического поиска. Применять только вариант формулы с возраст-зависимым коэффициентом с использованием калькулятора СКФ. В качестве уточняющих тестов – SKiD U25 _{ЦисС} и среднее двух формул.
EKFC	Может быть использована с минимальным ограничением по возрасту (с 2 до 100 лет), в том числе для популяционного скрининга. Не требует информации о росте. Имеет вариант на основе цистатина С (EKFC _{ЦисС}) с возможностью расчета среднего между EKFC и EKFC _{ЦисС} .	Не применима до 2 лет. Достаточная точность только у детей, подростков и взрослых с СКФ ≥75 мл/мин/1,73 м ² . Необходим соответствующий калькулятор СКФ. Авторы не представили валидированного онлайн калькулятора (доступен только авторский Excel-расчет). Не имеет достаточной внешней валидации. Рост-зависимый вариант формулы не получил широкого распространения.	Возможно использование при отсутствии данных о длине тела, в том числе для автоматического расчета СКФ лабораторией при каждом определении креатинина. В качестве уточняющих тестов – EKFC _{ЦисС} и среднее двух формул.

Таблица 6 | Table 6

Скорость клубочковой фильтрации у детей раннего возраста [49]
Glomerular filtration rate in young children [49]

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	При рождении		3 мес.	6 мес.	1 год	2 года
	Недоношенные	Доношенные				
иСКФ по инулину	44±9	55±8	60±17	87±22	96±12	105±17
рСКФ по креатинину*	24±7	46±10	63±8	92±10	105±12	120±17
рСКФ по цистатину С*	46±10	54±8	61±10	78±8	92±12	112±10

Примечание: * – среднее значение рСКФ при использовании разных формул
 Abbreviations: * – average eGFR using different formulas

нефронов у недоношенных снижено и коррелирует с весом тела ребенка при рождении, нефрогенез продолжается до 40 недель постконцептуального возраста. Все это обуславливает более низкую СКФ у новорожденных и детей раннего возраста, которая достигает уровня взрослых к 2 годам жизни ребенка (табл. 6) [49, 71, 72].

Необходимо отметить, что в исследованиях, на основании результатов которых были предложены приведенные выше формулы расчета СКФ, не включали детей в возрасте от 1 мес. до 1 года. На сегодняшний день предлагается использовать для здоровых детей

этой возрастной группы формулу Flanders Metadata (FM-формула), названную в честь региона в Бельгии (табл. 3) [73]. У здоровых доношенных новорожденных рассматривается несколько формул расчета СКФ [67], однако, как наиболее близкую к приемлемым значениям валидации P₃₀ (74,4%), можно предложить формулу Смитса (рСКФ_{Смитс}) на основе формулы Шварца (формула 3) с коэффициентом равным 0,31 при исследовании креатинина в мг/дл (27,4 – в мкмоль/л) [74]. Позже этой же группой авторов была подтверждена возможность использования данной формулы у новорожденных, находящихся

в реанимационных отделениях, в том числе с развитием острого повреждения почек [75].

Поскольку нет уравнений, разработанных и валидированных у пациентов с заболеваниями почек в возрасте 1 мес. – 1 год, предлагается использовать стандартные формулы для детей старше 1 года (СКiD U25, СКiD U25_{ЦисС}, СКiD U25_{Ср}) [49, 75].

Особенности оценки СКФ у подростков и молодых взрослых

Подходы к определению рСКФ в педиатрической практике отличаются от тех, которые используются для оценки функции почек у взрослых [3]. Общеизвестно, что для расчета СКФ у пациентов 18 лет и старше рекомендуется формула СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [9, 10]. Формулы СКD-EPI и рСКФ_{Шв2009} разрабатывались независимо друг от друга на основе параметров разных баз пациентов. Важно отметить, что в когорте пациентов при разработке рСКФ_{Шв2009} не было подростков старше 16 лет [57], а средний возраст взрослых в когорте СКD-EPI составил 47 ± 15 лет [64]. Это является причиной значительных различий рСКФ при переходе в возрасте 18 лет от расчета по формуле рСКФ_{Шв2009} к расчету по формуле СКD-EPI [3]. У подростков и молодых взрослых формула рСКФ_{Шв2009} занижает, а СКD-EPI значительно завышает рСКФ [3]. В соответствии с результатами исследования Н. Pottel и соавт. среднее изменение СКФ при этой стратегии может составлять $+23$ мл/мин/1,73 м² [76]. Однако наибольшие различия отмечались только при СКФ более 75 мл/мин/1,73 м². Формула рСКФ_{Шв-Л}, несмотря на то что в когорте пациентов при ее разработке были подростки 16-17 лет, не решает этой проблемы, также занижая СКФ в этой возрастной группе [59].

Отмеченные различия в расчете СКФ в педиатрической и терапевтической практике приводят к изменению категории СКФ и стадии ХБП у молодых взрослых с дебютом заболевания в детском возрасте. Предлагались разные решения этой проблемы [3]. Но разработанные до 2021 года формулы, а также расчет среднего арифметического между значениями СКФ по формуле рСКФ_{Шв2009} и СКD-EPI не нашли широкого применения [3].

В настоящее время сформировались два основных направления по оптимизации расчета СКФ у подростков и молодых взрослых. С одной стороны, европейские исследователи предложили формулу для всех возрастов – FAS (Full Age Spectrum) [65] – для детей старше двух лет, подростков и взрослых, на основании которой разработана формула EKFC (European Kidney Function Consortium) [63], с другой стороны, американские коллеги продолжили совершенствование формулы рСКФ_{Шв2009} в структуре исследования СКiD и предложили формулу СКiD U25 для пациентов от 1 до 25 лет [61].

Обе формулы имеют возможность расчета СКФ у подростков и молодых взрослых не только на основе креатинина, но и на основе цистатина С [61, 66]. Причем наибольшая точность оценки СКФ, по мнению авторов, в обоих случаях достигается при одновременном расчете СКФ на основе двух указанных маркеров с определением среднего значения полученных результатов [66, 77].

В 2023 году была выполнена крупномасштабная внешняя валидация СКiD U25 на европейской детской популяции разработчиками формулы EKFC [78, 79], а также на взрослых пациентах США разработчиками СКD-EPI [62]. В результате получены данные о рациональности использования формулы СКiD U25 у детей и подростков с ХБП, а также у молодых взрослых до 25 лет с дебютом ХБП до 18 лет. При этом формула не рекомендована для оценки СКФ у здоровых лиц [78, 79], а также у взрослых с ХБП, дебютировавшей после 18 лет [62]. Проведение скрининга ХБП у взрослых, в том числе до 25 лет, с автоматическим расчетом СКФ лабораторией при каждом определении креатинина рекомендовано продолжить на основе СКD-EPI [62]. Формула EKFC пока не имеет полноценной внешней валидации на детской популяции. Но по данным внутренней валидации, а также с учетом внешней валидации на взрослых [80], в том числе в США, она имеет реальные перспективы для глобального внедрения в клиническую практику.

Таким образом, в соответствии с анализом международной литературы, несмотря на необходимость поиска лучших решений [77, 81], рационально для расчета СКФ у подростков, а также у молодых взрослых с дебютом ХБП в детском возрасте использовать формулу СКiD U25 [61]. Об этом должны быть осведомлены не только педиатры, но и терапевты, нефрологи и другие специалисты, оказывающие медицинскую помощь взрослому населению.

Частные вопросы определения скорости клубочковой фильтрации у детей

В настоящее время недостаточно информации о точности использования формул расчета СКФ у детей и подростков с тяжелыми соматическими, онкологическими и онко-гематологическими заболеваниями, хроническими инфекциями, а также у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Систематический анализ данных выборок преимущественно взрослых пациентов показывает, что рСКФ по креатинину, как правило ниже, а рСКФ по цистатину С, обычно выше иСКФ [31]. При этом, формулы расчета по креатинину имеют очень низкую точность [31, 82]. Использование комбинированных формул рСКФ повышает точность расчетов, которая тем не менее остается неприемлемой у пациентов с сердечной недостаточностью (средняя

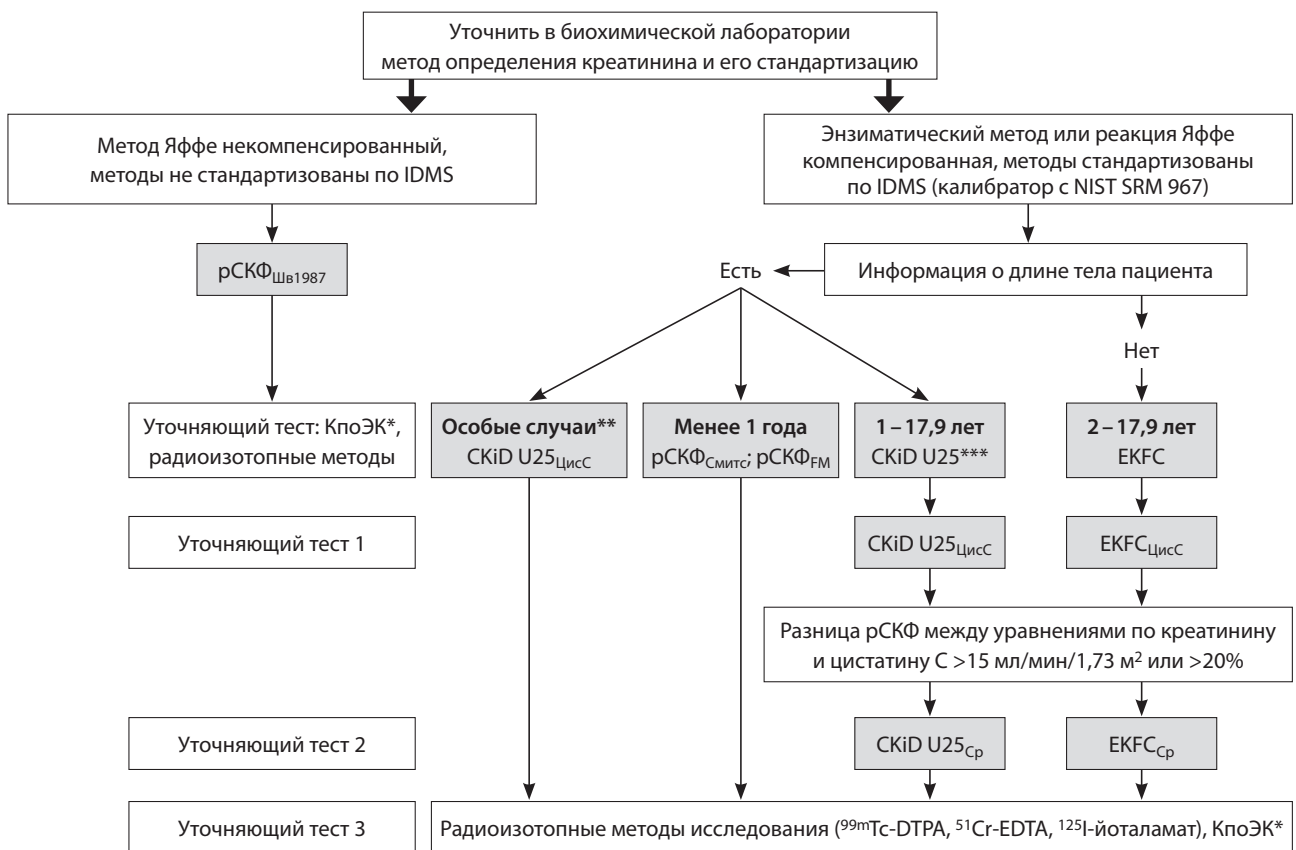
$P_{30}=63\%$), нейромышечными болезнями (средняя $P_{30}=44\%$), циррозом печени (средняя $P_{30}=78\%$), больных, находящихся в критическом состоянии (средняя $P_{30}=68\%$) [31, 82-98]. У пациентов данных категорий для принятия критически важных решений необходимо исследовать иСКФ, а также при возможности, лекарственную терапию проводить под контролем концентрации препаратов в крови, не ориентируясь на рСКФ [99].

Пациенты после трансплантации почек, как правило, имеют влияние негломерулярных факторов на СКФ, прежде всего в виде медикаментозной терапии, которые необходимо учитывать. На практике реципиентам почечного трансплантата рекомендуется определять рСКФ по креатинину, используя по-

следующие уточняющие методы определения СКФ при необходимости [1].

У пациентов с выраженным истощением (белково-энергетическая недостаточность, нервная анорексия) или нейромышечными заболеваниями, протекающими с потерей мышечной массы (миодистрофия, паралич и др.), ампутацией конечности формулы на основе цистатина С более точно оценивают СКФ, чем уравнения на основе креатинина [19, 31, 100-102].

Таким образом для того, чтобы правильно выбрать формулу для расчета СКФ и при необходимости определиться с уточняющими тестами (более сложными формулами и/или методами измерения СКФ) практический врач должен следовать нижепредставленному алгоритму (рис. 1).



Сокращения: рСКФ по уравнению Шварца 1987 года – СКФ_{Шв.1987}; Смитса – рСКФ_{Смитса}; СКiD U25 по креатинину – СКiD U25, по цистатину С – СКiD U25_{ЦисС}, среднее значение – СКiD U25_{Ср}; EKFC по креатинину – EKFC, по цистатину С – EKFC_{ЦисС}, среднее значение – EKFC_{Ср}; FM-формула – рСКФ_{FM}; клиренс по эндогенному креатинину (КпоЭК).

Примечание: * – не рекомендуется при рСКФ <20 мл/мин/1,73 м², ** – пациенты с выраженным истощением (белково-энергетическая недостаточность, нервная анорексия) или нейромышечными заболеваниями, протекающими с потерей мышечной массы (миодистрофия, паралич и др.), ампутацией конечности, *** – до внедрения в клиническую практику рекомендаций KDIGO 2024 [103] допустимо использование предыдущих версии формул для расчета СКФ (рСКФ_{Шв2009} или рСКФ_{Шв-Л}).

Abbreviations: eGFR according to the Schwartz equation 1987 – eGFR_{Shv.1987}; Smiths – eGFR_{Smiths}; CKiD U25 for creatinine – CKiD U25, for cystatin C – CKiD U25_{CysC}, average value – CKiD U25_{Mean}; EKFC for creatinine – EKFC, for cystatin C – EKFC_{CysC}, average value – EKFC_{Mean}; FM formula – eGFR_{FM}; endogenous creatinine clearance (ECC).

Note: * – not recommended if eGFR <20 ml/min/1,73 m², ** – patients with severe exhaustion (protein-energy deficiency, anorexia nervosa) or neuromuscular diseases that occur with loss of muscle mass (myodystrophy, paraplegia, etc.), amputation of a limb, *** – Until the implementation of the KDIGO 2024 recommendations [103] into clinical practice, it is acceptable to use previous versions of the formulas to calculate GFR (eGFR_{Shv.2009} or eGFR_{Shv-L}).

Рис. 1. Алгоритм определения СКФ у детей

Fig. 1. Algorithm GFR detection in children

1. На первом этапе необходимо уточнить в биохимической лаборатории какой метод определения креатинина используется (энзиматический, кинетический Яффе с компенсацией или без; стандартизованный по IDMS или нет).
2. В случае использования «ручного», полу- или автоматического определения креатинина с калибратором, не стандартизованным по IDMS, в том числе кинетического некомпенсированного метода Яффе, необходимо использовать уравнение рСКФ_{Шв1987} (табл. 3), а в качестве уточняющего теста – измерение СКФ с помощью эндогенных (креатинин) и/или экзогенных маркеров (радиоизотопные методы).
3. Дальнейший алгоритм будет применим только для клиник, имеющих автоматические биохимические анализаторы и использующие калибраторы для измерения креатинина крови и мочи, стандартизованные по IDMS.
4. Рутинное определение рСКФ детям до 1 месяца жизни не рекомендуется. При необходимости уточнения рСКФ возможно использовать формулу Смитс (табл. 3).
5. Для детей в возрасте от 1 мес. до 1 года без патологии почек предпочтение в расчете СКФ следует отдавать FM-формуле, а у детей с ХБП – допустимо применять SKiD U25 (табл. 3), а в качестве уточняющего теста использовать измерение СКФ с помощью экзогенных маркеров (радиоизотопные методы).
6. При наличии данных длины тела у детей, подростков и молодых взрослых в возрасте 1-25 лет предпочтение следует отдавать расчету СКФ по формуле SKiD U25 на основе креатинина (табл. 3 и 4).
7. При отсутствии данных длины тела у детей, подростков и молодых взрослых в возрасте 2-25 лет следует рассчитывать СКФ по формуле EKFC на основе креатинина (табл. 3 и 4). В случае получения результата рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² рекомендуется перейти на расчёт по уравнению SKiD U25.
8. У пациентов с выраженным истощением (белково-энергетическая недостаточность, нервная анорексия) или нейромышечными заболеваниями, протекающими с потерей мышечной массы (миодистрофия, параплегия и др.), ампутацией конечности следует использовать формулы на основе цистатина С – SKiD U25_{Цис} или EKFC_{Цис} в возрасте 1(2)-25 лет, а в качестве уточняющего теста – измерение СКФ с помощью экзогенных маркеров (радиоизотопные методы).
9. При планировании назначения высокодозной нефротоксичной химиотерапии, донорам почки, а также для уточнения стадии ХБП при установлении инвалидности и в других спорных ситуациях кроме определения СКФ с помощью формул SKiD U25_{Cr} или EKFC_{Cr} в возрасте 1(2)-25 лет, необходимо измерение СКФ с помощью эндогенных (креатинин) и/или экзогенных маркеров (радиоизотопные методы).
10. Если у ребенка подтвержден диагноз ХБП, то частота определения рСКФ будет определяться согласно рекомендациям KDIGO (2012) [9, 10].
11. Пациентам из группы риска по развитию ХБП, в том числе с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, ожирением, рожденным недоношенными и/или с низкой, очень или экстремально низкой массой тела определение рСКФ следует проводить не реже 1 раза в год.
12. Если значения креатинина не превышают нормальных значений для данного возраста и пола ребенка, рСКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² (для детей старше 2-х лет), нет заболевания почек и факторов риска развития ХБП, то дальнейший регулярный мониторинг рСКФ не требуется.
13. В диагнозе при градации на стадии ХБП у детей (в возрасте 1 мес.-2 года: с нормальной, умеренно или резко сниженной СКФ, определяемой по количеству сигмальных отклонений от среднего СКФ для данного возраста (табл. 6); в возрасте старше 2-х лет: на 5 стадий в зависимости от абсолютных значений СКФ [2, 9, 10]) желательно указывать значение СКФ и метод измерения или формулу расчета, например:
 - *возраст 1 мес.-2 года*: 1. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек. ХБП с умеренно сниженной СКФ (38 мл/мин/1,73 м², Шв1987); 2. Врожденная аномалия мочевых путей и почек: агенезия левой почки. ХБП с нормальной СКФ (50 мл/мин/1,73 м², Смитс); 3. Врожденная аномалия мочевых путей и почек: гипопластическая кистозная дисплазия обеих почек. ХБП с резким снижением СКФ (18 мл/мин/1,73 м², FM);
 - *возраст старше 2 лет*: 1. Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь. ХБП C3aA1 (48 мл/мин/1,73 м², EKFC); 2. Стероидрезистентный нефротический синдром (морфологически: ФСГС), стадия ремиссии. ХБП C2A1 (78 мл/мин/1,73 м², U25_{Cr}); 3. Врожденная аномалия мочевых путей и почек: гипопластическая дисплазия обеих почек. ХБП C4A2 (28 мл/мин/1,73 м², KпоЭК).

Заключение

Представленные данные литературы по определению СКФ у детей и подростков указывают на необходимость учитывать различные факторы для более точной оценки функции почек. В статье указаны и подробно обсуждены все эти факторы с выработкой алгоритма действий для практических врачей. Приоритет в расчете СКФ у детей следует отдавать SKiD U25 и EKFC формулам согласно недавно опубликованным «Клиническим практическим

рекомендациям KDIGO 2024 по диагностике и лечению хронической болезни почек» [103]. До внедрения в клиническую практику рекомендаций KDIGO 2024 для расчёта СКФ у детей допустимо использование «bedside» формулы Шварца [9, 10] и формулы Шварца-Лиона с учётом Российских клинических рекомендаций по ХБП у детей (2022,

https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/713_1). Авторы надеются, что данная работа поможет оптимизировать и стандартизировать результаты оценки СКФ, что будет способствовать ранней диагностике ХБП и снижению темпов ее прогрессирования. Результаты работы определяют целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Авторы не имеют конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

С.В.Б., Е.Н.К., М.Е.А., М.В.Ш., Т.Л.Н. – написание текста и редактирование.

Author's contribution:

S.V.B., E.N.K., M.E.A., M.V.S., T.L.N. – writing the manuscript and editing.

Информация об авторах:

Байко Сергей Валерьевич – д-р мед. наук, профессор 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», e-mail: baiko@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5860-856X>, ResearcherID: CAJ-5056-2022 (<https://publons.com/researcher/CAJ-5056-2022/>)

Кулакова Елена Николаевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9880-1188>, ResearcherID: JVO-8776-2024 (<https://www.webofscience.com/wos/author/record/JVO-8776-2024>)

Аксёнова Марина Евгеньевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора Игнатовой М.С. Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБУ высшего образования «Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ e-mail: maksyonova@pedklin.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3699-1884>, ResearcherID: GWQ-9431-2022 (<https://publons.com/researcher/GWQ-9431-2022>)

Шумихина Марина Владимировна – к.м.н., врач-нефролог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова ДЗМ», e-mail: marina.shumikhina@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1974-8241> ResearcherID: JVO-9926-2024 (<https://www.webofscience.com/wos/author/record/JVO-9926-2024>)

Настаушева Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nastat53@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>

Author's information:

Sergey Baiko, e-mail: baiko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5860-856X>

Elena Kulakova, e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9880-1188>

Marina Aksenova, e-mail: marina_aksenova_69@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3699-1884>

Marina Shumikhina, e-mail: marina.shumikhina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1974-8241>

Tatjana Nastausheva, e-mail: nastat53@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6096-1784>

Список литературы

1. *Inker L.A., Titan S.* Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021. 78(5):736-749. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.04.016

2. *Байко С.В.* Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика. *Нефрология и диализ.* 2020. 22(1):53-70. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-53-70

Baiko S.V. Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnostics. *Nephrology and Dialysis.* 2020. 22(1):53-70. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-53-70

3. *Кулакова Е.Н., Настаушева Т.А., Звягина Т.Г. и соавт.* Проблемы оценки скорости клубочковой фильтрации у

подростков и молодых взрослых: описательный обзор литературы и примеры из практики. *Нефрология и диализ.* 2021. 23(4):472-488. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-472-488

Kulakova E.N., Nastausheva T.A., Zvyagina T.G. et al. Problems in the estimation of the glomerular filtration rate in adolescents and young adults: a narrative review and examples from clinical practice. *Nephrology and Dialysis.* 2021. 23(4):472-488. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-472-488

4. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002. 39 (suppl 1):S1-S266. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013

5. Miller W.G. Perspective on new equations for estimating glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2021. 67(6):820-822. doi: 10.1093/clinchem/hvab029
6. Inker L.A., Levey A.S. New GFR-estimating equations for children and young adults in North America and Europe. *Kidney Int*. 2021. 99(4):808-811. doi: 10.1016/j.kint.2020.12.032
7. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 2017. 32(2):249-263. doi: 10.1007/s00467-016-3373-x
8. Soveri I., Berg U.B., Björk J. et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am. J. Kidney Dis*. 2014. 64(3):411-424. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.010
9. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2013. 3(1):S 1-150
10. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек: пер. с англ. Е. В. Захаровой. *Нефрология и диализ*. 2017. 19(1):22-206. doi: 10.28996/1680-4422-2017-1-22-206
Klinicheskie prakticheskie rekomendacii KDIGO 2012 po diagnostike i lecheniyu hronicheskoy bolezni pochek: per. s angl. E. V. Zaharovoj. *Nefrologiya i dializ*. 2017. 19(1):22-206. doi: 10.28996/1680-4422-2017-1-22-206
11. Аверьянов С.Н., Амчеславский В.Г., Багаев В.Г. и др. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы. *Педиатрическая фармакология*. 2018. 15(3):218-223. doi: 10.15690/pf.v15i3.1901
Averyanov S.N., Amcheslavskiy V.G., Bagaev V.G. et al. The Choosing of the Optimal Method for Measuring Glomerular Filtration Rate in Pediatric Intensive Unit. *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology*. 2018. 15(3):218223. doi: 10.15690/pf.v15i3.1901
12. Delanaye P., Cavalier E., Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 2017. 136(4):302-308. doi:10.1159/000469669
13. den Bakker E., Gemke R.J.B.J., Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2018. 55(3):163-183. doi: 10.1080/10408363.2018.1427041
14. Ostermann M., Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit. Care*. 2016. 20(1):299. doi: 10.1186/s13054-016-1478-z
15. Lempert K.D. Probiotics and CKD Progression: Are Creatinine-Based Estimates of GFR Applicable? *AJKD*. 2019. 74(4):429-431. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.02.003
16. Dunn S.R., Gabuzda G.M., Superdock K.R. et al. Induction of creatininase activity in chronic renal failure: timing of creatinine degradation and effect of antibiotics. *Am. J. Kidney Dis*. 1997. 29(1):72-77. doi: 10.1016/s0272-6386(97)90010-x
17. Papadakis M.A., Arieff A.I. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. *Am. J. Med*. 1987. 82(5): 945-952. doi: 10.1016/0002-9343(87)90156-2
18. Doi K., Yuen P.S., Eisner C. et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009. 20(6):1217-1221. doi: 10.1681/ASN.2008060617
19. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017. 24(6):348-356. doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.011
20. Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker J.N. et al. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. *Clin. Pharmacokinet*. 2015. 54(12):1183-204. doi: 10.1007/s40262-015-0298-7
21. Feldman H., Guignard J.P. Plasma creatinine in the first month of life. *Arch. Dis. Child*. 1982. 57(2):123-126. doi: 10.1136/adsc.57.2.123
22. Mosteller R. Simplified calculation of body surface area. *New Engl. J. Med*. 1987. 317(17):1098. doi: 10.1056/NEJM198710223171717
23. Интернет-калькулятор расчета площади поверхности тела у детей по формуле Дюбуа, Мостеллера, Хэйкока и др. [Электронный ресурс]. URL: https://juxtra.info/diagnostics/body_surface_area.php (дата обращения: 16.12.2023)
24. Filler G., Bökenkamp A., Hofmann W. et al. Cystatin C as a marker of GFR - history, indications, and future research. *Clin. Biochem*. 2005. 38(1):1-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.09.025
25. Andersen T.B., Eskild-Jensen A., Frøkiaer J. et al. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr. Nephrol*. 2009. 24(5): 929-941. doi: 10.1007/s00467-008-0991-y
26. Slort P.R., Özden N., Pape L. et al. Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. *Pediatr. Nephrol*. 2012. 27(5):843-849. doi: 10.1007/s00467-011-2073-9
27. Bökenkamp A., Laarman C.A., Braam K.I. et al. Effect of corticosteroid therapy on low-molecular weight protein markers of kidney function. *Clin. Chem*. 2007. 53(12):2219-2221. doi: 10.1373/clinchem.2007.094946
28. Zhai J.L., Ge N., Zhen Y. et al. Corticosteroids Significantly Increase Serum Cystatin C Concentration without Affecting Renal Function in Symptomatic Heart Failure. *Clin Lab*. 2016. 62(1-2):203-207. doi: 10.7754/clin.lab.2015.150701
29. Ye Y., Gai X., Xie H., et al. Impact of thyroid function on serum cystatin C and estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study. *Endocr Pract*. 2013. 19(3):397-403. doi: 10.4158/EP12282.OR
30. Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D. et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004. 65(4):1416-1421. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x
31. Adingwupu O.M., Barbosa E.R., Palensky P.M. et al. Cystatin C as a GFR Estimation Marker in Acute and Chronic Illness: A Systematic Review. *Kidney Med*. 2023. 5(12):100727. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100727
32. Bökenkamp A., Domanetzki M., Zinck R. et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Pediatr. Nephrol*. 1998. 12(2):125-129. doi: 10.1007/s004670050419
33. Delanghe J.R., Speeckaert M.M. Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for? *NDT Plus*. 2011. 4(2): 83-86. doi: 10.1093/ndtplus/sfq211
34. Cobbaert C.M., Baadenhuijsen H., Weykamp C.W. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin. Chem*. 2009. 55 (3):549-558. doi: 10.1373/clinchem.2008.116863
35. Peake M, Whiting M. Measurement of serum creatinine – current status and future goals. *Clin Biochem Rev*. 2006. 27(4):173-184

36. Myers G.L., Miller W.G., Coresh J. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin. Chem.* 2006. 52(1):5-18. doi: 10.1373/clinchem.2005.0525144
37. Greenberg N., Roberts W.L., Bachmann L.M. et al. Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles. *Clinical chemistry.* 2012. 58(2):391-401. doi: 10.1373/clinchem.2011.172288
38. Ou M., Song Y., Li S. et al. LC-MS/MS Method for Serum Creatinine: Comparison with Enzymatic Method and Jaffe Method. *PLoS One.* 2015. 10(7):e0133912. doi: 10.1371/journal.pone.0133912
39. Nab H., Lee S.G., Lee K.S. et al. Evaluation of bilirubin interference and accuracy of six creatinine assays compared with isotope dilution-liquid chromatography mass spectrometry. *Clin. Biochem.* 2016. 49(3):274-281. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.10.015
40. Delangbe J.R. How to estimate GFR in children. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. 24(3):714-716. doi: 10.1093/ndt/gfn306
41. Dodder N.G., Tai S.S., Sniegoski L.T. et al. Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem.* 2007. 53(9):1694-1699. doi: 10.1373/clinchem.2007.090027
42. Adeli K., Higgins V., Trajcevski K. et al. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: a CALLIPER white paper. *Crit. Rev. Cl. Lab. Sci.* 2017. 54(6):358-413. doi: 10.1080/10408363.2017.1379945
43. *Pediatric Nephrology, 8th Ed. Eds. F. Emma, S.L. Goldstein, A. Bagga, C.M. Bates, R. Shroff.* Springer Nature Switzerland AG. 2022. P. 2057.
44. Ristiniemi N., Savage C., Bruun L. et al. Evaluation of a new immunoassay for cystatin C, based on a double monoclonal principle, in men with normal and impaired renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 27(2):682-687. doi: 10.1093/ndt/gfr350
45. Yang S.K., Liu J., Zhang X.M. et al. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for the evaluation of renal dysfunction in diabetic patients: a meta-analysis. *Ther. Apher. Dial.* 2016. 20(6):579-587. doi: 10.1111/1744-9987.12462
46. Schwartz G.J., Schneider M.F., Maier P.S. et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int.* 2012. 82(4):445-453. doi: 10.1038/ki.2012.169
47. Grubb A., Blirup-Jensen S., Lindström V. et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. 48(11):1619-1621. doi: 10.1515/CCLM.2010.318
48. Delanaye P., Pieroni L., Abshoff C. et al. Analytical study of three cystatin C assays and their impact on cystatin C-based GFR-prediction equations. *Clin. Chim. Acta.* 2008. 398(1-2):118-124. doi: 10.1016/j.cca.2008.09.001
49. Abitbol C.L., DeFreitas M.J., Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol.* 2016. 31(12):2213-2222. doi: 10.1007/s00467-016-3320-x
50. Ziegelasch N., Vogel M., Müller E. et al. Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage. *Pediatr Nephrol.* 2019. 34(3):449-457. doi: 10.1007/s00467-018-4087-z
51. Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.M., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976. 58(2):259-263. doi: 10.1055/s-2004-830943
52. Schwartz G.J., Feld L.G., Langford D.J. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr.* 1984. 104(6):849-54. doi: 10.1016/s0022-3476(84)80479-5
53. Schwartz G.J., Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr.* 1985. 106(3):522-526. doi: 10.1016/S0022-3476(85)80697-1
54. Brion L.P., Fleischman A.R., McCarton C., Schwartz G.J. A simple estimate of glomerular filtration rate in low birth weight infants during the first year of life: noninvasive assessment of body composition and growth. *J Pediatr.* 1986. 109(4):698-707. doi: 10.1016/s0022-3476(86)80245-1
55. Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987. 34(3):571-90. doi: 10.1016/s0031-3955(16)36251-4
56. Schwartz G.J., Furth S., Cole S.R. et al. Glomerular filtration rate via plasma iothexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int.* 2006. 69(11):2070-2077. doi: 10.1038/sj.ki.5000385
57. Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009. 20(3):629-637. doi: 10.1681/ASN.2008030287
58. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin. J. of the Am. Soc. of Nephrol.* 2009. 4(11):1832-1843. doi:10.2215/CJN.01640309
59. De Souza V.C., Rabilloud M., Cochat P. et al. Schwartz formula: is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One.* 2012. 7(12):e53439. doi: 10.1371/journal.pone.0053439
60. Selistre L., De Souza V., Cochat P. et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. 23(6):989-996. doi: 10.1681/ASN.2011070705
61. Pierce C.B., Muñoz A., Ng D.K. et al. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2021. 99(4):948-956. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.047
62. Inker L.A., Tighionart H., Adingwupu O.M. et al. Performance of GFR Estimating Equations in Young Adults. *American Journal of Kidney Diseases.* Published online September 2023. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.06.008
63. Pottel H., Björk J., Courbebaisse M., et al. Development and validation of a modified Full Age Spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate: a cross-sectional analysis of pooled data. *Ann Intern Med.* 2021. 174(2):183-191. doi: 10.7326/M20-4366
64. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408]. *Ann Intern Med.* 2009. 150(9):604-612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
65. Pottel H., Hoste L., Dubourg L. et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol*

- Dial Transplant. 2016. 31(5):798-806. doi: 10.1093/ndt/gfv454
66. Pottel H., Nyman U., Björk J. *et al.* Extending the cystatin C based EKFC-equation to children – validation results from Europe. *Pediatr Nephrol.* Published online October 24, 2023. doi: 10.1007/s00467-023-06192-6
67. Wang Y., Adingwupu O.M., Shlipak M.G. *et al.* Discordance Between Creatinine-Based and Cystatin C-Based Estimated GFR: Interpretation According to Performance Compared to Measured GFR. *Kidney Med.* 2023. 5(10):100710. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100710
68. Fu E.L., Levey A.S., Coresh J. *et al.* Accuracy of GFR Estimating Equations in Patients with Discordances between Creatinine and Cystatin C-Based Estimations. *J Am Soc Nephrol* 2023. 34(7):1241-1251. doi: 10.1681/ASN.000000000000128
69. Seiberth S., Terstegen T., Strobach D., Czock D. Accuracy of freely available online GFR calculators using the CKD-EPI equation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020. 76(10):1465-1470. doi: 10.1007/s00228-020-02932-x
70. Selewski D.T., Charlton J.R., Jetton J.G. *et al.* Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics.* 2015. 136(2):e463-e473. doi: 10.1542/peds.2014-3819
71. Stritzke A., Thomas S., Amin H. *et al.* Renal consequences of preterm birth. *Mol Cell Pediatr.* 2017. 4(1):2. doi: 10.1186/s40348-016-0068-0
72. Mubari-Stark E., Burckart G.J. Glomerular Filtration Rate Estimation Formulas for Pediatric and Neonatal Use. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018. 23(6):424-431. doi: 10.5863/1551-6776-23.6.424
73. Pottel H., Mottaghy F.M., Zaman Z., Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol.* 2010. 25(5):927-934. doi: 10.1007/s00467-009-1389-1
74. Smeets N.J.L., Int'Hout J., van der Burgh M.J.P. *et al.* Maturation of GFR in Term-Born Neonates: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2022. 33(7):1277-1292. doi: 10.1681/ASN.2021101326
75. Smeets N.J.L., Teunissen E.M.M., van der Velden K. *et al.* Glomerular filtration rate in critically ill neonates and children: creatinine-based estimations versus iohexol-based measurements. *Pediatr Nephrol.* 2023. 38(4):1087-1097. doi: 10.1007/s00467-022-05651-w
76. Pottel H., Björk J., Bökenkamp A., *et al.* Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. *Kidney Int.* 2019. 95(5):1234-1243. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.020
77. Schwaderer A.L., Maier P., Greenbaum L.A., *et al.* Application of GFR estimating equations to children with normal, near-normal, or discordant GFR. *Pediatric Nephrology.* Published online 2023. doi: 10.1007/s00467-023-06045-2
78. Pottel H., Björk J., Delanaye P., Nyman U. Evaluation of the creatinine-based chronic kidney disease in children (under 25 years) equation in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2022. 37(9):2213-2216. doi: 10.1007/s00467-022-05429-0
79. Nyman U., Björk J., Berg U. *et al.* The Modified CKiD Study Estimated GFR Equations for Children and Young Adults Under 25 Years of Age: Performance in a European Multicenter Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2022. 80(6):807-810. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.02.018
80. Delanaye P., Rule A.D., Schaeffner E., *et al.* Performance of the European Kidney Function Consortium (EKFC) creatinine-based equation in United States cohorts. *Kidney Int.* Published online December 13, 2023. doi: 10.1016/j.kint.2023.11.024
81. Filler G., Ahmad F., Bhayana V., *et al.* Limitations of U25 CKiD and CKD-EPI eGFR formulae in patients 2–20 years of age with measured GFR >60 mL/min/1.73 m²—a cross-sectional study. *Pediatric Nephrology.* Published online October 16, 2023. doi: 10.1007/s00467-023-06185-5
82. Jeong T.D., Cho E.J., Lee W. *et al.* Efficient reporting of the estimated glomerular filtration rate without height in pediatric patients with cancer. *Clin Chem Lab Med.* 2017. 55(12):1891-1897. doi: 10.1515/cclm-2016-1151
83. Lambert M., White-Koning M., Alonso M. *et al.* Plasma cystatin C is a marker of renal glomerular injury in children treated with cisplatin or ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer.* 2021. 68(1):e28747. doi: 10.1002/pbc.28747
84. Hingorani S., Pao E., Schoch G. *et al.* Estimating GFR in adult patients with hematopoietic cell transplant: comparison of estimating equations with an iohexol reference standard. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10(4):601-610. doi: 10.2215/CJN.06470614
85. Costa E.S.V.T., Gil L.A. Jr, Inker L.A. *et al.* A prospective cross-sectional study estimated glomerular filtration rate from creatinine and cystatin C in adults with solid tumors. *Kidney Int.* 2022. S0085-2538(21):01209-01206. doi: 10.1016/j.kint.2021.12.010.
86. Bhasin B., Lau B., Atta M.G. *et al.* HIV viremia and T-cell activation differentially affect the performance of glomerular filtration rate equations based on creatinine and cystatin C. *PLoS One.* 2013. 8(12):e82028. doi: 10.1371/journal.pone.0082028
87. Lucas G.M., Atta M.G., Zook K. *et al.* Cross-sectional and longitudinal performance of creatinine- and cystatin C-based estimating equations relative to exogenously measured glomerular filtration rate in HIV-positive and HIV-negative persons. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020. 85(4):e58-e66. doi: 10.1097/QAI.0000000000002471
88. De Souza V., Hadj-Aissa A., Dolomanova O. *et al.* Creatinine versus cystatin C-based equations in assessing the renal function of candidates for liver transplantation with cirrhosis. *Hepatology.* 2014. 59(4):1522-1531. doi: 10.1002/hep.26886
89. Torre A., Aguirre-Valadez J.M., Arreola-Guerra J.M. *et al.* Creatinine versus cystatin C for estimating GFR in patients with liver cirrhosis. *Am J Kidney Dis.* 2016. 67(2):342-344. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.022
90. Wagner D., Kniepeiss D., Stiegler P. *et al.* The assessment of GFR after orthotopic liver transplantation using cystatin C and creatinine-based equations. *Transpl Int.* 2012. 25(5):527-536. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01449.x
91. Allen A.M., Kim W.R., Larson J.J. *et al.* Serum cystatin C as an indicator of renal function and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2015. 99(7):1431-1435. doi: 10.1097/TP.0000000000000552
92. Kervella D., Lemoine S., Sens F. *et al.* Cystatin C versus creatinine for GFR estimation in CKD due to heart failure. *Am J Kidney Dis.* 2017. 69(2):321-323. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.016
93. Swolinsky J.S., Nerger N.P., Leistner D.M. *et al.* Serum

creatinine and cystatin C-based estimates of glomerular filtration rate are misleading in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021. 8(4):3070-3081. doi: 10.1002/ehf2.13404

94. *Aldenbratt A., Lindberg C., Johannesson E. et al.* Estimation of kidney function in patients with primary neuromuscular diseases: is serum cystatin C a better marker of kidney function than creatinine? *J Nephrol.* 2022. 35(2):493-503. doi: 10.1007/s40620-021-01122-x

95. *Delanaye P., Cavalier E., Morel J. et al.* Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C versus serum creatinine. *BMC Nephrol.* 2014. 15:9. doi: 10.1186/1471-2369-15-9

96. *Carlier M., Dumoulin A., Janssen A. et al.* Comparison of different equations to assess glomerular filtration in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2015. 41(3):427-435. doi: 10.1007/s00134-014-3641-9

97. *Haines R.W., Fowler A.J., Liang K. et al.* Comparison of cystatin C and creatinine in the assessment of measured kidney function during critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023. 18(8):997-1005. doi: 10.2215/CJN.0000000000000203

98. *Chang A.R., George J., Levey A.S. et al.* Performance of glomerular filtration rate estimating equations before and after bariatric surgery. *Kidney Med.* 2020. 2(6):699-706.e1. doi:

10.1016/j.xkme.2020.08.008

99. *Hanna P.E., Wang Q., Strobbeln I.A. et al.* Medication-Related Adverse Events and Discordancies in Cystatin C-Based vs Serum Creatinine-Based Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients With Cancer. *JAMA Netw Open.* 2023. 6(7):e2321715. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21715

100. *Morgan C., Senthilselvan A., Bamforth F. et al.* Correlation between cystatin C- and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida. *Pediatr. Nephrol.* 2008. 23(2): 329-332. doi: 10.1007/s00467-007-0613-0

101. *Erlandsen E.J., Hansen R.M., Randers E. et al.* Estimating the glomerular filtration rate using serum cystatin C levels in patients with spinal cord injuries. *Spinal Cord.* 2012. 50(10):778-783. doi: 10.1038/sc.2012.52.

