



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 92

№ 6. 2020

CONSILIUM
MEDICUM

«Терапевтический архив» —
научно-практический
рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

“Terapevtičeskij arhiv” (Therapeutic Archive)
is a monthly peer-reviewed medical Journal.
Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных ба-
зах данных и информационно-справочных изданиях:
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования),
Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS
Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web
of Science Core Collection (Science Citation Index Ex-
panded), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EM-
BASE, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Терапевтический архив» включен в Перечень веду-
щих рецензируемых научных журналов и изданий, вы-
пускаемых в Российской Федерации, в которых реко-
мендована публикация основных результатов диссер-
тационных исследований на соискание ученых степе-
ней доктора и кандидата наук.

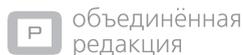
Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

CONSILIUM
MEDICUM

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
u.zholudeva@conmed.ru

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4



объединённая
редакция

По вопросам публикаций:
therarchive@hmp.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание реклам-
ных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать
с мнением редакции. К публикации принимаются только
статьи, подготовленные в соответствии с правилами для ав-
торов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают
условия договора публичной оферты. С правилами для ав-
торов и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведе-
ние материалов, опубликованных в журнале, допускается
только с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 – для индивидуальных подписчиков
Подписано в печать 22.06.2020
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 5000 экз.
Свободная цена.
Типография: ООО «Группа Компаний Море»
101000, Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 92

6.2020

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН «Терапевтический архив»
награжден медалью С.П. Боткина

Вопросы нефрологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.И. ПОКРОВСКИЙ, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.
В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.
Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), А.И. ВОРОБЬЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва),
В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
Е.А. ТРОШИНА (Москва), А.С. ТРУХМАНОВ (Москва),
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), В.В. ЧЕРНИН (Тверь),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)



журнал
«Терапевтический архив»

***На XIII Международной
профессиональной выставке «ПРЕССА»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»***

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

EDITORIAL

Ф. Кам-Тао Ли, Г. Гарсия-Гарсия, С.-Ф. Луи, Ш. Андреоли, У. Винг-Шинг Фунг, А. Градски, Л. Кумарасвами, В. Лиакопулос, З. Рахимова, Г. Саади, Л. Страни, И. Уласи, К. Калантар-Заде
Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи

4 P. Kam-Tao Li, G. Garcia-Garcia, S.-F. Lui, S. Andreoli, W. Wing-Shing Fung, A. Hradsky, L. Kumaraswami, V. Liakopoulos, Z. Rakhimova, G. Saadi, L. Strani, I. Ulasi, K. Kalantar-Zadeh
Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care

Л.В. Лысенко (Козловская), В.В. Рамеев, Т.В. Андросова
Состояние проблемы моноклональной гаммапатии ренального значения (MGRS) на современном этапе: вопросы терминологии, диагностики и лечения

15 L.V. Lysenko (Kozlovskaya), V.V. Rameev, T.V. Androsova
Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) at the current state: terminology, diagnosis and treatment

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

В.А. Добронравов, З.Ш. Кочоян, Т.О. Мужецкая, Д.И. Лин
Анализ эффективности терапии иммуноглобулин А-нефропатии

23 V.A. Dobronravov, Z.Sh. Kochoyan, T.O. Muzhetskaya, D.I. Lin
The analysis of treatment of Immunoglobulin A-nephropathy

С.О. Мазуренко, Я.А. Накатис, А.А. Енькин, К.Г. Старосельский, А.Н. Васильев, О.Г. Мазуренко, П.В. Соин, Л.Г. Ермолаева, И.Г. Иванов
Значение оценки минеральной плотности костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности у пациентов, получающих лечение гемодиализом

33 S.O. Mazurenko, Ya.A. Nakatis, A.A. Enkin, K.G. Staroselsky, A.N. Vasilyev, O.G. Mazurenko, P.V. Soin, L.G. Ermolaeva, I.G. Ivanov
The value of bone mineral density assessment by dual-energy x-ray absorptiometry for prediction of cardiovascular mortality in patients treated with hemodialysis

Л.Ю. Милованова, Л.В. Лысенко (Козловская), С.Ю. Милованова, М.В. Таранова, В.В. Козлов, В.А. Решетников, М.В. Лебедева, Т.В. Андросова, Д.О. Зубачева, Н.В. Чеботарева
Низкий сывороточный уровень Klotho как предиктор кальцификации сердца и сосудов у больных хронической болезнью почек 2–5D стадий

37 L.Yu. Milovanova, L.V. Lysenko (Kozlovskaya), S.Yu. Milovanova, M.V. Taranova, V.V. Kozlov, V.A. Reshetnikov, M.V. Lebedeva, T.V. Androsova, D.O. Zubacheva, N.V. Chebotareva
Low serum Klotho level as a predictor of calcification of the heart and blood vessels in patients with CKD stages 2–5D

Н.В. Чеботарева, А.А. Виноградов, А.А. Гиндис, И.Н. Бобкова, В. Цао, Л.В. Лысенко
Нарушение баланса провоспалительных цитокинов и Т-регуляторных клеток у больных хроническим гломерулонефритом

46 N.V. Chebotareva, A.A. Vinogradov, A.A. Gindis, I.N. Bobkova, W. Cao, L.V. Lysenko
The balance of proinflammatory cytokines and Treg cells in chronic glomerulonephritis

С.С. Гуссаова, И.Н. Бобкова, Ю.И. Яшков, Н.С. Бордан, Е.В. Ставровская, Д.К. Бекузаров, В.В. Евдошенко, В.В. Феденко, А.И. Малыхина, А.В. Струве
Изменение метаболических показателей и скорости клубочковой фильтрации у больных морбидным ожирением после бариатрических операций

53 S.S. Gussaova, I.N. Bobkova, Yu.I. Yashkov, N.S. Bordan, E.V. Stavrovskaya, D.K. Bekuzarov, V.V. Evdoshenko, V.V. Fedenko, A.I. Malykhina, A.V. Struve
Changes in metabolic parameters and glomerular filtration rate in patients with morbid obesity after bariatric surgery

М.А. Громова, В.В. Цурко, О.А. Кисляк, Н.В. Малышева
Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопуринолом в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам у больных с подагрой

60 M.A. Gromova, V.V. Tsurko, O.A. Kislyak, N.V. Malysheva
Evaluation of a 12-week allopurinol-lowering therapy in combination with the non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam in patients with gout

С.Д. Варфоломеев, А.А. Панин, А.М. Рябоконт, А.С. Козыр, А.С. Кононихин, Л.В. Шогенова, А.Г. Чучалин
Протеом термического гелиокса. Высокотемпературный гелиокс не вызывает разрушение клеток дыхательной системы человека

69 S.D. Varfolomeev, A.A. Panin, A.M. Ryabokon, A.S. Kozyr, A.S. Kononikhin, L.V. Shogenova, A.G. Chuchalin
Thermal heliox proteome. High-temperature heliox does not cause destruction of human respiratory system cells

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Д.В. Гурова, Н.В. Чеботарева, А.А. Виноградов,
Е.В. Ставровская, Л.В. Лысенко*

Успешное лечение циклоспорином А редкого варианта мезангиопролиферативного гломерулонефрита с IgM-депозитами

Ю.В. Лаврищева, А.А. Яковенко, Д.А. Кудлай

Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом

*Л.И. Дворецкий, С.А. Кривушкин, Е.С. Столяревич,
Е.А. Скрынникова, А.П. Степанченко, С.Е. Колендо*

Случай гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита у больного саркоидозом легких

ОБЗОРЫ

*Р.А. Агаева, Н.М. Данилов, Г.В. Шелкова,
Ю.Г. Матчин, И.Е. Чазова*

Новые возможности ренальной денервации

*Л.А. Стрижаков, С.В. Гуляев, С.А. Бабанов,
С.В. Моисеев*

Остеоартроз в клинике внутренних и профессиональных болезней: дифференциально-диагностические аспекты

К.С. Гречухина, Н.В. Чеботарева, Т.Н. Краснова

Нефротоксичность, индуцированная антиангиогенными противоопухолевыми препаратами

И.Н. Бобкова, Е.С. Камышова

Современный взгляд на лечение мембранозной нефропатии

Л.А. Боброва, Н.Л. Козловская

Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома

А.В. Кузьмина

Нутритивная поддержка пациентов с хронической болезнью почек додиализной стадии

CLINICAL NOTES

73 *D.V. Gurova, N.V. Chebotareva, A.A. Vinogradov,
E.V. Stavrovskaja, L.V. Lysenko*

Successful treatment of a rare variant of mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposits with cyclosporin A

76 *Iu.V. Lavrishcheva, A.A. Jakovenko, D.A. Kudlay*

The experience of using the Russian biosimilar of the original drug ecuzumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome

81 *L.I. Dvoretzky, S.A. Krivushkin, E.S. Stolyarevich,
E.A. Skrynnikova, A.P. Stepanchenko, S.E. Kolendo*

A case of granulomatous tubulointerstitial nephritis in a patient with pulmonary sarcoidosis

REVIEWS

84 *R.A. Agaeva, N.M. Danilov, G.V. Shelkova, U.G. Matchin,
I.E. Chazova*

New opportunities of renal denervation

89 *L.A. Strizhakov, S.V. Guliaev, S.A. Babanov,
S.V. Moiseev*

Osteoarthritis in the clinic of internal and occupational diseases: differential diagnostic aspects

93 *K.S. Grechukhina, N.V. Chebotareva, T.N. Krasnova*

Nephrotoxicity of anti-angiogenesis drugs

99 *I.N. Bobkova, E.S. Kamyshova*

Modern view on treatment of membranous nephropathy

105 *L.A. Bobrova, N.L. Kozlovskaya*

Thromboembolic complications in nephrotic syndrome

117 *A.V. Kuzmina*

Nutritional support for patients with chronic kidney disease at pre-dialysis stages

Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи

Ф. Кам-Тао Ли¹, Г. Гарсия-Гарсия², С.-Ф. Луи³, Ш. Андреоли⁴, У. Винг-Шинг Фунг¹, А. Градски⁵, Л. Кумарасвами⁶, В. Лиакопулос⁷, З. Рахимова⁵, Г. Саади⁸, Л. Страни⁵, И. Уласи⁹, К. Калантар-Заде¹⁰ для Организационного комитета Всемирного дня почки*

¹Исследовательский центр им. Кэрл и Ричарда Ю, Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, отдел медицины и терапии, Гонконг, Китай;

²Гвадалахарский гражданский госпиталь им. Фрая Антонио Алькальде, Научный центр здоровья Университета Гвадалахары, отделение нефрологии, Гвадалахара, штат Халиско, Мексика;

³Школа общественного здравоохранения и первичной медико-санитарной помощи «Жокей-клуб», Китайский университет Гонконга, отдел организации управления здравоохранением, Гонконг, Китай;

⁴Больница им. Джейма Уиткомба Райли для детей, Медицинская школа Университета Индианы, Индианополис, США;

⁵Головной офис инициативы «Всемирный день почки», Брюссель, Бельгия;

⁶Фонд Танкер, Ченнаи, Индия;

⁷Госпиталь Американской эллинской образовательной ассоциации, Университет им. Аристотеля в Салониках, отдел нефрологии и артериальной гипертензии, 1-я кафедра терапии и внутренних болезней, Салоники, Греция;

⁸Каирский университет, отдел внутренних болезней, медицинский факультет, Гиза, Египет;

⁹Медицинский колледж, Университет Нигерии, отделение нефрологии, медицинский факультет, Итуку-Озалла, Энугу, Нигерия;

¹⁰Медицинская школа г. Ирвайн, Калифорнийский университет, отдел нефрологии, артериальной гипертензии и трансплантации почки, Ориндж, Калифорния, США

Аннотация

Глобальное бремя хронической болезни почек (ХБП) стремительно увеличивается. Так, согласно прогнозам, к 2040 г. ХБП окажется на 5-м месте среди наиболее частых причин сокращения продолжительности жизни во всем мире. Более того, ХБП является основной причиной катастрофических расходов на здравоохранение. В странах с высоким уровнем дохода расходы на диализ и трансплантацию составляют до 3% от ежегодного бюджета здравоохранения. В связи с этим особенно важно, что развитие и прогрессирование ХБП во многих случаях можно предотвратить. В 2020 г. кампания «Всемирный день почки» посвящена в первую очередь мероприятиям по первичной, вторичной и третичной профилактике ХБП. В данной статье представлены описание и анализ мер, которые могут быть внедрены в каждой стране с целью пропаганды и дальнейшего развития профилактики ХБП. Первичная профилактика заболеваний почек должна быть направлена на модификацию факторов риска и устранение структурных повреждений почек и мочевыводящих путей, а также ограничение воздействия факторов риска окружающей среды и нефротоксических веществ. У лиц, уже страдающих заболеваниями почек, вторичная профилактика (включая оптимизацию артериального давления и контроль гликемии) должна быть основной целью как обучения, так и клинических вмешательств. У пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП настоятельно рекомендуются превентивные меры, позволяющие предотвратить или отсрочить потребность в диализе или трансплантации почки, а именно лечение уремии и сопутствующих состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания. Для реализации профилактического подхода необходимо принятие мер на государственном уровне. Несмотря на то, что в той или иной стране могут существовать национальная политика и стратегия по профилактике неинфекционных заболеваний в целом, конкретные меры, направленные на повышение осведомленности и настороженности в отношении диагностики, ведения и лечения ХБП, часто отсутствуют. В связи с этим необходимо повышение информированности населения, медицинских работников и политиков о важной роли профилактических мероприятий.

Ключевые слова: заболевания почек, профилактика, выявление, осведомленность.

Для цитирования: Кам-Тао Ли Ф., Гарсия-Гарсия Г., Луи С.-Ф. и др. Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 4–14. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000545

Материалы, доступные онлайн: см. Приложение.

Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care

P. Kam-Tao Li¹, G. Garcia-Garcia², S.-F. Lui³, S. Andreoli⁴, W. Wing-Shing Fung¹, A. Hradsky⁵, L. Kumaraswami⁶, V. Liakopoulos⁷, Z. Rakhimova⁵, G. Saadi⁸, L. Strani⁵, I. Ulasi⁹, K. Kalantar-Zadeh¹⁰ for the World Kidney Day Steering Committee

¹Department of Medicine and Therapeutics, Carol & Richard Yu PD Research Centre, Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China;

²Nephrology Service, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, University of Guadalajara Health Sciences Center, Guadalajara, Jal., Mexico;

³Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China;

⁴James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA;

⁵World Kidney Day Office, Brussels, Belgium;

⁶Tanker Foundation, Chennai, India;

⁷Division of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece;

⁸Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt;

⁹Renal Unit, Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria;

¹⁰Division of Nephrology and Hypertension and Kidney Transplantation, University of California Irvine School of Medicine, Orange, CA, USA

The global burden of chronic kidney disease (CKD) is rapidly increasing with a projection of becoming the 5th most common cause of years of life lost globally by 2040. Aggravatingly, CKD is a major cause of catastrophic health expenditure. The costs of dialysis and transplantation consume up to 3% of the annual healthcare budget in high-income countries. Crucially, however, the onset and progression of CKD is often preventable. In 2020, the World Kidney Day campaign highlights the importance of preventive interventions – be it primary, secondary or tertiary. This complementing article focuses on outlining and analyzing measures that can be implemented in every country to promote and advance CKD prevention. Primary prevention of kidney disease should focus on the modification of risk factors and addressing structural abnormalities of the kidney and urinary tracts, as well as exposure to environmental risk factors and nephrotoxins. In persons with pre-existing kidney disease, secondary prevention, including blood pressure optimization and glycemic control, should be the main goal of education and clinical interventions. In patients with advanced CKD, management of co-morbidities such as uremia and cardiovascular disease is a highly recommended preventative intervention to avoid or delay dialysis or kidney transplantation. Political efforts are needed to proliferate the preventive approach. While national policies and strategies for non-communicable diseases might be present in a country, specific policies directed toward education and awareness about CKD screening, management and treatment are often lacking. Hence, there is an urgent need to increase the awareness of the importance of preventive measures throughout populations, professionals and policy makers.

Keywords: kidney diseases, prevention, detection, awareness.

For citation: Kam-Tao Li P., Garcia-Garcia G., Lui S.-F., et al. Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. Therapeutic Archive. 2020; 92 (6): 4–14. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000545

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ГН – гломерулонефрит

НИЗ – неинфекционные заболевания

ОПП – острое повреждение почек

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

тХПН – терминальная стадия заболевания почек

ХБП – хроническая болезнь почек

APOL1 – аполипопротеин-1

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) –

Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

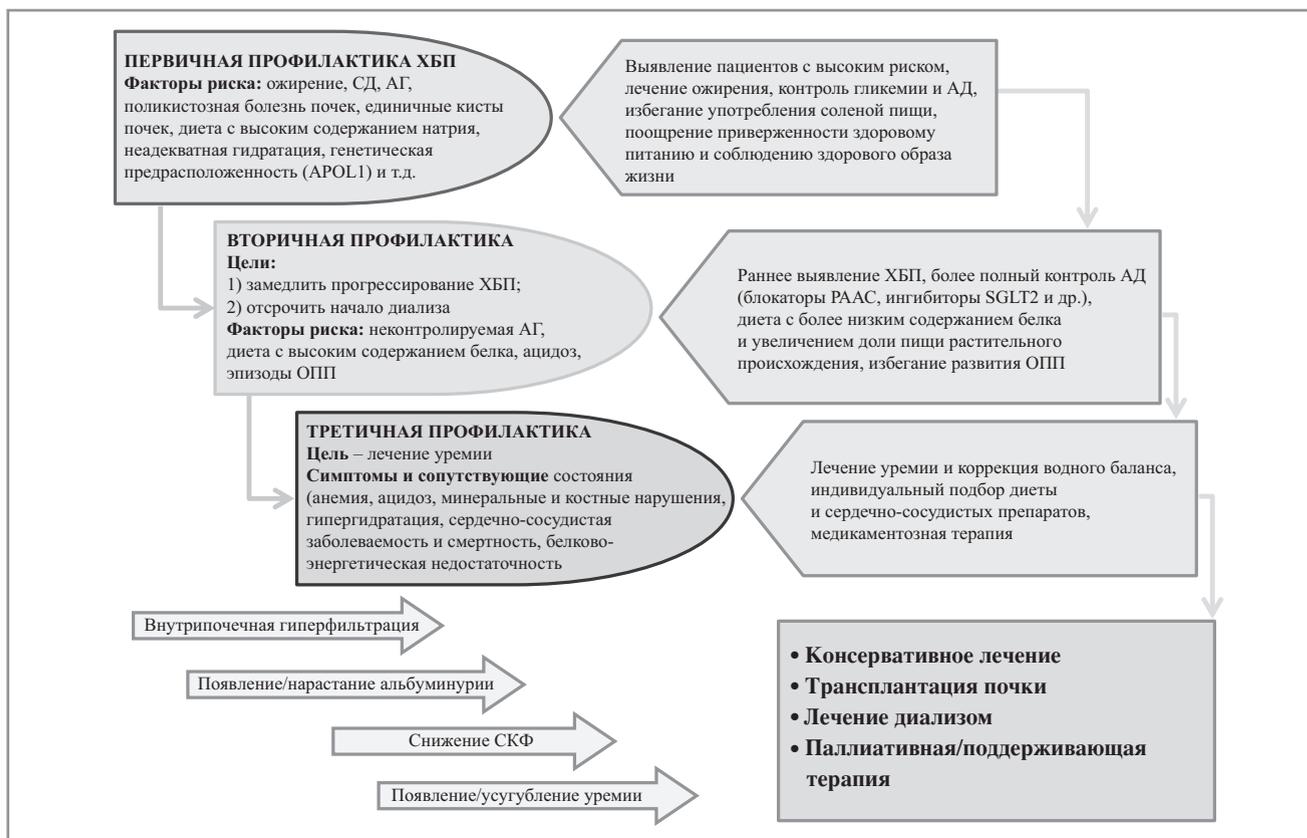
Введение

В настоящее время около 850 млн человек страдают различными заболеваниями почек [1]. Каждый 10-й взрослый страдает хронической болезнью почек (ХБП), которая завсегда необратима и в большинстве случаев прогрессирует. Глобальное бремя ХБП растет, и более того, прогнозируется, что к 2040 г. ХБП станет 5-й наиболее частой причиной сокращения продолжительности жизни во всем мире [2]. При отсутствии лечения, а также при развитии у пациента тяжелых сердечно-сосудистых или других осложнений ХБП прогрессирует до терминальной стадии заболевания почек (тХПН), когда для поддержания жизни требуется проведение диализной терапии или трансплантации почки. Таким образом, ХБП является основной причиной катастрофических расходов на здравоохранение [3]. В странах с высоким доходом расходы на диализ и трансплантацию составляют 2–3% от ежегодного бюджета здравоохранения, при этом они идут на оказание медицинской помощи менее чем 0,03% населения этих стран [4].

В связи с этим особенно важно понимать, что при адекватном доступе к основным методам диагностики и раннем начале лечения (включая изменение образа жизни и характера питания) можно предотвратить развитие ХБП или отсрочить наступление тХПН [4–8]. Однако во многих странах заболевания почек относятся к низкоприоритетным областям здравоохранения, а доступ к эффективной и стабильной медицинской помощи при заболеваниях почек во всем мире по-прежнему существенно различается. Заболевания почек почти полностью отсутствуют в международной повестке всемирного здравоохранения. В частности, они отсутствуют среди действенных показателей достижения Целей устойчивого развития (Sustainable Development Goal; Цель 3, Задачи 3, 4) к 2030 г.: к указанному году снизить

преждевременную смертность от неинфекционных заболеваний (НИЗ) на 1/3 за счет профилактики и лечения, а также поддержания психического здоровья и благосостояния. В то же время в соответствии с последним вариантом политической декларации Организации Объединенных Наций о НИЗ заболевания почек в срочном порядке требуют политического внимания и приоритетного рассмотрения [9]. Современная общемировая целенаправленная политика в отношении НИЗ сфокусирована преимущественно на четырех группах болезней: сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), онкологических заболеваниях, сахарном диабете (СД) и хронических заболеваниях органов дыхания. Однако, согласно существующим оценкам, до 55% НИЗ в мире приходится на болезни, не входящие в эти четыре группы [10]. Более того, болезни почек часто сосуществуют с «большой четверкой» НИЗ, что утяжеляет исходы для состояния здоровья. ХБП – основной фактор риска ССЗ и смерти от сердечно-сосудистых причин, а также таких инфекций, как туберкулез, и в то же время – основное осложнение других предотвратимых и поддающихся лечению состояний, в том числе СД, артериальной гипертензии (АГ), ВИЧ и гепатита [4–7]. По мере реализации повестки Целей устойчивого развития и Всеобщего доступа к медицинской помощи (Universal Health Coverage) и создания платформы для повышения осведомленности по вопросам контроля и оказания медицинской помощи при НИЗ целенаправленные действия по профилактике заболеваний почек должны стать неотъемлемой частью этой глобальной политики [1]. Всемирное сообщество по охране здоровья почек призывает признать заболевания почек как ключевую составляющую глобального бремени НИЗ, эффективно выявлять и лечить факторы риска их развития и внедрить комплексный и ориентированный на потребности пациентов подход к оказанию медицинской помощи.

*Члены Организационного комитета Всемирного дня почки: Ф. Кам-Тао Ли, Г. Гарсиа-Гарсиа, Ш. Андреоли, К. Калантар-Заде, Л. Кумарасвами, В. Лиакопулос, С.-Ф. Луи, Г. Саади, Л. Страни, И. Уласи.



Обзор профилактических мероприятий при ХБП, подчеркивающий сходства и различия мер по первичной, вторичной и третичной профилактике, и их предполагаемые цели.

Определение и классификация профилактики ХБП

По определению экспертов, в том числе Центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention) [11], под термином «профилактика» понимают мероприятия, которые, как правило, соответствуют следующим трем определениям:

- 1) первичная профилактика подразумевает осуществление вмешательства до изменения состояния здоровья, чтобы предотвратить развитие заболевания или повреждения до начала болезни;
- 2) вторичная профилактика предполагает проведение мероприятий, обеспечивающих раннюю диагностику и своевременное лечение заболевания для предотвращения развития более серьезных проблем, и включает скрининг с целью выявления заболевания на как можно более ранней стадии;
- 3) третичная профилактика заключается в лечении уже имеющегося заболевания с целью предупреждения прогрессирования и развития более тяжелых осложнений, что зачастую означает применение целенаправленных мер, таких как медикаментозная терапия, реабилитация, скрининг и лечение осложнений.

Эти определения имеют большое значение в профилактике и лечении ХБП, а точная идентификация факторов

риска, приводящих к развитию ХБП или более быстрому прогрессированию почечной недостаточности, как показано на рисунке, играет важную роль при выборе политики в области здравоохранения, санитарном просвещении и осведомленности в отношении ХБП [12].

Первичная профилактика ХБП

Заболеваемость (возникновение новых случаев) и распространенность (кумулятивное число существующих случаев) ХБП в мире неуклонно растут [13]. Первичный уровень профилактики предполагает осведомленность о модифицируемых факторах риска развития ХБП и усилия, направленные на то, чтобы сосредоточить ресурсы здравоохранения на пациентах, относящихся в группе наибольшего риска развития ХБП *de novo*.

Меры по достижению эффективной первичной профилактики должны фокусироваться на двух ведущих факторах риска развития ХБП – СД и АГ. Доказано, что главным первичным повреждающим механизмом является гиперфильтрация с «кажущимся» увеличением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выше нормальных значений.

Контактная информация:

Филипп Кам-Тао Ли (Philip Kam-Tao Li) – MD, FRCP, FACP, Исследовательский центр им. Кэрол и Ричарда Ю. Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, отдел медицины и терапии. E-mail: philipli@cuhk.edu.hk

Камьяр Калантар-Заде (Kamyar Kalantar-Zadeh) – MD, MPH, PhD, Медицинская школа г. Ирвайн, Калифорнийский университет, отдел нефрологии, артериальной гипертензии и трансплантации почки. Тел.: (714)456-514,2; факс: (714)456-6034; e-mail: kzk@uci.edu

Перевод с английского Е.С. Камышовой под редакцией Е.В. Захаровой.

Перевод осуществлен по инициативе Российского диализного общества и одобрен организационным комитетом Всемирного дня почки.

Факторы риска развития ХБП *de novo* и прогрессирования уже существующей ХБП

Фактор риска*	Вклад в развитие ХБП <i>de novo</i>	Вклад в прогрессирование ХБП
СД	~50% всех случаев ХБП	
АГ	~25% всех случаев ХБП	
Ожирение	10–20%	
Возраст	Наблюдается в пожилом возрасте, в частности, при наличии сопутствующих заболеваний	Некоторые полагают, что у пациентов более старшего возраста скорость прогрессирования ХБП может быть ниже
Раса, генетические и другие наследственные факторы:	Часто выявляются у лиц афроамериканского происхождения	
<ul style="list-style-type: none"> • ген APO1 • наследственный нефрит (синдром Альпорта) 		
Острый ГН:	<10%	Рецидив ГН или нарастание протеинурии
<ul style="list-style-type: none"> • постинфекционный ГН • быстро прогрессирующий ГН 		
Поликистозные болезни почек	<10%, наличие кист в почках в семейном анамнезе	
ОПП	Повторные эпизоды ОПП могут привести к развитию ХБП	Повторные эпизоды ОПП могут ускорить прогрессирование ХБП
Острый канальцевый некроз		
Острый интерстициальный нефрит		
Аутоиммунные заболевания		
Системная красная волчанка		
Другие заболевания соединительной ткани		
Лекарственные средства:		
<ul style="list-style-type: none"> • лекарственные препараты, вызывающие интерстициальный нефрит (нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы кальциневрина, химиотерапия, ингибиторы протонной помпы и др.) или острый канальцевый некроз (аминогликозиды) • травы и препараты растительного происхождения 	Разный, например, в Тайвани нефропатия, ассоциированная с применением китайских трав, может вносить значительный вклад	
Факторы внешней среды: воздействие тяжелых металлов	Редко	
Приобретенное или врожденное отсутствие одной почки		
Рак, донорство или нефрэктомия по поводу травмы		
Врожденная единственная почка, односторонняя атрофия почки		
Приобретенные заболевания мочевыводящих путей и обструктивная нефропатия	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы у мужчин	
Рак гениталий у женщин		
Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей	В основном у детей и молодых взрослых	

Факторы риска развития ХБП *de novo* и прогрессирования уже существующей ХБП (Окончание)

Фактор риска*	Вклад в развитие ХБП <i>de novo</i>	Вклад в прогрессирование ХБП
Неадекватное потребление жидкости	Риск неизвестен, но есть подозрение на высокую распространенность в Центральной Америке	В то время как на ранних стадиях ХБП для предупреждения эпизодов преренального ОПП важна адекватная гидратация, на продвинутых стадиях ХБП потребление большого количества жидкости повышает риск развития гипонатриемии
Мезоамериканская нефропатия Другое	Риск неизвестен, недавние данные (в частности полученные в исследованиях у животных) свидетельствуют о более высоком риске развития или прогрессирования ХБП при диете с высоким содержанием белка	Потребление большого количества белка может ускорить прогрессирование ХБП
Высокобелковая диета	Ишемическая нефропатия	
ССЗ (кардиоренальный синдром)	Цирроз печени вследствие неалкогольного стеатогепатита, вирусный гепатит	
Болезни печени (гепаторенальный синдром)		

*Многие из этих факторов риска вносят вклад как в развитие ХБП *de novo*, так и в ускоренное прогрессирование ХБП, следовательно, актуальны как для первичной, так и для вторичной профилактики.

В большинстве случаев это результат внутриклубочковой гипертензии, которая часто наблюдается у пациентов с ожирением или СД, но может развиваться и при диете с высоким содержанием белка [8]. К другим факторам риска развития ХБП относят поликистозную болезнь почек и другие врожденные или приобретенные структурные аномалии почек и мочевыводящих путей, первичные гломерулонефриты (ГН), воздействие нефротоксических веществ или лекарственных препаратов (например, нестероидных противовоспалительных препаратов), наличие единственной почки (например, после нефрэктомии по поводу рака), диету с высоким содержанием соли, неадекватную гидратацию с периодической гиповодемией, тепловой удар, воздействие пестицидов или тяжелых металлов (что предположительно является основной причиной мезоамериканской нефропатии) и, возможно, высокобелковую диету у лиц с повышенным риском развития ХБП [8]. Среди немодифицируемых факторов риска выделяют старший возраст и генетические факторы, например, варианты гена аполиipoproteина-1 (APO1), которые преимущественно встречаются у выходцев из стран Африки к югу от Сахары, в частности у афроамериканцев. Некоторые состояния, например, ССЗ или атероземболические заболевания (также известные как вторичный кардиоренальный синдром), а также болезни печени (гепаторенальный синдром), могут стать причиной развития ХБП *de novo*. В таблице представлены основные факторы риска развития ХБП.

К мероприятиям, которые предотвращают развитие ХБП *de novo*, относятся скрининг, направленный на выявление и лечение лиц с высоким риском ХБП, в частности больных СД и АГ. Следовательно, нацеленность на исходные факторы риска развития этих состояний (в том числе метаболический синдром и избыточное питание), как и коррекция ожирения, играют важную роль в профилактике ХБП [14]. Пропаганда здорового образа жизни (включая физическую активность и здоровое питание) – важный способ достижения этой цели. Здоровое питание должно быть осно-

вано на преобладании растительной пищи над мясной, уменьшении потребления соли, увеличении содержания в пище сложных углеводов и клетчатки и снижении содержания насыщенных жиров. У больных АГ и СД оптимизация артериального давления (АД) и контроль гликемии эффективно предотвращают развитие диабетической и гипертонической нефропатии. Недавно группа экспертов предложила лицам с единственной почкой избегать потребления белка более 1 г/кг массы тела в сутки [15]. Следует предотвращать развитие ожирения и рассматривать стратегии по снижению массы тела [14].

Вторичная профилактика ХБП

Доказано, у большинства пациентов имеются ранние стадии ХБП, т.е. ХБП I или II стадии с микроальбуминурией (от 30 до 300 мг/сут), или ХБП IIIa стадии (расчетная СКФ – рСКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м²) [16]. У этих пациентов «вторичная профилактика» ХБП имеет наивысший приоритет. На ранних стадиях ХБП основная цель просвещения и клинических вмешательств заключается в замедлении прогрессирования заболевания. Неконтролируемая или плохо контролируемая АГ представляет собой один из наиболее значимых факторов риска ускоренного прогрессирования ХБП. Патологические основы более быстрого прогрессирования ХБП связаны с продолжающимся повреждением структуры почек и потерей нефронов в сочетании с нарастанием интерстициального фиброза, что наблюдается при длительно существующей АГ.

Основой медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики является применение препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), – блокаторов РААС. Эти препараты снижают как системное, так и внутриклубочковое давление за счет расширения приносящих артериол, сохраняя таким образом оставшиеся нефроны. Диета с низким содержанием белка,

по-видимому, усиливает эффекты блокаторов РААС [17]. Данные о потенциальном влиянии качества контроля гликемии и коррекции ожирения на скорость прогрессирования ХБП неоднозначны. Однако последние исследования свидетельствуют, что новый класс противодиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) позволяют замедлить прогрессирование ХБП, но этот эффект может быть не связан непосредственно с влиянием препарата на уровень гликемии. Несмотря на то, что острое повреждение почек (ОПП) необязательно приводит к развитию ХБП *de novo*, эпизоды ОПП, возникшие у пациента с уже существующей ХБП, могут ускорять прогрессирование последней [18]. Относительно недавним примером успешной вторичной профилактики, подчеркивающим важность реализации стратегий по профилактике ХБП, является применение антагонистов V2-рецепторов вазопрессина при аутосомно-доминантной поликистозной болезни [19].

Третичная профилактика ХБП

У пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП лечение уремии и сопутствующих состояний (анемии, минерально-костных нарушений, ССЗ) имеет первостепенное значение, позволяя обеспечить им максимальную продолжительность жизни. Эти меры могут быть в целом обозначены как «третичная профилактика» ХБП. У этих пациентов очень высоко бремя ССЗ, особенно при наличии СД или АГ, в то время как другие традиционные факторы риска (такие как ожирение или гиперлипидемия) у них часто отсутствуют. Фактически у этих пациентов наблюдается так называемая обратная эпидемиология, когда при далеко зашедших стадиях ХБП гиперлипидемия и ожирение, по-видимому, играют защитную роль. Это может быть связано с наслаивающейся проблемой белково-энергетической недостаточности, которая чаще развивается при усугублении уремии и ассоциирована с потерей массы тела и неблагоприятными исходами, в том числе с ССЗ и смертью. Принимая во внимание тот факт, что многие из этих пациентов, если они переживут разрушительное действие белково-энергетической недостаточности и ССЗ, в конечном счете будут получать заместительную почечную терапию (диализ или трансплантацию почки), появляется новая тенденция – продление додиализного периода за счет внедрения консервативного ведения ХБП. Однако в некоторых случаях при наличии сопутствующих заболеваний (например, метастатического рака) могут обсуждаться паллиативные методы с использованием только поддерживающей терапии.

Подходы к выявлению ХБП

Недостаточная осведомленность о ХБП в мире является одной из причин позднего выявления заболевания как в развитых, так и в развивающихся странах [20–22]. В частности, в 12 странах с низким и средним доходом информированность о ХБП среди населения в целом и даже в группах высокого риска ССЗ оказалась менее 10% [22].

Учитывая бессимптомное течение ХБП, важную роль в ранней диагностике данного состояния играет скрининг. Международное общество нефрологов (International Society of Nephrology) [23], Национальный почечный фонд США (National Kidney Foundation) [24], Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes – KDIGO) [25], Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицин-

ской помощи (National Institute of Clinical Excellence) [26] и Азиатский форум по инициативам в области ХБП (Asian Forum for CKD Initiatives) [27] опубликовали консенсус и официальную позицию. Исследования по оценке скрининга и мониторинга ХБП отсутствуют [28]. В настоящее время следует стимулировать стратегию целенаправленного скрининга с целью раннего выявления ХБП. Основные группы риска, подлежащие целенаправленному скринингу, включают больных СД, АГ, пациентов с осложненным по ХБП наследственным анамнезом, лиц, получающих потенциально нефротоксичные лекарственные средства, растительные препараты или вещества, а также средства народной медицины, пациентов с ОПП в анамнезе и лиц в возрасте старше 65 лет [27, 29]. ХБП можно диагностировать с помощью двух простых тестов: исследования мочи для выявления протеинурии и анализа крови для расчета СКФ [24, 27].

С учетом того, что на сегодняшний день популяционный скрининг ХБП не рекомендован и высказано мнение, что скрининг может иметь нежелательные последствия для общей популяции, в которой он проводится [28], ни одно специализированное сообщество или группа по профилактике не рекомендует проведение общего скрининга [30]. Страны с низким и средним доходом плохо подготовлены к тому, чтобы справиться с разрушительными последствиями ХБП, в частности – с поздними стадиями заболевания. Предлагается в первую очередь включать в скрининг пациентов из групп высокого риска, но при этом распространять его на лиц с субоптимальными уровнями риска, например с преддиабетом или предгипертензией [31].

Экономическая эффективность программ ранней диагностики

Универсальный скрининг общей популяции будет трудоемким, дорогим и, как показано, экономически неэффективным. Если только не отбирать целенаправленно группы высокого риска, например, риска ХБП в неблагополучных популяциях [32], то, согласно анализу экономической эффективности с использованием модели Маркова, скрининг всего населения с использованием тест-полосок для выявления протеинурии характеризуется неблагоприятным соотношением цена/эффективность [33]. Недавно исследователи из Кореи подтвердили, что их Национальная программа медицинского обследования (Health Screening Program) по скринингу ХБП более эффективна у больных СД и АГ, чем в общей популяции [34]. По данным систематического обзора, с экономической точки зрения скрининг ХБП с помощью выявления протеинурии оказался экономически эффективным у пациентов с АГ или СД [35]. Поскольку основными факторами, определяющими экономическую эффективность, являются частота развития ХБП, скорость ее прогрессирования и успешность медикаментозной терапии, то с экономической точки зрения скрининг ХБП может быть эффективнее в популяциях, в которых выше заболеваемость, скорость прогрессирования и лучше результаты медикаментозной терапии ХБП.

Рациональный подход к ранней диагностике ХБП

Подход к ранней диагностике ХБП должен включать следующие параметры: частоту проведения скрининга; персонал, проводящий скрининг, и вмешательства после скрининга [21]. В целевых популяциях скрининг должен проводиться ежегодно, если при первичном обследовании

патологии не найдено. Это согласуется с резолюцией KDIGO о том, что частота обследования должна зависеть от целевой группы и в большинстве случаев не должна превышать одного раза в год [25]. Кто должен проводить скрининг, это всегда вопрос, особенно в странах с низким доходом, в которых число медицинского персонала ограничено. Выполнять скрининг имеют право врачи, средний медицинский персонал, парамедики и другие специально обученные медицинские работники. Вмешательства после скрининга также имеют большое значение; пациенты, у которых выявлена ХБП, должны быть направлены для дальнейшего наблюдения к специалистам первичного звена и врачам общей практики с опытом лечения заболеваний почек. Специалистам первичного звена и врачам общей практики должен быть предоставлен протокол ведения. Последующее направление к нефрологу должно осуществляться в соответствии с четко прописанными протоколами [22, 25, 27].

Интеграция профилактики ХБП в национальные программы по НИЗ

Принимая во внимание тесную взаимосвязь между ХБП и другими НИЗ, крайне важно, чтобы усилия по информационной поддержке ХБП, в особенности в странах с низким и средним доходом, были согласованы с существующими инициативами, касающимися СД, АГ и ССЗ. Некоторые страны успешно включили стратегии профилактики ХБП в свои программы по НИЗ. Так, в 2003 г. в Тайвани внедрена программа по укреплению здоровья почек, основные составляющие этой программы включали запрет на применение растительных препаратов, содержащих аристоклохиевую кислоту, информационные кампании, обучение пациентов, финансирование исследований в области ХБП и создание команд, обеспечивающих оказание комплексной медицинской помощи [36]. На Кубе министерство здравоохранения внедрило национальную программу по профилактике ХБП. С 1996 г. программа прошла несколько этапов:

- 1) анализ ресурсов и состояния здоровья в стране;
- 2) эпидемиологические исследования по определению бремени ХБП;
- 3) постоянное обучение нефрологов, семейных врачей и других медицинских работников.

Основная цель заключалась в том, чтобы сделать нефрологическую помощь более доступной для населения за счет регионального перераспределения нефрологических служб и совместного ведения пациентов с ХБП специалистами первичного звена и нефрологами [37]. Интеграция профилактики ХБП в программы по НИЗ привела к снижению рисков развития заболеваний почек и ССЗ в общей популяции. Основным результатом стало снижение распространенности факторов риска, таких как низкая масса тела при рождении, курение и инфекционные заболевания. Возросла частота выявления СД и достижения контроля гликемии, а также увеличилась частота диагностики АГ, назначения нефропротективной терапии (с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) и частота достижения контроля АД [38]. Недавно Министерство здравоохранения и социальных служб США внедрило амбициозную программу, призванную снизить к 2030 г. число американцев с тХПН на 25%. Программа, получившая название – Инициатива по улучшению здоровья почек американцев (Advancing American Kidney Health Initiative), включает ряд целей и критериев для оценки ее эффективности. Одна из целей – приложение усилий по профилактике, выявлению и торможению прогрессирования ХБП, в частно-

сти за счет устранения таких традиционных факторов риска, как СД и АГ. Чтобы снизить риск развития почечной недостаточности, программа предусматривает усовершенствование системы наблюдения и исследований в области здравоохранения для выявления популяций риска и лиц с ранними стадиями ХБП, а также содействие внедрению основанных на доказательствах вмешательств по замедлению и приостановлению прогрессирования почечной недостаточности [39]. Действующие программы, например Специальная программа по СД у индейцев (Special Diabetes Program for Indians), представляет собой важную часть этой стратегии, обеспечивая командный подход к оказанию и управлению медицинской помощью. После ее внедрения частота развития обусловленной СД почечной недостаточности у американских индейцев за период с 2000 по 2015 г. снизилась на 40% [40].

Привлечение врачей первичного звена и других медицинских работников

Программы выявления и профилактики ХБП требуют значительных ресурсов – как человеческих, так и финансовых. Доступность этих ресурсов будет зависеть в первую очередь от лидирующего участия нефрологов [41]. Однако данных специалистов для оказания помощи растущему числу пациентов с ХБП во всем мире недостаточно. Высказывалось предположение, что большинство пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек можно лечить без вмешательства нефролога, а направлять к нему следует пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м², быстрым снижением функции почек, персистирующей протеинурией, неконтролируемыми АГ или СД [42]. Показано, что в результате обучения клиническая компетентность семейных врачей повышается, что способствует сохранению функции почек у больных СД и ранней стадией поражения почек [43]. Практикующие врачи, прошедшие обучение, гораздо чаще используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и статины, чем врачи, не прошедшие образовательных курсов. Результаты лечения сопоставимы с результатами, полученными у пациентов, которые наблюдались нефрологами [44]. Недавно продемонстрирована роль специалистов первичного звена в реализации стратегий профилактики ХБП в странах с низким и средним доходом [45].

Дистанционное обучение становится все более популярным подходом к медицинскому образованию. В Мексике успешно внедрены электронные образовательные программы по профилактике и лечению НИЗ. К 2015 г. более 5 тыс. медицинских работников (в том числе не нефрологов) пройдут обучение с использованием электронной образовательной платформы [46].

Дефицит нефрологов – значение для профилактики

Во многих странах ресурсы для оказания нефрологической помощи остаются на критически низком уровне.

Даже в развитых западных странах нефрологов часто не хватает. В ряде европейских стран со сходной, преимущественно общественной системой здравоохранения, число этих специалистов существенно различалось. Показатель оказался самым высоким в Италии, Греции и Испании и самым низким – в Ирландии, Турции и Великобритании [47]. В США число нефрологов на 1 тыс. пациентов с тХПН постепенно сокращается – с 18 в 1997 г. до 14 в 2010 г. [48].

В развивающихся странах ситуация гораздо хуже. Во многих странах к югу от Сахары (за исключением Нигерии, Судана, Кении и Южной Африки) число нефрологов составляет менее 10 на 1 млн населения. Недостаточно также среднего медицинского персонала с нефрологической специализацией и диализных техников [49]. В Латинской Америке число нефрологов составляет 13,4 на 1 млн населения. Однако распределение между странами этого региона неравномерное: есть страны, в которых на 1 млн населения приходится менее 10 нефрологов (Гондурас – 2,1 на 1 млн населения; Гватемала – 3,3 на 1 млн населения; Никарагуа – 4,6 на 1 млн населения), и страны, в которых число нефрологов на 1 млн населения превышает 25 (Куба – 45,2 на 1 млн населения; Уругвай – 44,2 на 1 млн населения; Аргентина – 26,8 на 1 млн населения) [50].

Причин такого дефицита нефрологов много. Потенциальные факторы, обуславливающие существующие различия, включают растущее бремя ХБП, ограничение диапазона нефрологической практики за счет других специалистов, недостаточное планирование рабочих мест в одних странах по сравнению с другими и разработку новых моделей оказания медицинской помощи [48]. Новой стратегией стала успешная стипендиальная программа Международного общества нефрологов. С момента ее внедрения в 1985 г. более 600 врачей более чем из 83 стран с низким и средним доходом прошли специальное обучение. В значительном числе случаев обучение по стипендии проводилось в отдельных развитых центрах в пределах региона проживания стипендиата. Согласно результатам недавно проведенного опроса 85% опрошенных стипендиатов вновь трудоустроены в учреждения по месту жительства [51, 52].

Междисциплинарный подход к профилактике

С 1994 г. консенсус Национального института здоровья (National Institute of Health) поддерживает ранние медицинские вмешательства у пациентов с додиализными стадиями ХБП. Учитывая необходимость комплексной медицинской помощи при ХБП, с целью снижения заболеваемости и смертности на преддиализной и диализной стадии ХБП рекомендуется направлять пациентов к специалистам мультидисциплинарной команды, включающей нефролога, диетолога, медсестру, социального работника и медицинского психолога [53]. В Мексике мультидисциплинарная программа, реализуемая в соответствии с протоколом под руководством среднего медицинского персонала, продемонстрировала лучшие результаты по сохранению рСКФ и тенденцию к улучшению качества медицинской помощи пациентам с ХБП по сравнению с другими мультидисциплинарными клиническими программами в развитых странах. Кроме того, больше пациентов начали лечение диализом в плановом порядке, а некоторым проведена преэмпттивная трансплантация почки. Для тех, кто не может получать диализную терапию или отказался от нее, в настоящее время внедряются программы паллиативной помощи [54]. Модели оказания медицинской помощи, обеспечивающие поддержку специалистов первичного звена или смежных медицинских работников, продемонстрировали большую эффективность в отношении замедления скорости прогрессирования почечной недостаточности по сравнению с моделями, в которых оказывалась только специализированная медицинская помощь. Будущие модели должны строиться с учетом причин ХБП, специфичных для конкретного региона, повышать качество диагностических методов, устанавливая алгоритмы

направления пациентов и обеспечивать более качественную оценку клинической и экономической эффективности [55].

Дистанционные образовательные программы по профилактике и лечению ХБП с использованием электронных ресурсов

Наряду с необходимостью более активного продвижения и реализации «Профилактики» развития заболеваний почек и почечной недостаточности среди медицинских работников большое значение имеет продвижение «Профилактики» с помощью образовательных программ для лиц, у которых существует риск развития заболеваний почек и почечной недостаточности, а также для всего населения в целом. Это поэтапный процесс: от повышения осведомленности, заинтересованности, участия и расширения прав и возможностей до партнерства. Как отмечалось выше, медицинская грамотность населения в целом низка. Осведомленность и представления о заболеваниях почек недостаточны. Образование – ключ к привлечению пациентов с заболеваниями почек. Это путь к самопомощи и медицинской помощи, ориентированной на пациента. A. Narva и соавт. показали, что образование пациентов ассоциировано с лучшими исходами [56]. Препятствия заключаются в сложности сведений о болезнях почек, низкой исходной информированности, ограниченной медицинской грамотности и способности к мышлению, ограниченном доступе к информации о ХБП и отсутствии готовности учиться. Новые подходы к обучению пациентов должны разрабатываться с учетом исследований, а основные усилия должны быть направлены на повышение качества. D. Schatell продемонстрировал, что образовательные интернет-ресурсы, посвященные почкам, полезны пациентам для самопомощи [57]. В Интернете содержится огромное количество образовательных ресурсов. Представление о видах интернет-ресурсов, используемых пациентами с ХБП в настоящее время, может помочь медицинским специалистам, занимающимся заболеваниями почек, указать пациентам нужное направление. Важно, чтобы авторитетные медицинские организации обеспечили пользователям упрощенный доступ (предпочтительнее на национальном уровне) к медицинской информации на своих сайтах (см. Приложение). В настоящее время пациенты и население в целом в качестве средства общения используют в основном Интернет: веб-сайты, веб-порталы и ряд социальных сетей, таких как Facebook или Twitter. Кроме того, на популярных мобильных устройствах существуют бесплатные приложения, предоставляющие информацию о болезнях почек. В Интернете недостатка в информации нет, проблема заключается в том, как эффективно и целенаправленно «проталкивать» важную медицинскую информацию и как облегчить пользователям поиск информации во время их попыток «вытянуть» актуальную и надежную информацию из Интернета. Важно, чтобы «проталкиваемая» медицинская информация была целенаправленной и точной, соответствовала конкретному состоянию (первичная, вторичная или третичная профилактика) и предлагалась правильно пользователю в правильное время. С помощью информационных технологий и информатики можно предоставить пациентам из групп высокого риска актуальную и целенаправленную информацию, соединяющую в себе сведения о диагнозе и назначенных препаратах. Привлечение ресурсов профессиональных сообществ и групп пациентов – крайне важный шаг к развитию партнерства между сообществами и расширения прав и возможностей пациентов в области профилактики. Дополнительные ресурсы могут быть предоставлены благо-

творительными организациями или получены за счет пожертвований.

Профилактика, повышение осведомленности и уровня образования – снова в фокусе

С учетом настоятельной потребности в повышении уровня образования и осведомленности о профилактических мероприятиях мы предлагаем следующие цели для того, чтобы сосредоточиться на планах и действиях:

1. Расширение возможностей разработки и поддержки национальных компаний по информированию населения о профилактике заболеваний почек за счет увеличения медицинской грамотности.
2. Популяционные подходы к коррекции основных известных факторов риска заболеваний почек – контролю АД и эффективному лечению ожирения и СД.
3. Внедрение подхода Всемирной организации здравоохранения «Удачные покупки», включающего скрининг групп риска развития ХБП, всеобщий доступ к необходимым методам ранней диагностики ХБП, доступность недорогих базисных технологий и необходимых лекарственных препаратов, а также перераспределение обязанностей: переход от врачей к медицинским работникам первичного звена оказания медицинской помощи, чтобы эффективнее воздействовать на прогрессирование ХБП и проводить другие вторичные профилактические мероприятия.

нинг групп риска развития ХБП, всеобщий доступ к необходимым методам ранней диагностики ХБП, доступность недорогих базисных технологий и необходимых лекарственных препаратов, а также перераспределение обязанностей: переход от врачей к медицинским работникам первичного звена оказания медицинской помощи, чтобы эффективнее воздействовать на прогрессирование ХБП и проводить другие вторичные профилактические мероприятия.