102. *Braat E., Hoste L., De Waele L. et al.* Renal function in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015. 25(5):381-387. doi: 10.1016/j.nmd.2015.01.005.

103. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024. 105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018

Дата получения статьи: 26.12.2023

Дата принятия к печати: 17.04.2024

Submitted: 26.12.2023

Accepted: 17.04.2024

Как не пропустить атипичный гемолитико-уремический синдром у пациентов в листе ожидания трансплантации почки

Лекция

Е.И. Прокопенко^{1,2}

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

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

Для цитирования: Прокопенко Е.И. Как не пропустить атипичный гемолитико-уремический синдром у пациентов в листе ожидания трансплантации почки. Лекция. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):204-215. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-204-215

How not to miss atypical hemolytic uremic syndrome in patients on kidney transplant waiting list

Lecture

E.I. Prokopenko^{1,2}

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

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

For citation: Prokopenko E.I. How not to miss atypical hemolytic uremic syndrome in patients on kidney transplant waiting list. Lecture. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):204-215. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-204-215

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), тромботическая микроангиопатия, трансплантация почки, обследование перед трансплантацией, исходь трансплантации почки, экулизумаб

Резюме

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное заболевание, обусловленное дисрегуляцией и гиперактивацией альтернативного пути комплемента, имеющее характерную морфологическую картину поражения сосудов микроциркуляторного русла и триаду (иногда неполную) клинических проявлений: тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию и поражение органов-мишеней. Чрезмерная активация комплемента при аГУС вызвана мутациями генов, кодирующих белки системы комплемента, или образованием антител к некоторым из них. Применение комплемент-блокирующей терапии экулизумабом значительно улучшило результаты лечения пациентов с аГУС, в том числе результаты трансплантации почки (ТП) у больных с высоким/средним риском рецидива тромботической микроангиопатии (ТМА) после трансплантации,

Адрес для переписки: Прокопенко Елена Ивановна

e-mail: renalnephron@gmail.com

Corresponding author: Dr. Elena Prokopenko

e-mail: renalnephron@gmail.com

https://orcid.org/0000-0002-7686-9816

которым экулизумаб назначается профилактически. Однако некоторые пациенты с аГУС при отсутствии полного симптомокомплекса заболевания достигают ХБП С5 и включаются в листы ожидания ТП без установления правильного диагноза, что может иметь серьезные последствия: возврат аГУС в ренальном трансплантате с быстрой потерей его функции, развитие угрожающих жизни проявлений системной ТМА. Известно, что терапия спасения экулизумабом менее эффективна, чем его профилактическое назначение пациентам группы риска рецидива после ТП. Кроме того, в случае рецидива аГУС в трансплантате время для обследования пациента, как правило, ограничено. В статье приводятся клинические наблюдения, демонстрирующие сложность диагностики «пропущенного» аГУС у пациентов в листе ожидания ТП и после трансплантации. По-видимому, при включении в лист ожидания ТП особую настороженность в отношении аГУС надо проявлять у подростков и пациентов молодого возраста с тяжелой АГ, резистентной к лечению анемией, эпизодами тромбоцитопении, любыми экстраarenaльными поражениями, пациентов, перенесших типичный ГУС, женщин с ХБП С5 в исходе перенесенной тяжелой преэклампсии/HELLP-синдрома, а также у пациентов, потерявших первый трансплантат по причине ТМА. Таким пациентам должно быть проведено комплексное обследование, включающее повторную оценку анамнеза (в том числе семейного), иммунологическое обследование для исключения других причин ТМА, генетическое исследование системы комплемента, определение антител к фактору H, а также нефробиопсию в отсутствие выраженного уменьшения размеров почек и высокого риска кровотечения.

Abstract

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is an orphan disease caused by dysregulation and hyperactivation of the alternative complement pathway, which has a characteristic morphological picture of microvascular lesions and a triad (sometimes incomplete) of clinical manifestations: thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and target organ damage. Excessive activation of complement in aHUS is caused by mutations in genes encoding proteins of the complement system or the formation of antibodies to some of them. The use of complement-blocking therapy with eculizumab has significantly improved the outcomes of patients with aHUS, including the results of kidney transplantation (KT) in patients at high/intermediate risk of recurrent thrombotic microangiopathy (TMA) after transplantation who are treated with eculizumab prophylactically. However, some patients with aHUS, in the absence of the full complex of symptoms, reach CKD G5 and are included in the waiting list for KT without establishing a correct diagnosis, which can have serious consequences: the return of aHUS in the renal graft with a rapid loss of its function, the development of life-threatening manifestations of systemic TMA. Salvage therapy with eculizumab is known to be less effective than its prophylactic administration in patients at risk of relapse after KT. In addition, in the case of aHUS recurrence in the graft, time for patient evaluation is usually limited. The article presents clinical observations demonstrating the difficulty of diagnosing “missed» aHUS in patients on the KT waiting list and after transplantation. When included in the KT waiting list, special vigilance regarding aHUS should be exercised in adolescents and young patients with severe hypertension, treatment-resistant anemia, episodes of thrombocytopenia, any extrarenal lesions, patients who have had typical HUS, women with CKD C5 after severe preeclampsia/HELLP syndrome, as well as in patients who lost their first renal transplant due to TMA. Such patients should undergo a comprehensive examination, including re-evaluation of medical history (including family history), immunological examination to exclude other causes of TMA, genetic testing of the complement system, determination of antibodies to factor H, and kidney biopsy in the absence of a significant reduction in kidney size and high risk of bleeding.

Key words: *atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS), thrombotic microangiopathy, kidney transplantation, pretransplant evaluation, postrenal transplant outcomes, eculizumab*

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – орфанное заболевание, вызванное дисрегуляцией и гиперактивацией системы комплемента по альтернативному пути и входящее в группу тромботических микроангиопатий (ТМА) [1]. ТМА является клинико-морфологическим синдромом, характеризующимся своеобразной морфологической картиной поражения сосудов микроциркуляторного русла (в капиллярах – тромбозом и/или эндотели-

озом, в артериолах и артериях малого калибра – тромбозом и/или расширением субэндотелиального пространства, мукоидным набуханием интимы с сужением просвета вплоть до окклюзии) и клинической триадой – тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА), поражением органов-мишеней. При ТМА в патологический процесс вовлекаются почки, центральная нервная система (ЦНС), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), сердце, легкие, глаза и др. [2, 3]. В группу ТМА, кроме аГУС, входят тромботическая тромбо-

цитопеническая пурпура (ТТП), индуцированные инфекциями ТМА (ассоциированный с шигатоксином кишечной палочки ГУС – STEC ГУС (т.н. типичный ГУС), пневмококковый ГУС, ТМА при вирусных инфекциях), а также ТМА, ассоциированные с сопутствующими заболеваниями и состояниями (т.н. вторичные – при системных заболеваниях, осложненной беременности, злокачественных опухолях, применении некоторых лекарств и др.) [4]. Среди взрослых пациентов с ГУС чаще встречается аГУС, у детей, напротив, преобладает STEC ГУС [5].

Чрезмерная активация комплемента при аГУС вызвана мутациями генов, кодирующих белки системы комплемента, или образованием антител к некоторым из них. Развитие аГУС ассоциировано с мутациями с потерей функции генов, кодирующих регуляторные белки – фактор H (CFH), фактор I (CFI), мембранный кофакторный протеин (MCP), а также с генетическими вариантами с усилением функции третьего компонента комплемента (C3) и фактора B (CFB) – двух основных составляющих C3-конвертазы альтернативного пути активации комплемента. Кроме перечисленного выше, патогенетическим фактором аГУС может быть образование аутоантител IgG к CFH, связывающихся с C-терминальным фрагментом CFH и нарушающих его регуляторную функцию. В последние годы выделяют также «комплемент-независимый» аГУС, связанный с мутациями генов, кодирующих не относящиеся непосредственно к системе комплемента белки: плазминоген (PLG), тромбомодулин (THBD), диацилглицеролкиназа ϵ (DGKE), кобаламин C (cb1C), инвертированный формин-2 (INF2) [6]. Однако мутации выявляются не у всех пациентов: при аГУС частота обнаружения генетических вариантов комплемента составляет примерно 60%, при вторичных формах ТМА мутации тоже могут обнаруживаться, хотя и с меньшей частотой [7]. Клинической манифестации аГУС у значительной части пациентов способствует воздействие триггеров (комплемент-активирующих состояний), которыми могут быть инфекции, аутоиммунные заболевания, оперативные вмешательства, некоторые лекарственные препараты, беременность и роды, трансплантация костного мозга или солидных органов [3, 4].

У пациентов с аГУС имеется высокий риск развития рецидивов ТМА. Прогноз для жизни и сохранения почечной функции весьма серьезен: до начала эры комплемент-блокирующей терапии, когда для лечения аГУС использовалась только плазматерапия (плазмообмен – ПО и инфузии СЗП), летальность пациентов с аГУС составляла 25%, а частота наступления терминальной ХПН в течение одного года наблюдения – 50% [8]. Особенностью аГУС является и высокая частота рецидивов после трансплантации почки (ТП), создающих угрозу жизни реципиентов и способствующих утрате функции трансплантатов, поэтому всего 10 лет назад ТП не считалась пока-

занной пациентам с терминальной ХПН в исходе аГУС [9]. С появлением экулизумаба (препарата рекомбинантных моноклональных антител против C5-компонента комплемента) ситуация кардинально изменилась в лучшую сторону как в отношении результатов лечения аГУС у пациентов с функционирующими нативными почками, так и в получении возможности безопасно выполнять ТП больным, достигшим терминальной ХПН [10, 11]. Однако продолжает существовать проблема «пропущенного» аГУС у пациентов, нуждающихся в ТП, при этом из всех вариантов ТМА именно аГУС и тяжелые формы STEC ГУС (с неполным восстановлением почечной функции и прогрессированием ХБП после перенесенного ОПП) наиболее часто являются причиной потребности в трансплантационной помощи.

«Тромботическая микроангиопатия неясного генеза» и «пропущенная» тромботическая микроангиопатия у кандидатов на трансплантацию почки

У части пациентов с терминальной ХПН причина ее развития, в том числе ТМА, не устанавливается в ранней стадии заболевания. Несвоевременная диагностики ТМА (в том числе – аГУС) может быть обусловлена разными, как объективными, так и субъективными факторами: нетипичными клиническими симптомами или неполной картиной ТМА, поздним обращением пациентов за медицинской помощью, слабой клинической настороженностью врачей, отсутствием морфологической верификации диагноза у больных с ТМА, поражающей только почки. Напомним, что при локально-почечной ТМА наблюдаются признаки ОПП, а тромбоцитопения, МАГА и экстраренальные проявления отсутствуют [12, 13].

«Пропущенный» аГУС у пациентов с терминальной ХПН, особенно у тех, кому предстоит ТП, может иметь трагические последствия. В то же время, в центры трансплантации направляются больные с установленным «официальным» диагнозом, иногда без достаточного обоснования данного диагноза. Именно поэтому врачи отделений гемодиализа, нефрологи и трансплантологи, которые занимаются отбором пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) в лист ожидания ТП, должны проявлять клиническую настороженность в отношении возможной ТМА, в том числе – аГУС.

Перечислим те ситуации, когда можно «пропустить» аГУС у пациентов на диализе и в листе ожидания ТП:

- У взрослых пациентов с «ХПН неясной этиологии» (меньше настороженность в отношении возможности аГУС по сравнению с детьми)
- При отсутствии полного симптомокомплекса МАГА, тромбоцитопении
- При преимущественно почечном поражении без развития полиорганной недостаточности

- При коротком периоде МАГА и спонтанном исчезновении признаков микроангиопатического гемолиза
- У пациентов с терминальной ХПН неясного генеза, которым не была выполнена биопсия почки, особенно у больных молодого возраста с тяжелой АГ
- При утрате медицинской документации и невозможности полноценного выяснения анамнеза
- При трансформации диагноза (например, аГУС → STEC ГУС) в процессе перехода пациента для наблюдения из одного лечебного учреждения в другое
- У женщин, которые быстро достигли терминальной ХПН после перенесенной тяжелой преэклампсии (ПЭ) с ОПП

Следует особо отметить, что ПЭ, особенно тяжелая, повторная (развивающаяся более чем при одной беременности) является фактором риска развития ХБП в последующей жизни, однако быстрые темпы прогрессирования ХБП все же не характерны для женщин, перенесших это осложнение беременности. А у пациенток, имевших клинически диагностированный (или недиагностированный, протекав-

ший под маской HELLP-синдрома) послеродовый аГУС, даже при отсутствии патогенных мутаций в генах системы комплемента, например, при вероятно патогенных генетических вариантах, или вариантах с неясным значением, существует высокий риск рецидива аГУС после ТП с потребностью в экстренном начале комплемент-блокирующей терапии [14].

аГУС может скрываться не только за диагнозом «ХПН неясной этиологии», но и за диагнозами «Хронический гломерулонефрит», «Быстро прогрессирующий гломерулонефрит», «Системный васкулит», «Гипертонический нефросклероз», «Нефропатия в исходе ОПП», «Типичный (STEC) ГУС».

Мы предлагаем использовать следующий перечень симптомов для оценки пациентов на ЗПТ на предмет возможного аГУС (таблица).

Обнаружение 3 и более признаков, желательно из трех разных пунктов, свидетельствует о том, что подозрение на аГУС оправдано, и требуется дальнейшее обследование. Однако при очевидном, клинически верифицированном эпизоде ТМА в анамнезе или при морфологическом подтверждении ТМА достаточно одного этого признака для констата-

Таблица | Table

Возможные анамнестические, клинко-лабораторные и морфологические признаки у пациентов в листе ожидания трансплантации почки с пропущенным аГУС

Possible anamnestic, clinical, laboratory and morphological signs in patients on the kidney transplant waiting list with missed aHUS

Диагноз, клинические особенности	Терминальная ХПН неясного генеза Типичный ГУС с тяжелым ОПП, неполным восстановлением почечной функции Тяжелая/злокачественная АГ с транзиторным повышением креатинина крови или без него
Возраст	Пациенты на ЗПТ молодого возраста* Дети и подростки на ЗПТ
Анамнез	Триггер болезни: диарея, респираторные и другие инфекции, вакцинация, лекарства (циклоспорин, такролимус, оральные контрацептивы, противоопухолевые препараты, хинин, клопидогрел, тиклопидин и др.) Эпизоды анемии и тромбоцитопении в дебюте или на любом этапе болезни У женщин – послеродовое ОПП с неполным восстановлением почечной функции Неуспешная трансплантация почки в анамнезе (особенно первично нефункционирующий трансплантат или потеря трансплантата в первые 6-12 месяцев после операции) Семейный анамнез: наличие родственников с диагностированным аГУС или ТМА, с ХПН неясного генеза или внезапно умерших в молодом возрасте, в том числе – от сердечно-сосудистых катастроф
Клиническая картина	Доказанный эпизод (эпизоды) тромбоцитопении и МАГА (анемия, шизоциты в мазке крови, повышение ЛДГ, снижение гаптоглобина, отрицательная проба Кумбса) Наличие любых внепочечных проявлений в дебюте или на любом этапе болезни: поражение ЦНС, глазного дна, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, геморрагический пневмонит, панкреатит, панкреонекроз, поражение ЖКТ, желудочно-кишечное кровотечение, гангрена пальцев Тяжелая, плохо корригируемая АГ с начала болезни Недостаточная реабилитация при адекватной диализной программе: постоянная слабость, утомляемость, невозможность достижения целевого гемоглобина при исключении альтернативных причин резистентности к антианемической терапии Склонность к тромбоцитопении, персистирующее повышение ЛДГ
Морфологическая картина	Обнаружение ТМА, в том числе – в сочетании с другими морфологическими диагнозами, в биоптате нативной почки Обнаружение ТМА, в том числе – в сочетании с другими морфологическими диагнозами, в биоптате трансплантационной почки Обнаружение ТМА в любом другом органе (кроме почки) или в биоптатах кожи

* В отдельных случаях аГУС может иметь место и у пациентов среднего и пожилого возраста

ции высокой вероятности аГУС. Следует понимать, что ценность указанных выше признаков основана только на клиническом опыте автора и не проходила валидацию в силу редкости заболевания и немногочисленности кандидатов с аГУС на трансплантацию.

Подчеркнем, что в сложных случаях отсутствие ТМА при первой нефробиопсии не исключает возможности обнаружения микроангиопатии при повторной биопсии почки, что подтверждает следующее клиническое наблюдение [15].

Авторы из Испании представили 27-летнюю женщину со злокачественной АГ и отягощенным семейным анамнезом: у родной сестры в 14 лет был диагностирован мембранопролиферативный гломерулонефрит с повышением АД, тяжелой анемией, эпилепсией, ишемическим поражением головного мозга, быстрым прогрессированием ХПН; смерть сестры наступила от лезочной инфекции, но данные аутопсии были неопределенными, и основной диагноз не был установлен. Сама пациентка в возрасте одного года перенесла ОПП неясного генеза с анемией и тромбоцитопенией, разрешившееся спонтанно. Однако в 15-летнем возрасте у девочки выявлена АГ с повышением уровня АД до 160/90 мм рт.ст., протеинурия 2 г/сут, умеренное снижение гемоглобина до 115 г/л при нормальном уровне тромбоцитов и сохранной на тот момент почечной функции. Пациентке была выполнена первая нефробиопсия, выявившая фокальный пролиферативный гломерулонефрит с депозитами IgM. Назначена терапия ингибиторами АПФ, но, несмотря на нефропротекцию, отмечен постепенный рост сывороточного креатинина. В возрасте 26 лет внезапно развилась злокачественная АГ (АД 216/120 мм рт.ст.), ретинопатия, начался быстрый рост креатинина, обнаружены тяжелая анемия, тромбоцитопения (тромбоциты $22 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз; активность ADAMTS13 была нормальной. Повторная нефробиопсия подтвердила ренальную ТМА (подострые и хронические сосудистые поражения), которую в то время расценили как следствие злокачественной АГ. Начато лечение ГД, проведено 5 сеансов ПО, после чего микроангиопатический гемолиз был купирован, но сохранялась диализ-зависимая почечная недостаточность и тяжелая АГ, требовавшая одновременного применения семи (!) антигипертензивных препаратов. Три месяца спустя пациентка продемонстрировала снижение интеллекта, кратковременные эпизоды потери сознания и новый эпизод МАГА. При МРТ головного мозга обнаружены очаги гипоксически-ишемического характера, присутствовала также умеренная церебральная атрофия. Генетическое тестирование выявило гомозиготное носительство гаплотипа высокого риска H3 CFH, ассоциированного с низким уровнем фактора H в плазме. Диагноз был пересмотрен: у самой пациентки и ее погибшей сестры (ретроспективно) диагностирован аГУС. Пациентке после отсутствия эффекта от 7 сеансов ПО в виде сохранения тромбоцитопении, МАГА было начато лечение экулизумабом. Гемолиз прекратился после первой же инфузии, после третьего введения препарата отмечено значительное улучшение гематологических показателей и МР-картины головного

мозга, однако после 18 мес. лечения пациентка остается зависимой от диализа и ожидает ТП [15].

Описанный испанскими коллегами клинический пример показывает, как трудно порой бывает трактовать клинические симптомы и морфологические данные даже при семейном аГУС. По-видимому, эпизод ОПП в возрасте одного года тоже был обусловлен ТМА, которая впоследствии приняла хроническое течение. Но данные первой нефробиопсии в 15-летнем возрасте скорее затруднили, чем облегчили, постановку диагноза. Вторая биопсия, выполненная уже при развернутой клинической картине МАГА и быстро прогрессирующей почечной недостаточности, выявила признаки острой и хронической ТМА, но причиной ТМА посчитали злокачественную АГ. Лишь в возрасте 27 лет, после начала постоянной ЗПТ, присоединения тяжелого ишемического поражения ЦНС (похожего на поражение головного мозга у сестры) и выполнения генетического исследования удалось установить диагноз аГУС и добиться улучшения после начала комплемент-блокирующей терапии. Понятно, что выполнение ТП у пациентки возможно только при условии применения экулизумаба из-за очень высокого риска рецидива после операции.

Значение своевременной диагностики аГУС у пациентов в листе ожидания трансплантации почки

Быстро установленный диагноз позволяет своевременно начать патогенетическую терапию аГУС. Следует помнить, что именно раннее назначение экулизумаба при аГУС приводит к наиболее полному восстановлению функции нативных почек и других пораженных органов [16]. В чем же опасность отсутствия правильного диагноза у пациентов на ЗПТ без экстраренальных проявлений с необратимой утратой почечной функции в исходе комплемент-опосредованной ТМА? Во-первых, у диализных пациентов могут развиваться тяжелые экстраренальные поражения, связанные с продолжающейся неконтролируемой активацией комплемента и требующие проведения комплемент-блокирующей терапии для спасения жизни, функции ЦНС, зрения. Во-вторых, после ТП риск рецидива аГУС с потерей трансплантата и жизнеугрожающими внепочечными поражениями достаточно высок.

Пациентам с аГУС требуется специальное претрансплантационное обследование, особые подходы к подбору органного донора, к иммуносупрессивной терапии, претрансплантационной вакцинации и медикаментозной профилактике инфекций, плановое принятие решения о необходимости комплемент-блокирующей терапии. Так, у пациентов с аГУС следует проводить до включения в лист ожидания ТП вакцинацию против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции типа b, избе-

гать трансплантации органов от «субоптимальных доноров» и органов с предельно допустимыми сроками холодовой консервации. Проводить генетическое исследование системы комплемента нужно не только у будущего реципиента, но и у потенциального донора (при планировании ТП от живого родственного донора) для исключения риска развития ТМА после изъятия почки [17, 18]. Необходимо применять индукцию иммуносупрессии антигиперциментарными или анти-CD25 антителами, особенно тщательно контролировать концентрации в крови циклоспорина/такролимуса с целью не допустить превышения терапевтических уровней, избегать использования mTOR-ингибиторов (поскольку эта группа иммуносупрессантов, как и ИК, может способствовать развитию ТМА), обязательно проводить профилактику цитомегаловирусной инфекции не менее 6 мес. после операции [18-20]. Часты пациентов на основании данных генетического обследования и особенностей семейного анамнеза и клинического течения необходимо при трансплантации профилактическое применение экулизумаба – это пациенты с высоким и средним риском рецидива после ТП [21].

Как правило, у пациентов с аГУС, которым не был установлен диагноз до ТП, при развитии рецидива в трансплантате нет достаточного времени для обследования, при этом возникает проблема дифференциальной диагностики возвратной и *de novo* ТМА трансплантата, ассоциированной с нефротоксичностью ИК, антитело-опосредованным отторжением, вирусными инфекциями и другими причинами, и далеко не всегда требующей лечения комплемент-блокирующим препаратом [22, 23]. Это, безусловно, не способствует быстрому началу комплемент-блокирующей терапии. Но даже если диагноз аГУС устанавливается после ТП и начинается «терапия спасения» экулизумабом, результаты такого лечения хуже по сравнению с профилактическим применением экулизумаба. Так, Siedlecki A.M. et al. сравнивали потребность в диализе и функцию ренального трансплантата в трех группах пациентов: с диагнозом аГУС, установленным до ТП, и с началом терапии экулизумабом до операции; с диагнозом до ТП, но с началом терапии после операции; с диагнозом, установленным после ТП и с началом терапии после операции. Наиболее высокая потребность в посттрансплантационном диализе и наиболее низкая СКФ трансплантата были именно в последней группе, в который аГУС был диагностирован после трансплантации [24]. В мета-анализе, включившем 18 статей с данным о 380 взрослых пациентах с аГУС после ТП, было показано, что при профилактическом применении экулизумаба частота потерь трансплантатов из-за ТМА составила 5,5%, а при лечении экулизумабом развившихся рецидивов – 22,5%, то есть в 4 раза больше [25].

Наибольшая эффективность применения экулизумаба достигается в том случае, если лечение посттрансплантационного рецидива аГУС начинается в первые 7 дней [26], но при отсутствии диагноза аГУС до операции трудно инициировать комплемент-блокирующую терапию в эти сроки. В ряде случаев происходит очень быстрая потеря трансплантата, как в представленном ниже клиническом наблюдении.

Пациент С., 33 года, поступил в центр трансплантации в феврале 2014 г. для выполнения ТП. В детстве часто болел простудными заболеваниями, имел сниженный аппетит, постоянную слабость, низкий индекс массы тела. Во взрослом возрасте у врача не наблюдался, в 30 лет была случайно обнаружена АГ, антигипертензивные препараты принимал нерегулярно. В 31 года обнаружено повышение креатинина сыворотки до 236 мкмоль/л на фоне повышения АД и незначительной протеинурии. Биопсии почки не было, клинически диагностирован хронический гломерулонефрит, ХПН. Еще через год пациент экстренно доставлен в стационар в тяжелом состоянии с болями в животе, геморрагическим гастритом. При обследовании: гемоглобин 82 г/л, мочевины сыворотки 46 ммоль/л, креатинин 1037 мкмоль/л. Констатирована терминальная ХПН, геморрагический гастрит посчитали проявлением уремии, начато лечение программным ГД. Состояние больного улучшилось, однако сохранялась недостаточно контролируемая АГ и резистентная к лечению анемия, при этом тромбоцитопения, повышения АДГ не отмечено. Заподозрен первичный антифосфолипидный синдром (АФС), но маркеры АФС не обнаружены. Пациент был включен в лист ожидания трансплантации почки.

11.02.2014 г. больному была выполнена ТП от донора со смертью мозга, совместимого по группе крови. Предсуществующие антитела у пациента не выявлены, претрансплантационной кросс-матч был отрицательным. Индукция иммуносупрессии проведена базиликсимабом, на операционном столе введен в/в 1 г метилпреднизолона, назначена поддерживающая иммуносупрессия: такролимус, микофеноловая кислота, преднизолон. В первые сутки после операции – гемоглобин 82 г/л, тромбоциты 272×10^9 /л. При наличии кровотока в трансплантате по данным УЗДГ отмечалась олигурия. Через несколько часов после операции (анестезиологическое пособие и операция – без технических проблем и осложнений) появилась неврологическая общемозговая симптоматика: пациент был заторможен, не понимал объяснений лечащего врача, хотя до операции все инструкции выполнял нормально. АД 180/100-110 мм рт.ст. ЦВД 110 мм вод.ст. Натрий сыворотки 136,0 ммоль/л, глюкоза 10 ммоль/л, мочевины 19 ммоль/л. На вторые сутки после операции сохранялась вялость, заторможенность, олигурия, начата ЗПТ (гемодиафильтрация). Отмечено снижение гемоглобина до 66 г/л, тромбоцитов – до 76×10^9 /л, концентрация такролимуса в крови – 14,6 нг/мл. Заподозрена ТМА, ассоциированная с нефротоксичностью ИК, доза такролимуса снижена на 30%, проведена ин-

фузия СЗП. На третьи сутки после ТП: олигурия, АД 190/110 мм рт.ст., гемоглобин 64 г/л, тромбоциты 64×10^9 /л, АДГ 1033 ЕД/л. При УЗП трансплантата отмечалось неравномерное повышение эхогенности коркового слоя, при АС-ЦК – резкое обеднение кровотока в коре. Диагностирована ТМА, начаты сеансы ПО, назначен низкомолекулярный гепарин, еще больше снижена доза такролимуса. Несмотря на ежедневные сеансы ПО и инфузии СЗП, сохранялись нефрологическая симптоматика (МРТ головного мозга – картина отека, мелкие участки кровоизлияний в полушариях большого мозга), тромбоцитопения – $43-79 \times 10^9$ /л, повышение АДГ до 700 ЕД/л, отсутствовала функция трансплантата. При эхокардиографии выявлено снижение фракции выброса левого желудочка до 40%. На 6-7-е сутки после операции появилась клиника респираторного дистресс-синдрома, начала нарастать дыхательная недостаточность, при этом пациент не был гипергидратирован. ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр в крови не обнаружены, прокальцитонин крови не повышен. К сожалению, в 2014 г. еще не было возможности быстро назначить комPLEMENT-блокирующую терапию, и консилиумом принято решение о трансплантатэктомии по витальным показаниям.

На 9-е сутки трансплантат был удален. Морфологическое исследование удаленного трансплантата: картина острой ТМА, признаков отторжения не выявлено. К 14-м суткам после ТП, 5-м суткам после трансплантатэктомии – нормализация уровня тромбоцитов, полный регресс нефрологической симптоматики, исчезновение дыхательной недостаточности, восстановление нормальной фракции выброса левого желудочка. Парная почка (от того же донора) после трансплантации пациенту с поликистозом нативных почек продемонстрировала немедленную функцию, течение послеоперационного периода у этого пациента было неосложненным, что позволило нам, с учетом морфологической картины острой ТМА в удаленном трансплантате, исключить наличие донорской патологии. Пациент отказался от дальнейшего обследования и высказал желание оставаться на лечении программным гемодиализом.

После повторного обсуждения данного случая был диагностирован аГУС. К сожалению, пациенту не удалось провести генетическое исследование, но учитывая молниеносное развитие тяжелой системной ТМА после трансплантации почки, отсутствие донорской патологии, отторжения, вирусных инфекций, неэффективность снижения дозы и концентрации ИК в крови, проведения ПО и инфузий СЗП в сочетании с антикоагулянтами, было бы высоко вероятным обнаружение патогенных мутаций в системе комплемента. Сложность диагностики аГУС у данного пациента можно объяснить отсутствием полной клинической картины ТМА до трансплантации, а также отсутствием морфологического диагноза заболевания собственных почек. Нужно отметить, что тяжелая, плохо корригируемая АГ у пациента молодого возраста, анемия, резистентная

к лечению, поражение ЖКТ характерны для больных с аГУС, но могут быть вызваны и другими причинами, что в отсутствие тромбоцитопении, явного микроangiопатического гемолиза, мультиорганного поражения затрудняет диагностику.

Может ли типичный гемолитико-уремический синдром оказаться атипичным?

Ранее считалось, что ТП у пациентов, перенесших типичный ГУС, абсолютно безопасна в отношении рецидива ТМА, что представляется логичным с учетом того, что STEC ГУС не рецидивирует [27]. Однако STEC-инфекция может быть триггером ТМА при аГУС, и в этих случаях пациенту может быть ошибочно диагностирован типичный ГУС. Именно такие больные демонстрируют тяжелое течение ТМА с неполным восстановлением почечной функции и быстро достигают тХПН. Однако случаи STEC ГУС тоже могут быть очень тяжелыми, и по клинической картине крайне сложно различить типичный и атипичный ГУС. Дифференциальная диагностика осложняется еще и тем, что в претрансплантационном периоде может не наблюдаться рецидивов ТМА (а STEC ГУС – это болезнь, которая не рецидивирует, в отличие от аГУС), и тогда пациента с ХБП 5 стадии включают в лист ожидания с диагнозом «Типичный ГУС». В этой группе больных первый рецидив ТМА может развиваться уже после ТП. По данной причине в настоящее время молекулярно-генетическое исследование системы комплемента перед трансплантацией рекомендуется не только больным с аГУС, но и пациентам с терминальной ХПН в исходе типичного ГУС.

Интересно, что у детей с типичным ГУС патогенные варианты генов комплемента (с частотой встречаемости минорных аллелей в популяции <0,1%) обнаруживались значительно чаще, чем в контрольной группе, и при этом не оказывали влияния на тяжесть течения болезни, в том числе – на поражение ЦНС и потребность в диализе [28]. По-видимому, у детей с такими генетическими вариантами, перенесших типичный ГУС, есть риск рецидива ТМА. Alberti M. et al. описали двух пациентов с диагнозом «STEC ГУС», которые потеряли почечный трансплантат из-за рецидива ТМА. Этим больным генетическое тестирование панели «аГУС» было выполнено уже после утраты трансплантата: у одного пациента выявлена гетерозиготная мутация CFI, а у другой пациентки и её матери, которая стала донором почки, – гетерозиготная мутация MCP [29].

Иногда рецидив ТМА с экстрауремической симптоматикой проходит незамеченным у пациентов на ГД, и диагноз аГУС впервые устанавливается только после ТП. В данном контексте показательным клиническим наблюдением Downen F. et al., которые описали пациентку 16 лет на программном ГД, у которой тХПН развилась в исходе доказанного типичного

ГУС [30]. Через 10 мес. ЗПТ у больной наблюдался судорожный синдром, который в то время был расценен как проявление гипертонической энцефалопатии. Через 18 мес. выполнена ТП, функция трансплантата была отсроченной, а на 10-е сутки после операции у пациентки развилась МАГА, затем судороги, фотофобия, кортикальная слепота; при МРТ головного мозга выявлен PRES-синдром. Заподозрен аГУС, немедленно начато лечение экулизумабом: через 48 ч. после инфузии препарата купировалась неврологические симптомы, через 2 недели наблюдалось восстановление почечной функции и уровня тромбоцитов. Биопсия трансплантата, выполненная на 15-й день после операции, подтвердила наличие ТМА. При генетическом тестировании выявлен редкий гетерозиготный вариант *C3 – p.(Ser1619Arg)* [30].

Приводим клиническое наблюдение длительного и трудного пути к диагнозу аГУС у пациентки с первоначальным диагнозом STEC ГУС.

Пациентка 1998 г.р. в раннем детском возрасте на фоне острой кишечной инфекции, геморрагического колита перенесла ОПП в сочетании с тяжелой анемией и тромбоцитопенией. Был диагностирован типичный ГУС, проводился перитонеальный диализ, симптоматическая терапия. Полного восстановления функции почек не произошло, в исходе острого эпизода ТМА сформировалась ХБП 3 стадии. В возрасте 8 лет отмечен рост креатинина сыворотки до 650 мкмоль/л, констатирована ХБП 5 стадии, начато лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом. В феврале 2010 г. в возрасте 12 лет выполнена ТП от посмертного донора, назначена иммуносупрессивная терапия циклоспорином А, микофенолатами и кортикостероидами, функция трансплантата была удовлетворительной. Однако в октябре того же года, через 8 мес. после операции, возникла острая дисфункция трансплантата с повышением креатинина более 200 мкмоль/л, выполнена биопсия пересаженной почки. Морфологически диагностировано острое отторжение (подробное гистологическое описание не сохранилось). Проведено лечение гуморального отторжения: ПЮ, введение внутривенного иммуноглобулина, ритуксимаба. Была также проведена конверсия с циклоспорином на такролимус. После проведенной терапии уровень креатинина снизился до 140-160 мкмоль/л и сохранялся на таком уровне почти 7 лет.

В 2017 г. в течение 6 мес. креатинин повысился до 300 мкмоль/л. В феврале 2018 г. после переохлаждения отмечено повышение температуры тела до 40°C, сухой кашель, насморк, пациентка самостоятельно принимала НПВС со слабым эффектом. В марте 2018 г. появились боли в подвздошной и поясничной области справа, тошнота, периодически – рвота, сохранялся субфебрилитет, сывороточный креатинин вырос до 900 мкмоль/л. Пациентке начата ЗПТ сначала методом ГД, затем – перитонеального диализа. В апреле 2018 г была выполнена повторная биопсия трансплантационной почки: обнаружено хроническое гуморальное СА4-негативное отторжение, выраженный нефросклероз.

По результатам биопсии терапия отторжения признана нецелесообразной, решено продолжить ЗПТ, коррекцию анемии, АД. В апреле-июне 2018 г. самочувствие пациентки оставалось неудовлетворительным, сохранялся субфебрилитет, тошнота, боли в поясничной области. За это время трижды девушка находилась на стационарном лечении, в начале июля выписана по семейным обстоятельствам в связи со смертью матери.