Заключение

Девиз «Здоровые почки всем и везде» – это больше, чем слоган или попытка выдать желаемое за действительное. Это политический императив, который может быть успешно реализован, если политики, нефрологи и медицинские работники включают профилактику и первичную помощь при заболеваниях почек в контекст программ по обеспечению всеобщего доступа к медицинским услугам.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Приложение

Список интернет-ресурсов, содержащих информацию по обучению пациентов с ХБП

World Kidney Day International Federation of Kidney Foundations International Society of Nephrology	
США	American Nephrology Nurse Association American Association of Kidney Patients America Renal Associates (Kidneyman: Patient Education Videos) Kidney School by Medical Education Institute, INC National Kidney Disease Education Program National Kidney Disease Education Program of National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases The National Kidney Disease Education Program National Kidney Foundation
Канада	The Kidney Foundation of Canada
Великобритания	Kidney care UK National Kidney Foundation NHS England
Австралия	Kidney Health Australia The Australian Kidney Foundation
Другие	National Kidney Foundation India National Kidney Foundation Malaysia National Kidney Foundation Singapore New Mexico Kidney Foundation

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Society of Nephrology. 2019 United Nations High Level Meeting on UHC: Moving Together to Build Kidney Health worldwide. Retrieved 20 July 2019. https://www.theisn.org/images/Advocacy_4_pager_2019_Final_WEB_pagebypage.pdf
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5
3. Essue BM, Laba TL, Knaul F, et al. Economic burden of chronic ill health and injuries for households in low- and middle-income countries. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, et al., eds. *Disease Control Priorities Improving Health and Reducing Poverty*. 3 ed. Washington, DC: World Bank; 2018:121–43.

4. Vanholder R, Annemans L, Brown E, et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(7):393-409. doi: 10.1038/nrneph.2017.63
5. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2017;7(2):71-87. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.003
6. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ.* 2018;96(6):414-22D. doi: 10.2471/BLT.17.206441
7. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet.* 2012;380(9844):807-14. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60572-8
8. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1765-76. doi: 10.1056/NEJMra1700312
9. United Nations General Assembly. Political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases (2018). Retrieved from https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/73/L.2&Lang=E
10. Lopez AD, et al. Remembering the forgotten non-communicable diseases. *BMC Medicines.* 2014;12(1):200. doi: 10.1186/s12916-014-0200-8
11. (CDC) Center for Disease Control and Prevention. "Picture of America" (www.cdc.gov/pictureofamerica). At a Glance – Executive Summary. 2017;2019.
12. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, et al., Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3):522-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.019
13. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3S1):A7-A8. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.001
14. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *J Ren Nutr.* 2017;27(2):75-7. doi: 10.4102/phcfm.v9i1.1435
15. Tantisattamo E, Dafoe DC, Reddy UG, et al. Current Management of Acquired Solitary Kidney. *Kidney Int Reports.* 2019;4(9):1205-18. doi: 10.1016/j.ekir.2019.07.001
16. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
17. Koppe L, Fouque D. The Role for Protein Restriction in Addition to Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in the Management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(2):248-57. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.016
18. Rifkin DE, Coca SG, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):979-84. doi: 10.1681/ASN.2011121185
19. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2407-18. doi: 10.1056/NEJMoal205511
20. Verhave JC, Troyanov S, Mongeau F, et al. Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:7139. doi: 10.2215/CJN.06550613
21. Chow KM, Szeto CC, Kwan B, et al. Public lacks knowledge on chronic kidney disease: Telephone survey. *Hong Kong Med J.* 2014;20:139-44.
22. Ene-Jordache B, Perico N, Bikbov B, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study. *Lancet Glob Health.* 2016;4:e307-19.
23. Li PKT, Weening JJ, Dirks J, et al. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;(94):s2-7. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09401.x
24. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: A position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:169-80. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.06.013
25. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72:247-59. doi: 10.1038/sj.ki.5002343
26. Crowe E, Halpin D, Stevens P; Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008;337:a1530. doi: 10.1136/bmj.a1530
27. Li PKT, Chow KM, Matsuo S, et al. Asian Chronic Kidney Disease (CKD) Best Practice Recommendations – Positional Statements for Early Detection of CKD from Asian Forum for CKD Initiatives (AFCKDI). *Nephrology.* 2011;16(7):633-41. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01503.x
28. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al.: Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2012;156:570-81. doi: 10.7326/0003-4819-156-8-201204170-00008
29. Li PKT, Ng JK, Cheng YL, et al. Relatives In Silent Kidney disease Screening study (RISKS): a Chinese cohort study. *Nephrology.* 2017;22(Suppl. 4):35-42. doi: 10.1111/nep.13148
30. Samal L, Linder JA. The primary care perspective on routine urine dipstick screening to identify patients with albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Jan;8(1):131-5. doi: 10.2215/CJN.12681211
31. George C, Mogueo A, Okpechi I, et al. Chronic kidney disease in low-income to middle-income countries: the case for increased screening. *BMJ Glob Health.* 2017;2(2):e000256. doi: 10.1136/bmjgh-2016-000256
32. Gonzalez-Quiroz M, Nitsch D, Hamilton S, et al.; DEGREE Study Steering Committee. Rationale and population-based prospective cohort protocol for the disadvantaged populations at risk of decline in eGFR (CO-DEGREE). *BMJ Open.* 2019;9:e031169. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031169
33. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, et al. Screening for proteinuria in US adults: A cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 2003;290:3101-14. doi: 10.1001/jama.290.23.3101
34. Go DS, Kim SH, Park J, et al. Cost-utility analysis of the National Health Screening Program for chronic kidney disease in Korea. *Nephrology.* 2019;24(1):56-64. doi: 10.1111/nep.13203
35. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: A systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:789-97. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.012
36. Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology.* 2010;15(Suppl. 2):3-9. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01304.x
37. Almaguer M, Herrera R, Alfonso J, et al. Primary health care strategies for the prevention of end-stage renal disease in Cuba. *Kidney Int Suppl.* 2005;97:S4-10. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09701.x
38. Almaguer-Lopez M, Herrera-Valdez R, Diaz J, Rodriguez O. Integration of chronic kidney disease prevention into noncommunicable disease programs in Cuba. In G. Garcia-Garcia, L.Y. Agodoa, & K.C. Norris (Eds.), *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations 2017* (p. 357-65). London: Elsevier Inc.
39. U.S. Department of Health and Human Services. Advancing American Kidney Health, 2019 accessed Sept 26, 2019. <https://aspe.hhs.gov/pdf-report/advancing-american-kidney-health>
40. U.S. Department of Health and Human Services. The Special Diabetes Program for Indians. Estimates of Medicare savings, 2019. Accessed Sept 26, 2019. <https://aspe.hhs.gov/pdf-report/special-diabetes-program-indians-estimates-medicare-savings>
41. Bello AK, Nwankwo E, El Nahas AM. Prevention of chronic kidney disease: a global challenge. *Kidney Int Suppl.* 2005;98:S11-17. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09802.x
42. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet.* 2010;375(9722):1296-309.
43. Cortés-Sanabria L, Cabrera-Pivaral CE, Cueto-Manzano AM, et al. Improving care of patients with diabetes and CKD: a pilot study for a cluster-randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(5):777-88. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.039
44. Martínez-Ramírez HR, Jalomo-Martínez B, Cortés-Sanabria L, et al. Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):78-87. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.09.015

45. Cueto-Manzano AM, Martínez-Ramírez HR, Cortes-Sanabria L, Rojas-Campos E. CKD screening and prevention strategies in disadvantaged populations. The role of primary health care professionals. In G. Garcia-Garcia, L.Y. Agodoa, & K.C. Norris (Eds.), *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. 2017 (p. 329-35). London: Elsevier, Inc.
46. Tapia-Conyer R, Gallardo-Rincon H, Betancourt-Cravioto M. Chronic kidney disease in disadvantaged populations: Online educational programs for NCD prevention and treatment. In G. Garcia-Garcia, L.Y. Agodoa, & K.C. Norris (Eds.), *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. 2017 (p. 337-45). London: Elsevier, Inc.
47. Bello AK, Levin A, Manns BJ, et al. Effective CKD care in European countries: challenges and opportunities for health policy. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(1):15-25. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.033
48. Sharif MU, Elsayed ME, Stack AG. The global nephrology workforce: emerging threats and potential solutions! *Clin Kidney J*. 2016;9(1):11-22. doi: 10.1093/ckj/sfv111
49. Naicker S, Eastwood JB, Plange-Rhule J, Tutt RC. Shortage of health-care workers in sub-Saharan Africa: a nephrological perspective. *Clin Nephrol*. 2010;74(Suppl. 1):S129-33.
50. Cusumano AM, Rosa-Diez GJ, Gonzalez-Bedat MC. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. *World J Nephrol*. 2016;5(5):389-97.
51. Feehally J, Brusselmans A, Finkelstein FO, et al. Improving global health: measuring the success of capacity building outreach programs: a view from the International Society of Nephrology. *Kidney Int Suppl*. 2016;6(2):42-51. doi: 10.1016/j.kisu.2016.09.002
52. Harris DC, Dupuis S, Couser WG, Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int Suppl*. 2012;2(3):275-8. doi: 10.1038/kisup.2012.32
53. Tisher CC, Bastl CP, Bistran BR, et al. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*. 1994;121(1):62-70.
54. Garcia-Garcia G, Martinez-Castellanos Y, Renoirte-Lopez K, et al. Multidisciplinary care for poor patients with chronic kidney disease in Mexico. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(2):178-83. doi: 10.1038/kisup.2013.9
55. Stanifer JW, Von Isenburg M, Chertow GM, Anand S. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2018;3(2):e000728. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000728
56. Narva AS, Norton JM, Boulware LE. Educating Patients about CKD: The Path to Self-Management and Patient-Centered Care. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):694-703. doi: 10.2215/CJN.07680715
57. Schatell D. Web-based kidney education: supporting patient self-management. *Semin Dial*. 2013;26(2):154-8. doi: 10.1111/sdi.12057

Поступила 17.03.2020

Состояние проблемы моноклональной гаммапатии ренального значения (MGRS) на современном этапе: вопросы терминологии, диагностики и лечения

Л.В. Лысенко (Козловская), В.В. Рамеев, Т.В. Андросова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье с современных позиций обсуждается проблема моноклональной гаммапатии ренального значения (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance – MGRS) – вопросы терминологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Обозначены трудности идентификации патогенного клона клеток В-лимфоцитарной линии, синтезирующего нефротоксические парапротеины и возможные пути их преодоления. Приведены собственные данные о структуре почечных заболеваний среди 276 больных многопрофильного терапевтического стационара с выявленной моноклональной гаммапатией с преобладанием среди них системного AL-амилоидоза. На основании анализа результатов лечения 140 больных AL-амилоидозом современными схемами химиотерапии показано улучшение выживаемости пациентов после 2000 г. по сравнению с показателем выживаемости до 2000 г., когда эта терапия не проводилась. Обсуждены вопросы лечения больных неамилоидными нефропатиями, в частности ассоциированными с моноклональной гаммапатией пролиферативных гломерулонефритов. Указана необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению этих пациентов.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия ренального значения, амилоидоз, болезнь моноклональных иммуноглобулиновых депозитов.

Для цитирования: Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Андросова Т.В. Состояние проблемы моноклональной гаммапатии ренального значения (MGRS) на современном этапе: вопросы терминологии, диагностики и лечения. Терапевтический архив. 2020; 92 (6): 15–22. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000666

Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) at the current state: terminology, diagnosis and treatment

L.V. Lysenko (Kozlovskaya), V.V. Rameev, T.V. Androsova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

In this article we discussed the current state of monoclonal gammopathy of renal significance (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance – MGRS) and revealed problems of B-cell clone secreting nephrotoxic monoclonal immunoglobulin identification. We followed 276 patients with monoclonal gammopathy including patients with non-amyloid nephropathy. The majority of patients had systemic AL-amyloidosis. We established better survival of the treated patients with systemic AL-amyloidosis in comparison with retrospective untreated cohort. We considered current treatment of patients with non-amyloid nephropathy and focused on the crucial role of multidisciplinary approach in management of these patients.

Keywords: amyloidosis, monoclonal gammopathy of renal significance, monoclonal immunoglobulin deposition disease.

For citation: Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Androsova T.V. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) at the current state: terminology, diagnosis and treatment. Therapeutic Archive. 2020; 92 (6): 15–22. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000666

АТ – антитела
БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей
в/в – внутривенно
ГН – гломерулонефрит
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
ИФ – иммунофиксация
МГ – моноклональная гаммапатия
МКГН – мезангиокапиллярный гломерулонефрит
ММ – множественная миелома
ХГН – хронический гломерулонефрит
ЭФ – электрофорез
ASCT – аутологичные гемопоэтические стволовые клетки
FLC – свободные легкие цепи

HCV криоГН – ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический гломерулонефрит
Ig – иммуноглобулин
IKMG (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) – Международная группа по изучению почек и моноклональной гаммапатии
LC – легкие цепи
MGRS (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance) – моноклональная гаммапатия ренального значения
mIg – моноклональный иммуноглобулин
VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

Актуальность

Проведенные в последние два десятилетия в мире эпидемиологические и клинические исследования изменили традиционный взгляд на моноклональную гаммапатию (МГ) главным образом как на биохимический маркер гематоло-

гических секретирующих злокачественных опухолей (множественная миелома – ММ, макроглобулинемия Вальденстрема и др.). Получены убедительные свидетельства того, что моноклональный протеин и его компоненты – продукты патологического клона клеток В-лимфоцитарной линии, чаще плазматических (состояние, обозначаемое как плазмо-

Примеры неопухолевых заболеваний, ассоциированных с МГ (всего около 130) [R. Go, S. Rajkumar, 2018; J. Fermanid и соавт., 2018]

Клинические проявления	
Холодовая агглютининовая болезнь	IgMк-МГ, синдром Рейно, акроцианоз, С3-аутоиммунная гемолитическая анемия
Периферическая невропатия	IgM-МГ, дистальная сенсорная симметричная (часто демиелинизирующая) невропатия
Заболевания почек	Гломерулопатии, тубулопатии
Криоглобулинемия I и II типа	Пурпура, кожные язвы, периферическая невропатия, ГН
Ксантомадоз	IgG-МГ (80%), кожные ксантомазные повреждения, внекожные (орбита, костный мозг, лимфоузлы, печень и др.)
Склеромикседема	IgGλ-МГ, диффузное утолщение кожи, легочная гипертензия
Синдром Schnitzler	IgMк-МГ (80%), нейтрофильный уртикарный дерматоз, артралгии, боли в костях, гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия, редко АА-амилоидоз
ТЕМПИ-синдром	Телеангиэктазии, эритроцитоз с повышением эритропоэтина, IgMк-МГ, перинефральный отек, внутривенные шунты
РОEMS-синдром	Периферическая невропатия, органомегалия (гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия), эндокринопатия, LCL-МГ (>90%), изменения кожи

клеточная дисक्रазия) – могут оказывать неопухолевые тканевотоксические, в том числе иммуновоспалительные эффекты, приводя к различным органам повреждениям [1]. Стало очевидным, что патогенность секретируемых моноклональных белков определяется не столько величиной В-клеточного или плазмноклеточного клона, часто малого, сколько их уникальными внутренними (структурными и физико-химическими) свойствами: способностью откладываться в тканях в виде агрегатов, проявлять аутоантительную активность к тканевым антигенам, активировать комплемент, индуцировать секрецию цитокинов [2].

Уточнение отдельных механизмов органных поражений при МГ позволило выделить спектр ассоциированных с МГ неопухолевых заболеваний, который все более расширяется. В результате проблема МГ вышла за рамки только гематологической, став объектом внимания специалистов различного профиля – гематологов, нефрологов, дерматологов, неврологов, нефропатологов. В ассоциации с МГ описано около 130 неопухолевых заболеваний. Часть описанных ассоциаций, учитывая распространенность олигосекреторной МГ в популяции (более 3% среди лиц старше 50 лет) [3], может быть результатом случайного совпадения, но некоторые из них, включая поражения кожи, периферической нервной системы, почек, а также некоторые редкие синдромы – РОEMS-синдром (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, MGUS, Skin changes), ТЕМПИ-синдром (telangiectasias, erythrocytosis with elevated erythropoietin level, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collection, and intrapulmonary shunting), синдром Schnitzler (нейтрофильный уртикарный дерматоз) – рассматриваются как устойчивые (см. таблицу).

Среди неопухолевых заболеваний, причинно связанных с МГ, особое место с точки зрения патогенеза, клинического течения и прогноза занимают заболевания почек – основного органа, через который осуществляется клиренс моноклональных белков. Ввиду важного значения нефрологического

аспекта проблемы МГ Международной группой по изучению почек и МГ (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group – IKMG), в 2012 г. предложено понятие «моноклональная гаммапатия ренального значения» (Monoclonal Gammopathy of Renal Significance – MGRS).

Вопросы терминологии

Понятие MGRS вначале касалось главным образом олигосекреторной МГ – продукта малого В-клеточного клона и имело целью отграничить вариант с четко установленной направленностью токсического действия моноклональных белков на почки от так называемой МГ неопределенного значения – MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – термин введен R. Kyle и соавт. в 1978 г.) [4] с ее возможным доброкачественным течением.

Согласно консенсусному документу IKMG 2019 г. термин MGRS стал применяться ко всем плазмноклеточным дискразиям и В-лимфоцитарным заболеваниям, в том числе к вялотекущей миеломе, макроглобулинемии Вальденстрема, хроническому лимфолейкозу, низкодозакачественной (lowgrade) неходжкинской лимфоме – лимфома из клеток маргинальной зоны, зоны мантии, мальт-лимфома; РОEMS-синдрому, которые продуцируют моноклональные белки с нефропатогенным потенциалом и при этом не отвечают критериям симптоматической ММ или других В-лимфоцитарных опухолей, требующих незамедлительного противоопухолевое лечение [5]. Этот подход в целом поддержан экспертной группой гематологов и нефрологов России в изданном ими консенсусном документе в конце 2019 г. [6].

Введение расширенного объединяющего термина MGRS позволило выделить эти почечные заболевания в этиологически обособленную группу нефропатий, нуждающихся в специальном подходе к диагностике и лечению.

Несмотря на несомненно прогрессивное значение предложенных новых критериев, остаются многие спорные вопросы, касающиеся как терминологии и классификации, так и диагностики и особенно лечения MGRS. В частности, ис-

Сведения об авторах:

Рамеев Вилен Вилевич – доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0003-4260-0226

Андросова Татьяна Витальевна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-9951-126X

Контактная информация:

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(916)304-46-29; e-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1166-7308



Рис. 1. Классификация MGRS [10].

Примечание. TMA – тромботические микроангиопатии.

ходя из предложенных критериев не до конца ясно, где проходит точная грань между формами, требующими и не требующими лечения. Почему наличие самой почечной патологии (одного из конечных органных поражений, учитываемых при диагностике симптоматической overt-B-клеточной неоплазмы) не дает основания считать ассоциированную с ней гематологическую болезнь всегда подлежащей лечению в соответствии с ее фенотипом. Это тем более важно, что имеются убедительные эпидемиологические данные о роли почек как фактора риска ускорения опухолевой прогрессии МГ. Так, среди 44 (1,5%) из 2935 пациентов с МГ, у кого диагностирована MGRS, прогрессия в ММ наблюдалась значительно чаще, чем среди пациентов без поражения почек (18% против 3%; $p < 0,001$), при этом вероятность прогрессии в первый год после диагноза в группе с поражением почек составила 10%, без него – 1% [7]. Представляется, что в определении MGRS по аналогии с паранеопластическим синдромом основной акцент важно делать на отсутствие прямой зависимости нефропатогенного потенциала В-клеточного клона от его размера и величины продукции, иногда очень небольшой (ниже порога чувствительности современных методов исследования). По мнению отечественной группы экспертов, гематологические критерии начала лечения не являются верными в отношении MGRS, «при которой небольшой клон опасен и угрожает жизни, а своевременная терапия приводит к значительному улучшению прогноза» [6].

Классификация

Классификация MGRS на протяжении последних нескольких лет изменялась и дополнялась по мере уточнения механизмов нефротоксического действия моноклональных белков [5, 8–10]. С современных позиций группировка форм MGRS проводится не по принципу локализации (для этих заболеваний характерно поражение чаще более одного отдела почки), а на базе оценки наличия и характеристики (в том числе ультраструктурных особенностей) моноклональных депозитов с учетом основного механизма воздействия моноклональных белков на почечную ткань (рис. 1). При прямом механизме в почечном биоптате выявляются отложения моноклональных белков в виде агрегатов – организованные (фибриллярные, микротубулярные, кристаллические) и неорганизованные (аморфные) депозиты. При непрямом механизме моноклональные депозиты в почке отсутствуют, нефропатогенное воздействие этих белков реализуется через их биологические эффекты – активацию альтернативного пути

комплемента посредством ингибирования комплементрегулирующих протеинов или выделение цитокинов (например, фактор роста эндотелия сосудов vascular endothelial growth factor – VEGF) [10].

В последних редакциях классификации MGRS в категорию с «неорганизованными депозитами» дополнительно внесен гломерулонефрит (ГН) с антителами (АТ) к гломерулярной базальной мембране с моноклональными иммуноглобулинами (mIg) G, A, а также мембранозная нефропатия с АТ mIgG к рецептору фосфолипазы A2 (PLA2R) и IgA-нефропатия с mIgA, которые иногда ассоциируются с МГ; в категорию «гломерулярные тромботические микроангиопатии» – микроангиопатия с гемолитической анемией, ROEMS-синдром с легкими цепями (LC) λ типа, которые обычно отсутствуют в биопсийном материале, так как поражение почек реализуется через индукцию VEGF [5].

В нашем наблюдении среди 276 больных многопрофильного стационара (Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева) с выявленной МГ (1995–2016 гг.) большинство составили больные AL-амилоидозом ($n=140$, 51%), меньшую часть – неамилоидными нефропатиями ($n=63$, 23%), в том числе ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический ГН (HCV криогН), хронический ГН (ХГН), активно изучаемый нами в последние годы, а также нечасто встречающиеся в терапевтической практике болезни моноклональных иммуноглобулиновых депозитов, в частности болезнь отложения LC (БОЛЦ) и ассоциированная с ММ цилиндрическая нефропатия, у оставшейся части больных ($n=73$, 26%) МГ не ассоциировалась с поражением почек (аутоиммунный гепатит, синдром Schnitzler, системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты и др.). Среди изученных нами больных ХГН, ассоциированным с МГ (28 из 63 с неамилоидными нефропатиями), у 20 проведена биопсия почки: у 1/2 выявлен мезангиокапиллярный ГН – МКГН ($n=10$), у остальных другие варианты – мембранозная нефропатия ($n=4$), минимальные мезангиальные изменения ($n=4$), фокально-сегментарный гломерулосклероз ($n=2$). При иммунофлуоресцентном исследовании у 10 (50%) больных в мезангии и вдоль капиллярной стенки клубочков обнаружены mIg-депозиты ($n=7$), изолированно только LC к или λ ($n=3$), соответствующие выявляемым в сыворотке крови и моче. У 9 других больных интерпретация результатов оказалась затруднительна либо из-за неоднозначности оценки преобладающего фенотипа mIg, либо в связи с неидентичностью тканевых моноклональных белков циркулирующим. Еще у одного больного в ткани почки преобладала депозиция C3-компонента комплемента без mIg-депозитов (нефропатогенное действие моноклонального белка в этом случае опосредуется, как полагают, через неконтролируемую активацию C3-пути комплемента, без непосредственной депозиции его в ткани почки).

Патогенез

Разнообразие форм MGRS определяется органоспецифическими нефротоксическими свойствами моноклональных белков, которые при отдельных формах MGRS уже охарактеризованы. Так, для формирования AL-амилоидоза, по данным литературы и нашим собственным, имеют значение преимущественно LC λ VI и III [11, 12], нами LC λ выявлены у 79% из 142 исследованных больных [13].

Амилоидогенности LC λ способствуют изменения аминокислотного состава с повышением их молекулярной нестационарности, конформационные нарушения белка, ведущие к образованию фибрилл [12]. Напротив, при болезни монокло-

нальных иммуноглобулиновых депозитов основное значение имеют LCк IV и I, которые обнаруживаются у 60–75% больных [14]. Точно установлено, что эти амилоидные фибриллярные и неамилоидные аморфные отложения LC обладают прямой клеточной токсичностью, в частности на мезангиальные клетки клубочков почек, меняя их изотип на макрофагоподобный (при AL-амилоидозе) или миофибробластоподобный (при БОЛЦ), что завершается формированием в первом случае амилоидных фибрилл, и во втором – экстрацеллюлярного матрикса (центролобулярного фиброза). Уточнены некоторые механизмы действия моноклональных белков и при других формах MGRS:

- при HCVкриогН благодаря WA-cross-идиотипу моноклональный компонент криоглобулинемии II типа – IgMк ревматоидный фактор имеет особый аффинитет к мезангиальному матриксу [15];
- при мембранозном ГН IgG3к проявляет себя как АТ к PLA2R [16];
- при мембранопрролиферативном ГН/МКГН IgG3к обладает способностью к самоагрегации через Fc-Fc-взаимодействие и повышенной фиксацией к комплементу с активацией воспалительных медиаторов [17];
- при С3-ГН – диметрические LCл действуют как мини-АТ к ингибиторному фактору Н с развитием неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента [8];
- в редких случаях быстропрогрессирующего ГН I-го типа mIg приобретают свойства АТ к коллагену IV типа (АТ к гломерулярной базальной мембране) [18];
- для POEMS характерно увеличение сывороточного VEGF как результат повышенной его секреции под влиянием LCл [19, 20].

Диагностика

Алгоритм диагностики MGRS включает выявление секретируемых моноклональных протеинов: интактных mIg и их фрагментов – моноклональных LC и тяжелых цепей в сыворотке крови и моче при электрофорезе – ЭФ (M-протеин), и иммунофиксации (ИФ), а также путем измерения свободных LC (FLC) в сыворотке турбидиметрическим методом (Freelite и другие эквивалентные ему методы), а также в составе тканевых депозитов почки иммуногистохимически.