В июле 2018 г. – повышение температуры тела до 38,5°C, увеличение трансплантата в размерах, расширение чашечно-лоханочной системы. Ситуация в целом трактовалась как обострение хронического пиелонефрита нефункционирующего трансплантата, поэтому была выполнена трансплантатэктомия, начата антибактериальная терапия. Через 7 дней после выписки из стационара, где было выполнено удаление трансплантата, появились выраженная слабость, рвота, затем присоединился повторный жидкий стул. АД 140/80 мм рт.ст., гемоглобин 85 г/л, тромбоциты 92×10^9 /л, лейкоциты $9,2 \times 10^9$ /л; шизоцитоз +++, АДГ 700-474 ЕД/л; протромбиновый индекс 55%, МНО 1,41, фибриноген 2,7 г/л. При КТ головного мозга выявлены внутримозговые гематомы: слева в лобной области размером 18 мм, справа – единичные до 4 мм. На рентгенограмме грудной клетки легкие полнокровные, корни расширены. Диагностированы ОНМК (геморрагический инсульт) и ТМА, назначены антигипертензивная терапия, низкомолекулярный гепарин, цитофлавин, эритропоэтин; начат перитонеальный диализ, плазматерапия не проводилась. Постепенно состояние пациентки улучшилось, ТМА регрессировала. Пациентке был продолжен перитонеальный диализ, поставлен вопрос о повторной ТП.

При обследовании перед повторной трансплантацией для уточнения причины ТМА исследованы активность ADAMTS13 в плазме, антикардиолипидные антитела, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт. Данных за ГПП и АФС не получено. Был уточнен семейный анамнез: мать пациентки страдала с подросткового возраста неконтролируемой тяжелой АГ, перенесла повторные ОНМК и умерла в возрасте 44 лет (июнь 2018) при клинической картине ТМА. У самой пациентки при генетическом исследовании на хромосоме 1 обнаружена микроделеция $1q31.3(196743721-196801783) \times 1$ протяженностью 58063 пары нуклеотидов CFHR1, CFHR3 в гетерозиготном состоянии. Данная мутация может быть ассоциирована с развитием аГУС. Диагноз был пересмотрен, констатирован аГУС, семейная форма заболевания. Рекомендовано не использовать для трансплантации почку от родственника без генетического обследования донора, при ТП начать профилактическое применение экулизумаба.

В данном наблюдении с момента первого эпизода ТМА до установления диагноза аГУС прошло 20 лет. Примечательно, что пациентка не продемонстрировала картину ТМА в раннем посттрансплантационном периоде, а затем на фоне гуморального отторжения почечного трансплантата, чего можно

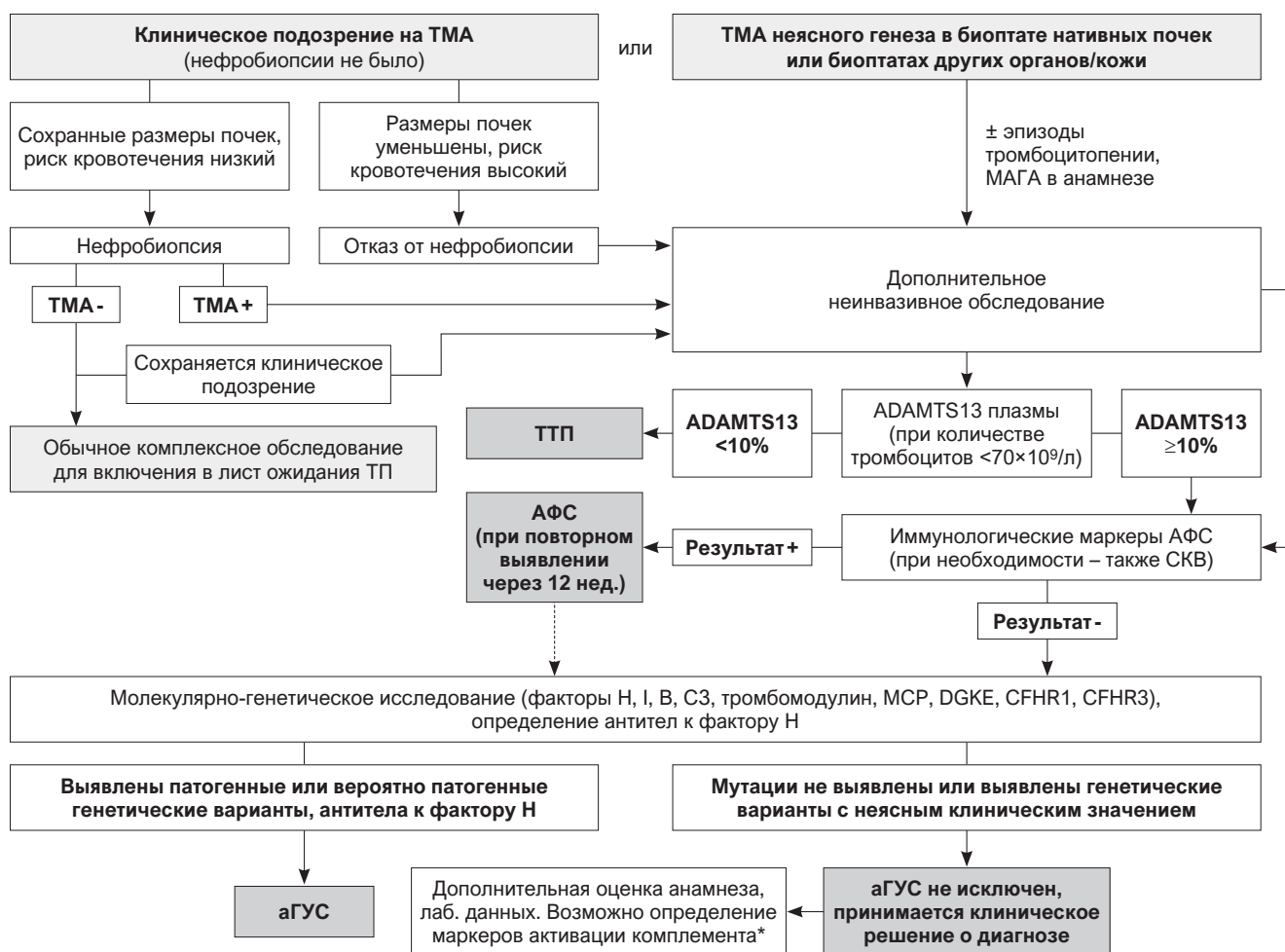
было бы ожидать, поскольку сама операция ТП и антитело-опосредованное отторжение являются мощными триггерами ТМА. Первый рецидив аГУС произошел после трансплантатэктомии по поводу пиелонефрита нефункционирующего трансплантата. При ведении пациентки поначалу не был учтен семейный анамнез – высокая АГ с подросткового возраста и повторные ОНМК у матери.

Обследование пациентов с подозрением на тромботическую микроангиопатию перед трансплантацией почки

Пациенты с подозрением на ТМА нативных почек или с морфологически подтвержденной ТМА неясного генеза перед включением в лист ожидания ТП должны пройти дополнительное обследование с целью подтверждения/исключения ТМА, а также установления причины ТМА. Как уже было отмечено

выше, крайне важно диагностировать аГУС до трансплантации с учетом высокой вероятности тяжелых осложнений и быстрой потери трансплантата при использовании обычных протоколов ведения реципиентов ренальной трансплантата. Предлагаем следующий алгоритм обследования пациентов с подозрением на аГУС и другие формы ТМА перед включением в лист ожидания ТП (рисунок).

При типичной клинической картине аГУС для подтверждения диагноза не требуется биопсия почки. Но в диагностически сложных ситуациях полезно получить морфологическое подтверждение ТМА, и проведение ГД само по себе не является препятствием к нефробиопсии. Однако, как известно, ХПН (особенно с существенным уменьшением размеров почек), тромбоцитопения, сама ренальная ТМА и целый ряд других факторов повышают риск образования больших постпункционных гематом и даже продолжительного крово-



* Маркерами гиперактивации терминального комплекса комплемента являются высокий уровень растворимого мембраноатакующего комплекса C5b-9 в крови, отложение C5b-9 на клетках эндотелия в культуре, депозиция C5b-9 в тканях пациента

Рис. Алгоритм обследования пациентов с подозрением на ТМА и ТМА неясного генеза перед включением в лист ожидания трансплантации почки

Fig. Algorithm for examining patients with suspected TMA and TMA of unknown origin before inclusion on the kidney transplant waiting list

течения из места пункции, хотя частота серьезных геморрагических осложнений после нефробиопсии по данным мета-анализа невысока – гемотрансфузии требовались в 1,6% случаев, а вмешательства для остановки кровотечения – в 0,3% [31, 32]. По указанным причинам вопрос о проведении биопсии почки при подозрении на ТМА у пациентов на ГД решается индивидуально, с тщательной оценкой соотношения польза/риск инвазивного диагностического вмешательства и наличия возможности купирования вероятных осложнений в данном лечебном учреждении. Как правило, если пациент находится на ЗПТ уже долго, более 3-4 мес., от выполнения биопсии отказываются. Кроме того, еще раз напомним, что биопсия выявляет только наличие ТМА, но не верифицирует ее причину. При типичном и атипичном ГУС, АФС, склеродермическом почечном кризе, лекарственной ТМА морфологическая картина почечной ткани будет практически одинаковой [33].

Если по результатам биопсии ренальная ТМА исключена (не учитываются биопсии с недостаточным количеством материала, неопределенным заключением морфолога), перед включением в лист ожидания проводится обычное обследование. Следует подчеркнуть, что при сохранении серьезного клинического подозрения дополнительное неинвазивное обследование тоже проводится даже при отрицательных результатах морфологического исследования, как и в тех случаях, когда ТМА обнаружена. Это обследование должно включать определение активности ADAMTS13 и наличия ингибитора ADAMTS13 в плазме у пациентов с тромбоцитопенией – уровнем тромбоцитов ниже $70 \times 10^9/\text{л}$, исследование крови на антикардиолипиновые антитела, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт (при положительном результате для подтверждения диагноза АФС обследование необходимо повторить через 12 недель) [34]. Поскольку значительная часть случаев АФС наблюдается у пациентов с СКВ, целесообразно провести также исследование иммунологических маркеров волчанки. Конечно, следует исключить и системную склеродермию, но все-таки пациенты со склеродермией обычно имеют клинический диагноз. В отдельных, достаточно редких случаях, у пациента может быть выявлена не одна болезнь, например, волчаночный нефрит и аГУС или IgA-нефропатия и аГУС [35-37].

При исключении ТТП, СКВ, АФС (а в некоторых случаях и при выявлении волчаночных и антифосфолипидных антител, поскольку пациенты с СКВ и АФС могут иметь вторичный аГУС с наличием мутаций) необходимо провести молекулярно-генетическое исследование панели «аГУС» и, крайне желательно, определение антител к фактору H. В случае выявления патогенных или вероятно патогенных генетических вариантов комплемента при наличии ТМА пациенту устанавливается диагноз аГУС, и проводится соответствующая профилактика рецидива

заболевания при трансплантации. Сложность заключается в том, что отсутствие генетических вариантов системы комплемента или выявление мутаций с неясным значением не исключает аГУС [38]. В подобных ситуациях следует еще раз провести подробную оценку личного и семейного анамнеза пациента, клинической картины, обратиться за помощью в экспертный центр. Если клинико-анамнестически устанавливается ТМА и при этом исключаются другие причины микроангиопатии, пациенту ставится диагноз аГУС даже при отрицательных результатах генетического тестирования.

Дополнительными аргументами в пользу аГУС могут быть биомаркеры активации комплемента, определение которых пока не вошло в широкую клиническую практику, но может быть очень полезным для подтверждения комплемент-опосредованного характера ТМА: это высокий уровень растворимого мембраноатакующего комплекса (C5b-9) в крови, депозиция C5b-9 в культуре клеток эндотелия и в тканях пациента (положительное окрашивание биоптата при иммуногистохимическом исследовании на C5b-9 и C4d) [33, 39].

Заключение

В последнее десятилетие количество публикаций, посвященных аГУС и ТМА значительно увеличилось, что способствовало улучшению диагностики аГУС. У многих врачей появился собственный опыт ведения пациентов с ТМА. Тем не менее, остаются проблемы диагностики аГУС, особенно при отсутствии полного симптомокомплекса, развития локально-почечной ТМА. Некоторые пациенты с аГУС достигают терминальной ХПН и включаются в листы ожидания трансплантационных центров без установления правильного диагноза. Выполнение ТП таким больным с применением обычных протоколов ведения чревато серьезными последствиями – рецидивом ТМА в почечном трансплантате, быстрой потерей функции трансплантированной почки, развитием системной ТМА с угрожающими жизни органными поражениями. Нередко только после потери первого трансплантата впервые возникает подозрение на аГУС, при этом в условиях дефицита донорских органов во всех странах мира, возможности сенсбилизации пациента (появления анти-HLA антител) после первой ТП, возникновения негативного отношения пациента к ТП после неудачи первой операции, выполнение повторной трансплантации может стать серьезной проблемой.

По описанным выше причинам перед нефрологами, специалистами по диализу, трансплантологами, которые направляют пациентов на ТП или участвуют в работе комиссий по включению пациентов в лист ожидания ТП, стоит важная задача – не пропустить аГУС у пациентов с неясными причинами терминальной ХПН. Особое внимание, по-видимому,

необходимо уделять подросткам и пациентам молодого возраста с тяжелой АГ, резистентной к лечению анемией, эпизодами тромбоцитопении, любыми экстраренальными поражениями, пациентам, перенесшим типичный ГУС, женщинам, у которых почечная недостаточность развилась после перенесенной тяжелой преэклампсии/HELLP-синдрома, а также пациентам, потерявшим свой первый ренальный трансплантат из-за ТМА. В диагностике аГУС и определении дальнейшей тактики у кандидатов на ТП с неясным диагнозом большую роль играют не только высокотехнологичные методы обследования, такие как генетическое исследование системы

комплемента, иммунологические методы обследования, морфологическая диагностика, но и тщательная оценка анамнеза, в том числе семейного (при необходимости – запрос медицинских документов из других лечебных учреждений), анализ особенностей течения болезни, исключение других причин ХБП 5 стадии. Применение мультидисциплинарного подхода с привлечением экспертов различных специальностей, коллегиальное обсуждение сложных клинических случаев может помочь ускорить диагностику и улучшить как результаты трансплантации почки, так и прогноз заболевания в целом у пациентов с пропущенным аГУС.

Автор участвовал в образовательных программах компаний «Алексин», «Генериум», «АстраЗенека»

The author participated in educational programs of the companies «Alexion», «Generium», «AstraZeneca»

Информация об авторе:

Прокопенко Елена Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, врач-нефролог ГБУЗ МО МОНИИАГ, e-mail: renalnephron@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7686-9816

Author's information:

Elena I. Prokopenko, e-mail: renalnephron@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7686-9816

Список литературы

1. *Thompson G.L., Kavanagh D.* Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol.* 2022. 44(Suppl 1):101-113. doi: 10.1111/ijlh.13954
2. *Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D.* Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018. 13(2):300-317. doi: 10.2215/CJN.00620117
3. *Gallan A.J., Chang A.* A new paradigm for renal thrombotic microangiopathy. *Semin Diagn Pathol.* 2020. 37(3):121-126. doi: 10.1053/j.semdp.2020.01.002
4. *McFarlane P.A., Bützán M., Broome C. et al.* Making the correct diagnosis in thrombotic microangiopathy: a narrative review. *Can J Kidney Health Dis.* 2021. 22;8: 20543581211008707. doi: 10.1177/20543581211008707
5. *Palma L.M., Vaisbich-Guimarães M.H., Sridharan M. et al.* Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2022. 1-14. doi: 10.1007/s00467-021-05370-8
6. *Åkesson A., Martin M., Blom A.M. et al.* Clinical characterization and identification of rare genetic variants in atypical hemolytic uremic syndrome: A Swedish retrospective observational study. *Ther Apher Dial.* 2021. 25(6):988-1000. doi: 10.1111/1744-9987.13634
7. *Palma L.M., Sridharan M., Sethi S.* Complement in secondary thrombotic microangiopathy. *Kidney Int Rep.* 2021. 6(1):11-23. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.10.009
8. *Noris M., Remuzzi G.* Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009. 361(17):1676-1687. doi: 10.1056/NEJMra0902814
9. *Le Quintrec M., Zuber J., Moulin B. et al.* Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant.* 2013. 13:663–675. doi: 10.1111/ajt.12077
10. *Greenbaum L.A., Fila M., Ardissino G. et al.* Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2016. 89(3):701-711. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.026
11. *Tang Z.C., Hui H., Shi C., Chen X.* New findings in preventing recurrence and improving renal function in AHUS patients after renal transplantation treated with eculizumab: a systemic review and meta-analyses. *Ren Fail.* 2023. 45(1):2231264. doi: 10.1080/0886022X.2023.2231264
12. *Hanna R.M., Henriksen K., Kalantar-Zadeh K. et al.* Thrombotic microangiopathy syndromes-common ground and distinct frontiers. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2022. 29(2):149-160. e1. doi: 10.1053/j.ackd.2021.11.006
13. *Saba E.S., Cambron J.C., Go R.S. et al.* Clinical associations, treatment, and outcomes of renal-limited thrombotic microangiopathy. *Blood.* 2018. 132 (Suppl_1): 4978. doi: 10.1182/blood-2018-09-117723
14. *Garlo K., Dressel D., Savic M., Vella J.* Successful eculizumab treatment of recurrent postpartum atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Clin Nephrol Case Stud.* 2015. 3:8-13. doi: 10.5414/CNCS108491
15. *Ávila A., Vizcaino B., Molina P. et al.* Remission of aHUS neurological damage with eculizumab. *Clin Kidney J.* 2015. 8(2): 232–236. doi: 10.1093/ckj/sfu144
16. *Brocklebank V., Walsh P.R., Smith-Jackson K. et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome in the era of terminal complement inhibition: an observational cohort study. *Blood.* 2023. 142(16):1371-1386. doi: 10.1182/blood.2022018833

17. *Claes K.J., Massart A., Collard L. et al.* Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin Belg.* 2018. 73(1):80-89. doi: 10.1080/17843286.2017.1345185
18. *Tseng M.H., Lin S.H., Tsai J.D. et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome: Consensus of diagnosis and treatment in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2023. 122(5):366-375. doi: 10.1016/j.jfma.2022.10.006
19. *Прокопенко Е.И.* Применение эверолимуса у де novo реципиентов почечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010. 12(2): 74-81.
- Prokopenko E.I.* Everolimus in de novo renal transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2010. 12(2):74-81. (in Russ.).
20. *Прокопенко Е.И., Щербакоева Е.О., Ватазин А.В. и др.* Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром у пациентов с трансплантированной почкой. *Клиническая нефрология.* 2013. 5:37-41.
- Prokopenko E.I., Shcherbakova E.O., Vatazin A.V. et al.* Valganciclovir in cytomegalovirus prophylaxis in renal transplant recipients. *Clinical Nephrology.* 2013. 5:37-41. (in Russ.).
21. *Козловская Н.А., Добронравов В.А., Боброва Л.А. и др.* Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология и диализ.* 2023. 25(4):465-492. doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-465-492
- Kozlovskaya N.L., Dobronravov V.A., Bobrova L.A. et al.* Clinical guidelines for the management of adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis.* 2023. 25(4):465-492. doi: 10.28996/2618-9801-2023-4-465-492. (in Russ.).
22. *Teixeira C.M., Tedesco Silva Junior H., Moura L.A.R. et al.* Clinical and pathological features of thrombotic microangiopathy influencing long-term kidney transplant outcomes. *PLoS One.* 2020. 15(1):e0227445. doi: 10.1371/journal.pone.0227445
23. *Imanifard Z., Liguori L., Remuzzi G. et al.* TMA in kidney transplantation. *Transplantation.* 2023. 107(11):2329-2340. doi: 10.1097/TP.0000000000004585
24. *Siedlecki A.M., Isbel N., Vande Walle J. et al.* Eculizumab use for kidney transplantation in patients with a diagnosis of atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int Rep.* 2018. 4(3):434-446. doi: 10.1016/j.ekir.2018.11.010
25. *Gonzalez Suarez M.L., Thongprayoon C., Mao M.A. et al.* Outcomes of kidney transplant patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019. 8(7):919. doi: 10.3390/jcm8070919
26. *Walle J.V., Delmas Y., Ardissino G. et al.* Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. *J Nephrol.* 2017. 30(1):127-134. doi: 10.1007/s40620-016-0288-3
27. *Ferraris J.R., Ramirez J.A., Ruiz S. et al.* Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: absence of recurrence after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2002. 17(10):809-14. doi: 10.1007/s00467-002-0936-9
28. *Frémeaux-Bacchi V., Sellier-Leclerc A.L., Vieira-Martins P. et al.* Complement gene variants and shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome: retrospective genetic and clinical study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019. 14(3):364-377. doi: 10.2215/CJN.05830518
29. *Alberti M., Valoti E., Piras R. et al.* Two patients with history of STEC-HUS, posttransplant recurrence and complement gene mutations. *Am J Transplant.* 2013. 13(8):2201-2206. doi: 10.1111/ajt.12297
30. *Downen F., Wood K., Brown A.L. et al.* Rare genetic variants in Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome: genetic analysis prior to transplantation is essential. *Clin Kidney J.* 2017. 10(4):490-493. doi: 10.1093/ckj/sfx030
31. *Poggio E.D., McClelland R.L., Blank K.N. et al.* Systematic review and meta-analysis of native kidney biopsy complications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020. 15(11):1595-1602. doi: 10.2215/CJN.04710420
32. *Halimi J.-M.* Complications after native kidney biopsy: definitive data. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021. 30(6):555-558. doi: 10.1097/MNH.0000000000000736
33. *Palma L.M.P., Sridharan M., Sethi S.* Complement in secondary thrombotic microangiopathy. *Kidney Int Rep.* 2021. 6(1):11-23. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.009
34. *Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006. 4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
35. *Kim M.J., Lee H., Kim Y.H. et al.* Eculizumab therapy on a patient with co-existent lupus nephritis and C3 mutation-related atypical haemolytic uremic syndrome: a case report. *BMC Nephrol.* 2021. 22(1):86. doi: 10.1186/s12882-021-02293-2
36. *Alhamoud I., Freiberg S.A.* Successful discontinuation of eculizumab in a pediatric patient with atypical hemolytic uremic syndrome and underlying systemic lupus erythematosus. *Cureus.* 2022. 14(5):e25117. doi: 10.7759/cureus.25117
37. *Manenti L., Rossi G.M., Pisani I. et al.* IgA nephropathy and atypical hemolytic uremic syndrome: a case series and a literature review. *J Nephrol.* 2022. 35(4):1091-1100. doi: 10.1007/s40620-021-01189-6
38. *Frémeaux-Bacchi V., Fakhouri F., Garnier A. et al.* Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8(4):554-562. doi: 10.2215/CJN.04760512
39. *Blasco M., Guillén E., Quintana L.F. et al.* Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J.* 2020. 14(4):1055-1066. doi: 10.1093/ckj/sfaa195

Дата получения статьи: 27.01.2024

Дата принятия к печати: 03.04.2024

Submitted: 27.01.2024

Accepted: 03.04.2024

Нефронофтиз-ассоциированная цилиопатия в рамках синдрома Сенсенбреннера

Клиническое наблюдение и обзор литературы

С.В. Папиж¹, А.В. Топчий², Т.В. Маркова³, Т.С. Нагорнова³

¹ ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева», отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой, 125412, Москва, ул. Талдомская ул., д. 2, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева», кафедра инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО, 125412, Москва, ул. Талдомская ул., д. 2, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Папиж С.В., Топчий А.В., Маркова Т.В., Нагорнова Т.С. Нефронофтиз-ассоциированная цилиопатия в рамках синдрома Сенсенбреннера: клиническое наблюдение и обзор литературы. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):216-228. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-216-228

Nephronophthisis-associated ciliopathy within Sensenbrenner's syndrome

Clinical report and literature review

S.V. Papizh¹, A.V. Topchiy², T.V. Markova³, T.S. Nagornova³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Veltischev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, prof. M.S. Ignatova Division of Inherited and Acquired Kidney Diseases, 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Veltischev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye str, Moscow, 115522, Russian Federation

For citation: Papizh S.V., Topchiy A.V., Markova T.V., Nagornova T.S. Nephronophthisis-associated ciliopathy within Sensenbrenner's syndrome: clinical report and literature review. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):216-228. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-216-228

Ключевые слова: краниоэктодермальная дисплазия, цилиопатия, скафоцефалия, нефронофтиз, почечная недостаточность

Адрес для переписки: Светлана Валентиновна Папиж
e-mail: papijsveta@mail.ru

Corresponding author: Dr. Svetlana V. Papizh
e-mail: papijsveta@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6459-2795>

Резюме

Синдром Сенсенбреннера, также известный как краниоэктодермальная дисплазия, представляет собой ультраредкую аутомно-рецессивную цилиопатию, вызванную патогенными вариантами в одном из шести генов, включая *IFT43*, *IFT52*, *IFT122*, *IFT140*, *WDR19* и *WDR35*, кодирующих белки, которые являются частью внутрижгутикового транспортного комплекса А, участвующего в ретроградном цилиарном транспорте. Синдром Сенсенбреннера характеризуется множественными аномалиями с характерными черепно-лицевыми проявлениями (выпуклость лба, долихоцефалия), метафизарной дисплазией (укорочение конечностей, узкая грудная клетка), эктодермальными (редкие волосы, маленькие и отсутствующие зубы, аномальные ногти) и соединительнотканными (гиперэластичная кожа, гипермобильность суставов) аномалиями, дистрофией сетчатки, патологией почек и печени.

Мы представляем клиническое наблюдение за мальчиком 5-ти лет с диагнозом синдром Сенсенбреннера с типичными черепно-лицевыми, скелетными и эктодермальными аномалиями в сочетании с патологией почек и прогрессирующим снижением функции почек.

Мальчик является вторым ребенком от здоровых родителей, состоящих в неродственном браке. Его масса-ростовые показатели при рождении были в норме (масса 3100 гр. – 50%, длина 51 см – 50%). Клиническое обследование, проведенное непосредственно после рождения, выявило черепно-лицевые и скелетные аномалии (долихоцефалия, широкий лоб, эпикант, телекант, узкая грудная клетка, короткие конечности, брахидактилия, синдактилия 2-3 пальцев обеих стоп). По результатам УЗ-исследования при рождении почки были нормального размера без паренхиматозных изменений. В 14 месяцев мальчику была проведена хирургическая коррекция скафоцефалии.

В возрасте 2 лет у ребенка наблюдалась задержка физического развития. УЗИ почек выявило двусторонние паренхиматозные кисты (менее 1 см).

При первичном обследовании в возрасте 4 лет у мальчика отмечались низкорослость, поясничный сколиоз, метаболический ацидоз, протеинурия до 1,0 г/л с повышенным уровнем β -2-микроглобулина в моче и микроальбуминурия, снижение экскреции кальция, повышение фракционной экскреции калия, натрия и магния. рСКФ была снижена до 54,7 мл/мин/1,73 м². При УЗИ почек сохранялись кистозные образования (ПП 1,3×1,6 см, ЛП 0,8×0,6 см) и впервые выявлены единичные медулярные кальцинаты в обеих почках. Для коррекции метаболического ацидоза пациенту был назначен гидрокарбонат натрия. С антипротеинурической и нефропротективной целью было начато лечение ингибиторами АПФ (иАПФ) (эналаприл, 0,125 мг/кг/сут). Методом массового параллельного секвенирования выявлен вариант с неясной клинической значимостью с.2907G>T (p.Lys969Asn) в 25 экзоне гена *WDR35* в гомозиготном состоянии. Оба родителя оказались гетерозиготными носителями этого варианта *WDR35*. 12-месячная терапия гидрокарбонатом натрия способствовала нормализации кислотно-основного состояния, лечение иАПФ привело к уменьшению протеинурии и микроальбуминурии и стабилизации фильтрационной функции почек (рСКФ 50,1 мл/мин/1,73 м²).

Abstract

Sensenbrenner syndrome, also known as cranio-ectodermal dysplasia, is an ultrarare autosomal recessive ciliopathy caused by pathogenic variants in one of six genes including *IFT43*, *IFT52*, *IFT122*, *IFT140*, *WDR19*, and *WDR35*, all encoding proteins that are part of the intraflagellar transport complex A which is involved in retrograde ciliary transport. Sensenbrenner syndrome is a multiple anomaly syndrome with distinctive craniofacial findings (forehead bossing, dolichocephaly), metaphyseal dysplasia (short limbs, small thorax), ectodermal anomalies (sparse hair, small and missing teeth, short nails), connective tissue abnormalities (loose skin, joint laxity), retinal dystrophy, and chronic kidney and liver disease.

In this article, we present a 5-year-old male patient diagnosed with Sensenbrenner syndrome as a typical craniofacial and skeletal anomaly with kidney disease and progressive decline in kidney function.

The boy is the second child of healthy non-consanguineous parents. His birth weight was 3390 g (50%) and the birth length was 51 cm (50%). Clinical examination performed directly after birth, revealed craniofacial and skeletal abnormalities (dolichocephaly, wide forehead, epicanthic folds, telecanthus, narrow thorax, short limbs, brachydactyly, syndactyly of 2-3 toes of both feet). Postnatal kidney ultrasound (US) showed normal-sized kidneys without parenchymal changes. At the age of 14 months, the boy underwent a surgical correction for scaphocephaly.

At the age of 2 years the child presented with failure to thrive, US revealed bilateral solitary parenchymal cysts (<1 cm) in both kidneys.

At the first admission at the age of 4 years, the boy had short stature, lumbar scoliosis, metabolic acidosis, proteinuria up to 1.0 g/l with elevated urinary β -2 microglobulin level and microalbuminuria, decreased calcium excretion, increased fractional excretion of potassium, sodium, and magnesium. His eGFR was

decreased to 54.7 ml/min/1.73 m². Kidney US revealed a few cysts (RK 1.3×1.6 cm, LK 0.8×0.6 cm) and single medullary calcifications in both kidneys. Oral sodium hydrocarbonate was given to the patient to correct metabolic acidosis. Treatment with ACE inhibitor (iACE) (enalapril, 0.125 mg/kg/d) was started for antiproteinuric and nephroprotective purposes. NGS identified a variant of uncertain significance c.2907G>T (p.Lys969Asn) in exon 25 of the *WDR35* gene in a homozygous state. Both parents were found to be heterozygous carriers of this *WDR35* variant. 12-month therapy with sodium bicarbonate led to normalization of the acid-base state, and treatment with iACE led to decreasing proteinuria, microalbuminuria, and stabilization of his kidney function (eGFR 50.1 ml/min/1.73 m²).

Key words: *cranio-ectodermal dysplasia, ciliopathy, scaphocephaly, nephronophthisis, renal failure*

Введение

Синдром Сенсенбрэннера или краниоэктодермальная дисплазия (КЭД) (ОМIM #218330, #613610, #614099, #614378, #617102) – ультраредкая ауто-сомно-рецессивная цилиопатия, характеризующаяся гетерогенными мультисистемными проявлениями, включая черепно-лицевые, скелетные и эктодермальные аномалии, патологию глаз, почек, печени и других органов и систем [1].

В настоящее время, по данным литературы, 247 генов ассоциировано с развитием более 30 заболеваний, относящихся к группе цилиопатий, а их клиническая гетерогенность может быть обусловлена не только генетической вариативностью, определяющей функцию конкретного белка и типом клеток, но и влиянием генов-модификаторов [2].

Синдром Сенсенбрэннера впервые был описан Sensenbrenner JA. с соавт. в 1975 году у пары sibсов с долихоцефалией, укорочением конечностей, брахидактилией и эктодермальными дефектами [3]. В 1977 году Levin LS. с соавт. описал клиническое наблюдение за двумя новыми семьями с аналогичной клинической симптоматикой и предложил называть данное состояние краниоэктодермальной дисплазией [4].

Синдром Сенсенбрэннера относится к группе цилиарных хондродисплазий и ассоциирован с патогенными вариантами в 6 генах (*IFT43*, *IFT52*, *IFT122*, *IFT140*, *WDR19* и *WDR35*), кодирующих белки внутрижгутикового (интрафлагеллярного) транспорта (intraflagellar transport – IFT), который играет важную роль в сборке, поддержании структуры и функции ресничек [1, 5].

Белки, кодируемые генами *IFT43*, *IFT52*, *IFT122*, *IFT140*, *WDR19* и *WDR35* относятся к комплексу А механизма ретроградного внутрижгутикового транспорта (IFT-A), который приводится в действие представителем группы моторных белков – динеином и переносит частицы по аксонемным микротрубочкам от кончика реснички обратно к телу клетки, в то время как комплекс IFT-B, приводимый в движение кинезином, способствует движению частиц в противоположном направлении от тела клетки к кончику реснички (антеградный IFT) [6, 7]. Первичные реснички присутствуют на поверхности большинства клеток позвоночных и являются струк-

турами, играющими решающую роль в сигнальных путях, которые важны для правильного развития органов и поддержания гомеостаза. Первичные реснички могут передавать внеклеточные сигналы для регулирования процесса миграции, дифференцировки и пролиферации клеток [8]. Одним из органов, в котором реснички играют решающую роль в органогенезе и поддержании дифференцировки и пролиферации эпителиальных клеток, является почка. В почках реснички в основном присутствуют в клетках проксимальных и дистальных канальцев, собирательных трубочек, а дисфункция ресничек связана с повреждением тубулоинтерстиция и прогрессированием заболеваний почек до развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН), что нередко наблюдается у пациентов с синдромом Сенсенбрэннера [9, 10].

Распространенность синдрома Сенсенбрэннера составляет менее 1 случая на 1 000 000 детского населения [www.orpha.net]. В литературе сообщается, по крайней мере, о 49 пациентах с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом синдрома Сенсенбрэннера, данные о которых мы суммировали в таблице 1 [1, 11-36].

Клиническая картина заболевания характеризуется поражением скелета (узкая грудная клетка, укороченные проксимальные отделы конечностей, синдактилия, полидактилия, брахидактилия), эктодермальными особенностями (широко расположенные гипопластичные зубы, гиподонтия, редкие волосы, гиперэластичность кожи, аномальные ногти), гипермобильностью суставов, задержкой роста и характерными чертами лица (выпуклость лба, низко посаженные уши, высокий лоб, телекант, эпикант) [3]. У большинства детей наблюдается патология почек с преимущественным поражением тубулоинтерстиция и кистозными изменениями (нефронофтиз) с прогрессирующим снижением функции почек до тХПН, определяющей прогноз заболевания [37]. Также наблюдаются фиброз печени, рецидивирующие инфекции легких и дыхательная недостаточность [38, 39], пороки сердца и аномалии зрения (пигментный ретинит) [40]. У большинства пациентов с синдромом Сенсенбрэннера неврологическая симптоматика отсутствует, однако могут возникать пороки развития головного мозга и задержка развития (чаще моторного) [10]. Долихоцефалия,

Таблица 1 | Table 1

Клинико-генетическая характеристика пациентов с синдромом Сенсенбреннера
Clinical and genetic characteristics of patients with Sensenbrenner syndrome

№	пол	Ген	Задержка физи-ческого развития	Кранио-синоз	Узкая грудная клетка	Хондро-диспла-зия	Брахи-дактилия	Эктодер-мальная дисплазия	Пато-логия печени	Протеи-нурия	Пато-логия почек	рСКФ	тХПН	Ссылка
1	м	WDR35	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	[11]
2	м	WDR35	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	[11]
3	м	WDR35	+	-	+	+	+	н/д	+	н/д	+	н/д	н/д	[12]
4	д	WDR35	+	+	+	+	+	+	-	н/д	+	+	-	[13]
5	д	WDR35	+	+	+	+	+	+	+	н/д	+	+	+	[13]
6	м	WDR35	н/д	+	+	+	+	+	-	н/д	+	н/д	-	[14]
7	м	WDR35	+	-	+	+	+	+	н/д	+	+	+	+	[15]
8	д	WDR35	+	+	-	н/д	+	+	+	н/д	+	+	+	[16]
9	д	WDR35	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	[17]
10	м	WDR35	+	+	+	+	+	+	н/д	н/д	+	+	-	[18]
11	м	WDR35	+	+	+	+	+	+	н/д	+	+	+	-	[19]
12	м	WDR35	+	+	+	+	+	+	н/д	н/д	+	+	+	[19]
13	м	WDR35	-	н/д	+	+	+	+	н/д	н/д	+	+	-	[20]
14	м	WDR35	+	н/д	+	+	+	+	н/д	н/д	-	-	-	[20]
15	м	WDR35	+	-	н/д	+	+	+	+	+	+	+	-	[21]
16	м	WDR35	-	-	+	+	н/д	-	н/д	н/д	+	+	-	[22]
17	д	WDR35	-	-	+	-	н/д	-	-	н/д	+	+	-	[22]
18	м	WDR35	+	+	+	+	-	+	-	н/д	+	+	+	[23]
19	д	WDR35	+	-	н/д	+	н/д	н/д	-	н/д	+	+	+	[23]
20	д	WDR35	+	-	+	+	+	+	н/д	н/д	+	+	+	[23]
21	м	WDR35	+	+	н/д	+	н/д	н/д	+	н/д	+	+	-	[24]
22	м	WDR35	-	-	+	+	+	+	-	н/д	+	+	+	[25]
23	м	WDR35	-	+	+	+	+	+	+	н/д	+	+	-	[25]
24	ж	WDR35	-	+	+	+	+	+	-	н/д	+	+	-	[25]
25	м	IFT140	+	+	+	н/д	+	+	-	н/д	+	+	+	[26]
26	м	IFT140	-	-	+	+	+	+	-	н/д	+	+	+	[27]
27	м	IFT140	+	+	+	+	+	+	н/д	+	+	+	+	[28]
28	м	IFT140	-	-	+	+	+	+	н/д	+	+	+	+	[28]
29	м	IFT140	-	+	+	+	+	+	н/д	+	+	+	+	[29]
30	д	IFT140	н/д	н/д	+	+	+	н/д	н/д	+	+	+	+	[29]
31	м	IFT140	н/д	н/д	+	+	+	н/д	н/д	+	+	+	-	[29]
32	д	IFT122	+	-	+	+	+	+	-	н/д	+	+	-	[30]
33	м	IFT122	+	+	+	+	+	+	н/д	+	+	н/д	-	[30], [31]
34	м	IFT122	-	-	-	+	+	+	+	н/д	+	+	-	[32]
35	д	IFT122	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	[32]
36	д	IFT122	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	[32]
37	м	IFT122	-	-	-	+	-	+	н/д	-	-	-	-	[33]
38	м	IFT122	н/д	-	+	+	+	+	+	н/д	+	+	+	[1]
39	д	IFT43	н/д	-	+	+	+	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	[34]
40	м	IFT43	н/д	+	+	+	+	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	[34]
41	м	WDR19	+	+	+	+	н/д	+	н/д	н/д	+	+	+	[23]
42	д	WDR19	+	-	+	-	+	+	-	н/д	+	+	+	[23]
43	м	WDR19	н/д	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	[23]
44	н/д	WDR19	н/д	-	-	-	-	н/д	н/д	н/д	+	+	+	[23]
45	н/д	WDR19	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	+	+	+	[23]
46	н/д	WDR19	+	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	-	н/д	+	+	+	[23]
47	н/д	WDR19	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	+	н/д	+	-	[35]
48	д	WDR19	+	н/д	+	н/д	+	н/д	+	н/д	+	+	+	[36]
49	д	WDR19	+	н/д	+	н/д	н/д	н/д	+	н/д	+	+	+	[36]

н/д – нет данных

Таблица 2 | Table 2

Клинические и рентгенологические проявления синдрома Сенсенбренера [10, 14]
Clinical and radiological characteristics of Sensenbrenner syndrome [10, 14]

Частота возникновения	Характеристики
Встречаются часто (>75%)	Характерные черты лица (лобные бугры, низко посаженные уши, высокий лоб, телекант, эпикант, полные щеки, вывернутая нижняя губа) Брахидактилия Долихоцефалия и сагиттальный краниосиностоз Укорочение/искривление проксимальных участков костей (чаще всего плечевой кости) Задержка роста
Распространенные (50%-75%)	Узкая грудная клетка с диспластичными ребрами Аномалии зубов (деформированные, широко расставленные и/или гиподонтия) Редкие и/или тонкие волосы Нефронофтиз Задержка развития (чаще всего моторного)
Встречаются реже (25%-50%)	Нестабильность суставов Заболевания печени (фиброз, цирроз и/или гепатомегалия) Синдактилия Полидактилия Аномалии развития ногтей Снижение эластичности кожи Рецидивирующие инфекции легких Двусторонние паховые грыжи
Встречаются нечасто или редко (<25%)	Дистрофия сетчатки Дисплазия тазобедренных суставов Кистозная гигрома Врожденный порок сердца Задержка умственного развития

часто вторичная по отношению к сагиттальному краниосиностозу, является ключевым симптомом, который отличает синдром Сенсенбренера от большинства других цилиопатий [14]. Интеллектуальное развитие соответствует возрасту, хотя в литературе имеется описание клинических наблюдений за пациентами с умственной отсталостью [15].

Диагностика синдрома Сенсенбренера основывается на сочетании характерных клинических и рентгенологических признаков (включая два частых признака – таблица 2 – и две другие аномалии, по крайней мере, с одним эктодермальным дефектом, то есть поражением зубов, волос или ногтей) и/или путем идентификации биаллельных патогенных вариантов в одном из шести генов, ассо-

циированных с данным синдромом: *IFT43*, *IFT52*, *IFT122*, *IFT140*, *WDR19* или *WDR35* [10, 14]. Причиной летальных исходов у пациентов с синдромом Сенсенбренера могут быть почечная, печеночная, дыхательная и сердечная недостаточность, а также гиповолемический шок [14, 30].

Приводим клиническое наблюдение за пациентом с полным симптомокомплексом синдрома Сенсенбренера в виде черепно-лицевых и скелетных аномалий (укорочение конечностей, короткие пальцы, синдактилия, узкая грудная клетка, высокий лоб, эпикант, телекант, широкая переносица, долихоцефалия, сагиттальный краниосиностоз) в сочетании с поражением почек в виде кистозных изменений паренхимы почек с прогрессирующим снижением фильтрационной функции и тубулярными нарушениями.

Клиническое наблюдение

Мальчик Е.Г., в возрасте 4 лет впервые поступил в отделение нефрологии Института Вельтищева для дополнительного обследования в связи с выявленной протеинурией, снижением фильтрационной функции почек и изменениями по данным УЗ-исследования почек в виде кистозных образований.

Из анамнеза известно, что наследственность по заболеваниям почек и мочевыводящих путей не отягощена. Мальчик является вторым ребенком от родителей, состоящих в неродственном браке, от 2 беременности (1-я беременность – здоровый сын 14-ти лет), протекавшей с угрозой прерывания на 12 неделе гестации; на 13-ой неделе при УЗ-исследовании плода было выявлено расширение толщины воротникового пространства до 6 мм, в связи с чем был проведен амниоцентез с биопсией ворсин хориона с последующим хромосомным микроматричным анализом, не выявившим хромосомных нарушений, связанных с изменением структуры и числа хромосом (кариотип нормальный мужской). С 20-ой недели гестации, при повторном проведении УЗ-исследовании плода, определялось укорочение верхних конечностей. Роды 2-е, физиологические, срочные, с нормальными масса-ростовыми показателями (масса 3100 гр. – 50%, длина 51 см – 50%), оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, в период адаптации – состояние средней тяжести за счет дыхательной недостаточности и синдрома угнетения ЦНС, на 4 сутки жизни переведен в отделение патологии новорожденных. В неонатальном периоде обращало на себя внимание диспропорциональное телосложение, укорочение конечностей за счет проксимальных отделов, маленькие кисти и стопы, брахидактилия, долихоцефалическая форма головы, захождение сагиттального шва в задних отделах с формированием костного гребня, высокое небо, поперечные складки ладоней, частичная кожная синдактилия 2-3 пальцев стоп, что позволило предполагать ги-



Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки пациента Е.Г. в возрасте 1 месяца

Fig. 1. Chest X-ray of patient E.G. at the age of 1 month

похондроплазию. Проведен ДНК-анализ на частые мутации в гене *FGFR3*, ответственном за развитие гипохондроплазии – патогенных вариантов выявлено не было. В возрасте 1 месяца и 8 дней жизни у ребенка появились пароксизмальные приступы в виде девиации головы и глаз влево с последующей альтернативой в правую сторону, правосторонние гемиклонии сериями, развившиеся на фоне гипокальциемии, что потребовало госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. При рентгенографии грудной клетки диагностирована узкая колоколообразная грудная клетка с горизонтальным расположением ребер (рисунок 1).



Рис. 2. Фото пациента Е.Г. до и после реконструктивной краниопластики по поводу сагиттального краниосиностаза в возрасте 14 месяцев

Fig. 2. Photo of patient E.G. before and after reconstructive cranioplasty for sagittal craniosynostosis at the age of 14 months

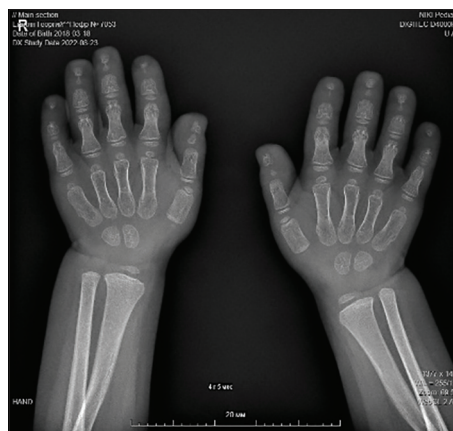


Рис. 3. Рентгенография кистей рук ребенка Е.Г. в возрасте 4 лет

Fig. 3. Hands X-ray of the child E.G. at the age of 4 years

На первом году жизни психо-моторное развитие ребенка соответствовало возрасту. При обследовании по поводу изменения формы черепа по данным нейросонографии выявлялось расширение наружных и внутренних ликворных пространств головного мозга. При проведении КТ и МРТ головного мозга обнаружена киста прозрачной перегородки, выявлен сагиттальный краниосиностаз (задняя форма). В возрасте 14 месяцев ребенку была проведена реконструктивная краниопластика по поводу диагностированной скафоцефалии (рисунок 2).

В возрасте 2-х лет УЗ-исследование почек впервые выявило кистозные изменения в почках: справа одна киста размером 13×13 мм, слева одна киста размером 7×7 мм. Анализы мочи контролировались регулярно, изменений не наблюдалось.

В связи с особенностями фенотипа в возрасте 4 лет ребенок был консультирован генетиком. При

осмотре отмечены диспропорциональное телосложение с укорочением проксимальных отделов конечностей, брахидактилия (рисунок 3), гипермобильность в межфаланговых суставах, частичная кожная синдактилия 2-3 пальцев стоп. Обращали на себя внимание большой выпуклый лоб, высокая передняя линия роста волос в обратном направлении, выступающие глаза, телекант, низкорасположенные ушные раковины и узкая грудная клетка колоколообразной формы. Отмечались широко расставленные гипопластичные зубы, высокое небо, дисплазия ногтевых пластинок пальцев стоп и плоско-вальгусная деформация стоп. На осно-

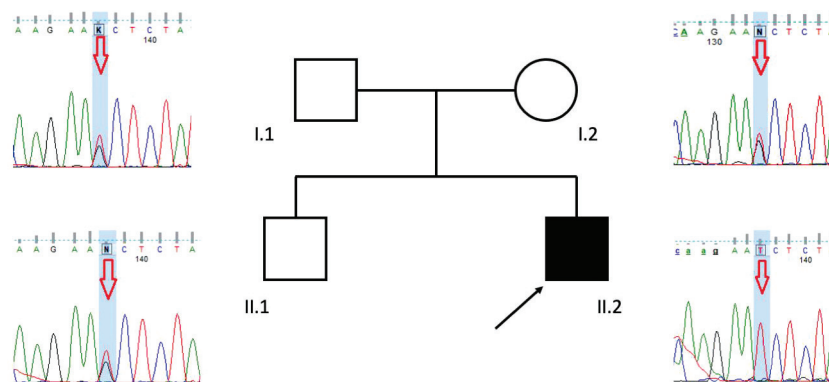


Рис. 4. Результаты секвенирования гена *WDR35* пациента Е.Г. и членов его семьи, вариант с.2907G>Т (р.Lys969Asn) в гомозиготном состоянии.

Представлена родословная и секвенограммы всех исследованных членов семьи (I.1 – отец, I.2 – мать, II.1 – брат пробанда, II.2 – пробанд), выявленный нуклеотидный вариант выделен цветом и стрелкой.

Fig. 4. Results of sequencing of the *WDR35* gene of patient E.G. and his family members, variant c.2907G>T (p.Lys969Asn) in the homozygous state.

The pedigree and sequenceograms of all family members are presented (I.1 – father, I.2 – mother, II.1 – brother of the proband, II.2 – proband), the found variant is highlighted with color and an arrow.

вании клинко-рентгенологических данных предположено наличие у ребенка краниоэктодермальной дисплазии.

В Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова методом массового параллельного секвенирования, при анализе таргетной панели генов ответственных за развитие скелетных дисплазий, в 25 экзоне гена *WDR35* был выявлен вариант с неясной клинической значимостью с.2907G>Т (р.Lys969Asn) в гомозиготном состоянии. Методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру был проведен сегрегационный анализ, в результате которого было установлено, что родители являются гетерозиготными носителями данного варианта (рисунок 4).

В возрасте 4-х лет при плановом обследовании впервые был диагностирован мочевого синдром в виде гломерулярной протеинурии до 1 г/л (бета-2-микроглобулин 41,6 нг/мл при норме до 300), суточная потеря белка составила 0,37 г/сут, микроальбумин/креатинин мочи – 91,89 мг/ммоль (норма менее 2,5). В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание значительное повышение АСТ (149 Ед/л), АЛТ (273 Ед/л) при нормальном уровне билирубина (19 мкмоль/л), умеренное повышение мочевины до 7,83 ммоль/л, непостоянное снижение уровня мочевого кислоты до 202 мкмоль/л и снижение фильтрационной функции почек (креатинин 66 мкмоль/л, рСКФ 54,7 мл/мин/1,73 м² на фактический рост по «прикроватной» формуле Шварца). По результатам УЗ-исследования почек сохранялись единичные кисты в паренхиме с двух сторон.

С антипротеинурической и нефропротективной целью ребенку была инициирована терапия препа-

ратом из группы ИАПФ – эналаприл в дозе 2,5 мг/сут (0,16 мг/кг/сут).

Через 3 недели после старта терапии был достигнут выраженный антипротеинурический эффект (суточная потеря белка составляла 0,05 г/сут, микроальбумин/креатинин 40,2 мг/ммоль), однако по результатам биохимического анализа крови было отмечено нарастание уровня креатинина до 81,3 мкмоль/л со снижением рСКФ до 43 мл/мин/1,73 м².

При первичном обследовании мальчика в отделении нефрологии Института Вельтишцева в возрасте 4 лет 4 месяцев обращали на себя внимание задержка физического развития – рост 4,8% (SDS роста -1,66), вес 25%, костно-суставные изменения (укорочение конечностей, брахидактилия, комбинированная деформация грудной клетки, нарушение осанки по типу сколиоза, пронаторные контрактуры локтевых суставов, плоско-вальгусная установка стоп, синдактилия 2 и 3 пальцев обеих стоп), эктодермальные аномалии (широко расставленные гипопластичные зубы, дисплазия ногтевых пластинок пальцев стоп), а также множественные микроаномалии развития (высокий лоб, высокая передняя линия роста волос в обратном направлении, выступающие глаза, эпикант, телекант, широкая переносица). Показатели АД при разовых измерениях соответствовали 50% в соответствии с полом, возрастом и ростом ребенка. Полиурии, полидипсии не наблюдалось (диурез 900 мл/м²).

При исследовании кислотно-основного состояния впервые был выявлен декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,33; HCO₃ 18 ммоль/л, ВЕ «-8,6 ммоль/л»), гиперкалиемия (5,6 ммоль/л), уровень АЛТ (15 МЕ/л), АСТ (22 МЕ/л) и актив-

ность щелочной фосфатазы (151 МЕ/л) были в пределах нормы, кальций/фосфорных нарушений не наблюдалось. Фильтрационная функция почек была снижена (креатинин 78 мкмоль/л, рСКФ 46,6 мл/мин/1,73 м² на фактический рост по «прикроватной» формуле Шварца), мочевины повышена до 9,3 ммоль/л. Мочевой синдром был представлен микроальбуминурией (микроальбумин/креатинин 50,5 мг/ммоль при норме менее 30), суточная потеря белка составила 0,07 г/сут. По результатам биохимического анализа мочи экскреция солей соответствовала возрастной норме (Са/Сг = 0,04 ммоль/ммоль, Ох/Сг = 0,04 ммоль/ммоль, Ur/Сг = 0,52 ммоль/ммоль), при этом фракционная экскреция натрия (1,6%), калия (15,7%), магния (6,5%) были повышены, максимальная реабсорбция фосфатов по отношению к рСКФ была в пределах нормативных значений (ТmP/GFR 1,33 ммоль/л при норме 1,15-2,44), впервые выявлена низкомолекулярная протеинурия (бета2-микроглобулин – 745,2 мкг/сут при норме менее 300).

При исследовании гормонального профиля крови обращало на себя внимание повышение уровня паратгормона (136,3 пг/мл при норме 16-62); гормоны щитовидной железы (тиреотропный гормон – 4,05 мкМЕ/мл), метаболиты витамина D-25 гидроксид-холекальциферол и 1,25 дигидроксид-холекальциферол (41,9 нг/мл при норме 14-60 и 38,01 пг/мл при норме 16-65 соответственно) были в пределах референсных значений.

По результатам УЗ-исследования органов брюшной полости имели место изменения со стороны печени в виде усиления эхосигналов от перипортальных зон при нормальной эхогенности и эхоструктуре паренхимы печени, спленомегалия; УЗ-исследование почек – размеры соответствовали средним значениям с поправкой на поверхность тела ребенка (правая и левая почки 50-75%), отмечалась плохая дифференцировка и повышение эхогенности паренхимы, немногочисленные кисты: справа 2 кисты максимальным размером до 1,3×1,6 см, слева одна киста до 0,8×0,6 см и единичные кальцинаты до 0,1 см. По результатам Rg-графии кистей рук наблюдалось отставание костного возраста на 2 года.

У ребенка с системной цилиопатией для исключения пигментного ретинита, была проведена электроретинография – патологических изменений зафиксировано не было. По результатам осмотра у офтальмолога у ребенка диагностирован астигматизм, при офтальмоскопии в поляризирующем свете – отложений кристаллов не выявлено.

С целью коррекции метаболического ацидоза мальчику был назначен 5% раствор натрия гидрокарбоната внутрь в дозе 90 мл/сут. Данная терапия способствовала полной коррекции кислотно-основного состояния. С антипротеинурической и нефропротективной целью было рекомендовано продолжить прием эналаприла в дозе 0,16 мг/кг/сут в сочетании

с гидрохлортиазидом в дозе 0,42 мг/кг/сут для коррекции гиперкалемии.

В динамике наблюдения в течение года у ребенка сохранялась задержка роста (4,2%, SDS роста -1,73), непостоянный метаболический ацидоз, компенсированный повышением дозы 5% раствора натрия гидрокарбоната, было выявлено стойкое повышение уровня мочевины до 0,5 ммоль/л (норма 0,15-0,43); кальций/фосфорных и электролитных нарушений не наблюдалось; уровни АСТ (21 МЕ/л) и АЛТ (18 МЕ/л), активность щелочной фосфатазы (149 МЕ/л) были в норме. Сохранялась микроальбуминурия с нарастанием в динамике (микроальбумин/креатинин 271,7 мкг/мг креатинина при норме менее 30), суточная потеря белка и экскреция бета2-микроглобулина были в норме (0,052 г/сут и 105,5 мкг/сут соответственно). Уровень паратгормона был умеренно повышен (103,9 пг/мл при норме 16-62). Сохранялось снижение фильтрационной функции почек без отрицательной динамики за весь период наблюдения (креатинин 75 мкмоль/л, рСКФ 50,1 мл/мин/1,73 м² на фактический рост). При биохимическом исследовании мочи были выявлены гипокальциурия (Са/Сг = 0,03 ммоль/ммоль, суточная экскреция Са 0,006 ммоль/кг/сут), что расценивалось как следствие приема гидрохлортиазида, сохранялось повышение фракционной экскреции натрия (1,88 %) и магния (6,28%). По результатам УЗ-исследования органов брюшной полости и почек определялось усиление эхосигналов от перипортальных зон при нормальной эхогенности и эхоструктуре паренхимы печени, спленомегалия, плохая дифференцировка и повышение эхогенности паренхимы почек, немногочисленные кисты без увеличения числа и нарастания их размеров в динамике. Было рекомендовано продолжить коррекцию кислотно-основного состояния 5% раствором натрия гидрокарбоната и прием эналаприла с антипротеинурической и нефропротективной целью.

Обсуждение

Основные клинические проявления заболевания в виде черепно-лицевых и скелетных аномалий были диагностированы у нашего пациента антенатально и в раннем неонатальном периоде. В период антенатального развития по данным УЗ-исследования на 12-ой неделе гестации было выявлено увеличение толщины воротникового пространства, что согласуется с данными литературы, где предполагается, что данное изменение может быть связано с КЭД [8, 28]. На 20-ой неделе гестации УЗ-исследование плода визуализировало укорочение верхних конечностей, что также является одним из наиболее частых клинических симптомов, выявляемых антенатально [10].

Учитывая наличие у ребенка диспропорционального телосложения с укорочением конечностей, маленьких кистей и стоп в неонатальном периоде

была заподозрена гипохондроплазия, ДНК-анализ на частые мутации в гене *FGFR3* не выявил патогенных вариантов. При этом симптомокомплекс в виде укорочения верхних конечностей, характерных лицевых дисморфий (высокий лоб, низко посаженные уши, телекант), брахидактилии, которые относятся к часто встречающимся проявлениям синдрома Сенсенбреннера, в сочетании с более редко встречающейся синдактилией (таблица 2) присутствовал у нашего пациента уже в первые дни жизни и мог позволить заподозрить данное заболевание в раннем возрасте. Однако ввиду редкости данной патологии и недостаточной осведомленности специалистов о диагностических критериях КЭД, заболевание было верифицировано только в возрасте 4-х лет после консультации генетика и проведения молекулярно-генетического исследования, выявившего вариант в гене *WDR35* в гомозиготном состоянии. Анализ клинических фенотипов, ассоциированных с вариантами *WDR35*, показал, что костные аномалии в виде укорочения верхних конечностей, брахидактилии и узкой грудной клетки были наиболее часто выявляемыми и составили 22/24 (91,7%), 19/24 (79,2%) и 20/24 (83,3%) случаев соответственно (таблица 1).

Варианты в гене *WDR35* практически в половине случаев (примерно у 48,9% описанных пациентов – таблица 1) являются причиной развития синдрома Сенсенбреннера, что соотносится с данными, опубликованными Lin AE. с соавт. [14]. Кроме того, варианты этого гена также были идентифицированы у лиц с синдромами коротких ребер-полидактилии, Эллиса-ван Кревельда и торакоасфиктической дистрофии [41, 42], однако фенотип, характерный для синдрома Сенсенбреннера, встречается наиболее часто среди всех состояний, ассоциированных с вариантами в гене *WDR35*.

Выявленный у нашего пациента вариант в гене *WDR35* (с.2907G>T, р.Lys969Asn) относится к миссенс-вариантам, которые являются основным типом вариантов нуклеотидной последовательности в гене *WDR35* [21]. Программа патогенности MetaRNN основанная на рекуррентной нейронной сети (RNN), включающая 16 программ оценивающих влияние на функцию белка (SIFT, Polyphen2_HDIV, Polyphen2_HVAR, MutationAssessor, PROVEAN, VEST4, M-CAP, REVEL, MutPred, MVP, PrimateAI, DEOGEN2, CADD, fathmm-XF, Eigen и GenoCanyon), 8 оценок консервативности (GERP, phyloP100way_vertibrate, phyloP30way_mammalian, phyloP17way_primate, phastCons100way_vertibrate, phastCons30way_mammalian, phastCons17way_primate и SiPhy) и информацию о частоте в популяции (проекты 1000 геномов (1000GP), ExAC и gnomAD), оценивает данный вариант как вероятно патогенный. Регион обнаруженной аминокислотной замены лизина на аспарагин в позиции белка 969 является высоко консервативным и не подвержен межвидовым изме-

нениям, что позволяет сделать вывод о значимости сохранения аминокислоты лизин для цилиарной функции белка *WDR35*. По состоянию на конец 2023 года, описано 23 миссенс-варианта в гене *WDR35* у пациентов с фенотипом, связанным с цилиопатией, из которых 13 вариантов были обнаружены у лиц с фенотипом синдрома Сенсенбреннера [8]. Ранее вариант с.2907G>T был описан у одного ребенка (девочка 6 лет) как вариант с неопределенной клинической значимостью в компаунд гетерозиготном состоянии [43], о случаях с гомозиготным носительством данного варианта, как было у нашего пациента, до настоящего времени не сообщалось.

Достоверных данных о наличии генотип-фенотипических ассоциаций у пациентов с синдромом Сенсенбреннера вследствие мутаций в различных генах, в настоящее время не получено [10]. Кроме того, клинические характеристики гетерогенны для одного и того же генотипа, присутствует как межсемейная, так и внутрисемейная вариабельность клинических проявлений [10].

Сагиттальный краниосиноз, потребовавший хирургической коррекции у нашего пациента в возрасте 14 месяцев, является одним из характерных проявлений и встречается, по данным проанализированных нами генетически верифицированных клинических наблюдений в 46,9% случаев, наиболее часто у пациентов с вариантами в гене *WDR35* (14/24 случаев, 58,3%) (таблица 1).

Изменения со стороны печени у нашего пациента в виде непостоянного повышения трансаминаз, усиления эхосигналов от перипортальных зон при нормальной экзогенности и экоструктуре паренхимы печени по данным УЗ-исследования настораживают в отношении развития фиброза и цирроза печени в отдаленном периоде. Указания на поражение печени той или иной степени выраженности встречается примерно у 20% пациентов с синдромом Сенсенбреннера, независимо от гена и типа варианта нуклеотидной последовательности (таблица 1). В настоящее время, в литературе имеется единственное описание 7-летнего мальчика с синдромом Сенсенбреннера ассоциированного с биаллельными вариантами в гене *WDR35* с развитием терминальной стадии заболевания печени, потребовавшей трансплантации [44]. Также имеются данные о комбинированной трансплантации печени и почек у двух пациентов с вариантами в гене *IFT122* [1, 38].

Глазные аномалии при синдроме Сенсенбреннера могут быть связаны с нарушением остроты зрения вследствие нистагма, эзотропии, косоглазия, гиперметропии, астигматизма, никталопии и дефектами заднего сегмента глаза, включая пигментный ретинит, палочковидную дистрофию и атрофию зрительного нерва [14]. У нашего пациента имел место астигматизм без значимого нарушения остроты зрения, данных за ретинит и нарушение функции зрительного нерва получено не было.

Патология почек при синдроме Сенсенбреннера, по результатам проведенного нами анализа, встречается у более чем 80% пациентов вне зависимости от генетических вариантов (таблица 1). Вариабельность почечных проявлений от изолированного нарушения концентрационной способности почек до развития нефронофтиза и прогрессирующего снижения функции почек с развитием тХПН обеспечивается расположением первичной реснички в различных частях нефрона [37]. По результатам исследования Walczak-Sztulpa J. с соавт., целью которого было установить морфологические особенности ресничек у пациента с фенотипом синдрома Сенсенбреннера вследствие мутаций в гене *WRD35*, было выявлено значительное увеличение длины, ширины и объема реснички по сравнению с контролем [8]. Белок, кодируемый *WDR35*, принадлежит к комплексу IFT-A, и, таким образом, наблюдаемые аномалии реснички у пациентов с синдромом Сенсенбреннера, могут быть связаны с дефектным механизмом IFT, приводящим к накоплению белков вдоль цилиарной аксономы [6, 7]. При морфологическом исследовании первичной реснички у пациентов с синдромом Жубера и аутосомно-рецессивной поликистозной болезнью почек также были выявлены изменения реснички в виде увеличения ее длины, ширины и объема [45, 46].

Впервые изменения со стороны почек у нашего пациента были диагностированы в возрасте 2-х лет в виде единичных двухсторонних кист, что, по данным различных авторов, может быть одним из первых почечных проявлений у детей с синдромом Сенсенбреннера [17, 19].

По данным литературы у пациентов с вариантами в гене *WRD35*, мочевого синдром в виде микроальбуминурии, протеинурии был описан в единичных наблюдениях [17, 19, 21], тогда как у пациентов с вариантами в гене *IFT140* протеинурия различной степени выраженности имела место у большинства пациентов (5/7 случаев, 71,4%) (таблица 1) [28, 29]. У нашего ребенка протеинурия впервые была выявлена в возрасте 4-х лет и носила смешанный характер (гломерулярный и тубулярный). Анализируя опубликованные клинические наблюдения, мы нашли единичные случаи, описывающие характер тубулярных расстройств у пациентов с синдромом Сенсенбреннера, в частности глюкозурию у пациента с вариантом в гене *IFT140* [28] и метаболический ацидоз у пациентов с вариантами в гене *WRD35* до развития почечной недостаточности [17, 19]. У нашего пациента тубулярные нарушения были представлены низкомолекулярной протеинурией, повышением экскреции с мочой электролитов, в частности натрия, калия и магния, а также метаболическим ацидозом, что свидетельствовало о дисфункции всех отделов нефрона.

Снижение функции почек является основной причиной нарушения качества жизни и смертности у пациентов с синдромом Сенсенбреннера и присутствует в более чем 70% случаев у пациентов с вариантами в гене *WRD35* и *WRD19* и у 100% (7/7) пациентов с вариантами в гене *IFT140* (таблица 1). Терминальная стадия ХПН, на момент описания клинического наблюдения, имела место у 44,9% пациентов с генетически верифицированным синдромом Сенсенбреннера и большинство из них имели варианты в генах *IFT140* (6/7 случаев, 85,7%) и *WRD19* (7/9 случаев, 77,8%) (таблица 1). По данным Ryzko J. с соавт., суммировавших литературные данные за последние 10 лет, имеются сообщения только о 13 пациентах с мутациями в генах *WDR35*, *IFT140* и *IFT144/WDR19*, которым была проведена трансплантация почки [1]. Возраст пациентов на момент трансплантации варьировал от 2,5 до 14 лет. При этом часть пациентов, достигших терминальной стадии ХПН, продолжали получать диализ в ожидании трансплантации почки [1].

Учитывая низкую специфичность и отсутствие яркой клинической симптоматики, почечные проявления заболевания, в том числе снижение фильтрационной функции, длительное время остаются не диагностированными. При этом ранняя верификация крайне важна для своевременного начала консервативного лечения ХБП. Проведенный нами анализ литературы не показал наличия данных о применении с нефропротективной целью иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) у пациентов с синдромом Сенсенбреннера. Возможно, это связано с тем, что у большого количества пациентов заболевание было диагностировано уже на стадии тХПН [15, 16, 19, 26, 29]. У нашего пациента терапия иАПФ была инициирована на стадии ХБП 3А с нефропротективной и антипротеинурической целью. Антипротеинурический эффект был достигнут непосредственно после старта терапии. Стабилизация фильтрационной функции почек через год от начала терапии иАПФ также была расценена как положительный нефропротективный эффект.

Поскольку таргетной терапии синдрома Сенсенбреннера вообще, и его почечных проявлений в частности, в настоящее время не разработано, то целью консервативного лечения является коррекция осложнений хронической почечной недостаточности: водно-электролитного дисбаланса, кислотно-основного состояния, анемии, артериальной гипертензии, минеральных нарушений костной ткани, задержки роста и белково-энергетической недостаточности. Учитывая хорошую почечную выживаемость и отсутствие данных за рецидив заболевания в трансплантате, своевременное проведение трансплантации почки является основной задачей для данной категории пациентов [23].

Заключение

Синдром Сенсенбреннера это цилиопатия с полисистемным поражением, для диагностики которого и последующего динамического наблюдения требуется мультидисциплинарная команда специалистов, включающая с себя педиатра, генетика, невролога, нейрохирурга, ортопеда, окулиста, пульмонолога, нефролога и трансплантолога. Учитывая развитие почечной недостаточности, определяющей выживаемость пациентов с данной патологией, необходима верификация заболевания еще на ранней стадии снижения функции почек для своевременного назначения нефропротекции и консерватив-

ной терапии осложнений хронической болезни почек. Эффективность нефропротективной терапии и АПФ и БРА при синдроме Сенсенбреннера требует когортных исследований, что крайне затруднено ввиду низкой распространенности и поздней верификации (на стадии тХПН) заболевания. Широкая информированность различных специалистов о патогномичных симптомах, наличие которых позволяет заподозрить синдром Сенсенбреннера, в частности долихоцефалия, краниосинозоз, укорочение верхних конечностей и брахидактилия, которые относятся к наиболее часто встречающимся проявлениям заболевания, позволят сократить сроки верификации диагноза.

Авторы не имеют конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

С.В.П., А.В.Т., Т.В.М. – сбор и обработка клинических данных, С.В.П., А.В.Т. – написание исходного варианта текста рукописи, Т.С.Н. – проведение генетических исследований, С.В.П. – окончательное редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

S.V.P., A.V.T., T.V.M. – data collection and analysis, S.V.P., A.V.T. – writing the original version of the manuscript, T.S.N. – genetic research, S.V.P. – final editing of the text of the manuscript.

Информация об авторах:

Светлана Валентиновна Папиз – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева», ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек имени профессора М.С. Игнатовой, e-mail: papijsveta@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6459-2795>

Топчий Анастасия Владимировна – клинический ординатор обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева», ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, кафедра инновационной педиатрии и детской хирургии ФДПО, e-mail: anastasia_topchiy@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3993-8472>

Маркова Татьяна Владимировна – врач-генетик; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», e-mail: markova@med-gen.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

Нагорнова Татьяна Сергеевна – врач лабораторной генетики; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», e-mail: t.korotkaya90@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>

Author's information:

Dr. Svetlana V. Papizh, e-mail: papijsveta@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6459-2795>

Dr. Anastasia V. Topchiy, e-mail: anastasia_topchiy@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3993-8472>

Dr. Tatiana V. Markova, e-mail: markova@med-gen.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

Dr. Tatiana S. Nagornova, e-mail: t.korotkaya90@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>

Список литературы

1. Ryżko J, Walczak-Sztulpa J, Czubkowski P. et al. Case Report: Sequential Liver After Kidney Transplantation in a Patient With Sensenbrenner Syndrome (Cranioectodermal Dysplasia). *Front Pediatr*. 2022. 10:834064. doi: 10.3389/fped.2022.834064
2. Mill P, Christensen ST, Pedersen LB. Primary cilia as dynamic and diverse signalling hubs in development and disease. *Nat Rev Genet*. 2023. 24(7):421-441. doi: 10.1038/s41576-023-00587-9
3. Sensenbrenner JA, Dorst JP, Owens RP. New syndrome of skeletal, dental and hair anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1975. 11(2):372-9
4. Levin LS, Perrin JC, Ose L. et al. A heritable syndrome of craniosynostosis, short thin hair, dental abnormalities, and short limbs: cranioectodermal dysplasia. *J Pediatr*. 1977. 90(1):55-61. doi: 10.1016/s0022-3476(77)80764-6
5. Oud MM, Lamers IJ, Arts HH. Ciliopathies: Genetics in Pediatric Medicine. *J Pediatr Genet*. 2017. 6(1):18-29. doi: 10.1055/s-0036-1593841
6. Pazour GJ, Quarmby L, Smith AO. et al. Cilia in cystic kidney and other diseases. *Cell Signal*. 2020. 69:109519. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109519
7. McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and

the Kidney: A Review. *Am J Kidney Dis.* 2021. 77(3):410-419. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.08.012

8. *Walczak-Sztulpa J, Wawrocka A, Kuszel L. et al.* Ciliary phenotyping in renal epithelial cells in a cranioectodermal dysplasia patient with WDR35 variants. *Front Mol Biosci.* 2023. 10:1285790. doi: 10.3389/fmolb.2023.1285790

9. *Bai Y, Wei C, Li P. et al.* Primary cilium in kidney development, function and disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022. 13:952055. doi: 10.3389/fendo.2022.952055

10. *Tan W, Lin A, Keppler-Noreuil K.* Cranioectodermal Dysplasia. 2013. Updated 2022. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.