В группе из 87 нефрологических больных (39 с AL-амилоидозом, 16 – HCV криогН, 28 – ХГН, 4 – БОЛЦ), кому при определении МГ выполнялись все три указанных метода исследования, нами установлено, что присоединение к традиционному ЭФ и ИФ белков сыворотки турбидиметрического метода определения FLC значительно расширяет возможности выявления МГ, особенно малого объема. При этом во многих случаях (за исключением AL-амилоидоза) не требуется дополнительного проведения ЭФ и ИФ мочи. Полученные нами результаты в целом согласуются с выводами, сделанными другими исследователями [21, 22], и обосновывают включение трехкомпонентной скрининговой панели сывороточных методов – ЭФ-ИФ-Freelite в алгоритм обследования больных с подозрением на MGRS.

Биопсия почки занимает центральное место в диагностике MGRS – выявление mIg-депозитов и их фрагментов при условии идентичности с белками сыворотки крови указывает на наличие секретирующего В-клеточного нефротоксичного клона. При оценке нефробиоптата помимо световой микроскопии обязательно проведение иммуногистохимии на замороженных срезах (иммунофлюоресцент-

ный и иммунопероксидазный методы), включая, при необходимости, иммунофлюоресценцию на обработанных проназой парафиновых средах. Например, обычная иммунофлюоресценция может быть негативной при проксимальной тубулопатии, ассоциированной с LC, и кристалло-содержащим гистиоцитозе из-за внутриклеточного расположения LC, однако обработка сред проназой помогает выявить эти внутриклеточные LC [5].

Электронная микроскопия, в том числе высокочувствительная иммуноэлектронная микроскопия с меткой золотом, в настоящее время внедряется в клиническую практику, так же как и протеомный анализ – лазерная микродиссекция с последующей масс-спектрометрией, что увеличивает диагностические возможности MGRS. В частности, диагноз AL-амилоидоза часто требует не только окраски конго красным и иммуногистохимии (для подтверждения иммуноглобулиновой природы фибрилл), но и иммуноэлектронной микроскопии и масс-спектрометрии (для исключения поздно дебютирующего наследственного или сенильного кардиального амилоидоза, которые у 1/4 больных сопровождаются наличием mIg). В последние годы протеомный анализ начинает рассматриваться как «золотой стандарт» диагностики AL-амилоидоза и болезни моноклональных иммуноглобулиновых депозитов [23].

В сложных случаях дифференциального диагноза AL-амилоидоза и фибриллярного ГН может быть применено иммуногистохимическое исследование с anti-DNAJB9, направленное на выявление белка DNAJB9 (DnaJ homolog subfamily B member 9), который является белком семейства теплового шока и нахождение которого крайне специфично для фибриллярного ГН [24, 25].

Для характеристики патологического В-клеточного клона в настоящее время существуют разные методологические подходы, которые важно использовать, поскольку идентификация клона позволяет обосновать показания и выбор химиотерапии, адаптированной к природе этого клона, и таким образом изменить к лучшему прогноз заболевания. Так, ретроспективный сравнительный анализ почечной выживаемости (метод Каплана–Мейера) среди пациентов с морфологически подтвержденным С3-ГН с МГ ($n=50$), получавших и не получавших химиотерапию, которая направлена на подлежащий В-клеточный клон, показал, что в группе лиц, достигших полного или очень хорошего частичного гематологического ответа, медиана почечной выживаемости значительно лучше (относительный риск 0,22, доверительный интервал 0,05–0,92; $p=0,009$), чем в группе пациентов, получавших традиционную иммуносупрессивную и/или консервативную терапию [26].

Арсенал применяемых методов включает помимо морфологического, иммуногистохимического исследования костного мозга и/или лимфоузлов метод поточного (Flow) цитометрического иммунофенотипирования, флюоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH), цитогенетический анализ и, по показаниям, компьютерную томографию органов грудной и брюшной полости и таза, позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, магнитно-резонансную томографию для оценки состояния костной системы и определения лимфоузлов для биопсии.

Идентификация патологического клона при MGRS, несмотря на такой достаточно широкий круг диагностических подходов, остается трудной задачей. Результаты оценки типирования клона (В-клеточный, плазмоклеточный, лимфо-плазмоклеточный, неопределенный) разнятся в зависимости от формы MGRS и конкретной серии наблюдений. В целом

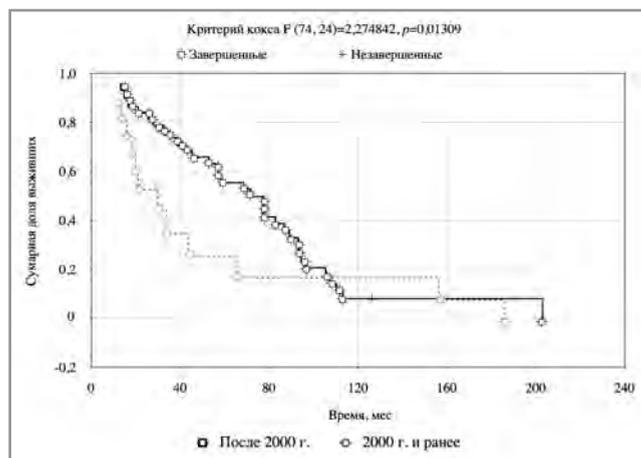


Рис. 2. Выживаемость больных AL-амилоидозом ($n=140$).

вания после трансплантации патологического клона возобновление терапии обязательно.

Предлагают считать за правило: химиотерапия с учетом потенциального риска гематологических режимов должна осуществляться при тесном контакте нефролога и гематолога (!).

Контроль лечения проводится путем оценки гематологического ответа повторными измерениями mIg и FLC. Изучение динамики вовлеченной FLC по изменению к:λ или разницы концентраций вовлеченной и невовлеченной FLC (dFLC, которая должна быть ≤ 40 мг/л) – основной метод оценки лечения при AL-амилоидозе и БОЛЦ. Качество гематологического ответа предопределяет органнй (почечный) ответ и влияет на выживаемость пациента [37, 38].

Более четкий алгоритм лечения разработан для AL-амилоидоза [30]:

- у пациентов с хорошим исходным статусом, ограниченным вовлечением органов, хорошей функцией почек, фракцией выброса сердца более 50%, уровнем тропонина T < 0,06 мкг/л и NT-proBNP < 5000 нг/л терапией выбора может быть трансплантация аутологичных ГСК (ASCT); связанная с лечением смертность при соблюдении правил отбора больных для терапии составляет менее 5%, при еще более жестких критериях – до 1,1% [39];
- бортезомиб рассматривают как основной редуционный режим у больных, не подлежащих ASCT; схемы cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone (CyBorD) или bortezomib/melphalan/dexamethasone (BMDex) становятся режимами выбора у большинства пациентов без нейропатии;
- лечение пациентов с нейропатией – трудная задача, в таких случаях альтернативное лечение – melphalan/dexamethasone (MDex) или lenalidomide/dexamethasone (LeDex);
- более осторожные (низкодозовые) режимы необходимы и у больных с продвинутыми стадиями поражения сердца (особенно с NT-proBNP > 8500 нг/л). Оценка ответа через каждые 3 мес, при плохом ответе применяют более высокие дозы или другой подход – бендамустин.

Расширение показаний к применению современной химиотерапии привело к улучшению прогноза у больных с AL-амилоидозом. В нашем исследовании пациентов с AL-амилоидозом ($n=140$, 1995–2016 гг.) медиана выживаемости после 2000 г. в сравнении с периодом до 2000 г. значительно улучшилась

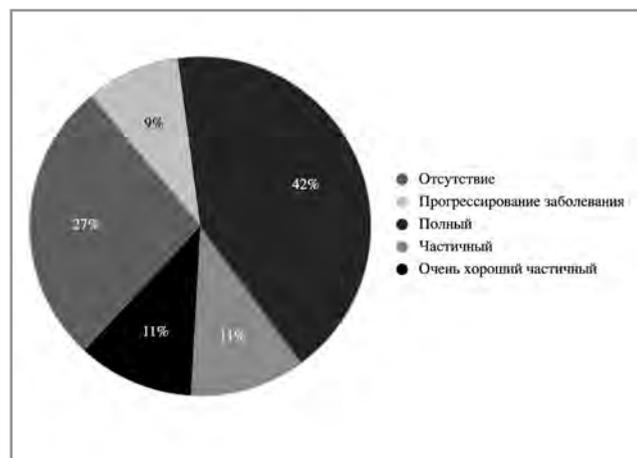


Рис. 3. Гематологический ответ на лечение больных AL-амилоидозом ($n=140$), %.

(71 и 27 мес соответственно; $p=0,01309$); рис. 2. Анализ эффективности современной терапии у наблюдаемых нами больных AL-амилоидозом ($n=140$) показал, что у 1/2 – 53% больных получен полный или очень хороший гематологический ответ (42 и 11% соответственно), еще у 11% наблюдался частичный гематологический ответ, отсутствие ответа – у 27% и дальнейшее прогрессирование заболевания – у 9% (рис. 3).

Публикуемые в последние годы данные о выживаемости больных AL-амилоидозом разительно отличаются от хорошо известных данных прошлых лет о низкой выживаемости при естественном его течении в отсутствие лечения современными методами, особенно с использованием метода ASCT, который постоянно совершенствуется. В проспективном рандомизированном исследовании, включившем 56 больных AL-амилоидозом, продемонстрировано улучшение исходов трансплантации ASCT после предварительной индукционной химиотерапии (2 цикла бортезомиб/дексаметазон). Общая 24-месячная выживаемость выше у пациентов с предварительной индукционной химиотерапией, чем у пациентов без нее, – 95 и 69% соответственно; в группе больных с предварительной химиотерапией выше и частота полного гематологического ответа [40].

Патогенетически обоснованные схемы лечения пролиферативных форм ГН из группы MGRS разработаны хуже. Подход с учетом основного механизма развития и характера депозитов предложен S. Sethi и соавт. [9, 32, 36] (рис. 4).

При этом остается ряд нерешенных вопросов, определяющих трудности терапии иммуновоспалительных форм MGRS:

- При выборе приоритетного направления в лечении каждого конкретного случая MGRS на чем должен делаться акцент – на воспаление или подлежащий нефропатогенный клон? Насколько велика степень опасности формирования резистентного клона в условиях «предлеженности» при постоянно расширяющемся спектре средств химиотерапии?
- Необходимо ли полный гематологический ответ, чтобы уменьшить тяжесть органнй повреждений при MGRS, поскольку гематологический и почечный ответы взаимосвязаны?
- Как долго надо продолжать терапию с учетом возможных осложнений лечения по гематологическим схемам?

Мы наблюдали больную 26 лет, поступившую впервые в нефрологическое отделение Клиники им. Е.М. Тареева в октябре 2016 г. с симптомами значительной протеинурии,



Рис. 4. Схемы лечения пролиферативных форм ГН из группы MGRS.

Примечание. VCD – бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон, RCD – ритуксимаб + циклофосфамид + дексаметазон, СР – циклофосфамид + преднизолон.

эритроцитурии, сохранной функцией почек и анемией. Проведенная нефробиопсия выявила гистологическую картину МКГН с выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, сегментарным склерозом; при иммунофлюоресценции – преобладание экспрессии IgGκ. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови обнаружена МГ IgGκ (5,8 г/л); гематологическое обследование не выявило данных о наличии активной overt-B-клеточной неоплазмы. Диагностирован ассоциированный с МГ мембранопрлиферативный ГН. Назначение с самого начала химиотерапии по схеме VMDeX привело уже через 3 курса к улучшению состояния и через 2 года лечения (к концу 2018 г.) к стойкой ремиссии почечного заболевания – исчезновению протеинурии, эритроцитурии при сохранной функции почек и одновременно к снижению IgGκ до следового количества. Поскольку полной эрадикации патологического клона клеток добиться не удалось, больной

рекомендовано продолжение химиотерапии по бортезомиб-содержащей схеме (еще 2–4 курса), возможно, с последующим переходом на леналидомид или талидомид. Однако лечение прекращено больной в декабре 2018 г. Тем не менее почечная ремиссия сохраняется до настоящего времени, уровень моноклонального белка не нарастает (остается следовым).

Таким образом, вопрос о длительности химиотерапии при условии достижения хорошего почечного ответа у больных с MGRS требует дальнейшего изучения.

Заключение

- МГ, продуцируемая главным образом малыми клонами клеток В-лимфоцитарной линии, – реальная причина почечных болезней;
- установление роли моноклональных белков как прямой причины почечной болезни обосновывает лечение, направленное на ответственный клеточный клон (плазматический или В-лимфоцитарный);
- цель лечения – достижение полного или очень хорошего частичного гематологического ответа, что способствует сохранению почечной функции, снижению риска рецидива после трансплантации почки и повышению выживаемости пациентов;
- применение гематологических схем химиотерапии у пациентов с MGRS оправдано, в том числе из-за доказанной возможности прогрессирования в overt-активную секретирующую гематологическую опухоль, которая у этих пациентов в 8–10 раз выше, чем у лиц с МГ без MGRS;
- мультидисциплинарный подход при совместном участии нефрологов и гематологов обеспечивает оптимальное ведение этих пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(5):693-703. doi: 10.4065/81.5.693
2. Feraud JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: A novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018;132(14):1478-85. doi: 10.1182/blood-2018-04-839480
3. Zingone A, Kuehl WM. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol.* 2011;48(1):4-12. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.11.003
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: Emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol.* 2007;139(5):730-43. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06873.x
5. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(1). doi: 10.1038/s41581-018-0077-4
6. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология.* 2019;23(6):9-28 [Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nephrology.* 2019;23(6):9-28 (In Russ.)]. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-9-28
7. Steiner N, Göbel G, Suchecki P, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: An observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget.* 2018;9(2):2344-56. doi: 10.18632/oncotarget.23412
8. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015;87(4):698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408
9. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. *Kidney Int.* 2018;94(1):178-86. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.037
10. Jain A, Haynes R, Kothari J, et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv.* 2019;3(15):2409-23. doi: 10.1182/bloodadvances.2019031914
11. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011;86(2):180-6. doi: 10.1002/ajh.21934
12. Kapoulas S, Raptis V, Papaioannou M. New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Nephrol Ther.* 2015;11(3):135-43. doi: 10.1016/j.nephro.2014.12.005
13. Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В., Мрыхин Н.Н. и др. Значимость выявления моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля. *Нефрология.* 2019;23(2):82-90 [Lysenko LB, Chebotareva NV, Mrykhin NN, et al. Determining of monoclonal gammo-

- pathy in nephrological patients. *Nephrol.* 2019;23(2):82-90 (In Russ.]. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-82-90
14. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:595-603. doi: 10.1182/asheducation.v2012.1.595.3798563
 15. Knight GB, Gao L, Gragnani L, et al. Detection of WA B cells in HCV infection: A potential prognostic marker for cryoglobulinemic vasculitis and B cell malignancies. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2152-9. doi: 10.1002/art.27490
 16. Debiec H, Hanoy M, Francois A, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3k targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(12):1949-54. doi: 10.1681/ASN.2012060577
 17. Said SM, Cosio FG, Valeri AM, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin G deposits is associated with high rate of early recurrence in the allograft. *Kidney Int.* 2018;94(1):159-69. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.028
 18. Borza D-B. Autoepitopes and Alloepitopes of Type IV Collagen: Role in the Molecular Pathogenesis of Anti-GBM Antibody Glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol.* 2007;106(2):e37-e43. doi: 10.1159/000101791
 19. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(8):814-29. doi: 10.1002/ajh.24802
 20. Li W, Lu Z-F, Man X-Y, et al. VEGF upregulates VEGF receptor-2 on human outer root sheath cells and stimulates proliferation through ERK pathway. *Mol Biol Rep.* 2012;39(9):8687-94. doi: 10.1007/s11033-012-1725-6
 21. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, et al. Screening Panels for Detection of Monoclonal Gammopathies. *Clin Chem.* 2009;55(8):1517-22. doi: 10.1373/clinchem.2009.126664
 22. Willrich MAV, Murray DL, Kyle RA. Laboratory testing for monoclonal gammopathies: Focus on monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Clin Biochem.* 2018;51:38-47. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.001
 23. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009;114(24):4957-9. doi: 10.1182/blood-2009-07-230722
 24. Dasari S, Alexander MP, Vrana JA, et al. DnaJ heat shock protein family B member 9 is a novel biomarker for fibrillary GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):51-6. doi: 10.1681/ASN.2017030306
 25. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int Reports.* 2018;3(1):56-64. doi: 10.1016/j.ekir.2017.07.017
 26. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood.* 2017;129(11):1437-47. doi: 10.1182/blood-2016-08-737163
 27. Hogan JJ, Weiss BM. Bridging the divide: An onco-nephrologic approach to the monoclonal gammopathies of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1681-91. doi: 10.2215/CJN.03160316
 28. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, et al. Renal Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease: A Report of 64 Patients from a Single Institution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):231-9. doi: 10.2215/CJN.08640811
 29. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood.* 2015;126(26):2805-10. doi: 10.1182/blood-2015-07-658872
 30. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2018;93(9):1169-80. doi: 10.1002/ajh.25149
 31. Nasr SH, Satooskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2055-64. doi: 10.1681/ASN.2009010110
 32. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(2):127-37. doi: 10.1097/MNH.0000000000000201
 33. Bhutani G, Nasr SH, Said SM, et al. Hematologic Characteristics of Proliferative Glomerulonephritides With Nonorganized Monoclonal Immunoglobulin Deposits. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(5):587-96. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.01.024
 34. Fermand JP, Bridoux F, Kyle RA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 2013;122(22):3583-90. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
 35. Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, et al. Immunoglobulin M Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Smoldering Waldenström Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2013;13(2):184-6. doi: 10.1016/j.clml.2013.02.005
 36. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal Gammopathy-Associated Proliferative Glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(11):1284-93. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002
 37. Milani P, Merlini G, Palladini G. Novel Therapies in Light Chain Amyloidosis. *Kidney Int Reports.* 2017;3(3):530-41. doi: 10.1016/j.ekir.2017.11.017
 38. Cohen C, Royer B, Javaugue V, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int.* 2015;88(5):1135-43. doi: 10.1038/ki.2015.201
 39. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2019;141(2):93-106. doi: 10.1159/000495455
 40. Gupta N, Hanley MJ, Xia C, et al. Clinical Pharmacology of Ixazomib: The First Oral Proteasome Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(4):431-49. doi: 10.1007/s40262-018-0702-1

Поступила 17.03.2020

Анализ эффективности терапии иммуноглобулин А-нефропатии

В.А. Добронравов, З.Ш. Кочоян, Т.О. Мужецкая, Д.И. Лин

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Оценка эффективности иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и тонзиллэктомии (ТЭ) у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией (IgAN).

Материалы и методы. Ретроспективная когорта исследования включала случаи с диагнозом первичной IgAN ($n=367$, возраст 34 ± 12 лет, мужчин – 55%). Использовали демографические и клинические показатели на момент биопсии почки, данные светооптического и иммуноморфологического исследований. Период наблюдения составил 26 (10; 61) мес. Регистрировали развитие ремиссии (полной или частичной) и прогрессирование IgAN (начало диализа или снижение скорости клубочковой фильтрации $\geq 50\%$ от исходной). Все больные получали лечение блокаторами ренин-ангиотензиновой системы. Оценка эффективности терапии проводили с применением методов псевдорандомизации по индексу соответствия (propensity score – PS) – подбором групп по PS, регрессией с PS в качестве независимой ковариаты и взвешивание по $1/PS$. Сравнивали группы пациентов на ИСТ ($n=176$) и без ИСТ ($n=191$), с ТЭ ($n=63$) и без ТЭ ($n=304$) в 4 подгруппах: 1) без ИСТ и без ТЭ (ИСТ-ТЭ-; $n=162$); 2) ТЭ без ИСТ (ИСТ-ТЭ+; $n=29$); 3) ИСТ без ТЭ (ИСТ+ТЭ-; $n=142$); 4) ИСТ и ТЭ (ИСТ+ТЭ+; $n=34$).

Результаты. Все использованные PS-методы дали близкие оценки сравнительной эффективности лечения в разных подгруппах: 1) больные на монотерапии кортикостероидами и комбинированной терапии кортикостероидами в сочетании с другими иммуносупрессантами не имели достоверных отличий по рискам прогрессирования IgAN ($\text{Exp}\beta=0,919$; 95% доверительный интервал 0,333–2,950) и достижения ремиссии ($\text{Exp}\beta=0,919$; 95% доверительный интервал 0,379–2,344) и объединены в общую группу ИСТ; 2) ИСТ достоверно связана с вероятностями снижения темпов прогрессирования и развития ремиссии IgAN; 3) позитивные эффекты ИСТ ограничены случаями с суточной потерей белка более 2 г; 4) вероятности ремиссии и прогрессирования IgAN существенно не отличались между группами ТЭ+ и ТЭ-, ИСТ-ТЭ+ и ИСТ-ТЭ-. В группе ИСТ+ТЭ+ случаев прогрессирования не выявлено; кумулятивная почечная выживаемость выше (*vs* ИСТ+ТЭ-; $p=0,010$), а вероятность ремиссии не отличалась.

Заключение. ИСТ может быть эффективна для индукции ремиссии и торможения прогрессирования IgAN у пациентов с суточной протеинурией более 2 г, а проведение ТЭ в дополнение к ИСТ ассоциировано с дополнительным снижением риска прогрессирования болезни.

Ключевые слова: иммуноглобулин А-нефропатия, лечение, иммуносупрессия, тонзиллэктомия, ремиссии, прогрессирование.

Для цитирования: Добронравов В.А., Кочоян З.Ш., Мужецкая Т.О., Лин Д.И. Анализ эффективности терапии иммуноглобулин А-нефропатии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 23–32. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000669

The analysis of treatment of Immunoglobulin A-nephropathy

V.A. Dobronravov, Z.Sh. Kochoyan, T.O. Muzhetskaya, D.I. Lin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Aim. An evaluation of the effectiveness of immunosuppressive therapy (IST) and tonsillectomy (TE) in patients with IgA nephropathy (IgAN).

Materials and methods. A retrospective cohort of the study included cases with biopsy proven primary IgAN ($n=367$, age 34 ± 12 years, men – 55%). We used demographic and clinical and morphological parameters at the time of biopsy. Median followup period was 26 (10; 61) months. Outcomes were remission (complete or partial) and the progression of IgAN (defined as the start of dialysis or a decrease in glomerular filtration rate $\geq 50\%$ from baseline). All patients received treatment with renin angiotensin system blockers. Evaluation of the effectiveness of therapy was carried out using propensity score (PS) methods – matching, conventional double robust regression models with PS as independent covariate, and inverse probability weighting. Following patient subgroups were used for comparative analyses: with IST ($n=176$) and without IST ($n=191$); with TE ($n=63$) and without TE ($n=304$); without IST and without TE (IST-TE-; $n=162$); with TE and without IST (IST-TE+; $n=29$); with IST and without TE (IST+TE-; $n=142$); with IST and with TE (IST+ TE+; $n=34$).

Results. All PS methods used gave close estimates of the comparative effectiveness of treatment in different subgroups: 1) patients on monotherapy with corticosteroids (CS) and combination of CS with other immunosuppressants did not have significant differences in probabilities of IgAN progression (hazard ratio 0.919; 95% CI 0.333–2.950) and remission (odds ratio 0.919; 95% CI 0.379–2.344) and were further combined into a group of IST; 2) IST was significantly associated with the lower risk of disease progression and increased odds ratio for remission; 3) the positive effects of IST were limited to cases with proteinuria >2 g/24 h; 4) the likelihood of IgAN remission and progression did not differ significantly between TE+ and TE-, IST-TE+ and IST-TE- groups. There were no cases of disease progression in the IST+TE+ group. The cumulative renal survival was higher in the IST+TE+ group compared to IST+ TE- group ($p=0.010$), while the probability of remission did not differ.

Conclusion. IST was associated with a lower risk of IgAN progression and increased probability of remission, while these effects of IST were limited to patients with proteinuria >2 g/24 h. TE in combination with IST is associated with an additional reduction in the risk of disease progression.

Keywords: immunoglobulin A-nephropathy, treatment, immunosuppression, tonsillectomy, remission, progression, propensity score matching.

For citation: Dobronravov V.A., Kochoyan Z.Sh., Muzhetskaya T.O., Lin D.I. The analysis of treatment of Immunoglobulin A-nephropathy. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 23–32. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000669

АД – артериальное давление
 БРАС – блокаторы ренин-ангиотензиновой системы
 ДИ – доверительный интервал
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия
 КС – кортикостероиды
 РАС – ренин-ангиотензиновая система
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 СП – суточная потеря белка, протеинурия
 ТЭ – тонзиллэктомия
 АТЕ (average treatment effect) – средний эффект лечения в общей популяции

АТТ (average treatment effect on treated) – средний эффект лечения среди получивших лечение
 DR (double robust regression) – множественная регрессия с «двойной устойчивостью»
 Gd-IgA1 – галактозодефицитный секреторный иммуноглобулин А1
 IgAN – иммуноглобулин А-нефропатия
 IPW (inverse probability of treatment weighting) – регрессия с взвешиванием по величине обратной вероятности назначения терапии
 PS (propensity score) – индекс соответствия
 PSM (propensity score matching) – подбор групп с использованием индекса соответствия

Введение

Имуноглобулин А-нефропатия (IgAN) является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире [1], в основе патогенеза которой лежит ряд изменений иммунного ответа слизистых оболочек – активация иммунитета слизистых [2, 3] с продукцией галактозодефицитного секреторного иммуноглобулина А1 (Gd-IgA1) [4–6] и образование содержащих Gd-IgA1 иммунных комплексов [7, 8], депозиция иммунных комплексов в мезангии с повреждением органа и развитием клинико-морфологической картины болезни [9, 10]. Распространенность, клинико-морфологические проявления и прогноз IgAN имеют значительные географические и расовые различия [11–15]. По данным целого ряда исследований известно, что в некоторых случаях естественная эволюция клинических и морфологических проявлений IgAN может быть значительно изменена под влиянием лечения [16–21]. Вместе с тем подходы к лечению, определенные в известных международных и местных рекомендациях и основанные на применении блокады ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и иммуносупрессивной терапии (ИСТ), имеют невысокую клиническую эффективность по результатам проспективных исследований, в которых частота ремиссий на ИСТ составляла 25–62% (включая полные ремиссии – 7,8–55,3%) [22–29]. Как установлено нами ранее, IgAN в отечественной популяции отличается более выраженными клиническими и гистологическими проявлениями, а также неблагоприятным прогнозом, доминируя по распространенности среди других клинико-морфологических фенотипов гломерулярного повреждения [29]. Эти локальные особенности IgAN делают необходимым поиск наиболее эффективных подходов к лечению, направленному на замедление темпов прогрессирования болезни. Отечественные публикации в этой области нефрологии до настоящего времени отсутствуют.