11. *Gilissen C, Arts HH, Hoischen A. et al.* Exome sequencing identifies WDR35 variants involved in Sensenbrenner syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010. 87(3):418-23. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.08.004

12. *Bacino CA, Dhar SU, Brunetti-Pierri N. et al.* WDR35 mutation in sibs with Sensenbrenner syndrome: a ciliopathy with variable phenotype. *Am J Med Genet A.* 2012. 158A(11):2917-24. doi: 10.1002/ajmg.a.35608

13. *Hoffer JL, Fryssira H, Konstantinidou AE. et al.* Novel WDR35 mutations in patients with cranioectodermal dysplasia (Sensenbrenner syndrome). *Clin Genet.* 2013. 83(1):92-5. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01880.x

14. *Lin AE, Traum AZ, Sabai I. et al.* Sensenbrenner syndrome (Cranioectodermal dysplasia): clinical and molecular analyses of 39 patients including two new patients. *Am J Med Genet A.* 2013. 161A(11):2762-76. doi: 10.1002/ajmg.a.36265

15. *Li Y, Garrod AS, Madan-Khetarpal S. et al.* Respiratory motile cilia dysfunction in a patient with cranioectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A.* 2015. 167A(9):2188-96. doi: 10.1002/ajmg.a.37133

16. *Antony D, Nampoory N, Bacchelli C. et al.* Exome sequencing for the differential diagnosis of ciliary chondrodysplasias: Example of a WDR35 mutation case and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2017. 60(12):658-666. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.08.019

17. *Walczak-Sztulpa J, Wawrocka A, Sobierajewicz A. et al.* Intrafamilial phenotypic variability in a Polish family with Sensenbrenner syndrome and biallelic WDR35 mutations. *Am J Med Genet A.* 2017. 173(5):1364-1368. doi: 10.1002/ajmg.a.38163

18. *Walczak-Sztulpa J, Wawrocka A, Sniader-Lesniak A. et al.* Clinical and molecular genetic characterization of a male patient with Sensenbrenner syndrome (cranioectodermal dysplasia) and biallelic WDR35 mutations. *Birth Defects Res.* 2018. 110(4):376-381. doi: 10.1002/bdr2.1151

19. *Walczak-Sztulpa J, Wawrocka A, Leszczynska B. et al.* Prenatal genetic diagnosis of cranioectodermal dysplasia in a Polish family with compound heterozygous variants in WDR35. *Am J Med Genet A.* 2020. 182(10):2417-2425. doi: 10.1002/ajmg.a.61785

20. *Brndiarova M, Mraz M, Kolkova Z. et al.* Sensenbrenner Syndrome Presenting with Severe Anorexia, Failure to Thrive, Chronic Kidney Disease and Angel-Shaped Middle Phalanges in Two Siblings. *Mol Syndromol.* 2021. 12(4):263-267. doi: 10.1159/000515645

21. *Li L, Liu C, Tian M. et al.* Novel compound heterozygous WDR35 variants in a Chinese patient associated with cranioectodermal dysplasia and ectopic testis: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2023. 23(1):407. doi: 10.1186/s12887-023-04110-1

22. *Stokman MF, van der Zwaag B, van de Kar NCAJ. et al.* Clinical and genetic analyses of a Dutch cohort of 40 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Pediatr Nephrol.* 2018. 33(10):1701-1712. doi: 10.1007/s00467-018-3958-7

23. *Quinaux T, Custodi V, Putoux A. et al.* Sensenbrenner syndrome: a further challenge in evaluating sagittal synostosis and a need for a multidisciplinary approach. *Childs Nerv Syst.* 2021. 37(5):1695-1701. doi: 10.1007/s00381-021-05075-1

24. *Ackah RL, Yoeli D, Kueht M. et al.* Orthotopic liver transplantation for Sensenbrenner syndrome. *Pediatr Transplant.* 2018. 22(1). doi: 10.1111/petr.13077

25. *Walczak-Sztulpa J, Wawrocka A, Stańczyk M. et al.* Interfamilial clinical variability in four Polish families with cranioectodermal dysplasia and identical compound heterozygous variants in WDR35. *Am J Med Genet A.* 2021. 185(4):1195-1203. doi: 10.1002/ajmg.a.62067

26. *Bayat A, Kerr B, Douzgon S; DDD Study.* The evolving craniofacial phenotype of a patient with Sensenbrenner syndrome caused by IFT140 compound heterozygous mutations. *Clin Dysmorphol.* 2017. 26(4):247-251. doi: 10.1097/MCD.000000000000169

27. *Walczak-Sztulpa J, Wawrocka A, Doornbos C. et al.* Identical IFT140 Variants Cause Variable Skeletal Ciliopathy Phenotypes—Challenges for the Accurate Diagnosis. *Front Genet.* 2022. 13:931822. doi: 10.3389/fgene.2022.931822

28. *Walczak-Sztulpa J, Posmyk R, Bukowska-Olech EM. et al.* Compound heterozygous IFT140 variants in two Polish families with Sensenbrenner syndrome and early onset end-stage renal disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2020. 15(1):36. doi: 10.1186/s13023-020-1303-2

29. *Sharova M, Markova T, Sumina M. et al.* Rare IFT140-Associated Phenotype of Cranioectodermal Dysplasia and Features of Diagnostic Journey in Patients with Suspected Ciliopathies. *Genes* 2023. 14, 1553. doi: 10.3390/genes14081553

30. *Walczak-Sztulpa J, Eggenschwiler J, Osborn D. et al.* Cranioectodermal Dysplasia, Sensenbrenner syndrome, is a ciliopathy caused by mutations in the IFT122 gene. *Am J Hum Genet.* 2010. 86(6):949-56. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.012

31. *Fry AE, Klingenberg C, Matthes J. et al.* Connective tissue involvement in two patients with features of cranioectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A.* 2009. 149A(10):2212-5. doi: 10.1002/ajmg.a.33027

32. *Moosa S, Obregon MG, Altmüller J. et al.* Novel IFT122 mutations in three Argentinian patients with cranioectodermal dysplasia: Expanding the mutational spectrum. *Am J Med Genet A.* 2016. 170A(5):1295-301. doi: 10.1002/ajmg.a.37570

33. *Yang Q, Zhang Q, Chen F. et al.* A novel combination of biallelic IFT122 variants associated with cranioectodermal dysplasia: A case report. *Exp Ther Med.* 2021. 21(4):311. doi: 10.3892/etm.2021.9742

34. *Arts HH, Bongers EM, Mans DA. et al.* C14ORF179 encoding IFT43 is mutated in Sensenbrenner syndrome. *J Med Genet.* 2011. 48(6):390-5. doi: 10.1136/jmg.2011.088864

35. *Bredrup C, Saunier S, Oud MM. et al.* Ciliopathies with skeletal anomalies and renal insufficiency due to mutations in the IFT-A gene WDR19. *Am J Hum Genet.* 2011. 89(5):634-43. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.10.001
36. *Yoshikawa T, Kamei K, Nagata H. et al.* Diversity of renal phenotypes in patients with WDR19 mutations: Two case reports. *Nephrology (Carlton).* 2017. 22(7):566-571. doi: 10.1111/nep.12996
37. *Gunay-Aygun M.* Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009. 151C(4):296-306. doi: 10.1002/ajmg.c.30225
38. *Zaffanello M, Diomedè-Camassei F, Melzi ML. et al.* Sensenbrenner syndrome: a new member of the hepatorenal fibrocystic family. *Am J Med Genet A.* 2006. 140(21):2336-40. doi: 10.1002/ajmg.a.31464
39. *Tamai S, Tojo M, Kamimaki T. et al.* Intrafamilial phenotypic variations in cranioectodermal dysplasia: propositus with typical manifestations and her brother with perinatal death. *Am J Med Genet.* 2002. 107(1):78-80. doi: 10.1002/ajmg.10088
40. *Costet C, Betis F, Bérard E. et al.* Rétinopathie pigmentaire et néphropathie tubulo-interstitielle lors du syndrome de Sensenbrenner [Pigmentosum retinis and tubulo-interstitial nephronophthisis in Sensenbrenner syndrome: a case report]. *J Fr Ophtalmol.* 2000. 23(2):158-60
41. *Mill P, Lockhart PJ, Fitzpatrick E. et al.* Human and mouse mutations in WDR35 cause short-rib polydactyly syndromes due to abnormal ciliogenesis. *Am J Hum Genet.* 2011. 88(4):508-15. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.03.015
42. *Zhang W, Taylor SP, Ennis HA. et al.* University of Washington Center for Mendelian Genomics; Lachman RS, Krakow D, Cohn DH. Expanding the genetic architecture and phenotypic spectrum in the skeletal ciliopathies. *Hum Mutat.* 2018. 39(1):152-166. doi: 10.1002/humu.23362
43. *Al Noaim K, Aljadhel M, Carré A, et al.* Resolved Severe Primary Hypothyroidism in Sensenbrenner Syndrome Post Hepatorenal Transplantation: A Case Report. *Horm Res Paediatr.* 2023. 96(4):426-431. doi: 10.1159/000528660
44. *Richards S, Aziq N, Bale S. et al.* ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015. 17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30
45. *Srivastava S, Ramsbottom SA, Molinari E. et al.* A human patient-derived cellular model of Joubert syndrome reveals ciliary defects which can be rescued with targeted therapies. *Hum Mol Genet.* 2017. 26(23):4657-4667. doi: 10.1093/hmg/ddx347
46. *Molinari E, Srivastava S, Dewhurst RM. et al.* Use of patient derived urine renal epithelial cells to confirm pathogenicity of PKHD1 alleles. *BMC Nephrol.* 2020. 21(1):435. doi: 10.1186/s12882-020-02094-z

Дата получения статьи: 08.02.2024

Дата принятия к печати: 10.04.2024

Submitted: 08.02.2024

Accepted: 10.04.2024

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-229-238

COVID-19 у реципиентов аллогенной почки – опыт одного центра

Г.Г. Громова^{1,2}, Н.В. Жбанова², О.В. Пьянкина^{3,4}, О.В. Козловская^{1,2},
Л.Н. Верижникова¹, Е.Н. Ефанова¹, Н.В. Нелидова¹

¹ Медицинский институт, кафедра многопрофильной клинической подготовки, БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», 628412, г. Сургут, пр. Ленина 1, Российская Федерация

² БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», 628400, г. Сургут, Энергетиков, 24, Российская Федерация

³ БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», 628012, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40, Российская Федерация

⁴ Кафедра госпитальной терапии, БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40, Российская Федерация

Для цитирования: Громова Г.Г., Жбанова Н.В., Пьянкина О.В. и соавт. COVID-19 у реципиентов аллогенной почки – опыт одного центра. Нефрология и диализ. 2024. 26(2):229-238. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-229-238

COVID-19 in allogeneic kidney recipients – one center experience

G.G. Gromova^{1,2}, N.V. Zhbanova², O.V. Piankina^{3,4}, O.V. Kozlovskaya^{1,2},
L.N. Verizhnikova¹, E.N. Efanova¹, N.V. Nelidova¹

¹ Medical Institute, Department of Multidisciplinary Clinical Training, "Surgut State University", 1, Lenin Ave., Surgut, 628412, Russian Federation

² Budgetary institution "Surgut Regional Clinical Hospital", 24, Energetikov, Surgut, 628400, Russian Federation

³ Budgetary institution "District Clinical Hospital", 40, Kalinina str., Khanty-Mansiysk, 628012, Russian Federation

⁴ "Khanty-Mansiysk State Medical Academy", 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation

For citation: Gromova G.G., Zhbanova N.V., Piankina O.V. et al. COVID-19 in allogeneic kidney recipients – one center experience. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):229-238. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-229-238

Ключевые слова: трансплантация почки, реципиенты, острое почечное повреждение, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, иммуносупрессивная терапия

Резюме

Цель исследования: провести анализ течения и лечения COVID-19 у реципиентов аллогенной почки в ковидном госпитале города Сургута.

Материал и методы. Представлен ретроспективный анализ первичной медицинской документации (медицинских карт стационарных больных) четырех пациентов старше 18 лет, перенесших трансплантацию аллогенной почки, госпитализированных в ковидный госпиталь Бюджетного учреждения ХМАО-Югры «Сургутской окружной клинической больницы» с новой коронавирусной инфекцией в период с 25.11.2020 г. по 19.07.2021 г. Обследование и лечение больных проводилось в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 9 (26.10.2020) и версия 11 (07.05.2021).

Адрес для переписки: Галина Григорьевна Громова
e-mail: gmvagg@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Galina Gromova
e-mail: gmvagg@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0008-3437-5149>

Результаты. Всем наблюдавшимся больным в условиях COVID-19 изменялась базисная иммуносупрессивная терапия: отменялись микофенолаты, повышалась доза глюкокортикоидов. Во всех случаях отмечены признаки цитокинового шторма и в 3 случаях – острого почечного повреждения (ОПП) на фоне хронической болезни почек (ХБП). Всем пациентам для лечения новой коронавирусной инфекции в формате off-label назначалась генно-инженерная биологическая терапия, направленная на купирование цитокинового шторма. 3 из 4 пациентов были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии с обратным развитием ОПП, и один пациент с наиболее тяжелым поражением легких, присоединением пневмоцистной пневмонии и сепсиса умер в стационаре.

Выводы. Применение глюкокортикоидов в рамках базисной иммуносупрессивной терапии не предотвращает развитие цитокинового шторма. Из полученного опыта следует необходимость разработки и утверждение четких алгоритмов ведения и маршрутизации реципиентов аллогенной в условиях новой коронавирусной инфекции.

Abstract

The aim of the study: – to analyze the course and treatment of COVID-19 in the recipients of the allogeneic kidney at the COVID hospital in Surgut.

Material and methods. We performed a retrospective analysis of primary medical documentation (medical records of inpatient individuals) of the patients >18 years old who underwent kidney transplantation surgery, with a new coronavirus infection, admitted to the COVID hospital of the Budget Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Yugra "Surgut District Clinical Hospital" from 25.11.2020 till 19.07.2021. The total number of patients who met the purpose of the study for the specified period was four persons. The examination and treatment of patients was carried out according to the temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 9 (10/26/2020) "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection Covid-19".

Results. All patients presented with the cytokine storm and three of them developed acute kidney injury over the chronic kidney disease. The basic immunosuppressive therapy was changed in all COVID-19 patients with allogeneic kidney transplantation. Namely mycophenolic acid was canceled, and the dose of glucocorticoids was increased. All patients received treatment for a new coronavirus infection: off-label genetically engineered biological therapy aimed at relieving the cytokine storm. Three out of four patients were discharged from the hospital with the restored graft function, and one patient with 100% lung injury and sepsis died.

Conclusion. Corticosteroid therapy, which is part of the basic immunosuppressive therapy in transplanted kidney recipients, did not prevent the development of a cytokine storm. Currently, it is advisable to develop and approve clear algorithms for the management and routing of patients with new coronavirus infections and kidney transplantation.

Key words: kidney transplantation, donor kidney, recipients, coronavirus infection, Covid-19, immunosuppressive therapy

Введение

В мае 2023 года Всемирная организация здравоохранения объявила об отмене статуса чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения международного значения по новой коронавирусной инфекции. В начале января 2024 в России отмечено снижение заболеваемости COVID-19, показатель заболеваемости на 09.01.24 составил 16,44 на 100 тыс. населения. Однако Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на официальном сайте прогнозировала рост заболеваемости новой коронавирусной инфекцией с середины января текущего года. На фоне роста заболеваемости острых респираторных вирусных инфекций и гриппа возможно заражение микст инфекцией, что особенно опасно для реципиентов почечного трансплантата (ТП).

Хорошо известно, что у этой категории больных фактором, способствующим повышению восприим-

чивости к инфекциям, в первую очередь вирусным, является иммуносупрессивная терапия (ИСТ) [1-4]. Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед врачами и учеными задачу по разработке схем лечения COVID-19 у реципиентов аллогенной почки.

Сложности ведения этих пациентов в начале пандемии COVID-19 определялись, во-первых, отсутствием опыта у врачей по коррекции ИСТ при этом заболевании а во-вторых – противопоказаниями к назначению этиотропных и патогенетических препаратов данной категории больных.

Анализ литературных данных показал, что причиной смерти реципиентов трансплантированной почки (ТП) в большинстве случаев является тяжелый дистресс-синдром с полиорганной дисфункцией, осложняющийся в 60% случаев сепсисом и септическим шоком [4-7]. У части реципиентов функция трансплантата после новой коронавирусной инфекции может быть потеряна [5, 6]. Хронические заболе-

вания и коморбидная патология отягощают течение COVID-19 вплоть до фатального исхода [6, 7]. Было показано, что у больных с хронической болезнью почек (ХБП) риск тяжелого течения COVID-19 в 3 раза выше, а в палаты интенсивной терапии они попадают в 12 раз чаще по сравнению с общей популяцией [5-8].

Следует также отметить, что лица, получающие длительное время иммуносупрессивную и стероидную терапию, составляют группу риска по развитию пневмоцистной пневмонии, единственным критерием исключения/подтверждения которой в настоящее время является тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1, 7]. Клиника пневмоцистоза легких сходна с клинической картиной новой коронавирусной инфекции [1, 7] и более того, у реципиентов ТП возможно развитие микст-инфекции – пневмоцистоза и COVID-19, а также других микроорганизмов и/или вирусов. Все эти факторы создают значительные диагностические трудности для лечащих врачей ковидных госпиталей [4-9].

В настоящем сообщении мы представляем 4 клинических случая новой коронавирусной инфекции у реципиентов аллогенной почки, леченых в ковидном госпитале города Сургута в начале пандемии новой коронавирусной инфекции. При этом целью работы является анализ течения и лечения COVID-19 у этих больных.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации (медицинских карт стационарных больных) четырех пациентов старше 18 лет с новой коронавирусной инфекцией, перенесших трансплантацию аллогенной почки и госпитализированных в ковидный госпиталь Бюджетного учреждения ХМАО-Югры «Сургутской окружной клинической больницы» в период с 25.11.2020 г. по 19.07.2021 г. Обследование и лечение больных проводилось в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 9 (26.10.2020 г.), версия 11 (07.05.2021 г.) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19».

У всех пациентов диагноз коронавирусной инфекции подтвержден положительным результатом ПЦР на SARS-COV 19. В период госпитализации проводился также мониторинг ранней диагностики присоединения вторичной инфекции, в связи с чем выполнялись бактериологические исследования слизи миндалин и задней стенки глотки, околоносовых полостей, крови, мочи, мокроты, кала.

С целью дифференциальной диагностики ковидной и пневмоцистной пневмонии, как и для исключения микст-инфекций определялось количество

копий ДНК герпес вируса (HSV-1, HSV-2, HHV 6), цитомегаловируса (CMV), пневмоцисты.

Частота и перечень лабораторных исследований соответствовала Временным клиническим рекомендациям [1, 2].

Результаты

Общее количество пациентов с трансплантированной почкой в городе Сургуте на текущий момент составило 37 человек. Из них 4 пациента были госпитализированы в ковидный госпиталь по поводу новой коронавирусной инфекции.

Причины терминальной почечной недостаточности (ТПН) у этих пациентов были разнообразны (таблица 1): поликистозная болезнь почки, пиелонефрит единственной (врожденной) почки, нефросклероз на фоне артериальной гипертензии. В одном случае причина ТПН не была установлена.

В посттрансплантационном периоде у трех пациентов отмечалась персистирующая цитомегаловирусная инфекция, у одного – образование кист в трансплантате, герпетический кератит в сочетании с мультифокальным раком кожи, осложнившийся отторжением почечного трансплантата, у другого реципиента – развился фокально-сегментарный склероз трансплантированной почки (таблица 1). Все пациенты получали ИСТ (таблица 1), коррекция которой в связи с COVID-19 проводилась коллегиально лечащими врачами совместно с главным нефрологом ХМАО-Югры и врачами центров трансплантации, в которых пациентам выполнялась трансплантация почек.

Ниже приводим описание каждого клинического случая.

Больной № 1. Мужчина 43 лет года. Трансплантация почки выполнена по поводу ТПН в исходе хронического тубуло-интерстициального нефрита единственной (врожденной) почки. Срок функционирования трансплантата 10 лет. В посттрансплантационном периоде развился фокально-сегментарный склероз трансплантата. Исходный уровень креатинина сыворотки крови составлял 349 мкмоль/л. Базисная ИСТ представлена в таблице 1.

В ковидный госпиталь поступил на второй день болезни COVID-19. Заболевание началось остро, с повышения температура тела до 37,6°C, болей в горле, афонии, затруднения при открытии рта. Далее появились невнятная речь, опущение уголков рта. Бригадой скорой помощи доставлен в стационар. При поступлении: тризм челюстей, афония, не лихорадит, носовое дыхание свободное. Сатурация кислорода (SpO₂) 100%. АД 160/100 мм рт.ст., ЧДД 18 в мин., ЧСС 86 в мин., индекс массы тела (ИМТ) 22 кг/м². При осмотре: видимые слизистые обычной окраски, чистые. Увеличения периферических лимфоузлов нет. Неврологическая очаговая симптоматика отсутствует. Отмечена ригидность

Таблица 1 | Table 1

Характеристика пациентов с новой коронавирусной инфекцией, перенесших операцию по трансплантации почки
Characteristics of patients with new coronavirus infection who underwent kidney transplantation

№ больного	Возраст лет	Причины терминальной ХБП	Иммуносупрессивная терапия	СКФ до заболевания	Сопутствующая патология
1	43	Хронический туболоинтерстициальный нефрит с исходом в нефросклероз единственной (врожденной) левой почки	Микофеноловая кислота 1440 мг/сут Циклоспорин 100 мг/сут, Метилпреднизолон (Метипред) 4 мг	36 мл в мин	Симптоматическая артериальная гипертония
2	39	Хронический гломерулонефрит	Микофеноловая кислота 360 мг/сут, Такролимус 3+2,5 мг/сут, Метилпреднизолон (Метипред) 8 мг/сут	62 мл в мин	Симптоматическая артериальная гипертония. Персистирующая цитомегаловирусная инфекция
3	58	Неуточненная нефропатия	Циклоспорин (Экорал) 225 мг/сут, Микофеноловая кислота (Никвесел) 1440 мг/сут, Метилпреднизолон (Метипред) 4 мг/сут	40 мл в мин	Симптоматическая артериальная гипертония. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Персистирующая цитомегаловирусная инфекция
4	65	Аномалия развития: поликистозная болезнь почек, печени	Микофенолата мофетил (Селлсепт) 2250 мг/сут, Такролимус (Адваграф) 3 мг/сут, Метилпреднизолон (Метипред) 8 мг/сут	50 мл в мин	Мультифокальный рак кожи, стадия I, ФДТ 09.2020 г. Кератома кожи правой височной области, иссечение 09.2020 г. Хроническая ишемическая болезнь сердца, стентирование 2018 г. Симптоматическая артериальная гипертония, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий Персистирующая цитомегаловирусная инфекция Стероидный сахарный диабет

* Скорость клубочковой фильтрации определялась по формуле СКД-EPI

мышц нижней челюсти. Менингеальные знаки отрицательные. В приемном отделении было произведена компьютерная томография (КТ) головного мозга – исключено острое нарушение мозгового кровообращения. На КТ легких выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония с общим объемом поражения 10%, что соответствовало КТ-1.

При лабораторном исследовании при поступлении: В общем анализе крови (ОАК): анемия (Hb 84 г/л, Эритроциты $3,29 \times 10^{12}$), незначительная лейкопения ($4,4 \times 10^9$); в биохимическом анализе крови мочевины 29,96 ммоль/л, креатинин 518 мкмоль/л, что позволило констатировать острое повреждение почек на фоне хронической болезни почек (ОПП на фоне ХБП). Определялись также тенденция к гиперкалиемии (5,5 ммоль/л), гипопротенемия (46 г/л), увеличение С-реактивного белка (СРБ) до 9,1 мг/л, гиперхлоремия (109 ммоль/л), гиперфибриногенемия 5,81 г/л. Суточная протеинурия составляла 7,5 г/сут, и сохранялась примерно такой же в течение всего периода госпитализации, снизившись до 3,0 г/сут к выписке больного из стационара.

После диагностики тяжелой новой коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией, орандибулярной дистонией и ОПП на фоне ХБП, пациенту была проведена коррекция ИСТ: отменена микофеноловая кислота, увеличена доза метил-преднизолона до 250 мг/сут внутривенно. Назначена комбинированная противомикробная терапия: моксифлоксацин и линезолид.

На 5 день болезни, несмотря на проводимую терапию состояние ухудшилось, по клиническим данным заподозрен цитокиновый шторм (ЦШ). Отмечено нарастание одышки, снижение SpO₂ до 90%, увеличение зоны поражения легких по КТ до 32%, ускорение СОЭ до 100 мм/ч. Д-димер при этом оставался в норме. К терапии добавлено рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 Тоцилизумаб (Актемра) в дозе 240 мг. В связи с гипопротенемией, гипогаммаглобулинемией (снижение уровня иммуноглобулинов G и M) с заместительной целью введены внутривенный иммуноглобулин, свежезамороженная плазма и альбумин

В это же время отмечено увеличение пресепсина до 1390 пг/мл при отрицательных данных бактерио-

логических исследований носоглотки, мочи и крови. Проведена коррекция антимикробной терапии в соответствии с рекомендациями по комбинированной антимикробной терапии [8]. Выбрана схема эмпирической терапии угрожаемых неспецифических инфекций: назначен меропенем, отменен моксифлоксацин, продолжен линезолид.

На фоне терапии состояние больного и лабораторные показатели улучшались. Кислородная поддержка в стационаре продолжалась 6 дней. Уровень креатинина сыворотки крови снизился почти до исходных значений – 398 мкмоль/л. По данным КТ легких констатированы признаки разрешения вирусной пневмонии. Вирусовыделение SARS-COV 19 прекратилось на 17 день госпитализации. Больной был выписан домой.

Больной №2. Мужчина 39 лет. Срок функционирования трансплантата 6 лет. В посттрансплантационном периоде диагностирована персистирующая цитомегаловирусная инфекция и острое клеточное отторжение трансплантата (2015 г.) Исходный уровень сывороточного креатинина до госпитализации 120 мкмоль/л.

Заболевание COVID-19 началось остро с повышения температуры тела до 38,5°C и насморка, далее присоединились кашель, боль в грудной клетке, потеря обоняния. В ковидный госпиталь поступил на третий день болезни в состоянии средней тяжести. При осмотре: умеренная гиперемия зева. Температура тела 37,7°C, АД 100/70 мм рт.ст., ЧД 18 в мин, ЧСС 90 в мин, ИМТ 20,7 кг/м², SpO₂ до 96% при дыхании атмосферным воздухом. На КТ легких – двусторонняя полисегментарная пневмония с общим объемом поражения 20%, т.е. КТ-1.

При лабораторном исследовании: в ОАК тромбоцитопения 155×10⁹; креатинин сыворотки крови 148 мкмоль/л, мочевины 8,2 ммоль/л. увеличение СРБ до 24,3 мг/л, гиперфибриногенемия 4,42 г/л. В связи с диагностикой новой коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией и наслоением ОПП на ХБП, была проведена коррекция ИСТ: метилпреднизолон отменен и назначен дексаметазон в дозе 20 мг внутривенно [1]. Кроме того, были назначены селективный ингибитор семейства янус-киназ Тофацитиниб (Яквинус) в дозе 20 мг и комбинированная антибактериальная терапия Линезолидом по 600 мг дважды в день в сочетании с кламосаром (Амоксициллин + Клавулановая кислота) по 1200 мг трижды в день.

На фоне проводимой терапии на 3 день госпитализации (6 день болезни) состояние больного ухудшилось: выросла одышка, SpO₂ снизилась до 90% при дыхании атмосферным воздухом. На КТ отмечено увеличение зоны поражения легких до 40%. При исследовании сыворотки крови выявлено нарастание сывороточного креатинина до 154 мкмоль/л и мочевины до 11,4 ммоль/л, а также уровня СРБ до 33,2 мг/л и ферритина до 812,3 мкг/л. В ОАК уве-

личилось число лейкоцитов (до 8,8×10⁹ с 4,4×10⁹ при поступлении), отмечен нейтрофильный сдвиг влево (палочкоядерные лейкоциты 17%), повышение СОЭ до 20 мм/ч. В связи с ухудшением состояния были отменены тофацитиниб и такролимус. Дважды с интервалом в 2 дня введен ингибитор (моноклональное антитело) рецептора ИЛ-6 Сарилумаб (Кевзара) по 200 мг. Проведена коррекция антибактериальной терапии: назначен цефоперазон-сульбактам.

После введения Сарилумаба состояние пациента стало медленно улучшаться. Положительная динамика с формированием фиброза по данным КТ отмечена на 17 день госпитализации. SpO₂ на атмосферном воздухе достигла нормы на 20 день госпитализации. Креатинин крови снизился до 86 мкмоль/л, СРБ – до 0,57 мг/л на 24 день госпитализации. В соответствии с клиническими рекомендациями [1] на 24 день госпитализации (26 день болезни) больной был выписан из стационара. Кислородная поддержка в стационаре в этом случае продолжалась 20 дней, вирусовыделение SARS-COV 19 прекратилось на 10 день госпитализации.

Больной №3. Мужчина 58 лет. Причина ТПН неясна в связи с выявлением заболевания в терминальной стадии. Срок после трансплантации почки 17 лет. Последние два года отмечалась протеинурия до 1,0 г/сут, в связи с чем планировалась биопсия трансплантата. Уровень креатинина сыворотки крови до госпитализации составлял 206 мкмоль/л.

Заболевание COVID-19 началось остро с повышения температуры тела до 38,5°C, кашля, одышки. В ковидный госпиталь поступил на третий день болезни в состоянии средней тяжести, не лихорадил. При осмотре отмечены редкий сухой кашель, гиперемия зева. АД 130/80 мм рт.ст., ЧД 18 в мин, ЧСС 63 в мин, ИМТ 20,7 кг/м², SpO₂ до 98% при дыхании атмосферным воздухом. На КТ легких – двусторонняя полисегментарная пневмония с общим объемом поражения 24%, т.е. КТ-1.

При лабораторном исследовании: тромбоцитопения 146×10⁹; креатинин сыворотки крови 242 мкмоль/л (ОПП на ХБП), увеличение СРБ до 67,1 мг/л, гиперфибриногенемия (5,78 г/л), повышение Д-димера до 2,45 мкг/мл, ферритина до 481 мкг/л.

С момента диагностики новой коронавирусной инфекции была отменена микофеноловая кислота, увеличена доза метилпреднизолона до 8 мг/сут, уменьшена доза циклоспорина до 50 мг/сут. Назначены антибактериальная терапия моксифлоксацином и кламосаром, а также противовирусные препараты Умифеновир и Интерферон альфа.

В первые сутки госпитализации отмечалось снижение SpO₂ до 92% при дыхании атмосферным воздухом. С учетом клинико-лабораторных данных введен блокатор ИЛ-6 Олоклизумаб в дозе 160 мг подкожно.

На следующий день госпитализации состояние больного без динамики: сохранялись одышка и снижение сатурация SpO_2 до 90% при дыхании атмосферным воздухом. В ОАК выявлена лейкопения $3,35 \times 10^9$, выросла тромбоцитопения 124×10^9 . В связи с этим четырехкратно внутривенно в течение суток введен метилпреднизолон в дозе 125 мг, после чего состояние больного стабилизировалось.

На 5 день госпитализации (8 день болезни) вновь ухудшение состояния, на КТ увеличение зоны поражения легких до 52%. Повысились уровни ИЛ-6 до 14 пг/мл, ЛДГ – до 412 ЕД/л, в связи с чем введен ингибитор рецептора интерлейкина-6 Тоцилизумаб в дозе 400 мг внутривенно. Проведено переливание антиковидной патоген-редуцированной донорской одногруппной свежемороженой плазмы в объеме 300 мл, добавлен Ко-тримоксазол с целью профилактики пневмоцистной пневмонии. Проведена коррекция антибактериальной терапии: отменены моксифлоксацин и кламсар, назначены эртапенем и линезолид, повторно введена антиковидная патоген-редуцированная донорская одногруппная свежемороженная плазма в объеме 300 мл.

На 7 день госпитализации по результатам КТ отмечено увеличение общего объема поражения легких до 88%, КТ-4. При биохимическом исследовании крови выявлено снижение общего белка до 53 г/л, повышение уровня ЛДГ до 891 ЕД/л, ферритина до 571 мкг/л, ИЛ6 до 112 пг/мл. Введен повторно Тоцилизумаб в дозе 800 мг, назначен гепарин через инфузomat 1 мл/час под контролем АЧТВ. Проведен плазмообмен с заменой 2 л свежемороженой плазмы (СЗП).

На 9 день госпитализации выросла клиника ОРДС (снижение сатурации на фоне инсуффляции кислорода на максимальных потоках через кислородную маску), увеличились объем поражения легочной ткани и изменения по типу фиброза и матового стекла, тромбоэмболия легочной артерии была исключена. Пациент был переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ). Повторно введен блокатор ИЛ-6 Олоклизумаб 160 мг внутривенно.

Одновременно выявлены гипоккомплементемия (С4 0,08 г/л, С3 0,59 г/л), снижение гаптоглобина до 0,62 г/л, увеличение уровне ЛДГ до 1071 ЕД/л, тромбоцитопения до 141×10^9 , анемия (Hb 80 г/л), что было расценено как вторичная тромботическая микроангиопатия. В связи с этим проводились инфузии СЗП: всего проведено 6 инфузий по 600 мл/сут. Плазмообмен повторно не проводился по техническим причинам.

Из биологических жидкостей пациента были выделены полирезистентные штаммы *Stenotrophomonas (X.) maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, в связи с чем проводилась коррекция антибактериальной терапии: отменены эртапенем и линезолид, назначены полимиксин и меропенем, продолжен ко-тримоксазол.

Была подтверждена активация ЦМВ инфекции (на 18 день госпитализации по данным ПЦР 5170 копий на 10^5 клеток крови), что потребовало назначения ганцикловира.

На фоне проводимой терапии состояние пациента с положительной динамикой, на 38 день госпитализации пациент был переведен в отделение нефрологии для дальнейшего лечения и реабилитации. НИВЛ проводилась в течение 7 дней, кислородная поддержка осуществлялась до выписки пациента из инфекционного отделения. Вирусовыделение SARS-COV 19 прекратилось на 36 день госпитализации.

Больной №4. Мужчина 65 лет, причина ТПН – поликистоз почек. Срок функционирования трансплантата 18 лет. Пациент страдал хронической персистирующей герпес-вирусной инфекцией. В анамнезе острое клеточное отторжение трансплантата в 2015 г. Исходный уровень креатинина сыворотки крови до госпитализации – 134 мкмоль/л

Заболевание началось остро с повышения температуры тела до $38,8^\circ\text{C}$, кашля. В ковидный госпиталь поступил на 9 день болезни в состоянии средней тяжести. При осмотре температура нормальная, АД 140/90 мм рт.ст., ЧДД 17 в мин, ЧСС 86 в мин, ИМТ 23,6 кг/м², SpO_2 до 97% при дыхании атмосферным воздухом. На КТ легких – двусторонняя полисегментарная пневмония с общим объемом поражения 70%, КТ-4.

При лабораторном исследовании: в ОАК: без особенностей; креатинин сыворотки крови 148 мкмоль/л, мочевины 15,5 ммоль/л. После диагностики новой коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней полисегментарной пневмонией, пациенту была проведена коррекция ИСТ: отменен микофенолата мофетил, доза метилпреднизолона увеличена до 16 мг/сут, назначен дексаметазон по 8 мг/сут внутривенно [1]. Введен ингибитор рецептора ИЛ-6 Сарилумаб (Кевзара) 200 мг.

Назначена комбинированная антибактериальная терапия цефалоспорином и цефоперазоном-сульбактамом.

На фоне проведенной терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная и КТ динамика. Однако на 18 день болезни (9 день госпитализации) выявлено прогрессирование легочного поражения по КТ до 88%, что сопровождалось нарастанием дыхательной недостаточности, увеличением уровня ИЛ6 до 667 пг/мл, повышением креатинина до 154 мкмоль/л. Введен повторно Сарилумаб (Кевзара) 200 мг.

Проведена коррекция антибактериальной терапии: отменен Цефоперазон-сульбактам, назначен Линезолид по 600 мг дважды в день и Меропенем. На фоне терапии отмечалась стабилизация состояния пациента.

На 21 день болезни в мокроте методом ПЦР выявлена ДНК *Pneumocystis carinii*. Назначен в лечеб-

ной дозе ко-тримоксазол. В этот же период креатинин крови снизился до базового уровня.

На следующий день отмечалось ухудшение состояния, по данным КТ – 100% поражение легких, зарегистрировано повышение ИЛ6 до 3005 пг/мл, пациент был переведен на НИВЛ, а затем на ИВЛ.

На 25 день болезни повышение ИЛ6 до 98271 пг/мл, нарастание полиорганной недостаточности, нарастание уровня сывороточного креатинина до 158 мкмоль/л, ЛДГ – до 691 U/l, ферритин – до 722 мкг/л.

На 25 день болезни (16 день госпитализации) констатирована смерть.

Обсуждение

Особенностью клинического случая №1 является неврологическая симптоматика (орандибулярная дистония) в дебюте новой коронавирусной инфекции. Атипичное течение болезни характерно для людей со сниженной реактивностью организма. Основные симптомы болезни могут быть невыраженными и не соответствовать ее тяжести [2, 3]. Причиной мышечной дистонии может быть непосредственное влияние вируса на центральную нервную систему с развитием функциональных нарушений базальных ганглиев, которые контролируют движения и положение. Другой причиной развития орандибулярной дистонии у данного больного может быть и токсическое влияние на лимбико-ретикулярный комплекс, в том числе при ХБП [10].

У 3 из 4 описанных пациентов диагностировано ОПП на фоне ХБП, что согласуется с данными других авторов и может быть обусловлено как нефротропным эффектом вируса, так и вызываемыми им циркуляторными нарушениями [4, 7, 9, 11].

Течение новой коронавирусной инфекции у лиц с ТП может быть благоприятным и не требовать госпитализации в стационар [13-16]. Однако показано, что в общей популяции уровень летальности при COVID – 19 составляет 6-30%, а среди больных с ТП – 10-28%. [6, 7, 9, 16]. В представленных нами случаях фатальный исход констатирован у одного из четырех пациентов, у которого тяжелый ОРДС на фоне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции сочетался с пневмоцистной пневмонией и бактериальным сепсисом.

Среди предикторов неблагоприятного исхода у пациентов после ТП называют: высокие уровни воспалительных маркеров и провоспалительных цитокинов, развитие системного микрососудистого тромбоза, высокий индекс коморбидности, ОПП, тяжелый ОРДС с полиорганной недостаточностью, сепсис [6, 15]. У больного №3 выявлялись все перечисленные предикторы неблагоприятного исхода, но комплексная интенсивная терапия позволила избежать фатального исхода.

Как и в наблюдениях других авторов, всем представленным нами больным, назначалась антибактериальная терапия [6, 13, 15]. Этиотропная терапия COVID-19 у пациентов с ТП по данным литературы включает блокаторы нейраминидазы вирусов гриппа – осельтамивир, противомаларийные средства – гидроксихлорохин, аналоги пуриновых нуклеозидов – фапираивир, блокаторы слияния вируса с клеткой – умифеновир [6, 9, 13, 17]. Однако выбор этих препаратов у больных с ХБП достаточно ограничен, а эффективность при новой коронавирусной инфекции сомнительна. При лечении представленных в статье больных в одном случае был назначен кратковременный курс фапираивиром (больной № 3) на догоспитальном этапе, но далее он был отменен в связи с ухудшением функции трансплантата и снижением СКФ ниже 30 мл в мин. (абсолютное противопоказание к назначению данного препарата). Фапираивир заменен на умифеновир и альфа-интерферон.

Результаты рандомизированного исследования, проведенного ВОЗ, не выявили эффективности лечения инфекции SARS-COV-19 гидроксихлорохином, лопинавиром, ремдесивиром и интерфероном [10, 15, 17].

В тяжелых случаях новой коронавирусной инфекции реципиентам ТП рекомендуется введение иммуноглобулина. Сеансы плазмообмена и/или инфузии свежзамороженной плазмы эффективны при развитии тромботической микроангиопатии [2, 6, 7]. Такое лечение было проведено больному №3.

В настоящее время нет единого взгляда на ИСТ при новой коронавирусной инфекции после трансплантации почки. [7, 10, 12, 18]. В литературе встречаются рекомендации как ее полной отмены, так и снижения дозы, либо продолжения без всяких изменений. При этом предлагается отменить или снизить дозы прежде всего блокаторов кальциневрина и/или микофенолатов. [7, 8, 10, 12, 17].

FDA в апреле 2020 было одобрено применение Тоцилизумаба у больных COVID-19 с ТП.

По отдельным литературным данным антагонисты рецепторов ИЛ 6 получили от 8,6 до 13% реципиентов ТП с новой коронавирусной инфекцией [7, 8], хотя авторы уточняют, что показания к этим препаратам имели 50% пациентов. В наших наблюдениях антагонисты рецепторов ИЛ 6 получили все 4 пациента, причем у 3 из них имел место несомненный положительный эффект.

В отношении глюкокортикоидов при новой коронавирусной инфекции существует общее мнение об их необходимости как в целях иммуносупрессии, так и для подавления цитокинового шторма. Однако единая точка зрения в отношении тактики их применения отсутствует. Так в одной из публикаций половина пациентов переводилась на парентеральные глюкокортикоиды, а трети пациентам доза была

увеличена [6]. В нашем наблюдении все пациенты получали глюкокортикоиды, доза их была увеличена и они вводилась парентерально.

Заключение

В заключение следует подчеркнуть, что у всех четырех наблюдавшихся нами реципиентов ТП в условиях COVID-19 изменялась базисная ИСТ – отменялись микофенолаты, увеличивалась доза глюкокортикоидов. Всем пациентам назначалась патогенетическая терапия: генно-инженерная биологическая терапия, направленная на купирование цитокинового шторма в формате off-label.

Во всех описанных случаях разгар коронавирусной инфекции сопровождался снижением функции трансплантата и в трех случаях развивалось ОПП на фоне ХБП, имевшейся к дебюту новой коронавирусной инфекции.

Учитывая тяжесть клинических проявлений COVID-19-инфекции, обширность поражения легочной ткани, доказанное снижение на этом фоне функции трансплантата, а также необходимость назначения патогенетической терапии в ряде случаев в формате off-label, мы полагаем целесообразными разработку и утверждение четких алгоритмов ведения и маршрутизации новой коронавирусной инфекции (и возможно других тяжелых инфекций с поражением легких) для реципиентов трансплантационных органов и специально аллогенной почки. Успех лечения новой коронавирусной инфекции у реципиентов донорской почки в описанных нами случаях во многом зависел от организации оказания им помощи, использования возможностей телемедицины и консультирования пациентов ведущими специалистами округа и страны, в также возможностью обмена опытом онлайн.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

Г.Г.Г. – сбор и обработка клинических данных, написание исходного варианта текста;
Н.В.Ж. – сбор и обработка клинических данных;
О.В.П. – концепция и дизайн исследования;
О.В.К. – сбор и обработка клинических данных;
Л.Н.В. – статистическая обработка данных;
Е.Н.Е. – концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи;
Н.В.Н. – концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

G.G.G. – collection and processing of clinical data, writing the original version of the text;
N.V.Z. – collection and processing of clinical data;
O.V.P. – concept and design of the study;
O.V.K. – collection and processing of clinical data;
L.N.V. – statistical data processing;
E.N.E. – research concept and design, final editing of the manuscript text;
N.V.N. – research concept and design, final editing of the manuscript text.

Информация об авторах:

Галина Григорьевна Громова – канд мед. наук, старший преподаватель кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, врач нефролог инфекционного отделения БУ ХМАО-Югры СОКБ, Сургут, <https://orcid.org/0009-0008-3437-5149>, e-mail: gmvagg@yandex.ru

Наталья Владимировна Жбанова – врач нефролог отделения гемодиализа БУ ХМАО-Югры СОКБ, Сургут, <http://orcid.org/0009-0006-1137-5301>, e-mail: natlan79@mail.ru

Оксана Владимировна Пьянкина – канд мед. наук, главный внештатный нефролог ХМАО-Югры, заведующий нефрологическим отделением БУ ХМАО Югры ОКБ, доцент кафедры госпитальной терапии БУ ВО ХМАО-Югры Медицинская академия, Ханты-Мансийск, <https://orcid.org/0009-0006-2288-024X>, pyankinaov@okbhmao.ru

Ольга Витальевна Козловская – канд мед. наук, заведующий инфекционным отделением БУ ХМАО-Югры СОКБ, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0009-0006-5464-1905>; e-mail: kozasurgut@yandex.ru

Людмила Николаевна Верижникова – старший преподаватель кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут, orcid.org/0009-0001-4773-6192; e-mail: x218am@mail.ru

Елена Николаевна Ефанова – канд мед. наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0000-0003-1355-3125>; e-mail: efanova_en@surgu.ru

Наталья Владимировна Нелидова – канд мед. наук, доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут, <https://orcid.org/0000-0001-7110-442X>, e-mail: nelidova_nv@surgu.ru

Author's information:Galina Gromova, e-mail: gmvagg@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3437-5149>Natalia Zhanova, e-mail: natlan79@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-1137-5301>Oksana Pyankina, e-mail: pyankinaov@okbhmao.ru, <https://orcid.org/0009-0006-2288-024X>Olga VKozlovskaya, e-mail: kozasurgut@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-5464-1905>Lyudmila Verizhnikova, e-mail: x218am@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-4773-6192>Elena Efanova, e-mail: efanova_en@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1355-312>Natalia Nelidova, e-mail: nelidova_nv@surgu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7110-442X>**Список литературы**

1. Клинические рекомендации Российского трансплантологического общества. Трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, отмирание и отторжение трансплантата почки. 2020. 95 с.
2. Временные методические рекомендации МЗ РФ версия 9 (26.10.2020) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции Covid-19».

Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation version 9 (03.06.2020) "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection Covid-19".
3. Временные методические рекомендации МЗ РФ версия 11 (07.05.2021) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции Covid-19».

Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation version 11 (07.05.2021) "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection Covid-19".
4. Clinical recommendations of the Russian Transplant Society. Kidney transplantation, the presence of a transplanted kidney, death and rejection of a kidney transplant. 2020. 95 pp.
5. Stumpf J., Siepmann T., Lindner T. et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. *Lancet Reg Health Eur.* 2021. 9:100178. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100178
6. Ким И.Г., Новикова А.И., Фролова Н.Ф. и соавт. Особенности вакцинопрофилактики COVID-19 у реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология и диализ.* 2022. 24(4):884-891. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-884-891

Kim I.G., Novikova A.I., Frolova N.F. et al. Features of COVID-19 vaccination in kidney transplant recipients. *Nephrology and dialysis.* 2022. 24(4):884-891. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-884-891
7. Рустамова Ф.Е., Мухамбетова Р.У., Абуғалиева Н.С. и соавт. ХБП как фактор риска смертности при Covid-19. *Вестник КазМУ.* 2020. (4):65-70.

Rustamova F.E., Mukhambetova R.U., Abugalieva N.S. et al. CKD as a risk factor for mortality in Covid-19. *Bulletin of KazMU.* 2020. (4):65-70.
8. Кантария Р.О., Мойсюк Я.Г., Прокopenko Е.И. и соавт. Особенности течения и исходы новой коронавирусной инфекции у реципиентов ренального трансплантата. *Трансплантология.* 2021. 13(4):339-355. doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-339-355

Kantariya R.O., Moysyuk Ya.G., Prokopenko E.I. et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2021. 13(4):339-355. doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-339-355
9. D'Marco L., Puchades M.J., Romero-Parra M. et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2020. 13(3):297-306. Published 2020 Jul 16. doi:10.1093/ckj/sfaa104
10. Громова Г.Г., Верижникова А.Н., Жбанова Н.В. и соавт. Повреждение почек при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Клиническая нефрология.* 2021. 3:6-11. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.3.17-22>

Gromova G.G., Verizhnikova A.N., Zhanova N.V. et al. Kidney damage in the new coronavirus infection COVID-19. *Clinical nephrology.* 2021. 3:6-11. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.3.17-22>
11. Хубутия М.Ш., Пинчук А.В., Шмарина Н.В. и соавт. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при первой и второй трансплантациях почки в зависимости от характеристик донора. *Трансплантология. Российский журнал трансплантологии* 2021. 13(2):130-140. doi: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-130-140>

Khubutiya M.Sh., Pinchuk A.V., Shmarina N.V. et al. Patient and kidney graft survival rates after first and second kidney transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2021. 13(2):130-140. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-2-130-140>
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии. 2014. 26 с.

Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of dystonia. 2014. 26 pp.
13. Grom A.A., Horne A., De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2016. 12:259-268. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.179>
14. Мальцева А.А., Васалатий И.М., Исаакян Ю.А., Морозова О.А. Механизмы острого повреждения почек при Covid-19. *Нефрология и диализ.* 2021. 23(3):352-365. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-352-365

Maltseva A.A., Vasalatiy I.M., Isaakyan Y.A., Morozova O.A. Mechanisms of acute kidney injury in Covid-19. *Nephrology and Dialysis.* 2021. 23(3):352-365. doi: 10.28996/2618-9801-2021-3-352-365
15. Степанович О.В., Сеидов К.С., Асфандияров Ф.Р. Первый опыт лечения новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших операцию трансплантации почки, в

амбулаторных условиях. Прикаспийский вестник медицины и фармации 2020. 1(3-4):33-38. doi: 10.17021/2020.1.3-4.33.38
Stepanovich O.B., Seidov K.S., Asfandiarov F.R. First experience in treating a new coronavirus infection in patients who underwent kidney transplant surgery on an outpatient basis. Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy 2020. 1(3-4):33-38. doi: 10.17021/2020.1.3-4.33.38

15. Нуриахметов Р.Р., Пантелеев В.С., Загитов А.Р. и соавт. Успешное лечение пациента с трансплантированной почкой и двусторонней вирусной пневмонией со 100 % поражением легких, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2022. 12(1):61-66. doi:10.24060/2076-3093-2022-12-1-61-66

Nuriakhmetov R.R., Panteleev V.S., Zagitov A.R. et al. Successful treatment of transplanted kidney patient with 100% lung damage caused by COVID-19 bilateral pneumonia: a clinical case. Creative Surgery and Oncology. 2022. 12(1):61-66. doi:10.24060/2076-3093-2022-12-1-61-66

16. Поляк М.С. /Сочетанная антибиотикотерапия. –

СПб.: Нестор-История, 2020. – 200 с.

Поляк М.С. Combined antibiotic therapy. St. Petersburg: Nestor-History, 2020. 200 p.

17. Котенко О.Н., Артюхина Л.Ю., Фролова Н.Ф., Столяревич Е.С. Особенности ведения реципиентов почечного трансплантата с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. 22(4):69-74. doi: 10.15825/1995-1191-2020-4-69-74

Kotenko O.N., Artyukhina L.Yu., Frolova N.F., Stolyarevich E.S. Clinical course and approaches to therapy in kidney transplant recipients with the novel COVID-19 disease. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2020. 22(4):69-74. doi: 10.15825/1995-1191-2020-4-69-74

18. Nerli RB, Sharma M, Ghagane SC, Dixit NS, Pratil SD, et al. (2020) Renal Transplants in Covid-19 Pandemic. J Nephrol Renal Ther 6: 035. [electronic resource]. Access mode: <https://openaccess/renal-transplants-in-covid-19-pandemic> doi:10.24966/NRT-7313/100035

Дата получения статьи: 01.06.2023

Дата принятия к печати: 15.03.2024

Submitted: 01.06.2023

Accepted: 15.03.2024

Комментарий к статье А.Б. Зулкарнаева и соавт. «Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)»

Е.М. Зелтынь-Абрамов^{1,2}

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

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, РФ

Для цитирования: Зелтынь-Абрамов Е.М. Комментарий к статье А.Б. Зулкарнаева и соавт. "Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)". Нефрология и диализ. 2024. 26(2):239-241. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-239-241

Comment on the paper by A.B. Zulkarnaev et al.: Left ventricular ejection fraction: association with risk of mortality and the incidence of arteriovenous fistula dysfunction (medium-term results)

E.M. Zeltyn-Abramov^{1,2}

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

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 1 Ostrovitianov street, 117997, Moscow, Russian Federation

For citation: Zeltyn-Abramov E.M. Comment on the paper by A.B. Zulkarnaev et al.: Left ventricular ejection fraction: association with risk of mortality and the incidence of arteriovenous fistula dysfunction (medium-term results). Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):239-241. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-239-241

Опубликованная в этом номере статья А.Б. Зулкарнаева и соавт. «Фракция выброса левого желудочка: связь с риском смерти и частотой дисфункции артериовенозной фистулы (среднесрочные результаты)» посвящена очень важной проблеме кардиоренальных взаимодействий: взаимному влиянию артериовенозной фистулы (АВФ) и исходного кардиологического статуса пациентов, начинающих лечение программным гемодиализом. Полемика о «кардиотоксичности» АВФ, как справедливо отмечают авторы, ведется не одно десятилетие, то ослабевая, то вновь набирая обороты. Среди практикующих нефрологов и хирургов, занимающихся вопросами сосудистого доступа, отношение к формированию АВФ у пациентов с кардиальной патологией варьирует от полного игнорирования потенциального отрицательного влияния фистулы на сердце до иррационального страха перед развитием возможных АВФ-обусловленных осложнений.

Стремление авторов структурировать эти представления более чем понятно. В представленной работе проведен анализ связи фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), определяемой перед формированием АВФ, с частотой нежелательных сердечно-сосудистых событий и частотой смерти от всех причин, а также – с частотой дисфункций АВФ. Согласно полученным в исследовании результатам, низкая ФВЛЖ не ассоциирована с увеличением риска смерти и развитием сердечно-сосудистых нежелательных явлений, но ассоциирована с увеличением частоты дисфункции сосудистого доступа. В обсуждении результатов исследования сформулировано мнение авторов, что «следует воздержаться от использования четкого и безапелляционного доминирующего принципа «формирование АВФ у пациентов с низкой ФВЛЖ»».

зано». Именно это мнение, привлекательное обманчивой простотой решения, побудило редакцию журнала Нефрология и диализ прокомментировать эту публикацию и предложить вниманию уважаемых читателей и авторов статьи взгляд кардиолога на обсуждаемую в статье проблему.

Прежде всего необходимо отметить, что *один* Эхо-КГ параметр, каким бы важным он ни был, не может быть определяющим в выборе диализного доступа. ФВЛЖ является далеко не единственной детерминантой прогноза сердечной недостаточности у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП. В преддиализный период ФВЛЖ подвергается значительным колебаниям и напрямую зависит от текущего волемического статуса, особенно при наличии ранее сформированной систолической дисфункции левого желудочка. Тем не менее, поскольку в предлагаемой авторами модели ФВЛЖ – ключевой изучаемый показатель, мы поговорим именно о нем.

В контексте выбора вида сосудистого доступа целесообразно разделить ФВЛЖ на: ФВ менее 30% (значительно сниженная), ФВ 30-39% (сниженная), ФВ 40-49% (промежуточная), ФВ $\geq 50\%$ (сохраненная). Следует отметить, что в публикуемой работе пациенты с ФВ менее 30% отдельно не изучались, они вошли в группу пациентов с ФВ менее 40%, которая интегрально была обозначена авторами статьи как группа с «низкой ФВЛЖ». Попытаемся рассмотреть ситуацию с учетом позиции авторов публикуемой статьи: «следует воздержаться от использования четкого и безопаснейшего доминирующего принципа «формирование АВФ у пациентов с низкой ФВ противопоказано».

1. ФВЛЖ менее 30% – свидетельствует о тяжелой систолической дисфункции левого желудочка, при которой *не следует формировать АВФ* как из соображений дальнейшего прогрессирования сердечной недостаточности, так и из-за риска ранней дисфункции/несостоятельности фистулы. В отсутствие клиники правожелудочковой недостаточности, в качестве метода заместительной почечной терапии целесообразно рассмотреть перитонеальный диализ. При неизбежности гемодиализа оптимальной стратегией представляется имплантация тЦВК, подбор адекватной диализной программы и динамическое Эхо-КГ наблюдение. В ряде случаев эффективное управление объемами и/или успешное лечение кардиальной патологии могут привести к улучшению систолической функции левого желудочка и конверсии сосудистого доступа на АВФ. Таким образом, даже ФВЛЖ менее 30% не является окончательным приговором, запрещающим формирование АВФ, а тЦВК может выступать в роли моста к оптимальному сосудистому доступу. Справедливости ради следует заметить, что подобный сценарий у пациентов с исходной ФВЛЖ менее 30% встречается нечасто.

2. ФВЛЖ 30-39% – возможность формирования АВФ должна определяться индивидуально в каждом конкретном случае. Подчеркнем, что вектор анализа кардиологического статуса у пациентов с «ФВЛЖ более 30%, но менее 40%» направлен исключительно на *возможность формирования АВФ*, основная цель – избежать тЦВК в качестве постоянного сосудистого доступа. Наиболее важные вопросы, которые должен задать себе кардиолог при оценке такого пациента: i) не является ли снижение ФВЛЖ следствием гиперволемии? ii) есть ли у пациента легочная гипертензия, каков ее характер (венозная или артериальная), установлена ли ее причина, есть ли ресурс для медикаментозного/хирургического лечения? iii) какова тяжесть диастолической дисфункции левого желудочка и какова ее причина? iiiii) есть ли у пациента сопутствующая систолическая дисфункция правого желудочка, какова ее выраженность и причина? iiiiii) не является ли снижение ФВЛЖ следствием гемодинамически значимых нарушений ритма и есть ли возможность их медикаментозной/хирургической коррекции? iiiiii) нет ли у пациента декомпенсации клапанных пороков сердца и возможно ли их хирургическое лечение? И многое-многое другое. Крайне важным является в этой ситуации мнение сосудистого хирурга о возможности формирования дистальной («низкопоточковой») АВФ, обеспечивающей допустимые показатели кардиофистульной рециркуляции у конкретного пациента с «ФВЛЖ более 30%, но менее 40%». Эта группа самая сложная и требует персонализированного подхода. «Усреднить» такого пациента на основании анализа любого единственного показателя, вырванного из сложного клинического контекста, невозможно.

3. ФВЛЖ 40-49% (промежуточная), ФВ $\geq 50\%$ (сохраненная) – с высокой долей вероятности пациенту *можно формировать АВФ*. Подчеркнем, что мы обсуждаем лишь вероятность. В реальной клинической практике пациенты с промежуточной или сохраненной ФВЛЖ могут потребовать индивидуального подхода, и клиническая практика щедро «дарит» подобные ситуации. Например, поражение сердца у пациентов с системными заболеваниями на фоне сохранной систолической функции левого желудочка может сопровождаться формированием гемодинамически значимых клапанных пороков (вследствие эндокардита Либмана-Сакса) и/или легочной гипертензией (вследствие гемодинамической значимости этих пороков или интерстициального поражения легких и васкулопатии). Пациенты с самостоятельной, клинически очерченной, правожелудочковой недостаточностью любого генеза на определенном этапе имеют промежуточные/сохраненные показатели ФВЛЖ, но будут обречены на ускоренную декомпенсацию сердечной недостаточности

в случае формирования АВФ. Вопрос о выборе сосудистого доступа может стоять у пациентов со статусом высокого сердечного выброса вследствие ренальной (или иной) тяжелой анемии, морбидного ожирения или сопутствующего манифестного тиреотоксикоза. Формирование АВФ у таких пациентов существенно усилит негативные гемодинамические эффекты АВФ. И многое-многое другое.

Возвращаясь к представленной работе: количество пациентов с ФВЛЖ менее 40% в выборке составило всего 14 человек (менее 1,5% от 962 включенных в исследование), причем количество пациентов со значительно сниженной ФВЛЖ (менее 30%) осталось неизвестным. А именно у этих пациентов выбор АВФ в качестве сосудистого доступа нецелесообразен с точки зрения кардиологического прогноза. Кроме того, несмотря на аргументы статистического характера, экстраполяция результатов, основанных на анализе судьбы 14 человек на всю популяцию пациентов, ожидающих формирования сосудистого доступа, представляется спорной.

Последние 10 лет работы в кардионефрологии заставили автора комментария пройти путь от негативного отношения к гемодинамическим последствиям функционирующей АВФ у кардиологических пациентов до принятия концепции, которую можно сформулировать простой фразой: **«из двух зол всегда старайся выбрать АВФ»**.

Комментарий к статье Д.Д. Долидзе и соавт. «Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности лечения (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение»

Е.В. Паршина¹, А.Ю. Земченков², К.Ю. Новокшенов¹, Р.А. Черников¹

¹ **ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника Высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 190103, Санкт-Петербург, наб. Фонтанки, 154, Российская Федерация**

² **СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56, Российская Федерация**

Для цитирования: Паршина Е.В., Земченков А.Ю., Новокшенов К.Ю., Черников Р.А. Комментарий к статье Д.Д. Долидзе и соавт. "Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности лечения (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение". Нефрология и диализ. 2024. 26(2):242-245. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-242-245

Comment on the paper by D.D. Dolidze et al.: Secondary hyperparathyroidism. Specific features, complexity, features of treatment (literature review). Part II – Surgical treatment

E.V. Parshina¹, A.Yu. Zemchenkov², K.Yu. Novokshonov¹, R.A. Chernikov¹

¹ **Saint Petersburg University Hospital, Fontanka emb., 154, Saint Petersburg, 190103, Russian Federation**

² **City Mariinsky Hospital, 56, Liteiny pr., Saint Petersburg, 191014, Russian Federation**

For citation: Parshina E.V., Zemchenkov A.Yu., Novokshonov K.Yu., Chernikov R.A. Comment on the paper by D.D. Dolidze et al.: Secondary hyperparathyroidism. Specific features, complexity, features of treatment (literature review). Part II – Surgical treatment. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(2):242-245. doi: 10.28996/2618-9801-2024-2-242-245

Уважаемая редакция!

Мы с интересом ознакомились со статьей Д.Д. Долидзе и соавторов «Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности лечения (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение». Авторами предпринята попытка суммировать современные представления о хирургической коррекции вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Однако ряд утверждений, приведенных в статье, представляется нам спорным и не подкрепленным ни научными данными, ни последовательной логикой.

Уже во введении к статье читатель оказывается невольным введен в заблуждение относительно распространенности ВГПТ и его тяжелых форм. Авторы считают, что «оценивать распространенность ВГПТ трудно», а «суждение о распространенности базируется на данных локальных диализных центров». С этим сложно согласиться, учитывая наличие многочисленных публикаций в рамках проекта DOPPS Program – международного регистра, включающего данные более чем 120 000 пациентов с ХБП из более чем 20 стран мира. Хорошо изучена не только распространенность ВГПТ у пациентов, получающих поддерживающий гемодиализ [1], но и изменение её с течением времени [2], особенности в различных странах, включая Россию [3-6], а также распространенность ВГПТ на додиализных стадиях ХБП [7]. Нами также была проведена детальная оценка распространенности ВГПТ в большой когорте пациентов Северо-Западного региона РФ, находящихся на ЗПТ гемодиализом (n=1594), в целом, близкая к выводам DOPPS [8].

Трудно согласиться и со следующим далее утверждением о том, что с введением в арсенал терапевтических возможностей препаратов группы кальцимиметиков потребность в хирургическом лечении ВГПТ «существенно снизилась». Действительно, в первые три-четыре года доступности коммерческого цинакальцета количество выполняемых ежегодно паратиреоидэктомий (ПТЭ) уменьшилось – очевидно, на волне

эйфории от появления нового действенного препарата. Однако уже довольно скоро кальцимитетики заняли свою очерченную нишу в лечении больных с ВГПТ, а частота выполнения ПТЭ по данным анализа регистра USRDS не только восстановилась до исходной [9], но и возросла в 3,5 раза в период с 2006 по 2016 год: с 2,9 до 9,8 случаев на 10 000 пациенто-лет [10].

В отношении показаний к оперативному лечению ВГПТ хочется отметить, что в тексте процитированных авторами Клинических практических рекомендаций KDIGO по МКН-ХБП на самом деле не содержится никаких конкретных уровней паратиреоидного гормона, на которые клиницист должен ориентироваться для принятия решения о ПТЭ. Внимательный читатель обнаружит, что положение 4.2.5 Рекомендаций не претерпело изменений с 2009 года, и сформулировано следующим образом: «*In patients with CKD G3a–G5D with severe hyperparathyroidism (HPT) who fail to respond to medical or pharmacological therapy, we suggest parathyroidectomy (2B).*» («Мы предлагаем выполнять паратиреоидэктомию пациентам с ХБП С3а-С5Д с тяжелым ВГПТ, не отвечающим на медикаментозную терапию») [11]. Это представляется нам весьма важным, поскольку далеко не каждую клиническую ситуацию возможно аккуратно уложить в положения клинических рекомендаций, и они должны скорее обозначать вектор мысли для клинициста, приводя научное обоснование имеющимся методам, нежели императивно диктовать условия их применения.

В резюме статьи авторы указывают, что ими проведен анализ чувствительности и специфичности различных методов предоперационной топоческой диагностики околощитовидных желез. Следует отметить, однако, что в статье не приводится сравнительного анализа как такового, указываются лишь точечные оценки показателей (чувствительности (Se) и специфичности (Sp)) без указания их доверительных интервалов или иных мер, характеризующих изменчивость признаков в выборке или целевой популяции. Результатом проведенного анализа чувствительности являются специальные метрики (например, разница оценок с указанием 95%ДИ), простое сравнение, основанное на ширине доверительных интервалов нативных оценок, или сравнение на основе z-преобразования [12]. В настоящем виде статьи, таким образом, нельзя признать, что она содержит "сравнительный анализ", это лишь повествовательный обзор литературы (narrative literature review) без претензии на объективность.

Тем не менее, вывод этого раздела обзора относительно предпочтительного объема обследования для топоческой диагностики ОЩЖ представляется нам не вполне корректным. Авторы цитируют работу Hiramitsu и соавт., в которой как раз представлен анализ чувствительности и специфичности различных диагностических методов и их сочетаний для топоческой диагностики нормально расположенных и эктопических ОЩЖ [13]. Отметим, что различия в диагностической точности сочетаний УЗИ + КТ (accuracy 73%) vs УЗИ + КТ + скintiграфия (accuracy 75,1%) для типично расположенных ОЩЖ хотя и достигают статистической значимости, однако, с клинической точки зрения не представляются существенными. Для эктопически расположенных ОЩЖ различий между сочетаниями этих методов не выявлено. Таким образом, руководствуясь принципом минимально необходимого и достаточного объема обследования, для рутинной практики целесообразно применение сочетания УЗИ и КТ ОЩЖ, но не всех трех методов.

Наибольшие опасения вызывают у нас выводы авторов, касающиеся объема оперативного лечения при ВГПТ. По нашему глубокому убеждению, операция в объеме тотальной паратиреоидэктомии без выполнения аутотрансплантации ткани ОЩЖ – заведомо калечащая операция, и не должна быть рекомендована к выполнению пациентам с ХБП вне зависимости от статуса их пребывания в листе ожидания трансплантации почки. Целью хирургической (равно как и медикаментозной) коррекции ВГПТ прежде всего является предотвращение фатальных и инвалидизирующих осложнений (сердечно-сосудистых событий, переломов, смерти). Вместе с тем, выполнение тотальной ПТЭ даже с аутотрансплантацией ассоциировано с развитием низкообменной болезни кости и прогрессированием сосудистой кальцификации [14]. Вероятно, для пациента с невысокой ожидаемой продолжительностью жизни тотальная ПТЭ без аутотрансплантации не несет дополнительных рисков, однако авторы предлагают выполнять данное вмешательство пациентам «с более высокой ожидаемой продолжительностью жизни», что противоречит здравому смыслу – ведь именно у таких больных наиболее высока вероятность дожития до выраженной сосудистой кальцификации и вызываемых ею сердечно-сосудистых проблем, а также адинамической болезни кости.

Хочется также отметить, что выбор объема оперативного вмешательства актуальными российскими Клиническими рекомендациями не случайно предоставляется оперирующему хирургу, и зачастую решение принимается интраоперационно, «на столе». Во всех случаях, когда это возможно, эндокринный хирург стремится к выполнению субтотальной ПТЭ с оставлением части наименее измененной гиперплазированной ОЩЖ. Однако дифференцировать гиперплазию/аденому до операции, как справедливо было отмечено авторами, невозможно. Дополнительную сложность создает позднее направление пациентов на оперативное лечение – очень частой является ситуация наличия четырех аденоматозно измененных ОЩЖ у пациентов

с длительно текущим тяжелым ВГПТ, что не дает хирургу возможности выполнить субтотальную ПТЭ. Так, из более чем 1800 оперативных вмешательств пациентам с ХБП С5, выполненных в отделении эндокринной хирургии Клиники ВМГ им. Н.И. Пирогова СПбГУ с 2009 г по настоящее время, СПТЭ составляет лишь около трети случаев. Поэтому акцент следует сделать на более раннее направление пациентов с тяжелым ВГПТ на хирургическое лечение, нежели на попытку алгоритмизировать выбор объема оперативного вмешательства. Помимо прочего, своевременное выполнение ПТЭ позволяет снизить тяжесть проявлений послеоперационного синдрома «голодной кости», частота развития которого достигает 76% в российской популяции пациентов [15, 16].

Следует также учитывать тот факт, что количество послеоперационных осложнений прямо пропорционально объему хирургического вмешательства. Так, при выполнении субтотальной резекции околощитовидных желез специфические осложнения (односторонний парез мышц гортани) встречаются реже, чем при тотальной паратиреоидэктоми с аутотрансплантацией: 2,7% и 8,1% соответственно [17]. При этом частота персистирующего течения гиперпаратиреоза достоверно не различается при выполнении любого вида оперативного вмешательства [17]. При рецидиве ВГПТ после субтотальной резекции околощитовидных желез количество послеоперационных осложнений при повторной операции в случае выполнения её опытным хирургом достоверно не отличается от частоты осложнений при первичной операции. При рецидиве в аутотрансплантате предплечья специфических осложнений нет вообще. Всё вышеперечисленное также ставит под сомнение наличие потенциальных «преимуществ» выполнения тотальной ПТЭ без аутотрансплантации.

Таким образом, мы не можем согласиться с утверждением о том, что «вопрос о выборе объема операции у больных с ВГПТ все еще не имеет единого решения». Вероятно, это решение состоит в том, что обоснованный выбор между субтотальной ПТЭ и тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией осуществляется по хирургическим критериям, а тотальная ПТЭ допустима только в случаях ограниченной ожидаемой продолжительности жизни.

Список литературы

1. *Tentori F.* Opinion: Mineral and Bone Disorder and Outcomes in Hemodialysis Patients: Results from the DOPPS. *Seminars in Dialysis*. 2010.23(1):10-14. doi:10.1111/j.1525-139X.2009.00676.x
2. *Tentori F., Wang M., Bieber B.A. et al.* Recent Changes in Therapeutic Approaches and Association with Outcomes among Patients with Secondary Hyperparathyroidism on Chronic Hemodialysis: The DOPPS Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015.10(1):98-109. doi:10.2215/CJN.12941213
3. *Tentori F., Zepel L., Fuller D.S. et al.* The DOPPS Practice Monitor for US Dialysis Care: PTH Levels and Management of Mineral and Bone Disorder in US Hemodialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015.66(3):536-539. doi:10.1053/ajkd.2015.07.011
4. *Al Salmi I., AlRukhaimi M., AlSabow A. et al.* Mineral bone disorder and its management among hemodialysis patients in the Gulf Cooperation Council: Initial findings from the dialysis outcomes and practice patterns study (2012-2015). *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016.27(7):62. doi:10.4103/1319-2442.194902
5. *Bikbov B., Bieber B., Andrushev A. et al.* Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. *Hemodialysis International*. 2017.21(3):393-408. doi:10.1111/hdi.12503
6. *Wang J., Bieber B.A., Hou F.F. et al.* Mineral and bone disorder and management in the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Chinese Medical Journal*. 2019.132(23):2775-2782. doi:10.1097/CM9.0000000000000533
7. *Liabeuf S., McCullough K., Young E.W. et al.* International variation in the management of mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease: Results from CKDopps. *Bone*. 2019.129:115058. doi:10.1016/j.bone.2019.115058
8. *Новокионов К.Ю., Карелина Ю.С., Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. и соавт.* Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного федерального округа. *Нефрология*. 2016.20(1):36-50.
Novokionov K., Karelina J., Zemchenkov A.Yu. et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorder markers in screening study among dialysis patients in North-West federal region of Russia. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016.20(1):36-50
9. *Kim S.M., Long J., Montez-Rath M.E. et al.* Rates and Outcomes of Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism in the United States. *CJASN*. 2016.11(7):1260-1267. doi:10.2215/CJN.10370915
10. *Mathur A., Abn J.B., Sutton W. et al.* Increasing rates of parathyroidectomy to treat secondary hyperparathyroidism in dialysis patients with Medicare coverage. *Surgery*. 2022.172(1):118-126. doi:10.1016/j.surg.2022.02.005
11. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*. 2017.7(1):1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001
12. *Hawass N.E.* Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *The British Journal of Radiology*. 1997.70(832):360-366. doi:10.1259/bjr.70.832.9166071
13. *Hiramitsu T., Tomosugi T., Okada M. et al.* Pre-operative Localisation of the Parathyroid Glands in Secondary Hyperparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2019.9(1):14634. doi:10.1038/s41598-019-51265-y
14. *Hernandes F.R., Canziani M.E.F., Barreto F.C. et al.* The shift from high to low turnover bone disease after parathyroidectomy is associated with the progression of vascular calcification in hemodialysis patients: A 12-month follow-up study. *Sands J.M., ed. PLoS*

ONE. 2017.12(4):e0174811. doi:10.1371/journal.pone.0174811

15. *Паршина Е.В., Кислый П.Н., Новокшионов К.Ю. и соавт.* Тяжелая гипокальциемия - проблема раннего послеоперационного периода после паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных. Нефрология и диализ. 2021. 23(3):390-400. doi:10.28996/2618-9801-2021-3-390-400

Parshina E.V., Kishly P.N., Novokshonov K. Yu. et al. Severe hypocalcemia - a problem of an early postoperative period after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in dialysis-dependent patients. Nephrology and Dialysis, 2021. 23(3):390-400. doi:10.28996/2618-9801-2021-3-390-400

16. *Кислый П.Н., Паршина Е.В., Зулкарнаев А.Б. и соавт.* Факторы риска развития тяжелой гипокальциемии после паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на диализе. Нефрология. 2021.3:23-30. doi:10.18565/nephrology.2021.3.23-30

Kishly P.N., Parshina E.V., Zulkarnaev A.B. et al. Risk factors for development of severe hypocalcemia after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. Nephrology. 2021.3:23-30. doi:10.18565/nephrology.2021.3.23-30

17. *Новокшионов К.Ю.* Диагностика и хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся в терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Диссертация на соискание уч. степени канд. мед. наук. 2017. Санкт-Петербург. 117 с.

Novokshonov K.Yu. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie vtorichnogo giperparatireoza u pacientov, nahodjashhihsja v terminal'noj stadii hronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2017. Saint Petersburg. 2017. 117 s.

ТЕЗИСЫ XIX ОБЩЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ РДО И XXIII СЕВЕРО-ЗАПАДНОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ РДО

ABSTRACTS OF THE XIX CONFERENCE OF RUSSIAN DIALYSIS SOCIETY AND XXIII NORTH-WESTERN SCHOOL OF NEPHROLOGY OF RDS

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-246-247

Мембрано-атакующий комплекс комплемента у пациенток с преэклампсией

М.В. Алексеева¹ (alekseeva.mari.vl@yandex.ru), Н.Л. Козловская^{1,2}, К.А. Демьянова^{1,2}, П.В. Авдонин³

¹ *Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева. ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 Москва, Россия*

² *ГБУЗ г. Москвы ГКБ им. А.К. Ерамишанцева, 129327, Ленская улица, 15/1, Москва, Россия*

³ *Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова, лаборатория физиологии рецепторов и сигнальных систем, 129085, улица Вавилова, 25/1, Москва, Россия*

Membrane attack complex of complement in patients with preeclampsia

M.V. Alekseeva¹ (alekseeva.mari.vl@yandex.ru), N.L. Kozlovskaya^{1,2}, K.A. Demyanova^{1,2}, P.V. Avdonin³

¹ *Department of Internal Diseases with a course of cardiology and functional diagnostics named after academician V.S. Moiseev. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation*

² *City Clinical Hospital named after A.K. Yeramishantseva, 15/1 Lenskaya Street, Moscow, 129327, Russian Federation*

³ *Koltzov Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences. Laboratory of Physiology of Receptors and Signaling Systems, 129085, Vavilova Street, 25/1, Moscow, Russia*

Введение. Исследования последних лет позволили установить связь развития преэклампсии (ПЭ) с чрезмерной активацией и дисрегуляцией комплемента. Очевидно, что изучение роли системы комплемента может внести вклад в формирование потенциальных терапевтических стратегий лечения ПЭ.

Цель. Изучить уровень мембрано-атакующего комплекса (МАК) комплемента в сыворотке крови

при развитии ПЭ у пациенток с хронической болезнью почек (ХБП) и в общей популяции.

Материалы и методы. В проспективном наблюдательном исследовании оценен уровень МАК у 46 пациенток с ПЭ, из которых 17 – с установленным ранее диагнозом ХБП и 29 женщин из общей популяции, не имевших отягощенного соматического анамнеза. Содержание растворимого МАК определяли методом иммуноферментного анализа

Таблица

Уровень МАК у пациенток с ПЭ (при ХБП и в общей популяции)

Показатель		ХБП n=17		Общая популяция n=29	P
МАК общее, Ме	n	4036 [3576-4447]	n	3586 [3057-6578]	0,900
Ранняя ПЭ (до 34 нед), Ме	12	4111 [3431-4854]	13	4512 [3305-6578]	0,514
Своевременная ПЭ (после 34 нед), Ме	5	3947 [2790-4314]	16	3300 [2832-6971]	0,869
Умеренная, Ме	5	3933 [2467-6537]	11	3202 [2813-4279]	0,692
Тяжелая, Ме	12	4139 [3874-4458]	18	4805 [3186-8226]	0,446

(HycultBiotech, Human Terminal Complement Complex Elisa Kit, НК328-01).

Результаты. У всех пациенток с ПЭ из обеих групп уровень МАК был выше референсных показателей (норма: <2000). Сравнение медианы уровня МАК между группами пациенток с ХБП и общей популяцией, а также в подгруппах этих пациенток с умеренной/тяжелой и ранней/своевременной ПЭ не выявило статистически значимой разницы (табл.).

Однако в подгруппах общей популяции при умеренной и тяжелой ПЭ уровни МАК различались, составляя 3202 [2813-4279] и 4805 [3186-8226] соответственно ($p=0,088$). Возможно, это обусловлено развитием у 6 пациенток в подгруппе тяжелой ПЭ микроангиопатических осложнений (HELLP-синдром и изолированной тромботической микроангиопатии (ТМА) без признаков поражения печени). У этих па-

циенток уровень МАК более чем в 2 раза превосходил таковой у пациенток с другими признаками тяжелого течения ПЭ в общепопуляционной группе: Me 7856 [3418-16731] vs 3500 [2889-5397], ($p=0,046$) соответственно. Отмечена прямая связь между уровнем МАК и тяжелым течением ПЭ ($r=0,323$; $p=0,088$).

У пациенток с ХБП уровни МАК при умеренной и тяжелой ПЭ не различались, составляя 3933 [2467-6537] при умеренной и 4139 [3874-4458] при тяжелой ($p=0,527$).

Выводы. Повышение уровня МАК в сыворотке крови у всех пациенток с ПЭ независимо от наличия или отсутствия ХБП свидетельствует об активации системы комплемента, что, по-видимому, подтверждает её роль в развитии этого осложнения. Значимо большее повышение МАК наблюдалось у пациенток с ПЭ, имеющих признаки ТМА.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-247-248

Пациенты с додиализными стадиями хронической болезни почек, боль и прием НПВП: реальная клиническая практика

*Д.М. Балкизова (balkizova.d@mail.ru), А.С. Мясникова, А.П. Ребров, Е.В. Григорьева
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов*

Patients with predialysis stages of chronic kidney disease, pain and nsaid intake: real clinical practice

*D.M. Balkizova (balkizova.d@mail.ru), A.S. Myasnikova, A.P. Rebrov, E.V. Grigorieva
V.I. Razumovsky State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saratov*

Актуальность проблемы. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одни из наиболее эффективных и часто применяемых препаратов для купирования боли. Встречаемость боли у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) составляет от 40 до 70%. Однако проблема безопасности применения НПВП у пациентов с ХБП освещена недостаточно, в связи с чем актуально изучение особенностей приема НПВП у данной группы больных.

Цель работы. Изучить особенности применения НПВП у пациентов с додиализными стадиями ХБП.

Материалы и методы исследования. Проведено сплошное анкетирование пациентов с ХБП 1-5 стадии, не получающих заместительную почечную терапию. Все пациенты находились на обследовании и лечении в отделении нефрологии ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова в период с февраля 2023 г. по март 2024 г. Всего обследовано 190 пациентов (91 мужчина – 47,9%, 99 женщин – 52,1%), средний возраст – $51 \pm 17,92$ год. Структура исходной формы патологии почек: хронический гломерулонефрит (ХГН) – 59 (31,1%), сахарный

диабет и артериальная гипертензия – 42 (22,1%), хронический пиелонефрит – 27 (14,2%), поликистоз почек – 9 (4,7%), НПВП-нефропатия – 6 (3,2%), другие причины – 47 (24,7%). Всем пациентам была рассчитана СКФ по формуле СКД-ЕРІ-2021: ХБП 1 стадии – 24 (12,6%), 2 стадии – 38 (20%), 3 стадии – 47 (24,7%), 4 стадии – 50 (26,3%), 5 стадии – 31 (16,4%) пациент. Анкета содержала вопросы, касающиеся приема НПВП, оценивалась частота, длительность, используемые препараты, причины приема, информированность пациентов о побочных эффектах.

Полученные результаты. В течение последних 6 месяцев НПВП принимали 52 (27,4%) пациента, а в течение последнего месяца, предшествующего анкетированию, НПВП принимали 89 (46,8%) больных: ежедневно – 10 (11,2%), 2 раза в неделю – 21 (23,6%), один раз в неделю – 15 (16,9%) пациентов. При этом 32 (36%) пациента в течение последнего месяца одновременно принимали 2 и более препаратов. Регулярно в течение последних 3-х лет НПВП принимали 39 (43,8%) пациентов. Регулярным считался прием НПВП, при котором пациент

принимал 1 и более раз в неделю. Пациенты с ХГН принимали НПВП чаще, чем пациенты с другими заболеваниями почек. Наибольший процент регулярного приема препаратов был у пациентов с 4 ст. (27/54% пациентов) и 3 ст. ХБП (20/42,6% пациентов).