Цель исследования – оценка эффективности разных подходов к терапии IgAN.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В ретроспективное исследование включены больные с диагнозом первичной IgAN, получавшие лечение в клинике Научно-исследовательского инсти-

тута нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» и имевшие данные отдаленного наблюдения. Краткая схема дизайна исследования представлена на **рис. 1**.

Анализируемые показатели

Исходно и по окончании периода наблюдения регистрировали рутинные клинические показатели, отражающие тяжесть повреждения почек и подробно описанные в предыдущей публикации [29]. Использовали стандартные данные светооптического и иммуноморфологического исследований с их количественной или полуколичественной оценкой. Гистологические изменения отдельных структур подразделяли в соответствии с оксфордской классификацией. Описательные статистики клинических и морфологических показателей представлены в **табл. 1**.

Терапия

Регистрировали данные о проведенной тонзиллэктомии (ТЭ) и фармакотерапии:

- ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецептора ангиотензина II;
- ИСТ.

Среди пациентов на ИСТ основная доля (79,7%) получали монотерапию кортикостероидами (КС), как правило (89%), с внутривенной индукцией (2079±998 мг метилпреднизолона, в среднем) и последующим пероральным приемом в начальных дозах 0,5–1,0 мг/кг с постепенным снижением до поддерживающей дозы и отменой через 6–12 мес (в соответствии с

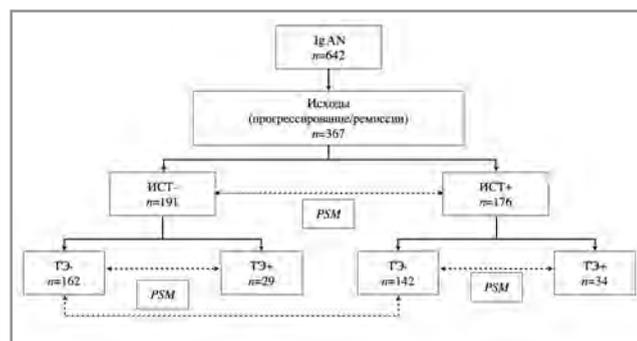


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. Пунктирные стрелки указывают на сравниваемые группы с применением методов подбора групп по индексу соответствия PSM (см. описание статистического анализа); «+» – наличие воздействия, «-» – отсутствие воздействия.

Сведения об авторах:

Кочоян Зинаида Шахроевна – студентка лечебного фак-та. ORCID: 0000-0001-8433-876X

Мужецкая Татьяна Олеговна – врач-нефролог клиники НИИ нефрологии. ORCID: 0000-0002-2398-0449

Лин Дарья Игоревна – студентка лечебного фак-та. ORCID: 0000-0002-1953-637X

Контактная информация:

Добронравов Владимир Александрович – д.м.н., проф., зам. дир. НИИ нефрологии, каф. пропедевтики внутренних болезней. E-mail: dobbronravov@nephrolog.ru; ORCID: 0000-0002-7179-5520

Таблица 1. Основные клинические параметры больных с IgAN на момент верификации диагноза (n=367)

Показатель	Значение
Период наблюдения, мес	26 (10; 61)
Возраст на момент биопсии почки, лет	35±12
Мужской пол, %	54,9
Артериальная гипертензия, %	78,6
Среднее АД, максимальное, мм рт. ст.	117±19
Среднее АД на момент биопсии, мм рт. ст.	99±11
Гемоглобин, г/л	134±21
рСКФСКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	66±32
Стадии хронической болезни почек I/II/IIIА/IIIВ/IV/V, %	23,4/30,9/15,9/15,9/8,4/5,5
СП, г	2,92 (1,51; 5,70)
Протеинурия 1,0–3,5 г/сут, %	43,6
Протеинурия >3,5 г/сут, %	41,3
Эпизод(ы) макрогематурии, %	40,2
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	20 (9; 44)
Альбумин сыворотки крови, г/л	34,7±5,9
Нефротический синдром, %	12,5
БРАС, %	94,6
Перитубулярный капиллярит, %	31,0
Глобальный склероз, % клубочков	17 (7;35)
Сегментарный склероз, % клубочков	11 (5;20)
Полулуния (все типы), %	29,4
М1, %	42,9
Е1, %	25,6
С1, %	77,2
<i>Тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз</i>	
<25% (Т0), %	59
25–50% (Т1), %	30
>50% (Т2), %	11
Клеточные полулуния (С1–С2), %	21,8

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: М1 – мезангиальная пролиферация в ≥50% клубочков; Е1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; С1 – наличие сегментарного склероза; Т0 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз менее 25% кортикальной зоны; Т1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50%; Т2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз более 50%; С1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния менее 25%; С2 – более 25% клубочков. Значения представлены как доли/проценты, или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным интервалом [Me (25%; 75%)].

локальным протоколом). В 19% случаев КС назначены в сочетании с цитостатическими препаратами (циклофосфамидом – 9,5%, препаратами микофеноловой кислоты – 5,7%, циклоспорином – 3,1%, азатиоприном – 2%). Случаи применения ИСТ отнесены к двум группам: монотерапии КС и комбинированной ИСТ–КС и другими препаратами.

Все пациенты, за исключением немногочисленных (n=19) случаев противопоказаний или непереносимости, получали лечение блокаторами компонентов РАС – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецептора ангиотензина II. Для последующего анализа сформированы 4 группы пациентов, получивших лечение:

- 1) блокаторами РАС (БРАС) без ИСТ и ТЭ (ИСТ–ТЭ–);
- 2) БРАС в сочетании с ТЭ (ИСТ–ТЭ+);
- 3) БРАС в сочетании с ИСТ без ТЭ (ИСТ+ТЭ–);
- 4) БРАС в сочетании с ИСТ и ТЭ (ИСТ+ТЭ+).

Сроки выполнения ТЭ по отношению к биопсии почки составили 2 (0,5; 7,5) мес.

Детальная клиническая и морфологическая характеристика этих групп представлены в **табл. 2**.

Исходы

Исходы для оценки эффективности лечения включали прогрессирование болезни и развитие ремиссии. Оценку прогрессирования болезни от момента биопсии почки проводили по композитной конечной точке, которая включала развитие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥50% от исходной.

Наступление полной или частичной ремиссии заболевания определяли к моменту завершения наблюдения. Полной ремиссией считали случаи снижения суточной протеинурии (СП) до уровня ниже 0,5 г/сут (при исходной СП >1 г) или ниже 0,3 г/сут (при исходной СП ≤1 г). Частичную ремиссию констатировали при снижении протеинурии более чем на 50% от исходного уровня при исходной СП <3,5 г/сут/1,73 м² или снижении протеинурии более 50% и ее абсолютном значении менее 3,5 г/сут/1,73 м² (при исходной СП ≥3,5 г/сут/1,73 м²). Также оценивали ремиссию (ответ) на лечение по изменению гематурии (при микроскопии мочевого осадка): полный ответ определяли при эритроцитурии

менее 5 клеток в поле зрения и регрессе гематурии не менее чем на 70%; частичный – при регрессе гематурии не менее чем на 70%.

Статистический анализ

Описательные статистики и тесты сравнения. Бинарные параметры описывали как доли или проценты. Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$) или как медиана с межквартильным размахом [Me (25%; 75%)] в зависимости от распределения признака. Для оценки межгрупповых различий в зависимости от типа переменных и характера распределения применяли t-критерий Стьюдента, U-тест Манна-Уитни, χ^2 -критерий Пирсона и дисперсионный анализ.

Псевдорандомизация. Для минимизации эффектов конфаундеров в отношении результатов сравнительного анализа изучаемых исходов в группах лечения и контроля применены коррективы исходных данных методами псевдорандомизации с использованием индекса соответствия propensity score (PS) [30]. PS определяли как вероятность того, что пациенту будет назначено вмешательство (ТЭ или ИСТ), с учетом набора клинических и морфологических характеристик, анализируемых в исследовании. Для расчета PS использована множественная логистическая регрессия, в которой роль зависимой играла бинарная переменная, отражающая наличие или отсутствие воздействия (ТЭ, или ИСТ, или их комбинации), а независимые переменные (оцененными на момент проведения биопсии почки): пол, возраст, рСКФ, СП, среднее артериальное давление (АД), логарифм гематурии, длительность наблюдения, доля несклерозированных клубочков, наличие любых полулуний и оксфордские морфологические критерии.

Использовали три подхода к отбору случаев и формированию групп для сравнения эффективности терапии с учетом PS (propensity score matching – PSM) [31]. Способ 1 – подбор случаев (лечение без лечения) с максимально близким значением PS и формированием групп прямого сравнения (лечение без лечения) с исключением всех случаев, не имеющих подходящей пары, из последующего анализа. Подбор проводили в соотношении «случай–контроль» 1:1 (или в других пропорциях, в зависимости от числа исходных наблюдений в группах сравнения) методом «ближайшего соседа» с установленной шириной калипера менее 0,2 стандартного отклонения логита PS. После расчета PS проводили графический анализ его распределения в группах лечения и контроля (убеждаясь в их достаточном пересечении). Баланс ковариат после PSM проверяли с использованием стандартизованных различий. Достаточность баланса для последующего анализа определяли в том случае, если стандартизованная межгрупповая разница по любой ковариате была менее 0,1. Остаточный конфаундинг анализировали по распределениям переменных, не использованных для расчета PS.

Два других метода основаны на предварительном расчете PS для всех случаев IgAN, подвергаемых сравнительному анализу, с последующим построением регрессионных моделей для оценки эффектов терапии [32]. В одном из них [двойной метод минимизации потенциального конфаундинга и смещения оценок – double robust regression (DR)] регрессионные модели скорректированы по PS и другим ковариатам [33], независимая связь которых с прогнозом установлена нами ранее [29]. В другом случае использовали регрессионные модели, взвешенные по величине, обратной вероятности назначения терапии (inverse probability of treatment weighting – IPW). В зависимости от способа расчета весовой переменной последний подход позволял оценивать

средний эффект лечения среди получивших лечение (average treatment effect on treated – ATT) или средний эффект лечения в общей популяции пациентов с IgAN (average treatment effect – ATE) [34–36].

Дожитие и регрессионные модели. Кумулятивные доли случаев, достигших того или иного исхода, или их производные рассчитывали по методу Каплана–Мейера с оценкой межгрупповых различий по logrank-критерию. Случаи, достигшие исхода, включали в анализ как полные наблюдения, а случаи без исхода в период наблюдения – как цензурированные. Для анализа связей исследуемых показателей с риском наступления исхода применяли мультивариантные модели пропорциональных интенсивностей Кокса (оценка прогрессирования) или логистическую регрессию (оценка развития ремиссии в течение периода наблюдения). Помимо включения в регрессию бинарной переменной, определяющей принадлежность к группе терапии, модели скорректированы по PS (для парных PS-методов), а в непарных PS-методах – по другим клиническим и морфологическим показателям [29]. В соответствии с рекомендациями при применении регрессионных анализов с применением PS-методов использовали робастные оценки дисперсии [35]. Для построения моделей использовали принудительное включение независимых переменных. Показатели с существенным смещением распределения могли быть подвергнуты логарифмической трансформации перед включением в анализ. Различия, коэффициенты корреляции или регрессии считали достоверными при значении $p < 0,05$. Для всех статистических процедур использовали пакет прикладных программ SAS Statistical Software Version 9.2 (SAS Institute Inc.).

Результаты

Группы пациентов, получивших разные варианты лечения, являлись в значительной степени гетерогенны по исходным показателям (на момент биопсии). В группе ИСТ больше выраженность клинических проявлений болезни: уровня протеинурии, частоты нефротического синдрома, снижения рСКФ, а также морфологических альтераций – сегментарного гломерулосклероза, полулуний, эндокапиллярной пролиферации, воспаления перитубулярных капилляров при отсутствии различий по полу, возрасту и уровню среднего АД. Сроки наблюдения существенно меньше в группах пациентов, подвергнутых ТЭ (см. табл. 2).

Частота достижения полных или частичных ремиссий в общей группе пациентов, не получавших ИСТ, составила 37,5%, а среди получавших – 59,9% ($p < 0,001$). При уровне СП > 3 г и выше частота достижения полных или частичных ремиссий на ИСТ ($n=110$) возростала, составляя 70,3% против 37,8% среди пациентов, не получивших ИСТ ($n=58$) ($p < 0,001$). При анализе с учетом проведения ТЭ не выявлено достоверных различий в показателях, отражающих эффективность лечения между группами ИСТ-ТЭ- и ИСТ-ТЭ+. Несмотря на более выраженные клинко-морфологические проявления болезни среди получивших ИСТ, доля больных, достигших ремиссий по протеинурии и гематурии, больше в сравнении с группами без ИСТ. В группе ИСТ+ТЭ+ случаев прогрессирования IgAN не отмечено. Сравнительный анализ показателей эффективности терапии в разных группах приведен в табл. 3.

Сравнительный анализ изучаемых исходов в группах лечения и контроля с применением PS-методов

Существенные отличия по клиническим и морфологическим показателям были явным ограничением для прямого

Таблица 2. Клинико-демографические показатели в группах пациентов с ТЭ и без ТЭ, получавших и не получавших ИСТ (без применения PS-методов)

Показатель	ИСТ-ТЭ- (n=162)	ИСТ-ТЭ+ (n=29)	ИСТ+ТЭ- (n=142)	ИСТ+ТЭ+ (n=34)	p для тренда
Период наблюдения, мес	36 (11; 74)	17 (7; 70)	25 (10; 46)	21 (13; 33)	0,11
Возраст на момент биопсии, лет	35±12	32±13	36±12	31±9	0,09
Мужской пол, %	59,1	46	53	52	0,60
Среднее АД на момент биопсии, мм рт. ст.	98±12	100±11	99±10	100±9	0,17
Среднее АД, максимальное, мм рт. ст.	117±20	115±19	118±20	113±14	0,19
pСКФСКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	67±32	77±25	60±33	72±32	0,004
СП, г	2,25 (1,04; 4,05)	1,49 (0,99; 2,31)	3,98 (2,16; 7,83)	4,56 (2,28; 6,6)	<0,001
Протеинурия 1,0–3,5 г/сут, %	47	67	39	30	<0,001
Протеинурия >3,5 г/сут, %	30	8	55	61	<0,001
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	18 (7; 45)	19 (6; 31)	21 (10; 41)	34 (14; 63)	0,16
Альбумин сыворотки крови, г/л	36,4±4,9	38,2±3,3	32,7±6,4	33,3±6,1	0,005
Нефротический синдром, %	6	0	19	21	0,001
БРАС, %	91	100	96	100	0,75
Перитубулярный капиллярит, %	20	22	45	41	0,001
Глобальный склероз, % клубочков	17 (6; 38)	12 (8; 23)	20 (7; 36)	20 (8; 33)	0,12
Сегментарный склероз, % клубочков	10 (0; 20)	13 (2; 17)	13 (6; 20)	13 (7; 21)	0,09
Полулуния (все типы), %	25	29	34	34	0,36
M1, %	43	17	50	30	0,09
E1, %	15	21	36	43	<0,001
S1, %	72	75	81	89	0,09
T0, %	61	79	50	66	0,01
T1, %	21	17	34	31	5
T2, %	18	4	16	3	
Клеточные полулуния, %	14	13	29	34	0,006

Таблица 3. Эффекты лечения в группах различной терапии (без применения PSM)

Показатели	Группы терапии				p тренда
	ИСТ-ТЭ- (n=162)	ИСТ-ТЭ+ (n=29)	ИСТ+ТЭ- (n=142)	ИСТ+ТЭ+ (n=34)	
Ремиссии протеинурии, % (в том числе полные/частичные, %/%)	37 (30/7)	39 (35/4)	55 ^A (31/24)	82 ^{A,B,C} (44/38)	<0,001
Ремиссии гематурии, % (в том числе полные/частичные, %/%)	51 (26/25)	57 (35/22)	64 (39/25)	80 ^A (50/30)	0,015
Прогрессирование, %	23	13	20	0 ^{A,C}	0,015
Абсолютная динамика pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	-9 (-13; -5)	-7 (-15; 2)	-3 (-7; 1)	2 (-4; 7) ^A	0,018
Абсолютная динамика СП, г	-0,40 (-0,66; -0,16)	-0,46 -1,01; 0,12)	-2,09 (-2,80; -1,42) ^{A,B}	-2,81 (-3,66; -1,84) ^{A,B}	<0,001
Динамика эритроцитурии, клетки в поле зрения микроскопа	-9 (-15; -4)	-8 (-19; -1)	-15 (-20; -10)	-26 (-46; -16) ^{A,B,C}	0,014

^A0,05>p<0,005 (в сравнении с ИСТ-ТЭ-), ^B0,05>p<0,005 (в сравнении с ИСТ-ТЭ+), ^C0,05>p<0,005 (в сравнении с ИСТ+ТЭ-).
Примечание. СП – суточная потеря белка.

межгруппового анализа вследствие высокой вероятности смещения оценок эффективности терапии. Последующий анализ применяемого лечения и исходов проведен в псевдо-рандомизированных группах или с применением других PS-методов.

Иммunosupрессия. Группы больных, получавших моно-терапию КС и комбинированную терапию КС в сочетании с другими иммуносупрессантами, не имели достоверных отличий по рискам прогрессирования IgAN [Expβ=0,919 (95% доверительный интервал – ДИ 0,333–2,950; p=0,87)] и до-

Таблица 4. Сравнительный анализ вероятности прогрессирования IgAN на фоне ИСТ и ТЭ с применением различных PS-методов

Сравниваемые группы		PS-метод	Прогрессирование (регрессия Кокса)	
критерии отбора	лечение : контроль (n:n)		относительный риск (95% ДИ)	p
ИСТ vs без ИСТ (вся группа)	119:119	PSM 1:1	0,549 (0,306–0,986)	0,045
	176:191	DR	0,500 (0,264–0,946)	0,033
	176:191	IPW (ATE)	0,488 (0,259–0,919)	0,026
	176:191	IPW (ATT)	0,518 (0,290–0,926)	0,026
ИСТ vs без ИСТ (СП>2 г)	63:63	PSM 1:1	0,446 (0,346–0,950)	0,036
	133:95	DR	0,352 (0,152–0,813)	0,015
	133:95	IPW (ATE)	0,437 (0,201–0,949)	0,036
ИСТ vs без ИСТ (СП≤2 г)	133:95	IPW (ATT)	0,459 (0,229–0,920)	0,028
	36:57	PSM 1:2	1,186 (0,393–3,582)	0,86
	43:96	DR	0,860 (0,279–2,645)	0,76
	43:96	IPW (ATE)	0,789 (0,243–2,568)	0,69
ИСТ vs без ИСТ (без ТЭ)	43:96	IPW (ATT)	0,931 (0,336–2,573)	0,89
	93:93	PSM 1:1	0,467 (0,228–0,954)	0,037
	142:162	DR	0,358 (0,159–0,803)	0,013
	142:162	IPW (ATE)	0,586 (0,309–1,113)	0,10
ИСТ vs без ИСТ (без ТЭ и СП>2 г)	142:162	IPW (ATT)	0,562 (0,301–1,051)	0,07
	60:60	PSM 1:1	0,473 (0,240–0,933)	0,031
	109:89	DR	0,424 (0,194–0,928)	0,032
	109:89	IPW (ATE)	0,422 (0,207–0,860)	0,018
ТЭ vs без ТЭ (вся группа)	109:89	IPW (ATT)	0,494 (0,245–0,994)	0,048
	55:108	PSM 1:2	0,536 (0,144–1,988)	0,25
	63:304	DR	0,664 (0,199–2,219)	0,50
	63:304	IPW (ATE)	0,685 (0,285–1,649)	0,40
ТЭ vs без ТЭ (без иммуносупрессии)	63:304	IPW (ATT)	0,926 (0,280–3,057)	0,90
	23:46	PSM 1:2	0,671 (0,167–2,700)	0,57
	29:162	DR	1,943 (0,521–7,245)	0,32
	29:162	IPW (ATE)	1,388 (0,415–4,635)	0,59
	29:162	IPW (ATT)	0,989 (0,296–3,301)	0,98

Примечание. СП – суточная протеинурия.

стижения ремиссии [$\text{Exp}\beta=0,919$ (95% ДИ 0,379–2,344; $p=0,85$)] при анализе сопоставленных по PS групп ($n=64$ и $n=40$ соответственно). При последующих анализах эти случаи объединены в общую группу ИСТ.

Все сравнительные анализы с применением разных PS-методов дали близкие результаты. При применении ИСТ установлены достоверное снижение риска прогрессирования и увеличение вероятности достижения ремиссии IgAN в общей группе (без учета ТЭ) и в группе не подвергнутых ТЭ пациентов. Эти эффекты существенно отличались в группах с различной выраженностью протеинурии. ИСТ достоверно связана с вероятностями снижения темпов прогрессирования и развития ремиссии IgAN среди случаев с существенной СП (>2 г). У пациентов с более низкой потерей белка, получавших ИСТ, не выявлено снижения риска прогрессирования или увеличения вероятности ремиссии IgAN (табл. 4, 5).

Тонзиллэктомия. Риски прогрессирования IgAN существенно не отличались между сравниваемыми группами пациентов с ТЭ и без нее как в общей группе пациентов (без учета проведения ИСТ), так и только среди больных, не получивших ИСТ (см. табл. 4). Также не выявлено достоверного влияния ТЭ на вероятность достижения полной или частичной ремиссии (см. табл. 5).

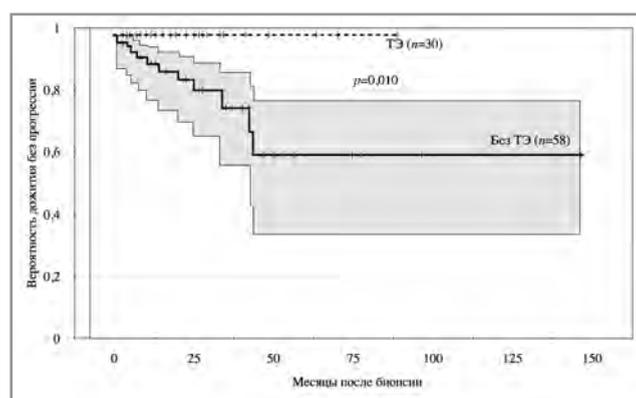


Рис. 2. Сравнительный анализ вероятности прогрессирования у больных, получавших ИСТ без ТЭ или в комбинации с ТЭ, подобранных по индексу соответствия (межгрупповые различия оценены по logrank-тесту). Серым цветом отмечены границы 95% ДИ.

Тонзиллэктомия в сочетании с иммуносупрессией. В группе тонзиллэктомированных пациентов, также получивших ИСТ, не зарегистрировано случаев прогрессирования бо-

Таблица 5. Сравнительный анализ вероятности развития ремиссии IgAN на фоне ИСТ и ТЭ с применением различных PS-методов

критерий отбора	Сравниваемые группы после PSM лечение : контроль (n:n)	Метод PSM	Ремиссии (логистическая регрессия)	
			отношение шансов (95% ДИ)	p
ИСТ vs без ИСТ (вся группа)	119:119	PSM 1:1	2,174 (1,225–3,858)	0,008
	176:191	DR	2,138 (1,219–3,749)	0,008
	176:191	IPW (ATE)	1,756 (1,248–2,473)	0,001
	176:191	IPW (ATT)	2,266 (1,385–3,707)	0,001
ИСТ vs без ИСТ (СПБ>2 г)	63:63	PSM 1:1	3,968 (1,681–9,366)	0,002
	133:95	DR	3,824 (1,671–8,753)	0,002
	133:95	IPW (ATE)	3,275 (1,960–5,472)	<0,001
ИСТ vs без ИСТ (СПБ≤2 г)	133:95	IPW (ATT)	3,552 (1,756–7,185)	<0,001
	36:57	PSM 1:1	1,050 (0,410–2,690)	0,92
	43:96	DR	1,369 (0,515–3,637)	0,52
	43:96	IPW (ATE)	1,183 (0,615–2,284)	0,62
ИСТ vs без ИСТ (без ТЭ)	43:96	IPW (ATT)	1,444 (0,476–4,373)	0,52
	93:93	PSM 1:1	2,019 (1,043–3,906)	0,037
	142:162	DR	1,984 (1,087–3,621)	0,026
	142:162	IPW (ATE)	1,669 (1,117–2,494)	0,013
ИСТ vs без ИСТ (без ТЭ и СП >2 г)	142:162	IPW (ATT)	2,227 (1,225–4,048)	0,009
	60:60	PSM 1:1	3,494 (1,478–8,263)	0,004
	109:89	DR	2,887 (1,345–6,194) DR	0,006
	109:89	IPW (ATE)	2,860 (1,708–4,786) DR	<0,001
ТЭ vs без ТЭ (вся группа)	109:89	IPW (ATT)	2,742 (1,359–5,535) DR	0,005
	55:108	PSM 1:2	1,660 (0,839–3,284)	0,15
	63:304	DR	1,467 (0,767–2,735)	0,23
	63:304	IPW (ATE)	1,338 (0,923–1,940)	0,13
ТЭ vs без ТЭ (без иммуносупрессии)	63:304	IPW (ATT)	1,574 (0,710–3,496)	0,26
	23:46	PSM 1:2	1,429 (0,458–4,453)	0,59
	29:162	DR	1,245 (0,479–3,238)	0,65
	29:162	IPW (ATE)	1,838 (0,683–4,950)	0,15
ТЭ vs без ТЭ (на иммуносупрессии)	29:162	IPW (ATT)	1,193 (0,314–4,536)	0,79
	30:58	PSM 1:2	1,204 (0,486–3,002)	0,69
	34:142	DR	1,618 (0,620–4,224)	0,32
	34:142	IPW (ATE)	1,586 (0,848–2,967)	0,15
	34:142	IPW (ATT)	1,541 (0,633–3,756)	0,52

Примечание. СП – суточная протеинурия.