У 114 (60%) пациентов боль явилась основной причиной приема НПВП: у 86 (75,4%) – хроническая боль, у 28 (24,6%) – острая боль; головная боль – у 54 пациентов (47,4%), у 35 (30,7%) – боль в спине, у 47 (41,2%) – боли в суставах, у 17 (14,9%) – боли в мышцах. У большей части опрошенных отмечено сочетание 2 и более причин приема НПВП. Чаще использовали неселективные НПВП – 88 (73,9%) пациентов, преимущественно ибупрофен – 38 (43,2%) больных. Селективные НПВП принимали 43 (36,1%) пациента, коксибы – 4 (9,3%) пациента. По назначению врача НПВП принимали только 24 (26,9%) пациента. Больше половины опрошенных отрицали или не знали потенциальные побочные эффекты НПВП. Возможность поражения

почек на фоне приема НПВП отметили 64 (33,7%) пациента, печени – 21 (11%), сердечно-сосудистой системы – 16 (8,4%), желудка и кишечника – 25 (13,2%) пациентов. Тем не менее, гастропротекторы принимали 110 (57,9%) пациентов, в основном с 4 и 5 стадиями ХБП.

Заключение. Большинство опрошенных пациентов с ХБП беспокоит острая и хроническая боль, определяющая необходимость частого и длительного использования НПВП. Большинство пациентов самостоятельно принимают НПВП и не знают о возможных побочных эффектах. НПВП чаще применяли пациенты с 3 и 4 стадиями ХБП, реже использовали для уменьшения выраженности боли пациенты с 1 и 5 стадиями. Учитывая высокий риск развития серьезных нежелательных эффектов у пациентов с ХБП на фоне приема НПВП, важно активно выявлять наличие у пациентов боли, обсуждать с пациентами методы контроля боли и выбор оптимального препарата, информировать о возможных рисках побочных эффектов.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-248-249

Расширение возможностей применения перитонеального диализа при лапароскопической тактике имплантации катетера

И.А. Ильин (tram119@yandex.ru)

Государственное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая медико-санитарная часть имени заслуженного врача России В.А. Егорова», г. Ульяновск

Expanding the possibilities of using peritoneal dialysis in laparoscopic catheter implantation tactics

I.A. Ilyin (tram119@yandex.ru)

State Healthcare Institution "Honored Doctor of Russia V.A. Egorov Central Clinical Medical and Sanitary", Ulyanovsk

Актуальность проблемы. Перитонеальный диализ (далее ПД) является эффективным, общепринятым и щадящим методом заместительной почечной терапии, представляет собой альтернативу гемодиализу (далее ГД) в растущей популяции пациентов с хроническими болезнями почек (далее ХБП).

Цель. Обоснование применения лапароскопической техники имплантации ПД-катетера для расширения возможностей и качества ПД для заместительной почечной терапии.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 1237 пациента хронической болезни почек 5 стадии на ПД, и наблюдались в 26 диализных центрах в период 2000 и 2020 годами. В группу «открытая методика имплантации» (I группа) включены 1105 человек (мужчин – 43,2%). Средний возраст $52,40 \pm 0,48$ года. В группу «лапароскопическая методика имплантации» (II группа)

включены 123 человека (мужчин – 46,3%). Средний возраст $51,90 \pm 1,28$ года.

Полученные результаты. В таблице представлены основные факторы длительности проведения ПД. Один из важных факторов – техника имплантации. Установлена лучшая выживаемость ПД-катетера во II группе по сравнению с I группой. Во II группе техническая выживаемость ПД-катетера оказалась

Таблица

Параметры, влияющие на выживаемость метода ПД		
Подгруппы	Метод	p
Сахарный диабет (да, нет)		0,0001
Возраст, (<65 и ≥65лет)		0,0001
Альбумин, (<36 и ≥36 г/л)	Log Rank (Mantel-Cox)	0,0001
Техника имплантации катетера (открытая хирургия и лапароскопия с фиксацией)		0,005

существенно выше у женщин ($p=0,031$), у пациентов с избыточной массой тела ($p=0,037$) по сравнению с I группой. Доля больных без инфекционных осложнений во II группе была достоверно ниже, чем в I группе ($p<0,001$). Лапароскопическая техника имплантации катетера для ПД показала преимущества при наличии в анамнезе оперативных вмешательств ($p<0,001$), при сопутствующей патологии, требующей оперативного лечения ($p<0,001$), при

всех повторных имплантациях или реимплантациях катетера для ПД ($p=0,019$).

Заключение. Комплексное изучение методов имплантации катетера для ПД у больных с ХБП 5 стадии показало, что применение лапароскопической методики имплантации катетера повышает качество лечения, расширяет показания к применению и повышает техническую выживаемость метода ПД.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-249-250

Клинико-морфологические корреляции у пациентов с волчаночным нефритом: ретроспективное исследование

К.В. Кургинян¹, Е.С. Столяревич^{2,3}, М.А. Литвинова¹, С.В. Моисеев¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

³ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Clinical and morphological correlations in patients with lupus nephritis: a retrospective study

K.V. Kurginian¹, E.S. Stolyarevich^{2,3}, M.A. Litvinova¹, S.V. Moiseev¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³ Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. Развитие волчаночного нефрита (ВН) – значимый фактор, негативно влияющий на почечную и общую выживаемость пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Тяжесть клинических проявлений не всегда соответствует выраженности изменений в ткани почки. Поэтому особый интерес представляет изучение данных реальной клинической практики и анализ клинико-лабораторных корреляций у пациентов с ВН.

Цель исследования. Проанализировать взаимосвязь клинико-лабораторных проявлений и морфологических изменений в ткани почки у пациентов с ВН.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены взрослые (≥ 18 лет) пациенты с ВН, который был верифицирован по результатам биопсии почки с определением класса ВН по классификации ISN/RPS. Диагноз СКВ у всех пациентов удовлетворял классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (АКР)/Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) 2019 года. Диагноз антифосфолипидного синдрома (АФС) соответствовал классификационным критериям 2006 г. Активность СКВ оценивали с помощью индекса SELENA-SLEDAI.

Результаты. В исследование были включены 62 пациента с ВН, среди которых преобладали молодые женщины (84%) (Таблица 1). У всех пациентов поражение почек сочеталось с внепочечными проявлениями СКВ, среди которых преобладали поражение опорно-двигательного аппарата, кожи и системы крови. По данным морфологического исследования преобладали пациенты с ВН III/IV±V

Таблица 1

Общая характеристики пациентов (N=62)

Параметр	Значение
Женщины, n (%)	52 (84)
Возраст дебюта СКВ, лет	23,0 (16,3; 30,8)
Возраст установления диагноза СКВ, лет	26,5 (18,3; 31,8)
Проявления СКВ по данным анамнеза, n (%)	
Лихорадка	26 (44)
Гематологические нарушения	42 (68)
Поражение центральной нервной системы	4 (7)
Поражение кожи и слизистых оболочек	34 (57)
Поражение серозных оболочек	19 (31)
Артралгия и/или артрит	50 (82)
Иммунологические нарушения, n (%)	62 (100)
Антифосфолипидный синдром, n (%)	16 (28)

Клинико-лабораторные характеристики пациентов на момент биопсии

Параметры	I класс	II класс	III класс	IV класс	V класс	VI класс	p-значения
	n=1	n=3	n=24 в т.ч. n(III+V)=7	n=18 в т.ч. n(IV+V)=2	n=13	n=3	
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	103	97	66 (48; 96)	51 (35; 67)	92 (70; 117)	25 (18; 31)	p ₃₋₄ =0,140 p ₄₋₅ =0,005 p ₃₋₅ =0,246
Гематурия, n (%)	0	1 (33)	13 (54)	15 (83)	8 (62)	0	0,263
Протеинурия, n (%)	1	2 (67)	20 (83)	16 (89)	13 (100)	1 (33)	0,477
Суточная протеинурия, г	3,0	0,4	1,5 (0,7; 5,7)	2,0 (1,7; 3,4)	2,5 (1,5; 3,6)	2,0 (1,0; 2,9)	p ₃₋₄ =0,604 p ₄₋₅ =0,845 p ₃₋₅ =0,660
SELENA-SLEDAI, балл	6,0	7,0 (6,5; 7,5)	11,0 (8,0; 14,0)	16,0 (16,0; 22,0)	10,0 (5,5; 13,8)	7,0 (6,5; 7,0)	p ₃₋₄ <0,001 p ₄₋₅ =0,002 p ₃₋₅ =0,437
Клинические синдромы поражения почек в дебюте							
Острый нефритический синдром, n (%)	0	0	10 (41,6)	9 (50)	3 (23)	2 (66,6)	0,192
Нефротический синдром, n (%)	1	2 (66,6)	19 (79,1)	15 (83,3)	10 (76,9)	1 (33,3)	0,712
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, n (%)	0	0	4 (16,6)	7 (38,8)	0	0	0,012

классов (Таблица 2). У 4 (6,5%) пациентов помимо ВН были выявлены морфологические признаки АФС-нефропатии. Наиболее частым (85%) клиническим проявлением была протеинурия, при этом частота ее развития, доля пациентов с нефротическим синдромом и уровень экскреции белка с мочой значимо не различались между классами ВН. В то же время ВН III/IV±V характеризовались досто-

верно более низкими значениями рСКФ, а также более высокими значениями индекса SELENA-SLEDAI.

Заключение. ВН характеризуется выраженной гетерогенностью клинических и морфологических проявлений, в связи с чем в отсутствие морфологической верификации не представляется возможным достоверно прогнозировать класс заболевания.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-250-251

Анализ функции почек у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1)

А.Р. Матыкин² (mat_28@mail.ru), Т.Л. Настаушева², Е.Н. Кулакова², О.В. Гурович², Т.Г. Звягина¹

¹ Воронежская областная детская клиническая больница №1 г. Воронеж

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

Analysis of kidney function in children with type 1 diabetes mellitus (DM1)

A.R. Matykin² (mat_28@mail.ru), T.L. Nastaushcheva², E.N. Kulakova², O.V. Gurovich², T.G. Zvyagina¹

¹ Voronezh Regional Children's Clinical Hospital №1, Voronezh

² N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh

Актуальность проблемы. На протяжении последних лет отмечается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом 1 типа. Одним из наиболее частых осложнений, приводящих к инвалидизации, является диабетическая болезнь почек. Важным критерием диагностики заболевания является изменение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Известно множество расчетных формул для определения СКФ, однако у детей с СД1 оптимальная формула не определена.

Цель работы. Провести сравнительный анализ функции почек по формулам расчета СКФ у детей с СД1 типа.

Материалы и методы. Обследовано 59 пациентов с СД1, находившийся в эндокринологическом отделении Областной детской больницы г.Воронежа. Среди больных было 34 (65,4%) мальчика и 17 (34,6%) девочек в возрасте от 4 до 17 лет. Все дети обследованы в период декомпенсации СД без кетоацидоза, ни у кого не было повышения АД

и альбуминурии. В период первых 2-х лет заболевания обследовано 23 пациента, при стаже более 2-х до 5 лет – 17 больных, со стажем СД более 5 лет наблюдалось 19 детей. Оценка рСКФ производилась по формулам с учетом эндогенного креатинина: Schwartz «bedside» (2009), Schwartz–Lyon (2012), CKiDU25; с учетом цистатина С: FAScysC, CAPA, Schwartz cysC.; а также Schwartz combi. Данные рСКФ представлены в виде Me [Q1; Q3] мл/мин/1,73 м².

Результаты. Уровень рСКФ, рассчитанный по формулам на основе креатинина составил: Schwartz «bedside» (2009) – 77,21 [63,99; 89,27] мл/мин/1,73 м², Schwartz–Lyon (2012) – 71,30 [60,24; 83,58] мл/мин/1,73 м², CKiDU25 – 71,2 [61,85; 88,35] мл/мин/1,73 м²; рСКФ на основе цистатина С составила: FAScysC – 108,4 [66,05; 143,05] мл/мин/1,73 м², CAPA – 113,5 [66,56; 163,25] мл/мин/1,73 м², Schwartz cysC – 85,92 [54,08; 110,68] мл/мин/1,73 м²,

Согласно формуле с учетом и креатинина и цистатина С: Schwartz combi СКФ=80,6 [63,64; 100,44] мл/мин/1,73 м². Отмечено некоторый рост уровня креатинина и цистатина сыворотки крови у больных с увеличением стажа СД1: при стаже заболевания до 2 лет – 67,71 [57,69; 82,5] мкмоль/л и 0,72 [0,63; 1,35] мг/л соответственно, от 2 до 5 лет – 76,16 [61,31; 83,58] мкмоль/л и 0,84 [0,56; 1,23] мг/л, более 5 лет – 77,18 [62,39; 85,12] мкмоль/л и 0,91 [0,57; 1,24] мг/л.

Заключение. Выявлены различия уровня рСКФ при использовании формул на основе креатинина и цистатина С. На наш взгляд, рСКФ на основе креатинина у детей с СД1 может занижать реальные значения функции почек. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости продолжения поиска оптимальной формулы расчета СКФ у детей с СД 1. Уровень цистатина С сыворотки крови, не зависящий от массы и роста, может отражать нарушение функции почек.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-251-252

Клинический случай периодической болезни, осложнённой развитием Бехчета-подобного синдрома

*А.В. Новиков (md.alexnovikov@gmail.com), С.М. Тимиршин, М.В. Барсук, В.В. Рамеев
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва*

A clinical case of familial mediterranean fever complicated by Behcet's-like syndrome

*A.V. Novikov (Md.Alexnovikov@Gmail.Com), M.V. Barsuk, S.M. Timirshin, V.V. Rameev
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow*

Введение. Периодическая болезнь (ПБ) – ауто-воспалительное заболевание, вызванное мутациями в гене MEFV и проявляющееся приступами лихорадки и серозита, реже – артрита, поражением кожи, вторичным АА-амилоидозом. ПБ распространена среди представителей Средиземноморья – армян, евреев, турков и др. За последние годы описаны различные варианты сочетания ПБ и мутаций в гене MEFV (M680I, M694V и т.д.) с болезнью Бехчета.

Описание случая. Пациентка Н., 82 г., армянка, наблюдается Клиникой им. Е.М. Тареева с 2024 года в связи с жалобами на эпизоды лихорадки длительностью 1-2 дня, которые беспокоят в течение многих лет. С 2011 г. присоединился постоянный суставной синдром с периодическими обострениями, лихорадкой до 39°C, синдром Рейно. Все годы выявлялась острофазовая воспалительная активность: "С"-РБ 16-74,5 мг/л – эти изменения рассматривали как пирофосфатную артропатию. В мае 2022 г. пациентка отметила диффузное появление на теле болезненных пузырей с кровянисто-гнойным содержимым и тенденцией к изъязвлению. Антибактериальная

терапия была малоэффективна. Элементы исчезли после назначения преднизолона 50 мг/сут внутрь в течение месяца с последующим медленным снижением дозы. В октябре 2022 г. рецидив высыпаний, проведена биопсия кожи – в связи с явлениями периваскулярных лимфогранулоцитарных инфильтратов со значительным содержанием нейтрофилов диагностирована гангренозная пиодермия. В феврале 2023 г. отменён преднизолон, после чего развилось обострение заболевания, расцененное как панникулит Крисчена-Вебера – возвращён преднизолон 50 мг/сут. Отмечалась поликлональная гаммапатия, имитирующая моноклональную G-каппа. При повторной биопсии кожи в апреле 2023 года обсуждался диагноз васкулита в связи с наличием отека и некрозов стенок сосудов, отложений гемосидерина на фоне лимфогистиоцитарных инфильтратов; определялись зоны липонекроза с большим количеством липофагов, множественных очагов кровоизлияний. В тех же препаратах в июне 2023 г. обнаружен амилоид со стойкой конгофилией при подщелачивании, что, учитывая возраст и се-

крецию С-ЛЦИ, рассматривалось как возможное течение AL-амилоидоза. В мае впервые выявлена протеинурия до 1 г/л, титр АНФ 1:2560. По данным обследования в июне 2023 г. определялись маркеры вируса гепатита С. При Эхо-КГ ТМЖП 10 мм, ФВ 54%, в анализах от сентября 2023 г. креатинин 75 мкмоль/л (рСКФ 64 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕП), мочевая кислота 280 мкмоль/л, "С"-реактивный белок 22,64 мг/л, альбумин 36 г/л, АСТ 1,5N, АЛТ 5N, гемоглобин 112 г/л, лейкоциты 2,54 тыс/мкл, тромбоциты 93 тыс/мкл. При повторном иммунохимическом исследовании в июле моноклональной гаммапатии не выявлено, капша-САЦ 30,2 мг/л, лямбда-САЦ 106 мг/л, соотношение 0,28. Криоглобулины не выявлены. Пациентка постоянно получала антигипертензивную и нефропротективную терапию иАПФ, преднизолон 15 мг/сут. В течение зимы 2024 года отмечалась тенденция к распространению гнойно-некротических изменений на коже лица, головы, рук. Генетическое исследование в январе 2024 года определило у пациентки коампаунд-гетерозиготное носительство мутаций в гене MEFV, вариант E148Q/M680I, обнаружена экспрессия HLA-B51. Диагностирована ПБ в сочетании с синдромом Бехчета, осложненные AA-амилоидозом. Рекомен-

дована терапия анти-ИЛ-1 препаратами – в феврале 2024 начала применять анакинру 150мг подкожно 1 раз/сут в течение 2 недель с выраженным положительным эффектом: зажили поверхностные кожные дефекты, начали рубцеваться глубокие изъязвления. Позднее препарат заменён на канакинумаб 150 мг подкожно 1 раз в 4 недели. В результате терапии ГИБП отмечена некоторая нормализация высокочувствительного "С"-РБ: 72-44 мг/л, функция почек сохранна, протеинурия следовая.

Обсуждение и заключение. У пациентки клинически и генетически подтвержден диагноз ПБ с выраженными системными осложнениями, в т.ч. Бехчета-подобным синдромом на основании псевдофолликулита, гангренозной пиодермии, панникулита и гистологических признаков васкулита, экспрессии HLA-B51. Тяжесть состояния обусловлена активацией В-клеточного звена адаптивного иммунитета с формированием смешанного заболевания соединительной ткани, что объясняет гиперпродукцию САЦ. В приведённом случае начало терапии колхицином было ограничено выраженными трофическими нарушениями в рамках Бехчета-подобного синдрома. В связи с этим оптимальной тактикой явилось назначение ингибиторов ИЛ-1.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-252-253

Беременность у пациенток с сахарным диабетом и поздними стадиями ХБП

Д.А. Саламова¹ (dianasala2012@yandex.ru), К.А. Демьянова^{1,2}, Н.Л. Козловская^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», Москва

Pregnancy in patients with diabetes mellitus and late stages of CKD

D.A. Salamova¹, (dianasala2012@yandex.ru), K.A. Demyanova^{1,2}, N.L. Kozlovskaya^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² State Budget Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department "A.K. Eramishantsev City Hospital", Moscow

Актуальность проблемы. Беременность у пациенток с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) представляет собой важную медицинскую проблему. Многие женщины, страдающие СД, вступают в беременность, уже имея признаки ХБП, и в ряде случаев узнают об этом впервые. Наличие СД в сочетании с ХБП повышает риск неблагоприятных исходов беременности как для матери, так и для плода, способствуя прогрессированию ХБП, развитию преэклампсии (ПЭ), большей частоте преждевременных родов и оперативного родоразрешения. Однако прогноз беременности у женщин с сочетанием обеих патологий мало изучен. В настоящее время накапливаются сведения о возможности благоприятных исходов бере-

менности у женщин с продвинутой стадией ХБП и СД.

Цель работы. Проанализировать течение и исходы беременности у пациенток с СД и ХБП 3а-4 ст.

Материалы и методы. Проведен анализ течения беременности у 72 пациенток с ХБП 3а-5ст., наблюдавшихся в центре помощи беременным с патологией почек ГКБ им А. К. Ерамишанцева ДЗ г. Москва в период с 2018 г. по 2024 г. Сочетание СД 1 типа и ХБП 3а-5ст. выявлено у 10 (13,8%) из них. С ХБП 3а ст. наблюдались 4 пациентки (40%), 3б – 2 (20%), с 4 ст. – 4 беременных (40%). У 9 женщин (90%) имелась артериальная гипертензия (АГ) и анемия. Лечение включало в себя проведение антигипертензивной и антианемической терапии, профилактику

ПЭ аспирином-содержащими препаратами, назначение антикоагулянтов, антибиотиков при развитии мочевой инфекции. В ходе наблюдения у 5 пациенток мониторировали маркеры ангиогенеза в динамике (PIGF, sFlt1, sFlt1/PIGF).

Результаты. Средний возраст пациенток составил 33 года. (SD 4,3). Срок начала наблюдения – 13 недель (SD 4,8). Во всех случаях причиной ХБП была диабетическая нефропатия. Динамика лабораторных данных оценивали на момент первого осмотра нефрологом, в каждом триместре и через 6 месяцев после родов. Значения протеинурии составляли в I триместре в среднем 1,2 (SD 0,9) г/л, во II – 1,76 (SD 1,2) г/л, в III – 1,88 (SD 1,4) г/л. Отмечено незначительное усугубление анемии у всех пациенток к III триместру: значение гемоглобина крови снизилось со 104 до 101 г/л (SD 7). Цифры АД за время наблюдения сохранялись стабильными, снижаясь к III триместру на фоне антигипертензивной терапии: в I триместре в среднем АД – 135/86 мм рт. ст., а в III триместре – 125/76 мм рт.ст. У пациенток с СД и ХБП на момент вступления в беременность креатинин составлял в среднем 124 мкмоль/л (SD 24,8). После родов у всех пациенток отмечалось нарастание уровня креатинина, составившее в среднем 29,8% [10-40%]. У 5 пациенток развилась мочевиная инфекция, в связи с чем проводилась антибактериальная терапия. ПЭ развилась у 8 женщин (80%), у 5 из которых в динамике был исследован ангиогенный коэффициент, оказавшийся у всех жен-

щин в пределах референсных значений для данного гестационного срока. Средний срок родов составил 33 (SD 2,9) недели, средний вес новорожденных – 1903,5 г (SD 817). В большинстве случаев родоразрешение осуществлялось оперативным путем (90% случаев). К настоящему моменту все 10 беременностей завершились рождением живых жизнеспособных детей.

Заключение

1. Несмотря на имеющиеся абсолютные противопоказания к пролонгированию беременности у женщин с сочетанием СД и поздних стадий ХБП, достижение благоприятного исхода беременности возможно при постоянном наблюдении мультидисциплинарной командой врачей, предупреждении и своевременном лечении осложнений.
2. В данном исследовании у женщин с ХБП и СД при развитии ПЭ ангиогенный коэффициент sFlt1/PIGF не превышал границ нормы. Причина данного феномена не понятна. С практической точки зрения важно помнить, что при сочетании ХБП поздних стадий и СД следует ориентироваться лишь на классические клинические проявления ПЭ.
3. В течение 6 месяцев после родов наблюдалось прогрессирование ХБП (креатинин в среднем возрос на 24,8%). Для оценки дальнейшего течения почечного процесса пациентки должны длительно наблюдаться нефрологом.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-253-254

Качество жизни пациентов с ХБП: акцент на диспепсические расстройства

В.С. Соснина^{1,2} (sosnina@mail.ru), Ж.Г. Симонова¹

¹ *Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет Минздрава России», 610998, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112*

² *Отделение гемодиализа КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» 610027, Россия, Кировская область, город Киров, ул. Воровского, 42*

Quality of life in CKD patients: focus on dyspeptic disorders

V.S. Sosnina^{1,2} (sosnina@mail.ru), Zh.G. Simonova¹

¹ *Department of Hospital Therapy of the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia. 112 K. Marx Street, Kirov, Kirov region, 610998*

² *Hemodialysis department of "Kirov Regional Clinical Hospital" 610027, Russia, Kirov region, Kirov city, st. Vorovskogo, 42*

Актуальность проблемы. Качество жизни (КЖ) является основным показателем эффективности терапии. Управление бременем симптомов важно для поддержания оптимального качества жизни. Выявление медицинских параметров, ассоциированных с КЖ, является приоритетным направлением в настоящее время. У пациентов

с ХБП симптоматика определяет критерии качества жизни. Одной из наименее изученных проблем у пациентов с ХБП остаются диспепсические расстройства.

Цель исследования. Определить влияние диспепсических расстройств на качество жизни пациентов с ХБП.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 200 пациентов с ХБП, получающих лечение в КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Среди них – 87 женщин и 113 мужчин в возрасте от 18 до 81 года. Средний возраст обследуемых составил $55,34 \pm 17,37$ лет. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от стадии ХБП. 1 группа включила 100 пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) программным гемодиализом (ХБП С5А) (средний возраст – $59,85 \pm 12,75$ лет). Во 2 группе (контрольной) было 100 пациентов с ХБП С1-С3б (средний возраст – $50,87 \pm 20,05$ лет). Для оценки качества жизни использовался опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), разработанный отделом изучения КЖ в ASTRA Hassle (Wiklund I., 1998), валидизированный Межнациональным центром исследования КЖ (МЦИКЖ, Санкт-Петербург) в 2000 г., и используемый для оценки КЖ пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями.

Результаты. Выявлено снижение КЖ пациентов, получающих ЗПТ программным гемодиализом,

по сравнению с КЖ пациентов с ХБП С1-С3б по следующим шкалам опросника GSRS: RS – рефлюксный синдром ($2,41 \pm 2,88$ против $1,46 \pm 1,64$), IS – диспептический синдром ($5,01 \pm 4,72$ против $3,05 \pm 2,66$), DS – диарейный синдром ($2,23 \pm 3,33$ против $0,19 \pm 1,03$), AP – синдром абдоминальной боли ($1,97 \pm 2,33$ против $0,8 \pm 1,18$), CS – констипационный синдром ($2,0 \pm 2,93$ против $0,59 \pm 1,52$). Тенденция к различиям между пациентами с ХБП С5А и ХБП С1-С3б также обнаружена по шкале суммарного измерения ($13,72 \pm 12,72$ против $6,04 \pm 6,14$).

Заключение. Степень проявления диспептических расстройств у пациентов с ХБП С5, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, более выражена, чем у пациентов с ХБП С1-С3б. У пациентов с ХБП С5А в большей степени выражены диспептический синдром, рефлюксный синдром и диарейный. Таким образом, пациенты, получающие программный гемодиализ, в большей мере страдают диспептическими расстройствами и имеют связанное с этим более низкое качество жизни, чем пациенты с ХБП С1-С3б.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-254-255

Вариабельность клинических проявлений HNF1b-ассоциированной нефропатии у детей

А.В. Топчий (anastasia_topchiy@mail.ru), Н.М. Зайкова, О.Р. Пирузиева, С.В. Папиз

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Variability of clinical manifestations of HNF1b-associated nephropathy in children

A.V. Topchii (anastasia_topchiy@mail.ru), N.M. Zaikova, O.R. Piruzieva, S.V. Papizh

Pirogov Russian National Research Medical University, Veltischev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow

Актуальность проблемы. Ядерный фактор гепатоцитов 1b (HNF1b)-ассоциированное заболевание (OMIM #137920) – редкое моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное патогенными вариантами в гене *HNF1b*. Почечные проявления заболевания или HNF1b-ассоциированной нефропатии включают в себя врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей (ВАРМС), поликистоз почек, тубулярные нарушения, прогрессирующее снижение функции почек с развитием ХПН в молодом возрасте.

Цель работы. Оценить характер почечных проявлений HNF1b-ассоциированного заболевания у детей с молекулярно-генетическим подтверждением диагноза.

Материалы и методы исследования. Были обследованы 15 детей (7М/8Д) от неродственных браков с выявленными гетерозиготными мутациями

в гене *HNF1b*. Медиана возраста пациентов на момент клинической постановки диагноза составляла 17 [ИФР: 6; 36] месяцев, на момент молекулярно-генетической верификации диагноза 26,5 [ИФР: 12; 50] месяцев.

Всем пациентам было проведено стандартное обследование с определением КОС; электролитов крови; уровней магния (Mg), фосфора (P), мочевой кислоты, креатинина с расчетом СКФ по формуле СКФ U25. Оценивались показатели экскреции кальция (Ca), фосфатов (P), креатинина (Cr); фракционной экскреции (ФЭ) Mg, уратов (Ur), натрия (Na), калия (K); максимальной реабсорбции фосфатов на СКФ (TmP/GFR) и β -2-микроглобулина. Всем детям проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря.

Молекулярно-генетическая диагностика включала в себя полное секвенирование генома (n=1) и экзоза (n=7), клиническое секвенирование экзоза с иссле-

дованием мутаций в генах, ассоциированных с поликистозом почек ($n=7$).

Полученные результаты. По результатам УЗИ у 15/15 (100%) детей были выявлены кортикальные и медулярные единичные или множественные кисты, у 6/15 детей (40%) – пренатально. У 14/15 (93,3%) детей отмечалось повышение эхогенности кортикального слоя почечной паренхимы, из них у 5/15 (33,3%) – пренатально. Среди ВАРМС были отмечены: у 6/15 (40%) детей – уменьшение размеров почек, в т.ч. билатерально у 3/6 (50%); у 7/15 (46,7%) детей – пиелоктазия, из них у 3/7 (42,8%) – пренатально; у 3/15 (20%) детей – пузырно-мочеточниковый рефлюкс; у 2/15 (13,3%) детей – удвоение собирательной системы почек. У 2/15 (13,3%) пациентов был выявлен медулярный нефрокальциноз. Гиперкальциемия, гипо- и гиперфосфатемия были выявлены в 2/15 (13,3%), 1/15 (6,7%) и 1/15 (6,7%) случаев соответственно. Гипокальциемия и повышение уровня мочевой кислоты крови были выявлены у 1/15 (6,7%) ребенка. Уровень Mg крови у всех детей был в пределах референсных значений. Было выявлено повышение уровней ФЭ Mg у 10/12 (83,3%), ФЭ уратов у 9/13 (69,2%), ФЭ К у 6/11 (54,5%), ФЭ Na

у 6/12 (50%) пациентов и уровня β 2-микроглобулина у 5/11 (45,4%) детей; снижение TmP/GFR и Ca/Cr индекса отмечалось в 3/13 (23,1%) и 3/14 (21%) случаев соответственно. Снижение фильтрационной функции почек на момент первичного обследования было выявлено у 15/15 (100%) детей, из них ХБП С2 у 4/15 (26,7%) детей, ХБП С3а у 5/15 (33,3%) детей, ХБП С3б у 5/15 (33,3%) детей и ХБП С4 у 1/15 (6,7%) ребенка.

Заключение. HNF1b-ассоциированная нефропатия характеризуется широкой вариабельностью почечных изменений, среди которых чаще других выявлялись: повышение эхогенности кортикального слоя паренхимы, кисты почек, ВАРМС, проксимальная канальцевая дисфункция с потерей электролитов и низкомолекулярных белков, снижение фильтрационной функции почек до 2-4 стадии ХБП в детском возрасте. Высокая частота выявления первых УЗ-признаков поражения почек в период антенатального развития, в том числе повышения эхогенности кортикального слоя как патогномоничного признака, указывает на возможность ранней диагностики заболевания при высокой осведомленности специалистов о данной патологии.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-255-256

Влияние углекислого газа на почечные параметры и биомаркеры у пациентов с хронической болезнью почек

Ж.Т. Турсунов (jakhongir-tursunov@mail.ru)

Военная медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Influence of carbon dioxide on renal parameters and biomarkers in patients with chronic kidney disease

Zh.T. Tursunov (jakhongir-tursunov@mail.ru)

Military Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной проблемой здравоохранения, увеличивающей риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая критическую ишемию нижних конечностей. Недавние исследования показали, что транскутанный мониторинг углекислого газа (ТСО₂) может быть эффективным методом диагностики критической ишемии. Однако его влияние на почечные параметры и биомаркеры у пациентов с ХБП не было тщательно изучено. Данное исследование направлено на оценку влияния ТСО₂ на почечные функции и биомаркеры у пациентов с ХБП, подвергшихся диагностике критической ишемии нижних конечностей.

Методы. В исследование были включены 98 пациентов с ХБП, у которых проводилась диагностика критической ишемии нижних конечностей

с использованием ТСО₂. Были измерены следующие параметры и биомаркеры до и после исследования: креатинин, мочевины, электролиты, альбуминурия, а также уровни С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Для оценки статистической значимости изменений использовались Р-тест, ANOVA, регрессионный анализ Кокса и анализ выживаемости Каплана-Мейера.

Результаты. Не было обнаружено статистически значимых изменений в уровнях креатинина, мочевины и электролитов после применения ТСО₂ для диагностики критической ишемии. Однако у пациентов с более высокой степенью ХБП было замечено увеличение альбуминурии ($p<0,05$), а также повышение уровней СРБ и фибриногена после диагностики ($p<0,01$). Анализ ANOVA подтвердил значимость различий между группами с разной сте-

пенью почечной недостаточности. Регрессионный анализ Кокса выявил повышенную альбуминурию и уровни СРБ как предикторы ухудшения прогноза у пациентов с ХБП (HR=1,6 и 2,3 соответственно, $p < 0,05$). Анализ Каплана-Мейера показал снижение выживаемости без прогрессирования ХБП у пациентов с повышенными биомаркерами воспаления. Полученные данные свидетельствуют о том, что, хотя ТСО2 является безопасным методом диагностики критической ишемии нижних конечностей в общем, его использование у пациентов с ХБП может сопровождаться увеличением альбуминурии и повышением воспалительных биомаркеров. Эти

изменения могут указывать на потенциальное ухудшение почечной функции или нарастание воспалительного ответа, что требует дальнейшего изучения и возможной коррекции клинических протоколов.

Заключение. Диагностика критической ишемии нижних конечностей с использованием ТСО2 у пациентов с ХБП может влиять на почечные параметры и уровни биомаркеров воспаления. Важно дальнейшее изучение этих изменений для оптимизации подходов к диагностике и лечению критической ишемии в этой группе пациентов, а также для предотвращения потенциального ухудшения почечной функции.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-256-257

Врожденная аномалия развития почек и тубулярная дисфункция при синдроме таунс-брокса: клиническое наблюдение

A.M. Хохлова¹ (annkechina@gmail.com), В.А. Обухова¹, Л.С. Приходина¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Congenital anomaly of the kidneys and tubular dysfunction in the townes-brocks syndrome: a clinical case

A.M. Khokhlova¹ (annkechina@gmail.com), V.A. Obukhova¹, L.S. Prikhodina¹

¹ Veltishev Research & Clinical Institute for Pediatrics and Children Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Введение. Синдром Таунс–Брокса (ТБС) (ОММ #107480) – редкое аутосомно-доминантное заболевание, ассоциированное с мутациями в гене *SALL1*. ТБС характеризуется вариабельным сочетанием врожденных пороков развития, основными из которых являются аномалии аноректальной области, большого пальца кисти и наружного уха. Учитывая ключевую роль *SALL1* в нефрогенезе в качестве фактора транскрипции, аномалии развития почек и мочевыводящих путей также могут встречаться у пациентов с ТБС и относятся к дополнительным критериям данного синдрома наряду с тугоухостью, врожденными пороками развития стоп, глаз и сердечно-сосудистой системы. Развитие тубулярной дисфункции является крайне редким проявлением ТБС и может быть связано с нарушением экспрессии гена *SALL1* не только в клетках-предшественниках, но и в клетках дифференцированных канальцев нефронов.

Материалы и методы. Демонстрация клинического наблюдения за девочкой с патологией почек при ТБС при отсутствии характерной триады проявлений.

Результаты. Девочка 2 лет 9 месяцев от первой нормально протекавшей беременности, от первых срочных физиологических родов с нормальными

массо-ростовыми показателями при рождении (масса/длина, 50-75%), поступила в нефрологическое отделение Института Вельтищева в связи с двусторонней гипоплазией почек и персистирующими изменениями в анализах мочи в виде глюкозурии, протеинурии. При обследовании физическое развитие среднее, гармоничное (рост 93 см – 50-75%; масса тела 13,2 кг – 25-50%), рахитических деформаций нижних конечностей не отмечалось, показатели АД при разовых измерениях были в пределах нормальных значений (75% относительно пола, возраста и роста ребенка). Мочевой синдром был представлен протеинурией (1,0 г/л; 0,2 г/сут), альбуминурией (>300 мг/г креатинина при норме <30 мг/г), повышенной экскрецией β -2 микроглобулина (417 мкг/сут при норме до 100 мкг/сут) и непостоянной глюкозурией (до 2,8 ммоль/л) при нормальном уровне глюкозы в крови. Показатели клинического анализа крови и КОС были в пределах нормальных значений, электролитных нарушений не наблюдалось. Было отмечено снижение фильтрационной функции почек до ХБП С3а ($pСКФ=52$ мл/мин/1,73 м²). При УЗИ почек выявлено уменьшение относительного объема обеих почек (<3%), повышение эхогенности паренхимы, что было расценено как двусторонняя гипоплазия.

Кроме того, у девочки были выявлены экстраренальные признаки в виде добавочной фаланги большого пальца правой руки и дефекта строения переднего листка радужки. При полноэкзомном секвенировании у ребенка был выявлен ранее не описанный вариант в гене *SALL1* (chr16:51175421G>A) с.712C>T (p.Gln238Ter) в гетерозиготном состоянии, ассоциированный с ТБС, который был валидирован секвенированием по Сэнгеру, а также был идентифицирован у матери девочки (31 год), в сочетании с клиническими проявлениями ТБС в виде двусторонней гипоплазии почек со снижением фильтрационной функции (рСКФ=40,3 мл/мин/1,73 м² – ХБП С3б).

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует редкий фенотипический вариант ТБС, проявляющийся лишь одним основным и двумя

дополнительными критериями, необходимыми для клинической диагностики заболевания. Доминирующей патологией при этом выступает врожденная аномалия развития почек с ранним снижением рСКФ. Особенностью ренального поражения у нашей пациентки явилось развитие проксимальной тубулярной дисфункции в виде глюкозурии и низкомолекулярной протеинурии. Учитывая гетерогенность клинических проявлений ТБС, точная диагностика заболевания была возможна только при проведении молекулярно-генетического анализа, что было важно не только для определения прогноза заболевания у пациента, но и для создания возможности генетического консультирования, учитывая аутосомно-доминантный характер наследования заболевания.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-257-258

Необычная тромботическая микроангиопатия у пациента с язвенным колитом: клинический случай

А.Г. Чегодаева¹ (ayana.dondokova@mail.ru), К.А. Демьянова^{1,2}, Н.Л. Козловская^{1,2}

¹ ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», г. Москва

² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, г. Москва

Case of unusual thrombotic microangiopathy in a patient with ulcerative colitis

A.G. Chegodaeva¹ (ayana.dondokova@mail.ru), K.A. Demyanova^{1,2}, N.L. Kozlovskaya^{1,2}

¹ State Budgetary Healthcare Institution "A.K. Eramishancev City Clinical Hospital", Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

Введение. Тромботическая микроангиопатия – синдром, характеризующийся триадой симптомов: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения потребления и ишемическое поражение органов, представленное чаще всего острым повреждением почек (ОПП). В основе развития ТМА лежит повреждение эндотелия различными механизмами с последующим тромбообразованием в сосудах микроциркуляторного русла. Традиционно выделяют первичные формы ТМА (аГУС, СТЕС-ГУС, ТТП) и вторичные варианты, ассоциированные с опухолями, лекарствами, аутоиммунными заболеваниями и др., причем в структуре ТМА преобладают именно вторичные формы. Случаи развития ТМА при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) крайне редки, к настоящему времени описано лишь трое пациентов с таким сочетанием, данные представлены в таблице. Приводим собственное наблюдение развития локально почечной ТМА у пациента с язвенным колитом (ЯК).

Описание. Мужчина 44-х лет с длительным анамнезом ЯК получал ранее глюкокортикостероиды (ГКС) и препараты группы 5-аминосалициловой

кислоты (сульфасалазин, месалазин) при обострении болезни. Патологию почек в анамнезе отрицает, однако sCr от 2022 г. 108 мкмоль/л (рСКФ 72 мл/мин). В мае 2023 г. – очередной курс месалазина. Спустя 2 месяца появились головные боли, тошнота, рвота, снижение аппетита. Впервые зафиксировано повышение АД до 220/120 мм рт.ст., эпизод потери сознания, в связи с чем госпитализирован в ГКБ им. А.К. Ерамишанцева. При обследовании sCr 512 мкмоль/л, Hb 104 г/л, минимальное повышение уровня АДГ (297,4 МЕ/л), тромбоцитопении нет. В связи с неясной причиной ОПП выполнена нефробиопсия, выявлены признаки острой (в 3-х клубочках эритроцитарные сладжи и стазы крови, локальный тромбоз капиллярных петель, в артериолах расширение субэндотелиального пространства, интрагломерулярный тромбоз приносящей артериолы, мукоидное набухание интимы артерий) и хронической ТМА (фиброз интимы артерий, артериолосклероз) в сочетании с гипертрофией мышечного слоя артерий и интерстициальным фиброзом (40-50% площади паренхимы). Учитывая наличие признаков острой ТМА по данным нефробиопсии, несмотря на отсутствие её гематологических нарушений, проводились

Описание случаев развития ТМА у пациентов с ЯК

Исследования	Возраст, лет	Длительность ЯК, лет	Лечение НЯК	МАГА	Тромбоцитопения	ОПП/ЗПТ	Биопсия	Генетика	Лечение ЭКУ	Исход
1. Webb TN, США 2015	16	4	ГКС, б-меркаптопурин	+	+	+/-	+	-	+	Восстановление функции
2. Viada Bris JF, Испания 2019	15	2	АЗА, МСЗ, ГКС, АДМ	+	+	+/+	+	CFH, MCP	+	ХБП С5Д
3. Øzbaý LA., Дания 2019	26	3	АЗА, инфликсимаб, АДМ, ГКС, ведолизумаб	+	+	+/+	+	DGKE	+	Восстановление функции
4. Данный случай	44	17	ГКС, сульфасалазин, МСЗ	-	-	+/-	+	-	-	ХБП С4

Примечания: ГКС – глюкокортикостероиды, АЗА – Азатиоприн, МСЗ – месалазин, АД – адалимумаб, ЭКУ – экулизумаб

трансфузии свежзамороженной плазмы, назначены антикоагулянтная терапия НМГ, 3-х компонентная антигипертензивная терапия. В результате лечения отмечено снижение sCr до 267 мкмоль/л, нормализация АД. Выполненное в дальнейшем генетическое исследование системы комплемента не выявило патогенных мутаций. В настоящее время АД стабильно нормальное, функция почек остается сниженной (pСКФ 20 мл/мин).

Обсуждение. Причина локально почечной ТМА у пациента с ЯК не ясна. Нельзя исключить развития вторичного аГУС, ассоциированного с тяжелой артериальной гипертензией, аутоиммунным заболеванием или лекарственным препаратом (месалазин), а также сочетанием перечисленных факторов. Представленное наблюдение иллюстрирует сложности диагностики в случае неполной ТМА, гистологическая картина которой оказалась случайной находкой при биопсии почки.

DOI: 10.28996/2618-9801-2024-2-258-259

Особенности тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у женщин с хронической болезнью почек при осложненном течении беременности

E.V. Шестеро¹ (shestero.doc@mail.ru), И.Г. Никольская², О.Н. Ветчинникова¹

¹ ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области, Москва, Россия

Features of platelet-vascular hemostasis in women with chronic kidney disease and complicated pregnancy

E.V. Shestero¹ (shestero.doc@mail.ru), I.G. Nikol'skaya², O.N. Vetchinnikova¹

¹ Moscow Regional Clinical and Research Institute by M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russian Federation

² Moscow Regional Research Institute of obstetrics and gynecology, Moscow, Russian Federation

Актуальность. Наличие хронической болезни почек увеличивает риск развития плацента-ассоциированных осложнений при беременности, однако механизм данного процесса мало изучен.

Цель. Оценить состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у беременных с ХБП 1-3 ст. и плацента-ассоциированными осложнениями – преэклампсией (ПЭ) и фетоплацентарной недостаточностью (ФПН).

Материал и методы. В наблюдательное исследование включены 150 женщин (возраст 29±4 лет) с ХБП в III триместре беременности (основная группа): ХБП 1 ст. – 58, ХБП 2 ст. – 45 и ХБП 3 ст. – 47 женщин. Группу сравнения составили 20 здоровых беременных такого же возраста и срока беременности. Комплексное клиничко-лабораторное обследование включало анализ клинической симптоматики и исследование тромбоцитарно-сосуди-

стого звена гемостаза: количество и функциональное состояние тромбоцитов, уровень гомоцистеина, липидный спектр. Статистическая обработка данных проведена с использованием программы "Statistica 10"; за уровень статистической значимости принят $p \leq 0,05$.

Результаты. В основной группе 74 (49,3%) женщины развили осложнения, в группе сравнения таковых не было. ПЭ и ФПН диагностированы у 55 (74,3%) женщин при сроке беременности 37 (34;38) недель: при ХБП 1-2 ст. у 33 (32,0%) и при ХБП 3 ст. у 22 (46,8%) беременных. ПЭ с ФПН в сочетании с острым повреждением почек (ОПП) диагностированы у 19 (25,7%) женщин при сроке беременности

35 (32,5; 37) недель: при ХБП 1-2 ст. – у 3 (2,9%) и при ХБП 3 ст. – у 16 беременных (34,0%).

У беременных с ПЭ и ФПН регистрировалось нарастание количества тромбоцитов и увеличение сывороточных концентраций гомоцистеина и липидов, отражающих состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза (табл.). Наиболее выраженные изменения имели женщины с ХБП 3 ст.

Заключение. Развитие плацента-ассоциированных осложнений у беременных с ХБП 1-3 ст. сопровождается комплексными нарушениями в тромбоцитарно-сосудистом звене материнской системы гемостаза, наиболее выраженными у женщин с ХБП 3 ст.

Таблица

Состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у беременных с ХБП 1-3 ст. и плацента-ассоциированными осложнениями и в группе сравнения [Ме (Q1-Q3)]

Параметр	Беременные без ХБП	Беременные с ХБП 1-2 ст. (n=103)		Беременные с ХБП 3 ст. (n=47)	
		Осложнения- (n=67)	Осложнения+ (n=33)	Осложнения- (n=9)	Осложнения+ (n=22)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	181 (148,5; 209)	204 (176; 278)*	234 (204; 280)* **	193 (175; 221)	227 (198; 260)* **
Средний объем тромбоцита, фл	6,1 (5,1; 7,5)	5,9 (5,3; 6,9)	5,9 (5,1; 6,9)	5,9 (5,3; 6,6)	5,6 (4,8; 6,1)
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	17,6 (17,4; 18,1)	17,8 (17,4; 18,1)	17,6 (17,1; 18,1)**	17,8 (17,4; 18,2)	17,3 (17,1; 18,1)
АДФ-агрегация тромбоцитов, %	58,0 (56,1; 62,2)	58,1 (54,0; 61,1)	58,1 (54,3; 63,2)	55,2 (28,1; 62,2)	52,5 (47,1; 58,3)#
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,3 (7,1; 8,0)	7,3 (5,9; 9,5)	8,1 (6,1; 10,7)	8,4 (7,9; 13,7)	10,8 (8,2; 12,9)* ** #
Холестерин, ммоль/л	7,1 (5,8; 7,9)	7,1 (6,0; 8,1)	7,2 (6,4; 8,5)	9,9 (7,1; 11,8)*	8,4 (7,7; 9,4)* #
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	4,4 (3,7; 5,3)	4,6 (3,8; 5,3)	4,6 (3,9; 5,9)	6,3 (4,3; 3,2)*	5,9 (4,6; 7,2)* #
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	2,1 (1,7; 2,2)	2,0 (1,7; 2,2)	2,0 (1,8; 2,4)	2,4 (2,1; 3,1)*	2,3 (2,1; 2,8)* #
Триглицериды, ммоль/л	2,0 (1,7; 2,5)	2,5 (1,8; 3,2)	2,5 (2,1; 2,9)	2,5 (1,9; 3,7)	3,2 (2,7; 3,6)* #

Примечание. АДФ – аденозиндифосфат; * – различия статистически значимы между параметрами у беременных с ХБП без осложнений и в группе сравнения; ** – различия статистически значимы между параметрами у беременных с ХБП с осложнениями и без; # – различия статистически значимы между параметрами у беременных с ХБП 1-2 ст. и ХБП 3 ст. и осложнениями

Кафедра нефрологии лечебного факультета
НОИ "Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко"
ФГБОУ ВО РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ
МИНЗДРАВА РОССИИ

Учебно-производственный план кафедры нефрологии лечебного факультета
НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко»
ФГБОУ ВО РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ МИНЗДРАВА РОССИИ

№ п/п	Наименование цикла, продолжительность	Вид обучения: ПП – проф. переподготовка ПК – повышение квалификации	Контингент слушателей	Дата проведения
1	Нефрология, 576 ч	ПП	при наличии подготовки в интернатуре/ординатуре по одной из специальностей: «Анестезиология-реаниматология», «Гастроэнтерология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Детская эндокринология», «Кардиология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия», «Эндокринология»	с 29.01.2024 по 17.05.2024
2	Актуальные вопросы нефрологии и диализа, 144 ч	ПК	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 05.02.2024 по 01.03.2024
3	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек, 72 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 11.03.2024 по 22.03.2024
4	Актуальные вопросы трансплантации почки, 36 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-уролог, врач-хирург, врач-детский хирург, врач-сердечно-сосудистый хирург, врач-уролог, врач-трансплантолог, врач-патоморфолог	с 18.03.2024 по 22.03.2024
5	Актуальные вопросы нефрологии и диализа, 144 ч	ПК	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 01.04.2024 по 26.04.2024
6	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек, 36 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 13.05.2024 по 17.05.2024
7	Нефрология, 576 ч	ПП	при наличии подготовки в интернатуре/ординатуре по одной из специальностей: «Анестезиология-реаниматология», «Гастроэнтерология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Детская эндокринология», «Кардиология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия», «Эндокринология»	с 07.10.2024 по 27.12.2024
8	Актуальные вопросы нефрологии и диализа, 144 ч	ПК	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 09.09.2024 по 04.10.2024

9	Актуальные вопросы трансплантации почки, 36 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-уролог, врач-хирург, врач-детский хирург, врач-сердечно-сосудистый хирург, врач-уролог, врач-трансплантолог, врач-патоморфолог	с 30.09.2024 по 04.10.2024
10	Актуальные вопросы нефрологии и диализа, 144 ч	ПК	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 14.10.2024 по 11.11.2024
11	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек, 72 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 21.10.2024 по 01.11.2024
12	Хроническая болезнь почек, избранные вопросы, 36 ч	ПК с применением ДОТ	врач-нефролог, врач-терапевт, врач общей врачебной практики (семейная медицина), врач-ревматолог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-уролог	с 05.11.2024 по 11.11.2024

Бюджетные места на циклы повышения квалификации и профессиональной переподготовки предоставляются после формирования заявки на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России.

Контактный телефон: +7 (985) 66-400-28 **E-mail:** kafedra.nefrolog@yandex.ru

Информация для авторов

О ЖУРНАЛЕ

Журнал «Нефрология и диализ» – официальный журнал Российского диализного общества и Творческого объединения детских нефрологов. Журнал «Нефрология и диализ» адресован как клиницистам-практикам, так и специалистам-исследователям в области нефрологии. В журнале публикуются обзоры и лекции по широкому кругу вопросов нефрологии и диализа, а также смежных дисциплин медицины, оригинальные статьи, краткие сообщения и заметки из практики, а также переводы международных рекомендаций и информация о планирующихся и состоявшихся конференциях, симпозиумах и съездах.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Все полученные рукописи направляются на рецензию двум экспертам. Принятые к публикации статьи, включая работы аспирантов, публикуются бесплатно. При отклонении статьи авторам направляется мотивированное заключение. Редакция оставляет за собой право на техническое редактирование рукописей.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Рецензируемый научный журнал «Нефрология и диализ» входит в перечень научных и научно-технических периодических изданий РФ, рекомендуемых для публикации результатов диссертационных исследований; журнал включен в базу данных Russian Science Citation Index на платформе Web of Science. С 2018 года журнал индексируется международной базой научного цитирования Scopus. Начиная с 4-го номера 2017 года, все статьи, опубликованные в журнале «Нефрология и диализ», индексируются в Международной системе цифровых объектов и получают индивидуальный номер DOI.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Рукописи принимаются к рассмотрению только при условии их оформления по следующим правилам, сформулированными в соответствии с требованиями международной базы научных изданий SCOPUS.

НОРМЫ НАУЧНОЙ И ПУБЛИКАЦИОННОЙ ЭТИКИ

Редакция действует в соответствии с нормами научной и публикационной этики, сформулированной в декларациях Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ, <http://www.naukaran.com/avtoram/etika/>) и Комитета по публикационной этике (Committee on Publication Ethics (COPE), <https://publicationethics.org/resources/guidelines>). В случае грубых нарушений публикационной этики статья может быть отозвана.

Существенные положения

Авторство статьи: список авторов должен быть ограничен теми, кто внес значительный вклад в концепцию, дизайн, получение или интерпретацию результатов исследования.

Оригинальность текста и плагиат: авторы несут ответственность за оригинальность работы, и, если авторы использовали работу и/или текст других авторов, это должно быть соответствующим образом отражено и процитировано.

Доступ к данным: авторам оригинальных работ рекомендуется сформулировать условия предоставления исходных данных, например «исходные данные могут быть предоставлены по запросу, направленному на адрес контактного лица». Это должно быть указано в письме при направлении рукописи в журнал.

Множественная или параллельная публикация: авторы не должны публиковать рукописи, описывающие практически те же исследования в более чем одном журнале или первичной публикации.

Фундаментальные ошибки в опубликованных работах: когда автор обнаруживает значительную ошибку или неточность в своей опубликованной работе, он (они) обязан оперативно уведомить редактора журнала или издателя и сотрудничать с редакцией, чтобы отменить или исправить документ. В случае, если работа уже опубликована, автор должен оперативно предоставить исправления для публикации в разделе erratum.

Опасные вещества или процедуры, этика обращения с людьми или животными: заявления о соответствии принятым нормам безопасности или этики необходимы, если в работе используются химические вещества, процедуры или оборудование, которые могут представлять опасность, или если исследование связано с использованием животных или людей.

Использование изображений пациентов или персональных данных: исследования пациентов или добровольцев требуют одобрения этической комиссии и информированного согласия, которые должны быть представлены вместе с рукописью.

Раскрытие источников финансирования и благодарности: надлежащее признание источников финансовой поддержки и существенной помощи в проведении исследования. Например: «Работа (частично или полностью) поддержана грантом или контрактом (указать источник финансирования)» или «авторы благодарят И.И. Иванова за помощь в проведении измерений на...» и т.п.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Раскрытие интересов. С 2011 г. редакция журнала ввела в качестве обязательного требования к публикуемым материалам раскрытие финансовой заинтересованности авторов. В конце публикации перед библиографическим списком следует заявить о наличии или отсутствии финансовой заинтересованности, например:

- Никто из авторов не имеет конфликтов интересов (на русском и английском языке);
- Ф.И.О. является (указать статус – например, сотрудником компании, оплачиваемым лектором и т.д.).

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В РЕДАКЦИЮ

Рукопись статьи представляется в редакцию по адресу:

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=34>.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСИ

Журнал по желанию авторов публикует рукописи на русском или на английском языках. Название, список авторов и их адреса, подробный реферат, список ключевых слов, названия таблиц и рисунков, подписи к ним и список цитируемых источников должны быть представлены и на русском, и на английском языках.

Рукопись представляется в виде файла формата *.doc, *.docx или *.rtf (через полтора интервала шрифтом 12-го кегля Times New Roman). Таблицы (в формате MS Word) и подписи к рисункам должны быть размещены в одном файле с основным текстом статьи на отдельных страницах после списка использованных источников.

На первой странице указываются: название статьи на русском и английском языках, фамилии авторов на русском и английском языках с инициалами (инициалы должны стоять перед фамилиями), а также официальные названия и адреса учреждений (аффилиация) для каждого из авторов (на русском и английском языках), адрес электронной почты только для автора, ответственного за переписку с редакцией.

Согласно новым правилам, в конце статьи перед «Вкладом авторов» в разделе ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ следует указать для каждого автора его ученую степень, должность, полное официальное название аффилиации, город, адрес электронной почты и ORCID. На английском языке в этом разделе указывается для каждого из авторов только адрес электронной почты и ORCID.

В отдельном разделе перед списком литературы следует указать вклад каждого автора, например:

Вклад авторов: А.А.А. – концепция и дизайн исследование, окончательное редактирование текста рукописи; Б.Б.Б. и В.В.В. – сбор и обработка клинических данных, Г.Г.Г. – проведение лабораторных анализов; Д.Д.Д. – статистическая обработка данных; Б.Б.Б. – написание исходного варианта текста.

Информация об авторах на русском языке должна содержать следующие пункты: фамилия, имя, отчество, ученая степень, должность, официальное название учреждения, адрес электронной почты и ORCID, ResearcherID (при наличии). На английском языке: фамилия, имя, электронный адрес, ORCID, ResearcherID.

Пример оформления первой страницы рукописи

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ «ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.П. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Шукшинская ул., д. 1, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФБГУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473 Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Россия

³ ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, +7(499)196-10-11, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Авторы

Борис Тахирович Бикбов, +7(499)196-10-11, e-mail: boris.bikbov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1925-7506>

Наталья Аркадьевна Томилина, e-mail: natomilina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3603-8524>

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation
in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str., 123182, Moscow, Russian Federation

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

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

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Authors

Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1925-7506>

Natalia Tomilina, e-mail: natomilina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3603-8524>

Вклад авторов: Б.Т.Б. – сбор и обработка материала, Н.А.Т. – написание текста и общее руководство.

Authors contribution: B.T.B. – data collection and analysis, N.A.T. – writing the manuscript and supervision.

Виды публикаций

- обзоры и лекции – не более 40 машинописных страниц (включая таблицы, рисунки и подписи к ним);
- оригинальные работы – до 25 машинописных страниц;
- краткие сообщения и письма в редакцию – 3-5 машинописных страниц;
- наблюдения из практики – до 10 машинописных страниц;
- нефрология в картинках – 1-2 рисунка (могут представлять коллаж из нескольких изображений), до 500 слов, включая подписи к рисункам и краткое описание случая;
- дискуссионный клуб – свободный формат, без рецензирования, публикация после рассмотрения редакцией.

Рукопись должна содержать

- краткий реферат (на русском и английском языках) объемом от 250 до 350 слов, разделенный на рубрики. Для оригинальных работ: цели работы, методы, результаты и основные выводы; рубрикация обзоров и случаев из практики – на усмотрение авторов. Для публикаций в раздел «Нефрология в картинках» реферат не требуется, весь материал представляется на русском и английском языках;
- список ключевых слов (на русском и английском языках);
- введение, отражающее состояние вопроса и задачи исследования;
- материалы и методы, результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- список литературы с полным названием цитируемых работ;
- таблицы;
- подписи под рисунками;
- к рукописи могут быть приложены файл(ы) с дополнительной информацией.

Иллюстративный материал

Рисунки представляются в виде отдельных файлов в формате *.tif или *.jpg с разрешением не менее 600 dpi, изображения должны иметь ширину не менее 1500 пикселей. Графики, диаграммы и схемы желательно представлять в исходном редактируемом формате *.ai, *.svg, *.doc, *.docx, *.xls, *.xlsx, *.ppt, *.pptx. Каждый рисунок должен находиться в отдельном файле; имя первого автора и номер рисунка должны присутствовать в названии файла.

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- морфологические картинки должны быть снабжены подробным описанием отдельных морфологических элементов, необходимо указать также метод окраски и увеличение;
- на отдельной странице прилагаются подрисовочные подписи с указанием номера каждого рисунка **на русском и английском языке;**
- каждый рисунок должен иметь название, комментарий и расшифровку всех сокращений **на русском и английском языке;**

- таблицы должны быть озаглавлены **на русском и английском языках**, содержать четко обозначенные графы, удобные для чтения;
- ссылки на рисунки и таблицы указываются в тексте в соответствующих местах; на полях или в тексте рукописи отмечается предпочтительное место их расположения;
- в случае использования рисунков, опубликованных ранее, в том числе авторами направляемой в журнал «Нефрология и диализ» статьи, необходимо предоставить письменное разрешение правообладателя (автора опубликованного ранее материала или редакции издания, в том числе интернет-издания в зависимости от того, кому принадлежат авторские права).

К работе может быть приложен файл с дополнительной информацией, например деталями методики, дополнительными результатами, рисунками или видеофайлами, которые, в случае принятия статьи к публикации будут размещены на сайте журнала. Дополнительные материалы рецензируются вместе с основным текстом статьи, но не публикуются в бумажной версии журнала, в которой дается лишь ссылка на их адрес в интернете.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются номерами в квадратных скобках **в соответствии с порядком их появления в тексте статьи, таблицах или рисунках**. Список цитируемых источников составляется в порядке их упоминания в тексте с ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка». Для работ, переведенных с русского на английский или с английского на русский, следует указать выходные данные и оригинала, и перевода на обоих языках (см. пример 3). Ссылки на интернет-ресурсы даются в виде постраничных сносок и не включаются в список литературы.

Авторы должны выверить список литературы по базам данных «PubMed» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Ответственность за правильность ссылок (в том числе номеров DOI) и, следовательно, возможность их корректного автоматического распознавания базами данных учёта цитирования, лежит на авторах. Просим в ссылках на статьи из журнала «Нефрология и диализ» копировать информацию из рубрики «для цитирования», указанную для каждой статьи на русском и английском языках, начиная с №3, 2021.

В списке литературы следует указать:

- для книг – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название работы, место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц раздела либо (при цитировании монографии в целом) общее количество страниц;
- для журнальных статей – фамилия и инициалы автора (авторов), но не более трех (см. пример 3 ниже), полное название статьи, название журнала, год издания, том, номер, номера первой и последней страниц и номер DOI;
- для диссертаций и авторефератов – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания;
- для русскоязычных изданий, в которых нет названия статей на английском языке, ссылки необходимо продублировать в латинской транслитерации, для чего можно воспользоваться одним из бесплатных он-лайн сервисов в интернете, например, <http://rustolat.ru>. В случае, если российское издание переводится на английский язык или публикует краткие названия и рефераты статей на английском языке, следует продублировать русскоязычную ссылку ссылкой на английский перевод (см. ниже пункт 3). При цитировании статей из журнала «Нефрологии и диализа» следует использовать информацию из рубрики «для цитирования», указанную для каждой статьи на русском и английском языках, начиная с №3, 2021.

Примеры оформления списка литературы

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.
Zakharova E. V. Prognozirovaniye iskhodov sistemnoy krasnoy volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrarenalnymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskaniye uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
Nefrologiya: Uchebnoye posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. 683 s.
3. *Тамилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоци-

ированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017. 19(4):438-448. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al. Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). Nephrology and Dialysis. 2017. 19(4):438-448. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J Clin Pathol. 2007. 60(1):18-26. doi: 10.1136/jcp.2005.035592
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scoble J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497-509.
6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4):e0123072. doi: 10.1371/journal.pone.0123072.

For authors

ABOUT THE JOURNAL

Nephrology and Dialysis (N&D) is an official peer-reviewed journal of the Russian Dialysis Society and the Russian Society of Pediatric Nephrology. N&D publishes Guidelines, Reviews & Lectures, Original Research Articles, Case Reports, Educational Materials, Short Communications and Letters to the Editor in the broad field of general nephrology, kidney pathology, dialysis and kidney transplantation, and related topics of interest for practitioners and researchers. N&D is strictly dedicated to the high quality of published manuscripts offering benefits for both readers and authors.

PEER REVIEWING

All manuscripts submitted to N&D are reviewed by at least two peer-reviewers. Upon decision taken by the Editorial Board based on of the peer-reviewers comments, a motivated decision letter is sent to the authors. Papers accepted for publication are published free of charge. Manuscripts accepted for publication are subjected to technical editing without notice.

INDEXING

N&D is indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform of Web of Science™. Since 2018 N&D is indexed by Scopus. N&D is included to the list of journals recommended by the High Attestation Committee of the Russian Ministry of Educations and Science for publishing major results of dissertational theses. Since issue 4, 2017 all articles are indexed by the International System of Digital Objects Identification with DOI assignment.

FOR AUTHORS

ETHICS IN PUBLISHING

The Editorial board and publisher follow the standards of transparency and ethics in scholarly publishing formulated in the declarations by the Association of Science Editors and Publishers (<http://www.naukaran.com/avtoram/etika/>) and the Committee on Publication Ethics (COPE, <https://publicationethics.org/resources/guidelines>). In the case of violation of the ethics requirements, the paper can be retracted.

Essential points:

Authorship of the Paper: Authorship should be limited to those who have made a significant contribution to the conception, design, execution, or interpretation of the reported study.

Originality and plagiarism: The authors should ensure that they have written entirely original works, and if the authors have used the work and/or words of others, that this has been appropriately cited or quoted.

Data access and retention: The authors of original papers should provide information on how their raw data can be accessed; for example “the data can be provided upon a request addressed to the corresponding author”.

Multiple or concurrent publications: An author should not, in general, publish manuscripts describing essentially the same research in more than one journal or primary publication.

Acknowledgements and source of support: Proper acknowledgement of sources of financial support including grants and essential assistance.

Fundamental errors in published work: When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her published work, the authors should promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. In the case the paper is already published, the authors should provide their correction as Erratum.

Hazards and human or animal subjects: Statements of compliance are required if the work involves chemicals, procedures or equipment that has any unusual hazards inherent in their use, or if it involves the use of animal or human subjects.

Use of patient images or case details: Studies on patients or volunteers require ethics committee approval and informed consent, which should be documented in the paper.

CONFLICT OF INTEREST

All submissions must include disclosure of all relationships that could be viewed as presenting a potential conflict of interest. The authors should declare their conflicts of interest in Russian and English (if present) and to state any

- 1) financial interests or arrangements with a company whose product was used in a study or is referred to in the manuscript;
- 2) financial interests of arrangement with a competing company;
- 3) direct payment to the author(s) from any source for the purpose of writing the manuscript;
- 4) any other financial connections, direct or indirect, or other situations that might raise the question of bias in the work reported or the conclusions, implications, or opinions stated – including pertinent commercial or other sources of funding for the individual author(s) or for the associated department(s) or organization(s), personal relationships, or direct academic competition.

Names of the authors involved in conflicts of interest should be specified.

Otherwise a statement “The authors declare no conflict of interest” should be made.

MANUSCRIPT PREPARATION

The Manuscript, Figure legends and Figures should be submitted via the internet address <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=34>.

‘Nephrology and Dialysis’ opened for publication of manuscripts both in Russian or in English. Title, list of the authors, author’s affiliation and address, ORCID, abstract (250-350 words) and up to 6 keywords should be provided in Russian and in English. Non-Russian-speaking authors are welcome to apply to the Editorial Office for help in translating the Title and Abstract of their manuscript into Russian.

The text files should be in the format *.doc, *.docx or *.rtf (spacing of one and a half lines, font Thymes New Roman, 12 points). Tables (in MS Word format) and Figure legends should be placed on separated pages of the file with the main text after the Reference list.

In a separate section, the contribution of all authors should be specified. For Example

Author contribution

A.A.A. – conceptualization and design of the research, final manuscript editing; B.B.B. clinical data collection and analysis, writing a draft of the manuscript; C.C.C. – laboratory tests; D.D.D. – statistical analysis.

The first page of the manuscript should contain the following information in Russian and in English: the title of the paper, names of the authors, their affiliation, street address(es), e-mail and ORCID (if applicable). Besides the name of the corresponding author, his/her phone number (preferably, cellular) and e-mail should be provided (only this e-mail will be published). An example of the title page information is as follows.

Author information in Russian must contain the following: last name, first name, patronymic, academic degree, position, the official name of the institution, email address, ORCID, and ResearcherID (if available). In English: last name, first name, email address, ORCID, and ResearcherID.

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.
(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ «ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Щукинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, +7(499)196-10-11, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Авторы

Борис Тахирович Бикбов, +7(499)196-10-11, e-mail: boris.bikbov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1925-7506>

Наталья Аркадьевна Томилина, e-mail: natomilina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3603-8524>

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation
in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str., 123182, Moscow, Russian Federation

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

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

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Authors

Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1925-7506>

Natalia Tomilina, e-mail: natomilina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3603-8524>

Вклад авторов: Б.Т.Б – сбор и обработка материала, Н.А.Т. – написание текста и общее руководство.

Authors contribution: B.T.B. – data collection and analysis, N.A.T. – writing the manuscript and supervision.

TYPES OF PUBLICATIONS

- Reviews of up to 40 pages including Tables, Figures, Figure Legends and References;
- Original articles of up to 25 pages;
- Short communications and Letters to Editor of up to 5 pages;
- Case reports of up to 10 pages;
- Nephrology images of up to 500 words including the Figure legend and a short case description with up to 2 Figures (can be a collage of several images);
- Discussions: expert opinion about published papers, no peer review, publication upon approval by the editorial board.

MANUSCRIPT SHOULD CONTAIN

ABSTRACT (in Russian and in English) of 250-350 words with separated paragraphs (for Original articles: 'Background', 'Methods', 'Results', 'Discussion', and 'Conclusions'. Publications in Nephrology images do not require Abstract, the whole manuscript should be provided in Russian and in English

List of up to 6 KEYWORDS (in Russian and English)

INTRODUCTION

MATERIALS AND METHODS

RESULTS

DISCUSSION

CONCLUSION

ACKNOWLEDGEMENTS

REFERENCES

TABLES

FIGURE LEGENDS

FIGURE FILES

SUPPLEMENTARY INFORMATION

FIGURES AND TABLES

Figures should be submitted as separate files in the *.tif or *.jpg format with a resolution of at least 600 dpi and a width of at least 1500 pixels. The file name should contain the name of the first author and the Figure number. The plots, diagrams or schemes are preferably to submit in original editable format *.ai, *.svg, *.doc, *.docx, *.xls, *.xlsx, *.ppt, *.pptx.

- Figures should be numbered as they appear in the text.
- Photographs should be in contrast; plots and graphs should be clear and sharp.
- Pathology pictures should be supplied with descriptions of morphological elements; the method of staining and magnification should be specified.
- Detailed legends for all figures should be provided in Russian and English on a separate page of the main manuscript; each Figure should have a heading, abbreviations should be expanded, and all necessary comments should be provided.
- Tables should be numbered as they appear in the text.

- Each Table should have a heading in Russian and English describing its contents; lines and columns should be clearly explained and easy readable; footnotes to tables should be indicated by superscript characters.
- Preferable placements for each Figure and Table should be indicated in the text or in the left margin of the manuscript.

The written permission of the copyright holder should be provided for using Figures previously published in any form, including those published by the authors of the submitted manuscript.

Tables should be included in the main text of the manuscript file on separate pages after the Reference list.

SUPPLEMENTARY INFORMATION

Supplementary information including details of Methods, Results, additional Figures or video files can be submitted with the main manuscript. Supplementary text, Figures and Tables should be in a single *.pdf file, up to three video files of a standard video format not larger than 15 Mb each should be submitted separately. Supplementary information is considered together with the main manuscript by peer reviewers.

REFERENCES

References should be numbered (in square brackets) according to their appearance in the manuscript including Figures and Tables (Vancouver style).

The list of References should be in order as the References appear in the text. The authors are responsible for the correctness of references. The authors are advised to check the references with PubMed and the Russian index of scientific citation. For articles originally published in Russian and then translated into English, information of the original publications and the translation should be provided. The correct spelling of English titles of the Russian journals should be checked with the publisher's Web sites. The information is given in the following order.

Books: family name and initials of all authors (or the first three authors followed by et al.), the title of the paper, publishing house and city, total number of pages.

Journal articles: family name and initials of all authors, title of the paper, the title of the journal, year, volume, issue, first and last pages, DOI, if available.

Theses, dissertations, or thesis synopses: family name and initials of the author, type of the thesis, title, year and city.

Russian-language titles need to be accompanied by a Romanized (transliterated) title. For the purposes of transliteration, the free online services <http://translit.ru> with the option BSI ("British Standard") is recommended. If an English translation of a Russian publication is available or a Russian-language article has an English title and abstract, it is sufficient to provide only the English title in the references without a Russian-language title (see example 3 below).

Examples:

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстра-ренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.
Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoy krasnoy volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrarenalnymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. 683 s.
3. *Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017. 19(4):438-448. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al. Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). *Nephrology and Dialysis*. 2017. 19(4):438-448. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. *J Clin Pathol*. 2007. 60(1):18-26. doi: 10.1136/jcp.2005.035592
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: *Renal Vascular Disease*. Novick A.C., Scoble J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497-509.
6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. *PLoS One*. 2015. 10(4):e0123072. doi: 10.1371/journal.pone.0123072.



Российское Диализное Общество
аффилировано к ISN более 10 лет.

Российское Диализное Общество аффилировано к ISN более 10 лет. Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по региону «Новые Независимые Государства и Россия». В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана. После WCN 2023 изменился состав региональной команды по СНГ&России.

Текущий состав команды:

Лариса Приходина (Россия) –
председатель команды

Кирилл Комиссаров (Беларусь) –
заместитель председателя команды

Нора Саришвили (Грузия) –
представитель аффилированного общества

Олимхон Шарапов (Узбекистан) –
представитель аффилированного общества

Константин Вишневецкий (Россия) –
представитель аффилированного общества

Дмитро Иванов (Украина) –
представитель аффилированного общества

Айшери Асанбек Кызы (Республика Киргизия) –
член команды

Ольга Воробьева (Россия) – член команды

Ирма Чохонелидзе (Грузия) – член команды

Николай Буланов (Россия) – член команды

Исмоил Рашидов (Таджикистан) – член команды

Елена Захарова (Россия) – член команды

Ашот Саркисян (Армения) – член команды

Абдужаппар Гайпов (Казахстан) – член команды

Фергюс Каски (Великобритания) –

представитель Исполнительного комитета ISN

Анна Петрова (Украина) – член команды

Комильджон Хамзаев (Узбекистан) –
член команды

Вилмер Джим Эскобар (Перу) –

представитель Комитета молодых нефрологов

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME и EAP – в течение всего года, но не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке <http://www.theisn.org>.

С 2021 года начала работать новая программа ISN – программа Региональных учебных центров, эти центры начинают функционировать во всех регионах мира, для России и СНГ таким центром стала ГКБ имени С.П. Боткина (г. Москва)

Всемирный конгресс нефрологов 2024 состоялся в Буэнос-Айресе 13-16 апреля 2024 года в смешанном формате.

Всемирный Конгресс нефрологов 2025 состоится в Дели 6-9 февраля 2025 года.

Российское Диализное Общество приглашает всех членов РДО активно участвовать в программах ISN.

Если вам нужна помощь по вопросам оформления заявок на участие в программах ISN, обращайтесь по адресу rosdialysis@mail.ru к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research
- Regional Training Centers

Председатель РДО
Е.В. Захарова



Российское Диализное Общество аффилировано к ERA более 10 лет, и к ЕКНА (European Kidney health Alliance) в течение последних 3 лет.

Множество конференций РДО проходили при поддержке и под эгидой ERA, а в марте 2018 года силами Регистра ERA при участии РДО был проведен курс СМЕ по Эпидемиологии (Introductory Course on Epidemiology).

Представители РДО неоднократно принимали участие в форумах ЕКНА <http://web.era-edta.org/ekha>.

Данные Общероссийского регистра заместительной почечной терапии РДО подаются в Регистр ERA с 2016 по 2020 год, включительно:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>

и публиковались в отчете Регистра ERA EDTA:

<https://www.era-edta.org/en/registry/registries/registry-information/>

По инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) по ведению гипонатриемии, синдрома длительного сдавления, ведению пожилых пациентов с ХБП и сосудистому доступу:

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1987>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=72>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=74>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2177>

Члены РДО принимают участие в работе ERA с молодыми нефрологами (YNP и YNP Advisory Program):

<http://web.era-edta.org/ynp-national-representatives>

<http://web.era-edta.org/era-edta-ynp-advisory-program>

Узнать все новости ERA, стать членом ERA и принять участие в работе программ и конгрессов можно по ссылке: <http://web.era-edta.org/>.

61 Конгресс состоялся в Стокгольме 23-26 мая 2024 года в смешанном формате.

62 Конгресс состоится в Вене 4-7 июня 2025 года.

С 2022 года члены РДО, оплатившие взносы за предыдущий год, становятся членами ERA.



KDIGO – Международная независимая организация, занимающаяся разработкой и внедрением основанных на доказательствах рекомендаций по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения заболеваний почек.

Для выполнения этой задачи KDIGO проводит конференции по противоречиям, комплектует доказательную базу, и создает и публикует рекомендации, разрабатываемые рабочими группами, в которые входят ведущие специалисты в той или иной области.

Российское Диализное общество активно сотрудничает с KDIGO (Kidney Disease | Improving Global Outcomes) с 2010 года.

За это время по инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ многие рекомендации KDIGO.

<http://www.nephro.ru/index.php?r=site/contentView&id=7>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1986>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=112>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=62>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=30>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1936>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2143>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2197>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2206>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2289>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=114>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2361>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2368>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2378>

Полный список и тексты Рекомендаций KDIGO можно найти по ссылке <https://kdigo.org/guidelines/>, там же можно ознакомиться с имеющимися переводами Рекомендаций на русский язык.

Вебинары, проводимые KDIGO совместно с ISN по различной тематике доступны:

на сайте KDIGO <https://kdigo.org/conferences/glomerular-diseases/>

на Youtube канале KDIGO https://www.youtube.com/channel/UCm7zHM_wBaPbQxRDJwyvqMg

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.