лезни, что ограничивало применение регрессионных моделей для оценок относительных вероятностей наступления исхода. Для оценок риска прогрессирования сформированы две группы, подобранные по PS в соотношении ~1:2. В одну группу вошли случаи комбинированной терапии (ИСТ+ТЭ+, n=30), в другую – случаи ИСТ+ТЭ- (n=58). Сравнительный анализ таблиц времени дожития и кумулятивных долей случаев без прогрессирования показал достоверные межгрупповые различия (рис. 2), а снижение абсолютного риска составило 41,5% для группы ИСТ+ТЭ+ (p=0,010).

Вместе с тем между группой комбинированной терапии (ИСТ+ТЭ+) и группой только ИСТ (ИСТ+ТЭ-) мы не обнаружили достоверных различий вероятности развития ремиссии IgAN (см. табл. 5).

Обсуждение

Проведенное исследование, насколько нам известно, является первым крупным исследованием в отечественной нефрологии, касающимся проблемы лечения IgAN. Анали-

зируемая когорта случаев IgAN и методология исследования имеют ряд особенностей, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Ранее нами установлено, что IgAN в РФ имеет существенные географические особенности в виде более выраженных клинко-морфологических проявлений на момент постановки диагноза и более быстрых темпов прогрессирования [29]. Как следствие, особенностью изучаемой группы является большая доля случаев высокого или очень высокого риска прогрессирования болезни. Представленное исследование направлено на оценку эффективности применения ИСТ, ТЭ или их комбинации в дополнение к стандартной терапии БРАС, которую получали подавляющее большинство пациентов. В этом исследовании в группу ИСТ включены случаи с монотерапией КС и сочетания КС и других иммуномодуляторов, поскольку существенных различий в исходах при сравнительном анализе этих подгрупп мы не выявили.

Вследствие ретроспективного характера аккумуляции данных исследуемые группы терапии и контроля имели существенные различия по исходным клинко-морфологиче-

ским данным, поэтому для выполнения сравнительного анализа изучаемых исходов в группах лечения и контроля применены коррективы исходных данных методами псевдорандомизации. Цель применения этих методов состояла в том, чтобы уменьшить проблемы смещения характеристик пациента (конфаундинга) в оценке эффективности назначения вмешательства, обычно встречающегося в наблюдательных исследованиях. PS суммирует все характеристики пациента в единую ковариату, что резко снижает вероятность конфаундинга путем компенсации того, что разные пациенты изначально имеют разную вероятность назначения исследуемого воздействия.

В этом исследовании мы применили несколько различных PS-методов для повышения надежности оценок эффектов лечения в отношении исходов. При парном анализе в результате точного подбора случаев/групп «лечение–контроль» по величине PS сравниваемые группы не имели различий по исходным показателям. Естественно, что в ходе такого подбора анализируемая выборка уменьшается за счет исключения из анализа случаев, не имеющих пары. В свою очередь, непарные PS-методы, которые позволили анализировать всю популяцию больных IgAN, основаны на использовании PS в качестве независимой ковариаты в регрессионных моделях и/или на применении взвешивания исходной выборки с учетом PS. Последний метод в зависимости от способа расчета весовой переменной позволял оценивать не только эффект лечения для популяции получивших лечение (АТТ), но и АТЕ – маргинальный эффект для всей популяции пациентов (см. табл. 4, 5). Уместно подчеркнуть, что, в отличие от большинства других исследований, при расчете PS нами учтены не только клинические показатели, но и гистологические изменения, которые могли иметь прогностическое значение и определять эффективность терапии. В результате применение PS-методов сделало данное обсервационное исследование приближенным по характеристикам к рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ).

Использование различных PS-методов дало достаточно близкие оценки сравнительной эффективности лечения в разных подгруппах (см. табл. 4, 5), что обуславливает надежность полученных данных. Кроме того, выполненные расчеты для АТТ и АТЕ показали их существенное соответствие. Следовательно, полученные результаты можно распространять как на популяцию пациентов, получающих лечение, так и на общую популяцию всех случаев IgAN.

Данными РКИ [23, 25, 37] и метаанализов [38–41] показана эффективность ИСТ в индукции ремиссии и/или торможении прогрессирования IgAN. Нам также удалось продемонстрировать достоверное снижение риска прогрессирования и увеличение вероятности достижения ремиссии IgAN при применении ИСТ в сравнении с ведением больных без ИСТ. ИСТ эффективна в общей группе, которая включала пациентов с ТЭ, а также в группе пациентов без ТЭ. При этом следует учесть, что большинство пациентов на ИСТ в нашем исследовании имели гораздо более высокий уровень исходной протеинурии, чем в большинстве аналогичных исследований [25, 37, 38, 40, 41].

Вместе с тем общий позитивный эффект ИСТ в соответствии с полученными данными ограничивался случаями IgAN с протеинурией выше 2 г/сут, в то время как при менее выраженной экскреции белка с мочой польза ИСТ не была очевидной. Похожие данные получены в ретроспективном европейском исследовании VALIGA с подбором групп сравнения по PS, в котором эффективность КС в отношении выживаемости без прогрессирования и достижения ремиссий проте-

инурии прямо зависела от уровня протеинурии и максимальна при суточной потере белка (СПБ)>3,5 г [42]. В этом плане представляются закономерными результаты РКИ STOP-IgAN, в котором КС не влияли на динамику рСКФ и достижение конечных точек прогноза, а большинство участников имели протеинурию менее 2 г/сут [25].

При оценке эффектов ТЭ не выявлено достоверного влияния ТЭ на вероятность дожития без прогрессирования или достижения ремиссии в общей группе и подгруппе больных без ИСТ в сравнении с группой монотерапии БРАС, что вполне согласуется с результатами недавно проведенных метаанализов азиатских исследований [43–45]. Данные единичных европейских ретроспективных исследований разнятся. В наиболее представительном из них показано увеличение почечной выживаемости [46] после ТЭ, другие имели негативные результаты [47, 48].

Напротив, при сочетании ТЭ с ИСТ выживаемость без прогрессирования достоверно выше таковой в группе ИСТ без ТЭ. Такие же результаты получены в крупном исследовании аналогичного дизайна [49] и метаанализов других контролируемых и ретроспективных исследований, в которых комбинация ТЭ с КС более эффективна в снижении рисков прогрессирования IgAN в сравнении с ИСТ (в основном КС) без ТЭ [44, 45, 49]. Эти данные позволяют предполагать, что редукция активированных В-клеток, продуцентов Gd-IgA1 и Т-клеток, принимающих непосредственное участие в патогенезе IgAN [50], в результате ТЭ может иметь стратегическое значение в изменении эволюции случаев IgAN с высокой гистологической активностью. В пользу такого предположения свидетельствуют данные повторных биопсий, показавшие более выраженную регрессию воспалительных морфологических изменений у получивших КС в сочетании с ТЭ в отличие от монотерапии КС [19, 51].

Вместе с тем в анализируемой европеоидной популяции пациентов с IgAN мы не нашли явного подтверждения результатов ряда ретроспективных наблюдений и метаанализа контролируемых исследований, проведенных в азиатских популяциях, о возможной позитивной роли ТЭ в индукции ремиссии заболевания [44, 45, 49]. Согласно полученным данным ТЭ не увеличивала вероятность развития ремиссии ни в качестве дополнения терапии БРАС, ни в комбинации с КС. Следует отметить, что частота ремиссий в сравниваемых группах достаточно высока, в том числе в сравнении с другими исследованиями [23, 25, 27, 28]. Кроме того, цитируемые метаанализы основывались главным образом на данных ретроспективных исследований, поэтому их результаты вряд ли можно отнести к надежным. Отчасти эти предположения подтверждают негативные результаты контролируемых исследований, в которых не выявлено сколько-нибудь существенного влияния ТЭ на развитие ремиссий у больных, получавших и не получавших ИСТ [52, 53].

Представленное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, его наблюдательный характер требует осторожности в интерпретации причинно-следственных отношений, хотя это ограничение и минимизировано применением методов псевдорандомизации. Во-вторых, ретроспективный анализ данных не позволил получить представление о структуре побочных эффектов ИСТ, риски которых следует учитывать при принятии решения о начале лечения [38–40, 54, 55]. В-третьих, различные варианты применения КС (внутривенно, внутрь), дозы препаратов и длительность лечения не детализированы, хотя могут иметь разную эффективность [23, 49], что требует проведения дополнительных исследований.

Заключение

В проведенном исследовании установлено, что ИСТ может быть эффективна для индукции ремиссии и торможения прогрессирования IgAN у пациентов с протеинурией

выше 2 г/сут, а проведение ТЭ вместе с ИСТ связано с дополнительным снижением риска прогрессирования болезни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol.* 2018;38:435-42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
- Boyaka PN. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems. *J Immunol.* 2017;199:9-16. doi: 10.4049/jimmunol.1601775
- Muto M, Manfroi B, Suzuki H, et al. Toll-Like Receptor 9 Stimulation Induces Aberrant Expression of a Proliferation-Inducing Ligand by Tonsillar Germinal Center B Cells in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1227-38. doi: 10.1681/ASN.2016050496
- Reily C, Ueda H, Huang ZQ, et al. Cellular Signaling and Production of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy, an Autoimmune Disease. *J Immunol Res.* 2014. doi: 10.1155/2014/197548
- Hiki Y, Odani H, Takahashi M, et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2001 Mar;59(3):1077-85. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031077.x
- Tomana M, Novak J, Julian B, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.* 1999 Jul;104(1):73-81. doi: 10.1172/JCI5535
- Robert T, Berthelot L, Cambier A, et al. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trend Mol Med.* 2015;12:762-75. doi: 10.1016/j.molmed.2015.10.003
- Ben Mkaddem S, Benhamou M, Monteiro RC. Understanding Fc Receptor Involvement in Inflammatory Diseases: From Mechanisms to New Therapeutic Tools. *Front Immunol.* 2019;10:1-12. doi: 10.3389/fimmu.2019.00811
- Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368:2402-14. doi: 10.1056/NEJMra1206793
- Novak J, Tomana M, Matousovic K, et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int.* 2005;67:504-13. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x
- Kirylyuk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, et al. Geographic Differences in Genetic Susceptibility to IgA Nephropathy: GWAS Replication Study and Geospatial Risk Analysis. *PLOS Genet.* 2012;8(6):e1002765. doi: 10.1371/journal.pgen.1002765
- Moriyama T, Tanaka K, Iwasaki C, et al. Prognosis in IgA Nephropathy: 30-Year Analysis of 1,012 Patients at a Single Center in Japan. *PLOS ONE.* 2014;9(3). doi: 10.1371/journal.pone.0091756
- Lee H, Kim DK, Oh KH, et al. Mortality of IgA Nephropathy Patients: A Single Center in Korea. Experience over 30 Years. *PLoS ONE.* 2012;7(12):e51225. doi: 10.1371/journal.pone.0051225
- Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1479-85. doi: 10.1093/ndt/gfr527
- Coppo R, Troyanov S, Bellur S, et al. Validation of the Oxford classification of IgA-nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* 2014;86:828-36. doi: 10.1038/ki.2014.63
- Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, et al. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):3089-99. doi: 10.1681/ASN.2017010108
- Soares MFS, Roberts ISD. Histologic Classification of IgA Nephropathy: Past, Present, and Future. *Semin Nephrol.* 2018;38:477-84. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.017
- Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. *Nephrol Ther.* 2018;1:13-21. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.010
- Hotta O, Furuta T, Chiba S, et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:493-502. doi: 10.1053/ajkd.2002.31399
- Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1321-9. doi: 10.1093/ndt/gfg081
- McIntyre CW, Fluck RJ, Lambie SH. Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment. *Clin Nephrol.* 2001;56:193-8.
- Tan L, Tang Y, Peng W, et al. Combined Immunosuppressive Treatment May Improve Short-Term Renal Outcomes in Chinese Patients with Advanced IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:1333-43. doi: 10.1159/000492592
- Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:432-42. doi: 10.1001/jama.2017.9362
- Yang YZ, Chen P, Liu LJ, et al. Comparison of the effects of hydroxychloroquine and corticosteroid treatment on proteinuria in IgA nephropathy: a case-control study. *BMC Nephrol.* 2019;20:297. doi: 10.1186/s12882-019-1488-6
- Rauen T, Fitzner C, Eitner F, et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:317-25. doi: 10.1681/ASN.2017060713
- Hou JH, Le WB, Chen N, et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:788-95. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.027
- Chen S, Qing Yin, Song Ren, et al. A comparison of the effectiveness of cyclophosphamide, leflunomide, corticosteroids, or conservative management alone in patients with IgA nephropathy: a retrospective observational study. *Sci Rep.* 2018;8:13663. doi: 10.1038/s41598-018-31727-5
- Tatematsu M, Yasuda Y, Morita Y, et al. Complete remission within 2 years predicts a good prognosis after methylprednisolone pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16:883-91. doi: 10.1007/s10157-012-0644-0
- Добронравов В.А., Мужецкая Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология.* 2019;6:45-60 [Dobronravov VA, Muzhetskaya TO, Lin DI, Kochoyan ZSh. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nefrologija.* 2019;6:45-60 (In Russ.)]. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60
- Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41-55. doi: 10.1093/biomet/70.1.41
- Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(3):399-424. doi: 10.1080/00273171.2011.568786
- D'Agostino Jr RB. Propensity Score Methods for Bias Reduction in the Comparison of a Treatment to a Non-Randomized Control Group. *Stat Med.* 1998;17(19):2265-81. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19981015)17:19<2265::aid-sim918>3.0.co;2-b
- Elze MC, Gregson J, Baber U, et al. Comparison of Propensity Score Methods and Covariate Adjustment: Evaluation in 4 Cardiovascular Studies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(3):345-57. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.060

34. Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci.* 2010;25(1):1-21. doi: 10.1214/09-STS313
35. Austin PC. Variance Estimation When Using Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) With Survival Analysis. *Stat Med.* 2016;35(30):5642-55. doi: 10.1002/sim.7084
36. Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med.* 2014;33(7):1242-58. doi: 10.1002/sim.5984
37. Pozzi C, Andrulli S, Vecchio L, et al. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):157-63. doi: 10.1097/01.asn.0000103869.08096.4f
38. Qian G, Zhang X, Xu W, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids for patients with IgA nephropathy: A Meta-Analysis. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(5):859-68. doi: 10.1007/s11255-019-02094-5
39. Lin Y, Jia J, Guo Y, et al. Corticosteroid for IgA Nephropathy: Are They Really Therapeutic? *Am J Nephrol.* 2018;47(6):385-94. doi: 10.1159/000489580
40. Cheng J, Zhang X, Zhang W, et al. Efficacy and Safety of Glucocorticoids Therapy for IgA Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Nephrol.* 2009;30(4):315-22. doi: 10.1159/000226129
41. Liu Y, Xiao J, Shi X, et al. Immunosuppressive Agents Versus Steroids in the Treatment of IgA Nephropathy-Induced Proteinuria: A Meta-Analysis. *Exp Ther Med.* 2016;11(1):49-56. doi: 10.3892/etm.2015.2860
42. Tesar V, Troyanov S, Bellur S. Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1-11. doi: 10.1681/ASN.2014070697
43. Duan J, Liu D, Duan G, Liu Z. Long term efficacy of tonsillectomy as a treatment in patients with IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(1):103-12. doi: 10.1007/s11255-016-1432-7
44. Wang Y, Chen J, Wang Y, et al. A meta-analysis of the clinical remission rate and long-term efficacy of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1923-31. doi: 10.1093/ndt/gfq674
45. Liu LL, Wang LN, Jiang Y, et al. Tonsillectomy for IgA Nephropathy: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(1):80-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.036
46. Kovács T, Vas T, Kövesdy CP, et al. Effect of tonsillectomy and its timing on renal outcomes in Caucasian IgA nephropathy patients. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(11):2175-82. doi: 10.1007/s11255-014-0818-7
47. Feehally J, Coppo R, Troyanov S. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. *Nephron.* 2015;132(1):15-24. doi: 10.1159/000441852
48. Piccoli A, Codognotto M, Tabbi MG, et al. Influence of tonsillectomy on the progression of mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2583-9. doi: 10.1093/ndt/gfq107
49. Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, et al. Association Between Tonsillectomy and Outcomes in Patients With Immunoglobulin A Nephropathy. *JAMA Netw Open.* 2019;2(5):e194772. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.4772
50. Harabuchi Y, Takahara M. Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome. *Immun Inflamm Dis.* 2019;7(2):86-93. doi: 10.1002/iid3.248
51. Shen XH, Liang SS, Chen HM, et al. Reversal of Active Glomerular Lesions After Immunosuppressive Therapy in Patients With IgA Nephropathy: A Repeat-Biopsy Based Observation. *J Nephrol.* 2015;28(4):441-9. doi: 10.1007/s40620-014-0165-x
52. Yang D, He L, Peng X, et al. The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Ren Fail.* 2016;38(2):242-8. doi: 10.3109/0886022X.2015.1128251
53. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8):1546-53. doi: 10.1093/ndt/gfu020
54. Song YH, Cai GY, Xiao YF, et al. Efficacy and safety of calcineurin inhibitor treatment for IgA nephropathy: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18:61. doi: 10.1186/s12882-017-0467-z
55. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of Azathioprine to Corticosteroids Does Not Benefit Patients with IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1783-90. doi: 10.1681/ASN.20100101

Поступила 17.03.2020

Значение оценки минеральной плотности костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности у пациентов, получающих лечение гемодиализом

С.О. Мазуренко^{1,2}, Я.А. Накатис^{1,2}, А.А. Енькин³, К.Г. Старосельский⁴, А.Н. Васильев⁵, О.Г. Мазуренко², П.В. Соин⁴, Л.Г. Ермолаева¹, И.Г. Иванов¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Определить, может ли минеральная плотность костей (МПК), оцененная с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, использоваться в качестве индикатора повышенного риска смерти у пациентов на гемодиализе.

Материалы и методы. Выполнено проспективное исследование 516 пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом (мужчины – 265, женщины – 251; средний возраст 44,8±11,4 года), которых наблюдали в течение 5,7±3,2 года. Перед включением в исследование у всех пациентов анализировалась МПК с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в трех стандартных отделах: поясничных позвонках, проксимальном отделе бедра и дистальном отделе предплечья. Вероятностный анализ результата проводился с использованием методов Каплана–Мейера и Кокса.

Результаты. За период наблюдения умерли 111 (21,5%) больных, 50,5% – от сердечно-сосудистых событий. Анализ выживаемости методом Каплана–Мейера позволил доказать повышенный риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у получающих лечение гемодиализом больных с низкой МПК всех обследованных участков. Пошаговый многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что наибольшую прогностическую значимость имеет индекс Т бедренной кости, показывающий отличие МПК исследуемого пациента от «нормальных» значений МПК молодого взрослого человека.

Заключение. Снижение МПК у больных, получающих лечение гемодиализом, ассоциируется с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистой патологии, и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия может быть использована для оценки этого риска.

Ключевые слова: гемодиализ, остеопороз, минеральная плотность костей, смертность, выживаемость, денситометрия.

Для цитирования: Мазуренко С.О., Накатис Я.А., Енькин А.А. и др. Значение оценки минеральной плотности костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности у пациентов, получающих лечение гемодиализом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 33–36. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000277

The value of bone mineral density assessment by dual-energy x-ray absorptiometry for prediction of cardiovascular mortality in patients treated with hemodialysis

S.O. Mazurenko^{1,2}, Ya.A. Nakatis^{1,2}, A.A. Enkin³, K.G. Staroselsky⁴, A.N. Vasilyev⁵, O.G. Mazurenko², P.V. Soin⁴, L.G. Ermolaeva¹, I.G. Ivanov¹

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²Sokolov Clinical Hospital №122, Saint Petersburg, Russia;

³Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁴City Hospital №26, Saint Petersburg, Russia;

⁵Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Aim. Determine whether bone mineral density (BMD) assessed by dual-energy x-ray absorptiometry can be used as predictor of increased risk of death in hemodialysis patients.

Materials and methods. A prospective study was performed of 516 patients with chronic kidney disease treated with hemodialysis (men – 265, women – 251, mean age 44.8±11.4 years) who were observed for 5.7±3.2 years.

Before inclusion in the study, in all patients was analyzed bone mineral density using dual-energy X-ray absorptiometry in three standard departments: lumbar vertebrae, proximal femur and distal forearm. The probability analysis of the outcome was carried out using the Kaplan–Meier method and Cox.

Results. During follow-up period 111 (21.5%) patients died, 50.5% from cardiovascular events. Survival analysis by Kaplan–Meier method allowed to prove the increased risk of death from cardiovascular pathology in hemodialysis patients with low bone mineral density of all evaluated areas. Step-by-step multivariate Cox regression analysis showed that the T score of the femur, showing the difference of BMD of the patient with normal value of BMD for young adult, had the greatest prognostic significance.

Conclusion. Reduced bone mineral density in patients receiving hemodialysis is associated with an increased risk of death from cardiovascular disease. Dual energy x-ray absorptiometry can be used for assessment of this risk.

Keywords: hemodialysis, osteoporosis, bone mineral density, mortality, survival, densitometry.

For citation: Mazurenko S.O., Nakatis Ya.A., Enkin A.A., et al. The value of bone mineral density assessment by dual-energy x-ray absorptiometry for prediction of cardiovascular mortality in patients treated with hemodialysis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 33–36. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000277

Введение

Продолжительность жизни больных, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) и получающих заместительную почечную терапию гемодиализом, является одним из важных показателей эффективности их лечения. Именно поэтому большое количество исследований посвящено изучению факторов, определяющих повышенный риск смерти пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью [1, 2]. Основной причиной смерти пациентов с ХБП считаются заболевания сердечно-сосудистой системы [3], повышенный риск развития которых связывают с нарушением кальциевого и фосфорного обмена [4], питательного статуса больных [5], хроническим воспалением, анемией и изменением артериального давления, сопутствующих ХБП, многими другими факторами [6]. Достаточно давно прослежена связь остеопороза с повышенным риском смерти, особенно от сердечно-сосудистой патологии у людей с нормальной функцией почек [7]. Сниженная минеральная плотность костей (МПК) некоторыми авторами рассматривается как лучший независимый индикатор высокого риска смерти даже в сравнении с такими показателями, как артериальное давление и уровень холестерина крови [8]. Закономерности изменений МПК у пациентов, получающих длительное лечение гемодиализом, достаточно хорошо изучены [9]. Также доказана прогностическая значимость показателей денситометрии костей в оценке риска переломов у диализных пациентов [10].

Цель исследования – изучение зависимости изменения МПК и продолжительности жизни больных ХБП, получающих лечение гемодиализом.

Материалы и методы

В исследование включены 516 больных (265 мужчин и 251 женщина), получавших лечение гемодиализом. Средний возраст пациентов составил $44,8 \pm 11,4$ года (от 22 до 72 лет), средний срок наблюдения от момента выполнения денситометрии – $5,7 \pm 3,2$ года. МПК оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (аппарат Hologic Discovery W, США). Исследование МПК осуществлялось в трех стандартных зонах: позвонки L1–L4 поясничного отдела

позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости и дистальный отдел костей предплечья. Анализ МПК выполнялся с помощью стандартных диагностических индексов T и Z. Индекс T показывает отличие значений МПК исследуемого пациента от «нормальных» значений МПК молодого взрослого (30 лет) человека того же пола, индекс Z показывает отличие значений МПК исследуемого больного от «нормальных» значений МПК человека того же возраста и пола. Нормой считали значения, отклоняющиеся менее чем на 1 SD. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы Statistica for Windows, версия 6 (Statsoft Inc., США). Для анализа вида распределения количественных данных использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Анализ вероятности изучаемого исхода (смерти) в определенный период времени проводили с помощью метода Каплана–Мейера. Для оценки прогностической значимости изучаемых факторов использовали пошаговый регрессионный анализ по модели пропорциональных интенсивностей Кокса. В каждой из приведенных методик критический уровень значимости определен исходя из значения p не более 0,05.

Результаты

В ходе проспективного наблюдения из 516 больных ХБП, получавших лечение гемодиализом, умерли 111 (21,5%). Причины смерти представлены в **табл. 1**. Сердечно-сосудистая патология (острый инфаркт миокарда, острая и хроническая сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения) являлась самой частой причиной гибели пациентов.

На 2-м месте среди причин смерти – инфекционные заболевания, к которым отнесены сепсис, инфекционный эндокардит, пневмонии. Далее следовали желудочно-кишечные заболевания (желудочно-кишечные кровотечения, панкреонекроз, токсические гепатиты). Из онкологических заболеваний зарегистрировано 2 случая рака желудка, 2 – рака предстательной железы, 2 – гипернефромы, 1 – рака яичников. К другим причинам отнесены несчастные случаи, дорожно-транспортные происшествия, суициды, смерть пациентов в период реабилитации после аллотрансплантации почки, гипогликемическая и кетоацидотическая кома, гиперкалиемия и случаи неустановленной причины смерти. Для анализа вклада МПК в риск гибели пациентов, страдающих ХБП, использован метод оценки выживаемости Каплана–Мейера. Чтобы исключить влияние возраста и пола, МПК оценивалась по индексу Z. Все больные разделены на группы с нормальными ($Z > -1,0$) и сниженными ($Z < -1,0$) показателями МПК ($p > 0,05$). Анализ не обнаружил достоверных различий общей смертности пациентов с нормальными и сниженными показателями МПК ($p > 0,05$). Однако при анализе смертности от сердечно-сосудистой патологии получено достоверное различие выживаемости в группах лиц, разделенных по индексу Z на пациентов с нормальной ($Z > -1,0$) и сни-

Сведения об авторах:

Накатис Яков Александрович – д.м.н., проф. ФГБОУ ВО СПбГУ, глав. врач ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г. Соколова». ORCID: 0000-0002-1564-3882

Енькин Александр Анатольевич – зав. отд-нием диализа ГБУЗ ЛОКБ. ORCID: 0000-0003-2305-9673

Старосельский Константин Георгиевич – зав. отд-нием диализа ГБУЗ ГБ №26. ORCID: 0000-0002-3956-1628

Васильев Александр Николаевич – зав. отд-нием хронического гемодиализа ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-0529-3880

Мазуренко Оксана Генриховна – к.м.н., врач-рентгенолог Центра остеопороза и метаболических заболеваний скелета ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г. Соколова». ORCID: 0000-0003-1922-5309

Соин Петр Вадимович – врач отд-ния диализа ГБУЗ ГБ №26. ORCID: 0000-0003-4162-6686

Ермолаева Лариса Геннадьевна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0002-5040-6768

Иванов Игорь Григорьевич – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0003-3040-4039

Контактная информация:

Мазуренко Сергей Олегович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО СПбГУ, рук. Центра остеопороза и метаболических заболеваний скелета ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г. Соколова». Тел.: +7(911)794-28-45; факс: +7(812)448-74-89; e-mail: dr_mazurenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1915-2237



Рис. 1. Выживаемость больных ХБП на гемодиализе с учетом гибели от сердечно-сосудистой патологии в группах, выделенных по индексу Z предплечья ($Z > -1,0$; $Z \leq -1,0$); F-критерий Кокса 1,74; $p < 0,05$.

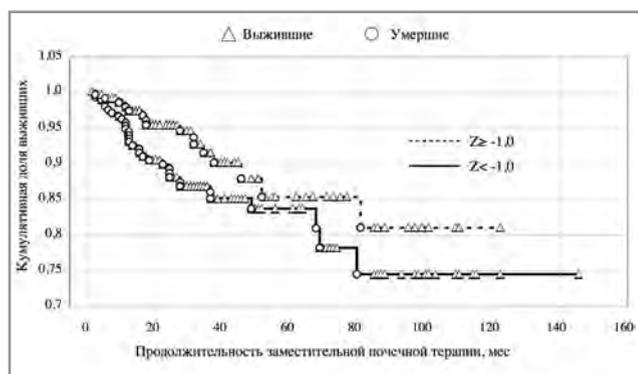


Рис. 2. Выживаемость больных ХБП на гемодиализе с учетом гибели от сердечно-сосудистой патологии в группах, выделенных по индексу Z позвонков L1–L4 ($Z > -1,0$; $Z \leq -1,0$); F-критерий Кокса 1,78; $p < 0,05$.

женной минеральной плотностью ($Z < -1,0$); **рис. 1–3**. Смертность от сердечно-сосудистой патологии больных с ХБП со сниженными значениями МПК ($Z < -1,0$) существенно выше в сравнении с пациентами, имевшими нормальные показатели МПК. Для анализа вклада индексов T и Z в оценку риска смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы использована регрессионная модель пропорциональных интенсивностей Кокса (табл. 2).

Пошаговый многовариантный регрессионный анализ показал, что индекс T бедренной кости – самый чувствительный индикатор повышенного риска смерти диализных пациентов от сердечно-сосудистой патологии. Добавление в анализ других показателей МПК существенно не меняло результат общей оценки, что подтверждает независимость индекса T бедренной кости как прогностического фактора.

Обсуждение

В нашем наблюдении от патологии сердечно-сосудистой системы погибли более 50% пациентов, что согласуется с данными других исследователей [11]. Анализируя влияние МПК на общий риск смерти больных ХБП, получающих лечение гемодиализом, нам не удалось обнаружить какой-



Рис. 3. Выживаемость больных ХБП на гемодиализе с учетом гибели от сердечно-сосудистой патологии в группах, выделенных по индексу Z бедренной кости ($Z > -1,0$; $Z \leq -1,0$); F-критерий Кокса 1,84; $p < 0,05$.

либо закономерности. Однако ситуация изменилась, когда в рассмотрение приняли только случаи смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы. У больных с дефицитом МПК смертность от сердечно-сосудистой патологии существенно

Таблица 1. Причины смерти больных ХБП, получающих лечение гемодиализом

Причины смерти	Количество случаев	Количество случаев, %
Сердечно-сосудистая патология	56	50,5
Инфекционные	19	17,1
Желудочно-кишечные заболевания	9	8,1
Онкологические	7	6,3
Другие	20	18

Таблица 2. Многовариантный регрессионный анализ (Кокса) вклада индексов T и Z в оценку риска смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных ХБП, получающих лечение гемодиализом

Критерий оценки МПК	β	Критерий Вальда	p	χ^2	p
T (предплечье)	-0,1	0,7	сн	12,3	<0,01
T (позвонки)	0,04	0,1	сн		
T (бедро)	-0,35	3,1	<0,05		
Z (предплечье)	-0,13	1,1	сн	7,5	сн
Z (позвонки)	0,01	0,01	сн		
Z (бедро)	-0,19	0,9	сн		

Примечание: сн – статистически незначимо.

выше в сравнении с пациентами с нормальными показателями плотности кости. Пошаговый многовариантный регрессионный анализ показал, что индекс Т бедренной кости является самым чувствительным предиктором повышенного риска смерти пациентов ХБП от сердечно-сосудистой патологии (см. табл. 2). Наиболее вероятным объяснением обнаруженной зависимости считается одновременное влияние вторичного гиперпаратиреоза на кости и сердечно-сосудистую систему больных ХБП. Прогрессирующая на фоне вторичного гиперпаратиреоза потеря костной массы сопровождается интенсивной кальцификацией сердца и сосудов высвобождающимися из костной ткани кальцием и фосфором [12].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008;371(9631):2173-82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60952-6
2. Gibertoni D, Mandreoli M, Rucci P, et al. Excess mortality attributable to chronic kidney disease. Results from the PIRP project. *J Nephrol*. 2016;29(5):663-71. doi: 10.1007/s40620-015-0239-4
3. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: Getting to the heart of the matter. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(6):1398-407. doi: 10.1053/ajkd.2001.29275
4. Rivara MB, Ravel V, Kalantar-Zadeh K, et al. Uncorrected and Albumin-Corrected Calcium, Phosphorus, and Mortality in Patients Undergoing Maintenance Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(7):1671-81. doi: 10.1681/ASN.2014050472
5. Krutko DM, Mazurenko SO, Staroselsky KG, et al. Control of Hemodialysis Therapy Based on the Bioelectrical Impedance Analysis. *Bio-med Eng*. 2016;50:189. doi: 10.1007/s10527-016-9616-0
6. Sun J, Axelsson J, Machowska A, et al. Biomarkers of cardiovascular disease and mortality risk in patients with advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(7):1163-72. doi: 10.2215/CJN.10441015
7. Qu X, Huang X, Jin F, et al. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;166(2):385-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.114
8. Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, et al.; Health ABC Study. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int*. 2007;18(7):999-1008. doi: 10.1007/s00198-007-0338-8
9. Ambrus C, Marton A, Nemeth ZK, Mucsi I. Bone mineral density in patients on maintenance dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2010;42:723-39. doi: 10.1007/s11255-009-9666-2
10. Mazurenko SO, Mazurenko OG, Enkin AA, et al. Use of dual energy x-ray absorptiometry for assessment of fracture risk in dialysis patients. *Biomed Eng*. 2017;51:20. doi: 10.1007/s10527-017-9676-9
11. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular Stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):184-92. doi: 10.2215/CJN.03340807
12. Malluche HH, Blomquist G, Monier-Faugere MC, et al. High parathyroid hormone level and osteoporosis predict progression of coronary artery calcification in patients in dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2534-44. doi: 10.1681/ASN.2014070686

Заключение

Снижение МПК у больных ХБП ассоциируется с высоким риском смерти от сердечно-сосудистой патологии, а двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия может быть использована как инструмент оценки этого риска. Наиболее высокой прогностической значимостью в отношении оценки риска смерти от сердечно-сосудистой патологии обладает индекс Т бедренной кости ($p < 0,001$), который может быть рекомендован для применения клиническими врачами в практической работе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.02.2019

Низкий сывороточный уровень Klotho как предиктор кальцификации сердца и сосудов у больных хронической болезнью почек 2–5D стадий

Л.Ю. Милованова, Л.В. Лысенко (Козловская), С.Ю. Милованова, М.В. Таранова, В.В. Козлов, В.А. Решетников, М.В. Лебедева, Т.В. Андросова, Д.О. Зубачева, Н.В. Чеботарева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Кардиоваскулярная кальцификация (КВК) вносит существенный вклад в проявление сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек (ХБП).

Цель. Изучить ранние маркеры КВК с целью оптимизации кардиоренопротективной стратегии. Проведен проспективный сравнительный анализ следующих факторов: фактора роста фибробластов 23, α -Klotho, склеростина, фосфата, паратиреоидного гормона, расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), центрального систолического давления – как независимых детерминант КВК.

Материалы и методы. В исследование включен 131 пациент с ХБП 2–5D стадий. Сывороточные уровни FGF-23, Klotho и склеростина оценивались с помощью ELISA-метода. Исследованы также индексы аугментации (жесткости) сосудов, центральное артериальное давление (с помощью прибора SphygmoCor), кальцификация клапанов сердца и степень кальциноза аорты (рентгенография аорты). Период наблюдения составил 2 года.

Результаты. Согласно корреляционному анализу Спирмена в наибольшей степени связаны процент повышения кальцификации и изменение уровня Klotho. Согласно ROC-анализу снижение сывороточного уровня Klotho на 50 ЕД и более является существенным предиктором увеличения кальцификации аорты на 50% и более с чувствительностью 86% и специфичностью 77%. С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что сывороточный уровень Klotho ниже 632 пг/л предсказывает pСКФ ниже медианного уровня 48 мл/мин/1,73 м² с чувствительностью 85,5% и специфичностью 78,5%. При этом ОШ 17,477 (ДИ 95% 8,046–37,962; $p < 0,001$).

Заключение. Фактором, наиболее ассоциированным с КВК, является Klotho. Снижение сывороточного уровня Klotho – предиктор аортальной кальцификации. Кроме того, исходный сывороточный уровень Klotho является предиктором pСКФ через 2 года.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фактор роста фибробластов 23, Klotho, склеростин, кардиоваскулярная кальцификация, ремоделирование сердца.

Для цитирования: Милованова Л.Ю., Лысенко (Козловская) Л.В., Милованова С.Ю. и др. Низкий сывороточный уровень Klotho как предиктор кальцификации сердца и сосудов у больных хронической болезнью почек 2–5D стадий. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 37–45. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000670

Low serum Klotho level as a predictor of calcification of the heart and blood vessels in patients with CKD stages 2–5D

L.Yu. Milovanova, L.V. Lysenko (Kozlovskaya), S.Yu. Milovanova, M.V. Taranova, V.V. Kozlov, V.A. Reshetnikov, M.V. Lebedeva, T.V. Androsova, D.O. Zubacheva, N.V. Chebotareva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Cardiovascular calcification (CVC) makes a significant contribution to the manifestation of cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease. Early CVC markers are currently being actively studied to optimize cardio-renal protective strategies. We performed a prospective comparative analysis of the following factors: FGF-23, α -Klotho, sclerostin, phosphate, parathyroid hormone, the estimated glomerular filtration rate (eGFR), central systolic pressure as an independent determinant of CVC.

Materials and methods. The study included 131 patients with chronic kidney disease 2–5D st. Serum levels of FGF-23, Klotho, and sclerostin were evaluated using the ELISA method. Vascular augmentation (stiffness) indices, central arterial pressure (using the SphygmoCor device), calcification of heart valves and the degree of aortic calcification (aortic radiography) were also investigated. The observation period was 2 years.

Results. According to the Spearman correlation analysis, the percent of calcification increase and the change in Klotho level are most related. According to ROC analysis, a decrease in serum levels of Klotho by 50 units or more is a significant predictor of an increase in aortic calcification of 50% or more with a sensitivity of 86% and a specificity of 77%. Using logistic regression analysis, it was found that a serum Klotho level < 632 pg/L predicts an eGFR below a median level of 48 ml/min/1.73 m² with a sensitivity of 85.5% and a specificity of 78.5%. Wherein OR 17.477 (CI 95% 8.046–37.962; $p < 0.001$).

Conclusion. The factor most associated with CVC is Klotho. Decreased serum level of Klotho is a predictor of aortic calcification. In addition, the initial serum level of Klotho is a predictor of eGFR after 2 years.

Keywords: chronic kidney disease, fibroblast growth factor 23, Klotho, sclerostin, cardiovascular calcification, heart remodeling.

For citation: Milovanova L.Yu., Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Milovanova S.Yu., et al. Low serum Klotho level as a predictor of calcification of the heart and blood vessels in patients with CKD stages 2–5D. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 37–45. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000670

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ДИ – доверительный интервал
 ИА – индекс аугментации
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 КВК – кардиоваскулярная кальцификация
 ОШ – отношение шансов
 ПТГ – паратиреоидный гормон

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЦсАД – центральное систолическое артериальное давление
 АUC – площадь под кривой
 FGF-23 – фактор роста фибробластов 23

Введение

Известно, что пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) имеют высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности и в большей степени умирают не от уремии, а от сердечно-сосудистых событий [1–3]. Традиционные факторы риска кардиоваскулярных заболеваний, такие как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет, достаточно характерны для популяции больных ХБП. Однако в последние годы показано, что другие кардиоваскулярные факторы риска, специфичные для уремии, могут вносить вклад в увеличение сердечно-сосудистого риска при ХБП [3–5]. Эти факторы включают среди других изменение уровня морфогенетических белков (фактор роста фибробластов 23 – FGF-23, Klotho) и гликопротеина склеростина, которые участвуют в поддержании костно-минерального гомеостаза.

FGF-23 – хорошо известный гормон, продуцируемый остеоцитами, который регулирует гомеостаз фосфора и метаболизм витамина D. Повышение в плазме концентрации FGF-23 в течение ХБП компенсирует неспособность почек экскретировать адекватное количество фосфата и, соответственно, является ранним адаптивным механизмом при ХБП [6–9]. Однако на более поздних стадиях ХБП существенно повышенный уровень FGF-23 становится независимо ассоциированным с развитием гипертрофии левого желудочка, эндотелиальной дисфункции и повышенной кардиоваскулярной смертностью [10, 11] и может рассматриваться как новый ранний фактор прогрессирования ССО. Повышение продукции FGF-23 тесно связано с дефицитом Klotho [6, 12, 13]. Мембраносвязанная форма Klotho экспрессируется в

почечных канальцах и функционирует как обязательный рецептор для FGF-23, т.е. оказывается вовлечен в регулирующую FGF-23 фосфатурию. Секреторная форма Klotho присутствует в крови, моче и цереброваскулярной жидкости и имеет множественные системные биологические эффекты, включая регуляцию продукции оксида азота эндотелием [6, 16] и эндотелиальной интеграции и проницаемости [17], а также снижение межклеточного сигнала инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, который отвечает за продолжительность жизни у млекопитающих [14]. Klotho, как продемонстрировано, улучшает васкулярную эндотелиальную дисфункцию и замедляет сосудистую кальцификацию. Напротив, низкий уровень Klotho ассоциирован с увеличением ССО [6, 12] и смертности [6, 18].

Склеростин секретируется остеоцитами и может вносить вклад в кардиоваскулярную кальцификацию (КВК) у пациентов с ХБП. Недавние сообщения позволяют предполагать, что высокий уровень склеростина способен отражать сниженный костный метаболизм и может быть полезным как маркер низкообменной костной болезни на продвинутых стадиях ХБП [19]. Как антагонист Wnt/ β -катенин-сигнального пути, который вовлечен в биологию сосудов, склеростин может быть вовлечен в сосудистую кальцификацию [20]. Кроме того, сообщалось, что склеростин может быть ассоциирован с клиническими исходами, однако результаты противоречивы [20, 21].

Поскольку Klotho, FGF-23 и склеростин тесно биологически связаны, трудно описать клинические исходы, касающиеся только одного фактора, поскольку исследования, оценивавшие все три фактора вместе в параллели, в литературе отсутствуют. Мы провели сравнительное проспективное многофакторное исследование для оценки прогностической роли системы новых биомаркеров, таких как растворимая форма Klotho, FGF-23 и склеростин, а также нескольких традиционных факторов, таких как расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), фосфат, паратиреоидный гормон (ПТГ), а также центральное артериальное давление (АД) как независимых детерминант прогрессии КВК в кортге больных ХБП.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено одноцентровое проспективное ROC- и многофакторное исследование. Пациенты отобраны из амбулаторного отделения клиники нефрологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с февраля по август 2016 г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом уни-

Сведения об авторах:

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-1166-7308

Милованова Светлана Юрьевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Таранова Марина Владимировна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-7363-6195

Козлов Василий Владимирович – доц. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения. ORCID: 0000-0002-2389-3820

Решетников Владимир Анатольевич – д.м.н., проф. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения. ORCID: 0000-0002-2987-7995

Лебедева Марина Валерьевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-5923-1837

Андросова Татьяна Витальевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-9951-126X

Зубачева Дарья Олеговна – ординатор 1-го года обучения каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0001-8020-7041

Чеботарева Наталья Викторовна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Контактная информация:

Милованова Людмила Юрьевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(916)164-14-00; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Таблица 1. Распределение больных по стадиям ХБП (рСКФ)*

Показатели	рСКФ>60 (n=33)	рСКФ 45–60 (n=26)	рСКФ 30–44 (n=21)	рСКФ<30 (n=51)	p (для тренда)
Возраст, лет	41,1 (18,5–64,7)	43,92 (19,2–65,1)	40,67 (18,0–63,8)	41,71 (21,1–62,9)	0,293
Женский пол, n (%)	17 (51,5)	14 (53,8)	10 (47,6)	24 (47,1)	0,072
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	79,6 (62,0–105,5)	51,5 (46,0–57,0)	38,0 (32,0–43,5)	17,0 (7,0–24,0)	<0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	121,0 (109,5–143,0)	137,0 (119,5–145,8)	143,0 (121,5–150,0)	146,0 (125,0–149,8)	<0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,0 (72,5–81,0)	81,5 (74,0–94,0)	85,0 (75,0–97,0)	84,4 (76,0–95,0)	0,069
ЦсАД, мм рт. ст.	95,9 (90,5–135,5)	121,2 (105,6–137,8)	133,4 (130,1–145,0)	137,3 (120,5–144,5)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	25,62 (19,3–30,5)	26,95 (19,0–29,9)	26,53 (18,5–30,1)	24,96 (18,5–28,9)	0,017
<i>Коморбидность, n (%)</i>					
АГ (центральное АД>130/90 мм рт. ст.)	8 (24,2)	17 (65,4)	21 (100)	48 (94,1)	<0,001
Ишемическая болезнь сердца (I–II класс ССС)	0 (0)	3 (11,5)	8 (38,0)	13 (25,5)	<0,001
Сердечная недостаточность (I–II NYHA)	0 (0)	3 (11,5)	3 (12,7)	9 (17,1)	<0,001
<i>Лечение, n (%)</i>					
Антигипертензивные препараты	8 (24,2)	17 (65,4)	21 (100)	48 (94,1)	<0,001
Фосфатбиндеры	0 (0)	0 (0)	2 (9,5)	45 (88,2)	<0,001
Аналоги витамина D	0 (0)	2 (7,7)	8 (37,3)	43 (74,5)	<0,001
<i>Лабораторные показатели</i>					
Фосфор сывороточный, ммоль/л	1,21 (1,14–1,35)	1,18 (1,09–1,27)	1,29 (1,10–1,41)	1,62 (1,29–1,87)	<0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,27±0,12	2,32±0,14	2,27±0,19	2,26±0,22	0,296
ПТГ, пг/мл	45,0 (26,0–58,0)	53,0 (45,6–82,4)	59,0 (28,5–96,6)	220,0 (110,0–690,0)	<0,001
Альбумин, г/л	40,48±3,30	39,07±3,69	39,43±2,84	37,96±4,38	0,038
Гемоглобин, г/л	131,3 (120–140)	125,7 (118–141)	120,5 (110–132)	120,0 (94–126)	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,0 (0,6–1,37)	1,15 (0,7–2,00)	1,80 (1,10–2,35)	1,2 (0,9–2,59)	0,089
СОЭ, мм/ч	10 (5–17)	12 (9–21)	23 (11–35)	39 (15–46)	<0,001
FGF-23, пг/мл	12,4 (7,6–16,9)	360,7 (323,4–514,3)	506,4 (424,7–788,5)	1494 (570–12243)	<0,001
α-Klotho, пг/мл	990,3 (718,4–1490)	637,8 (489,4–657,6)	393,6 (375,3–530,4)	201,9 (85,5–470,3)	<0,001
Склеростин, пмоль/л	4,1 (0–11,2)	20,4 (6,2–33,8)	46,5 (26,2–68,7)	97,4 (49,3–213,7)	<0,001
Щелочная фосфатаза, Ед/л	67,0 (45,5–70,0)	78,0 (56,0–141,8)	112,0 (72,0–181,0)	125,0 (80,0–198,0)	<0,001

*Здесь и далее в табл. 2: результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее ± стандартное отклонение или частоты n (%), n=131.

верситета (протокол от 15.09.2016, №09-16). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, которое выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Период наблюдения составил 2 года.

Характеристика пациентов. Взрослые пациенты отбирались для участия в исследовании, если они имели ХБП 2–5D стадий согласно клиническим рекомендациям KDIGO 2012 г. Критерии исключения: сахарный диабет, системное

аутоиммунное заболевание, возраст менее 18 и более 65 лет, тяжелая сердечная недостаточность (III–IV класс NYHA), тяжелая рефрактерная стабильная стенокардия (III–IV класс) или острый коронарный синдром, инфекции, беременность, онкология, АД>180/100 мм рт. ст., индекс массы тела (ИМТ)<19 или ИМТ>30 кг/м², протеинурия более 1 г/сут, история трансплантации почки, иммуносупрессивная терапия.

Таблица 2. ИА, аортальная и кардиальная кальцификация; ИММЛЖ в зависимости от стадии ХБП

Показатели	рСКФ>60 (n=33)	рСКФ 45–60 (n=26)	рСКФ 30–44 (n=21)	рСКФ<30 (n=51)	p (для тренда)
ИА	8,0 (2,5–14,5)	19,0 (16,0–25,00)	26,0 (18,0–30,0)	29,0 (15,0–38,0)	<0,001
<i>Аортальная кальцификация, баллы, n (%)</i>					
0	33 (100,0)	18 (69,2)	7 (33,3)	6 (11,8)	<0,001
1–2	0 (0)	4 (15,4)	7 (33,3)	28 (54,9)	
3–7	0 (0)	2 (7,7)	4 (19,0)	10 (19,6)	
>7	0 (0)	2 (7,7)	3 (14,3)	7 (13,7)	
n (%)	0 (0)	8 (30,8)	14 (66,7)	45 (88,2)	<0,001
<i>Кардиальная (клапаны) кальцификация, баллы, n (%)</i>					
0	32 (97,0)	13 (50,0)	7 (33,3)	7 (13,2)	<0,001
0,5–1	1 (3,0)	11 (42,3)	10 (47,6)	24 (47,1)	
>1,5	0 (0)	2 (7,7)	4 (19,0)	20 (39,2)	
n (%)	1 (3,0)	13 (50,0)	14 (66,7)	29 (86,3)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	103,5±14,7	112,0±19,1	120,5±18,4	129,0±21,3	<0,001

Кроме того, в качестве контроля взяты здоровые субъекты с нормальной функцией почек, без альбуминурии или известных кардиоваскулярных заболеваний. Демографические характеристики, анамнез, настоящее лечение и образцы крови собраны для всех субъектов на момент начала и конца исследования.

Биохимические оценки. Пробы крови взяты утром как минимум после 8-часового перерыва в еде и центрифугировались в течение 15 мин при 3000 об/мин. Полученная сыворотка замораживалась при температуре -80°C. Сывороточный уровень Klotho (IBL-Takara 27998-96Well), FGF-23 (Merck Millipore MILLENZFGF-23-32K) и склеростин (Bio-medica, Vienna, VI-20492) измерены на момент начала и конца исследования с использованием ELISA-метода в сертифицированной лаборатории при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» согласно протоколу производителя; рСКФ рассчитана с помощью уравнения СКД-ЕРІ [22].

Сердечно-сосудистая визуализация. Индексы жесткости (аугментации – ИА) сосудов, скорость пульсовой волны и центральное (аортальное) давление оценены с помощью прибора SphygmoCor 2000 (AtCor Medical, Australia).

АГ диагностировалась, если центральное систолическое АД (ЦсАД)>130 мм рт. ст., а центральное диастолическое давление – более чем 90 мм рт. ст. [23]. Кардиальная кальцификация (клапаны, баллы) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) измерены с помощью би-дементсионной эхокардиографии. Кардиальная кальцификация оценена с помощью полуколичественной балльной шкалы оценки [22, 24]. Гипертрофия левого желудочка диагностировалась, если ИММЛЖ более чем 95 г/м² у женщин и более чем 115 г/м² у мужчин [25]. Всем пациентам также выполнялась рентгенография абдоминальной аорты для оценки аортальной кальцификации (от 1 до 24 баллов по методу Kauppi) [22, 24].

Статистический анализ. Характеристики пациентов оценивали по методом стандартной описательной статистики [медианам и межквартильным интервалам, средним значениям ± стандартное отклонение и частотам n (%)]. Логистический регрессионный анализ использован для многофакторного анализа. Многофакторный анализ: за переменную исхода принят процент кальцификации аорты, в качестве изучаемых переменных взяты: средние Δ FGF-23, Δ α-Klotho, Δ склеростин, Δ рСКФ, Δ фосфор, Δ ПТГ в сыворотке и Δ ЦсАД. Для выявления и оценки силы связи

Таблица 3. Основные базовые параметры контрольной группы. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее ± стандартное отклонение или частоты n (%), n=30

Параметры	Контрольная группа
Возраст, лет	40,8 (20,5–65,7)
Женский пол, n (%)	16 (53,3)
СКФ, мл/мин	86,0 (63,1–120,3)
Среднее ЦсАД, мм рт. ст.	91,0 (85,0–110,5)
ИА, %	8,4 (2,9–13,5)
ИММЛЖ, кг/м ²	99,5±11,3
ИМТ, кг/м ²	26,5 (24,3–30,8)
Гемоглобин, г/л	126 (119–145)
СОЭ, мм/ч	7 (2–14)
Триглицериды, ммоль/л	0,9 (0,6–1,21)
FGF-23, пг/мл	9,7 (0,0–11,2)
α-Klotho, пг/мл	1000,1 (772,7–1510,0)
Склеростин, пмоль/л	3,7 (0–9,6)

между двумя количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. ROC-анализ применяли для оценки прогностических характеристик регрессионных моделей. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для однофакторного и многофакторного анализов. Различия считали статистически значимыми при двустороннем p-значении менее 0,05. Статистический анализ провели с помощью программы SPSS версии 21.0 (Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

Пациенты. Скринированы 540 человек с недиабетической, неаутоиммунной ХБП 2–5D стадий. Из них 131 пациент [65 мужчин и 66 женщин, средний возраст 41,1 (20,3–65,2) года] включен в исследование. Основные причины ХБП – хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, поликистозная болезнь почек. Базовые демографические и клинические характеристики пациентов согласно стадии ХБП представлены в табл. 1. Не выявлено

Таблица 4. Описательная статистика тестируемых показателей в динамике (n=131)

Показатели	Минимум	Максимум	Me (Q25; Q75)
Фосфор, Δ	-1,28	1,50	0,10 (0,08; 0,24)
ПТГ, Δ	-637,00	553,00	-19,25 (15,50; 88,50)
pСКФ, Δ	-18,00	37,00	-7,88 (-3,50; 0,00)
Склеростин, Δ	-73,00	134,00	0,00 (1,00; 17,50)
Ln (натуральный логарифм) FGF-23, Δ	-6,64	2,95	-1,62 (-0,4821; 4,441)
Klotho, Δ	-253,00	365,00	-99,25 (-47,00; 9,75)
ЦсАД, Δ	-70,0	30,0	-25,0 (-15,0; 1,25)
ИА, Δ	-6,00	6,00	1,00 (0,00; 2,00)
Кальцификация сердца, Δ	-1,50	4,00	0,00 (0,50; 1,00)
Кальцификация аорты, Δ	-11,00	5,00	1,00 (0,00; 2,00)

Таблица 5. Прирост кальцификации (процент изменения) для каждой модели кальцификации (ИА, кальциноз сердца, кальциноз аорты) за период наблюдения

Показатели	Минимум	Максимум	Процентили		
			25-й	50-й (медиана)	75-й
Процент изменения ИА	-20,69	100,00	0,00	6,25	13,22
Процент изменения аортальной кальцификации	-100,00	400,00	9,38	50,00	100,00
Процент изменения кардиальной (клапаны) кальцификации	-60,00	500,00	0,00	50,00	100,00

Таблица 6. Зависимость между изменением факторов и приростом кальцификации (процент прироста кальцификации и Δ), корреляционный анализ

Факторы		Klotho, Δ	Фосфор, Δ	ПТГ, Δ	pСКФ, Δ	Склеростин, Δ	Ln FGF-23, Δ	ЦсАД, Δ
Изменение ИА, %	r	-0,830	0,227	0,360	-0,412	0,473	0,448	0,369
	p	0,000	0,026	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
ИА, Δ	r	-0,861	0,189	0,355	-0,405	0,485	0,423	0,325
	p	0,000	0,066	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001
Изменение кардиальной (клапаны) кальцификации, %	r	-0,244	-0,113	0,150	-0,149	0,152	0,028	0,052
	p	0,068	0,404	0,264	0,268	0,258	0,842	0,702
Кардиальная кальцификация, Δ	r	-0,152	-0,035	0,098	-0,056	0,097	-0,036	0,075
	p	0,140	0,733	0,342	0,586	0,354	0,738	0,469
Изменение кальцификации аорты, %	r	-0,601	0,046	0,203	-0,258	0,469	0,506	0,317
	p	0,000	0,725	0,113	0,043	0,000	0,000	0,012
Аортальная кальцификация, Δ	r	-0,547	-0,014	0,298	-0,238	0,371	0,257	0,271
	p	0,000	0,894	0,003	0,019	0,000	0,014	0,008

существенных различий между группами (по стадиям ХБП) по возрасту, полу, ИМТ, диастолическому АД, уровню протеинурии пропорциями этиологических причин ХБП. В то же время мы выявили статистически значимое повышение ЦсАД, частоту кардиоваскулярной сочетанной патологии, так же как повышение сыровоточного уровня фосфора, ПТГ, СОЭ, щелочной фосфатазы, по мере увеличения стадии ХБП.

Кроме того, выявлено увеличение степени КВК начиная с ИА (жесткости) сосудов и заканчивая кальцификацией клапанов сердца и аорты, так же как и увеличение ИММЛЖ по мере увеличения стадии ХБП (табл. 2).

Контрольная группа. 30 субъектов без ХБП включены в исследование для оценки взаимоотношений между Klotho, FGF-23, склеростином у пациентов без ХБП. Эти субъекты

сопоставимы с группой пациентов ХБП по возрасту и полу. Им проводилась эхокардиография и сфигмография. Основные демографические и клинические характеристики контрольной группы пациентов представлены в табл. 3 (дополнительные данные).

Мы также проанализировали изменение ключевых детерминант за период наблюдения 2 года (табл. 4).

Далее мы посчитали процент от исходных зависимых переменных (прирост кальцификации) для каждой модели кальцификации (ИА, кальциноз сердца, кальциноз аорты). Наиболее показательными по кальцификации оказались 2 модели: кальцификация сердца и аорты, для которых выбрано пороговое значение 50%, поскольку медианы прироста для кальциноза миокарда и аорты составили 50,0 (0,0; 100,0)%, а для ИА – 6,25 (0,0; 13,22)%.

Таблица 7. Многофакторный анализ (логистическая регрессия) тестируемых показателей

Регуляторные белки	В	Стандартная ошибка	χ^2	р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
						нижняя	верхняя
Klotho, Δ	-0,014	0,004	10,281	0,001	0,986	0,977	0,995
Фосфор, Δ	-0,725	0,803	0,816	0,366	0,484	0,100	2,335
ПТГ, Δ	-0,002	0,002	1,998	0,158	0,998	0,994	1,001
рСКФ, Δ	0,172	0,053	10,427	0,065	1,187	1,070	1,318
Склеростин, Δ	0,027	0,015	3,147	0,076	1,028	0,997	1,059
Ln FGF-23, Δ	0,195	0,218	0,802	0,370	1,215	0,793	1,861
ЦсАД, Δ	0,002	0,016	0,025	0,874	1,002	0,972	1,033

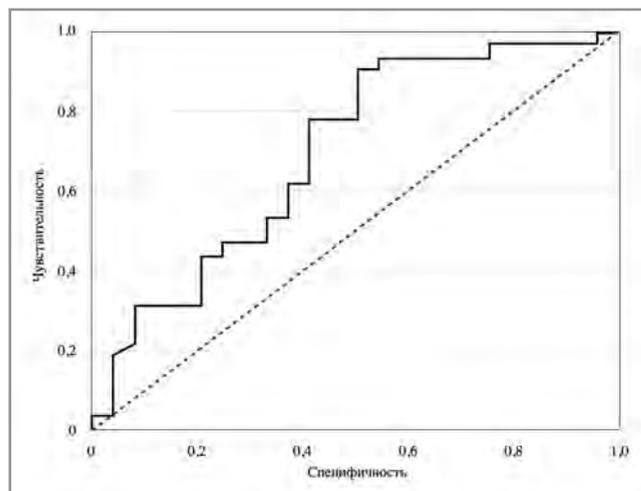
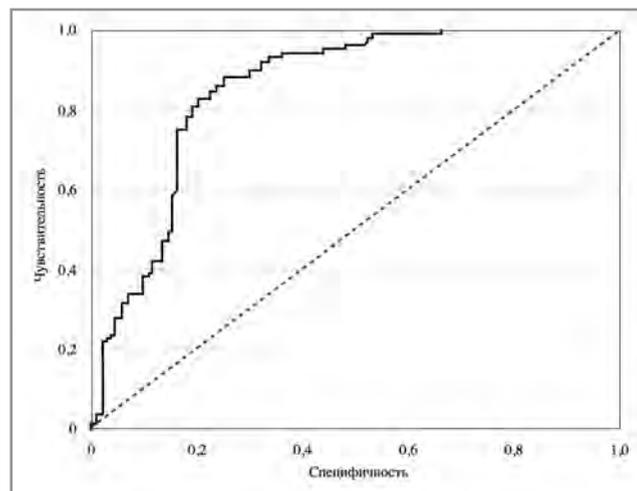
Рис. 1. ROC-анализ прогностического значения уровня Klotho в отношении аортальной кальцификации: AUC 0,724 (95% ДИ 0,686–0,772; $p=0,001$).

Рис. 2. Согласно логистическому регрессионному анализу исходный уровень Klotho является предиктором уровня рСКФ в динамике.

Таким образом, значимым приростом кальцификации за период наблюдения 2 года принято считать 50% (табл. 5).

Далее нами исследована зависимость между изменением факторов и приростом кальцификации (процент прироста кальцификации и Δ); табл. 6.

По данным корреляционного анализа по Спирмену в наибольшей степени связаны прирост кальциноза (Δ ИА, процент изменения ИА и Δ кальциноза аорты, процент кальциноза аорты) и изменение уровня Klotho (Δ) в сыворотке крови (см. табл. 6). В несколько меньшей степени с кальцинозом связаны склеростин и FGF-23.

По данным ROC-анализа снижение уровня Klotho в динамике на 50 ЕД и более является значимым предиктором увеличения кальциноза аорты на 50% с чувствительностью 86% и специфичностью 77% (рис. 1).

Эти данные подтверждаются и результатами многофакторного анализа (логистическая регрессия). Фактором, наиболее ассоциированным с кальцинозом аорты, по данным многофакторного анализа, является Klotho (табл. 7).

Учитывая полученные результаты многофакторного анализа, мы оценили, как меняется скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в зависимости от исходного уровня Klotho.

Для этого мы предварительно определили медиану СКФ для разделения общей группы пациентов на подгруппы выше и ниже медианы как меры центральной тенденции присутствия нормального распределения. Медиана СКФ составила 48,0 (21; 88,0) мл/мин.

Согласно логистическому регрессионному анализу исходный уровень Klotho является предиктором уровня СКФ

в динамике с чувствительностью 79,8% и специфичностью 80,7%. При этом в логистической регрессии ОШ 0,992 (ДИ 95% 0,990–0,995; $p<0,001$), что отражает достаточно высокое качество прогностической модели (рис. 2).

Площадь под кривой – AUC 0,850 \pm 0,031 (ДИ 95% 0,790–0,911; $p<0,001$), что соответствует высокому качеству прогностической модели.

Учитывая, что исходный уровень Klotho имел нормальное распределение в исследуемой группе, за исходно сниженный уровень Klotho принят уровень 632 пг/л, который соответствовал разности среднего арифметического Klotho (864,3) и двух стандартных отклонений (116,3) пг/л.

При помощи логистического регрессионного анализа установлено, что уровень Klotho <632 пг/л будет предсказывать СКФ ниже медианного значения 48 мл/мин с чувствительностью 85,5% и специфичностью 78,5%. При этом ОШ 17,477 (ДИ 95% 8,046–37,962; $p<0,001$); рис. 3. По данным ROC-анализа показатель AUC соответствует 0,804 \pm 0,035 (ДИ 95% 0,734–0,873; $p<0,001$), что говорит о высоком уровне предсказания прогностической модели.

Обсуждение

Прогрессивное ухудшение функции почек при ХБП ассоциировано с различными расстройствами, которые подобны тем, что происходят в общей популяции при старении [2, 4]. Однако при ХБП они развиваются значительно более быстро, особенно в сердечно-сосудистой системе [2, 4, 7, 13, 14].

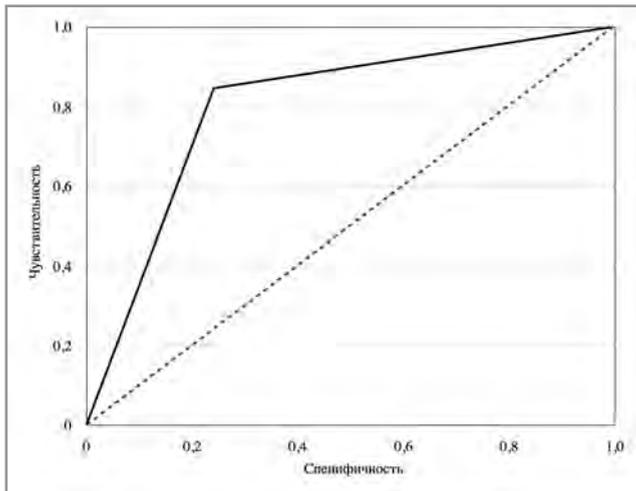


Рис. 3. ROC-анализ прогностического значения уровня Klotho в отношении рСКФ.

Предшествующие экспериментальные и эпидемиологические исследования рассматривали гиперфосфатемию, гиперпаратиреозидизм и дефицит витамина D как кардиоваскулярные факторы риска у пациентов с ХБП [26, 27]. Однако в интервенционных исследованиях применение фосфатбиндеров, цинакальцета или активных форм витамина D не оказывало достаточного постоянного положительного эффекта на снижение кардиоваскулярных событий [28–30].

Накопленные в последние годы доказательства позволяют предполагать, что FGF-23, Klotho и склеростин (ключевые регуляторы минерального метаболизма) могут определять кардиоваскулярную и почечную дисфункцию у пациентов с ХБП [7, 10–13, 21]. Однако каждый из этих маркеров анализировался преимущественно изолированно или в комбинации с некоторыми традиционными факторами риска ХБП. В то же время параллельное рассмотрение этих факторов могло существенно изменить картину, поскольку их совместный эффект на развитие кальцификации мог измениться в результате их взаимодействия. В нашей работе мы попытались изучить совместные эффекты этих новых факторов, так же как и традиционных маркеров, на параметры жесткости/кальцификации сердца и сосудов у пациентов с ХБП 2–5-й стадий.

По данным корреляционного анализа по Спирмену в наибольшей степени связаны прирост кальциноза (Δ ИА, процент изменения ИА и Δ кальциноза аорты, процент кальциноза аорты) и изменение уровня Klotho (Δ) в сыворотке крови. В несколько меньшей степени с кальцинозом связаны склеростин и FGF-23. По данным ROC-анализа снижение уровня Klotho в динамике на 50 ЕД и более являлось значимым предиктором увеличения кальциноза аорты на 50% и более. По нашим данным, согласно логистическому регрессионному анализу только исходный уровень Klotho является предиктором уровня СКФ в динамике (ОШ 0,992, 95% ДИ 0,990–0,995; $p < 0,001$). Таким образом, сывороточный уровень Klotho оказался сильнее других изучаемых факторов, в том числе рСКФ, FGF-23 и склеростина, по влиянию на кальцификацию сердца и сосудов.

Центральная роль Klotho в механизмах, лежащих в основе кальцификации, может быть понятна в свете последних экспериментальных и клинических данных [6, 12–14]. Продемонстрировано, что почки являются основным органом, продуцирующим Klotho, и, соответственно, ХБП – это состояние дефицита Klotho, который ведет к развитию мно-

жественных системных проявлений, т.е. синдрому преждевременного старения и кардиоваскулярным осложнениям как важной его составляющей [14, 12]. Установлено как минимум 5 возможных механизмов антикальцификационного эффекта Klotho:

- 1) действие как фосфатурического гормона (как рецептор для FGF-23) [15];
- 2) сохранение СКФ [6, 13];
- 3) прямой эффект на сосудистые гладкомышечные клетки, предупреждая активный захват ими фосфата, который может быть индуцирован, как полагают, избытком FGF-23 [31];
- 4) способность ингибировать Wnt-сигнальный путь [32];
- 5) супрессия индуцированной фактором некроза опухоли (ФНО)- β экспрессии внутриклеточных молекул адгезии 1, смягчением активации NF- κ B и предупреждением ингибции eNOS фосфорилирования с помощью ФНО- α [33], что позволяет предполагать, что белок Klotho является сильным протектором сосудистого эндотелия, действуя через ингибцию эндотелиального воспаления [33, 34]. Снижение сывороточного уровня Klotho уменьшает эти протективные эффекты.

Подобно Klotho взаимоотношения между уровнем FGF-23 и кардиоваскулярными исходами у пациентов с ХБП в настоящее время активно изучаются. Имеются доказательства, что повышенный FGF-23 при ХБП индуцирует активный захват гладкомышечными клетками сосудов фосфата [31], не напрямую влияя на сосудистую систему и индуцируя хроническое воспаление и оксидативный стресс в поврежденных сосудах [34, 35]. В 2012 г. J. Munoz Mendoza и соавт. [34] выявили, что высокий уровень FGF-23 ассоциирован с интерлейкином-6, С-реактивным белком и ФНО- α у предиализных пациентов с ХБП. Один год спустя обнаружено, что FGF-23 строго коррелировал с С-реактивным белком у пациентов на гемодиализе [35]. С другой стороны, избыточная продукция FGF-23 индуцируется фосфором и снижением уровня Klotho при ХБП [6]. Таким образом, можно предположить, что патологический путь, вовлекающий FGF-23, Klotho, фосфор, может определять хроническое воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию и сосудистую кальцификацию [6, 7, 34, 35]. Однако следует уточнить, что, согласно нашим данным, ассоциация FGF-23 с кальцификацией сердца и сосудов выражена в меньшей степени, чем у Klotho. В то же время есть причина полагать, что FGF-23 преимущественно индуцирует развитие гипертрофии кардиомиоцитов и сердечную недостаточность и в меньшей степени поражает сосуды [10, 36].

Меньше всего ясности все еще о роли склеростина в процессе кальцификации при ХБП [21, 37, 38]. Результаты корреляционного анализа, полученные в данной работе, согласуются с данными других авторов, которые демонстрируют протективный эффект склеростина на кальцификацию при ХБП [21, 37, 38]. Накопившиеся данные последних лет свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия ингибиторов Wnt-сигнального пути в кальцифицируемых сосудах (кальцификация аорты) может быть протективной для сосудов [21]. В то же время недавние экспериментальные модели на животных (крысы) также демонстрируют, что сверхэкспрессия секретируемых Frizzled-связанных белков (другая группа ингибиторов Wnt-пути) отмечалась на поздних, но не на ранних стадиях сосудистой кальцификации [39]. Наш анализ демонстрирует, что повышенный уровень склеростина в циркуляции у пациентов с ХБП независимо ассоциирован с более низким риском сосудистой кальцификации, однако его эффект существенно менее выражен, чем эффект

Klotho, и манифестировал на более поздних стадиях ХБП. Наши данные позволяют допустить предположение, что склеростин играет роль протективного фактора, который направлен на предупреждение патологических эффектов, связанных со снижением Klotho и повышением FGF-23 уровней и позволяет в течение некоторого времени поддерживать компенсаторный баланс в системе FGF-23/Klotho/склеростин при прогрессировании ХБП.

Заключение

Согласно нашим данным, несмотря на тот факт, что все три изучаемых фактора начинают изменяться уже с ранних стадий ХБП, наиболее выраженный эффект, связанный с КВК, выявлен для Klotho.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что изучаемые регуляторные белки (FGF-23, Klotho, склеростин) могут быть рассмотрены как дискретная система факторов, влияющих на сердечно-сосудистый риск, где Klotho играет более раннюю и важную роль.

Высокий риск ССО у пациентов с ХБП определяется в результате совместного эффекта всех этих факторов, которые последовательно связаны с развитием ХБП и сочетаются с традиционными факторами риска ХБП. Следует отметить, что эти факторы, особенно Klotho, которые первоначально вызваны ХБП, быстро становятся независимыми от нее и приводят к существенной активации прогрессирования ССО и уремии у пациентов с ХБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258-70. doi: 10.1038/ki.2011.368. Epub 2011 Oct 12.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031
- Kumar S, Bogle R, Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early? *World J Nephrol.* 2014;3(4):143-55. doi: 10.5527/wjn.v3.i4.143
- Garland JS, Holden RM, Groome PA, et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(5):849-58. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.04.012. Epub 2008 Jun 17.
- Memmos E, Sarafidis P, Pateinakis P, et al. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;20:217. doi: 10.1186/s12882-019
- Lu X, Hu MC. Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Dis.* 2016;17:1-9.
- Milovanova LY, Fomin VV, Lysenko (Kozlovskaya) LV, et al. Disorders in the system of mineral and bone metabolism regulators – FGF-23, Klotho and Sclerostin – in chronic kidney disease: clinical significance and possibilities for correction. In Rath T, editor. *Chronic Kidney Disease. From Pathophysiology to Clinical Improvements.* London: IntechOpen Limited; 2018; p. 43-60. doi: 10.5772/intechopen.69298
- Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79:1370-8. doi: 10.1038/ki.2011.47. Epub 2011 Mar 9
- Milovanova L, Kozlovskaya L, Markina M, et al. Morphogenetic proteins – fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and Klotho in serum of patients with chronic kidney disease, as the markers of cardiovascular risk. *Clin Med.* 2016;12:34-40.
- Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009;119(19):2545-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844506
- Sharaf UA, Din El, Salem MM, Abdulazim DO. Is Fibroblast growth factor 23 the leading cause of increased mortality among chronic kidney disease patients? A narrative review. *J Adv Res.* 2017;8(3):271-8. doi: 10.1016/j.jare.2017.02.003
- Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Mora-Fernández C, et al. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives. *World J Biol Chem.* 2015;6(4):351-7. doi: 10.4331/wjbc.v6.i4.351
- Милованова Л.Ю., Мухин Н.А., Козловская Л.В. и др. Снижение сывороточного уровня морфогенетического белка Klotho у больных хронической болезнью почек: клиническое значение. *Вестн. ПАМН.* 2016;71:288-96 [Milovanova LY, Mukhin NA, Kozlovskaya LV, et al. Decreased serum levels of klotho protein in chronic kidney disease patients: Clinical importance. *Vestn. Ross. Akad. Meditsinskikh Nauk.* 2016;71:288-96 (In Russ.). doi: 10.15690/vramm581
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997;390:45-51. doi: 10.1038/36285
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 2006;444:770-4. doi: 10.1038/nature05315
- Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, et al. Klotho protein protects against endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;248:324-9. doi: 10.1006/bbrc.1998.8943
- Kusaba T, Okigaki M, Matui A, et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:19308-13. doi: 10.1073/pnas.1008544107
- Semba RD, Cappola AR, Sun K, et al. Plasma klotho and mortality risk in older community-dwelling adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66:794-800. doi: 10.1093/gerona/glr058
- Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:877-82. doi: 10.2215/CJN.06550810
- Bruzzese A, Lacquaniti A, Cernaro V, et al. Sclerostin levels in uremic patients: a link between bone and vascular disease. *J Renal Failure.* 2016;38(5):123-9. doi: 10.3109/0886022X.2016.1160207
- Kanbay M, Solak Y, Siritopol D, et al. A. Sclerostin, cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(12):2029-42. doi: 10.1007/s11255-016-1387-8
- KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;3 (Suppl. 1). http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2_012_CKD_GL.pdf
- Cheng H-M, Chuang S-Y, Sung S-H, et al. Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks. *J Am Coll Cardiol.* 2013;92(19):1780-87. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.029
- Ermolenko VM, Volgina GV, Dobronravov VA, et al. National recommendations on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Russian Dialysis Society (May 2010). *Nephrologia I Dialis.* 2011;13(1):33-51.
- Mancia G, Fagard R, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Heine GH, Nangaku M, Fliser D. Calcium and phosphate impact cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2013;34:1112-21. doi: 10.1093/eurheartj/ehs353

27. Milovanova L, Milovanov Y, Plotnikova A. Phosphorus and calcium metabolism disorders associated with chronic kidney disease stage III-IV (Systematic Review and Meta-Analysis). In Sahay M, editor. *Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation*. London: IntechOpen Limited; 2012; p. 95-118. doi: 10.5772/25689
28. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. EVOLVE Trial Investigators: Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367:2482-94. doi: 10.1056/NEJMoa1205624
29. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al Effects of Phosphate Binders in Moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1407-15. doi: 10.1681/ASN.2012030223
30. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(7):674-84. doi: 10.1001/jama.2012.120
31. Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, et al. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency. *Kidney Int*. 2014;85(5):1103-11. doi: 10.1038/ki.2013.332
32. Zhou L, Li Y, Zhou D, et al. Loss of Klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/ β -catenin signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:771-85. doi: 10.1681/ASN.2012080865
33. Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, et al. Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation. *Endocrine*. 2009;35:341-6. doi: 10.1007/s12020-009-9181-3
34. Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, et al. Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(7):1155-62. doi: 10.2215/CJN.13281211
35. NasrAllah MM, El-Shehaby AR, Osman NA, et al. The Association between Fibroblast growth factor-23 and vascular calcification is mitigated by inflammation markers. *Nephron Extra*. 2013;3(1):106-12.
36. Milovanova LY, Kozlovskaya LV, Milovanova SY, et al. Associations of fibroblast growth factor 23, soluble Klotho, troponin i in CKD patients. *Int Res J*. 2016;9(51):65-9.
37. Claes KJ, Viaene L, Heye S, et al. Sclerostin: Another vascular calcification inhibitor? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3221-8. doi: 10.1210/jc.2013-1521
38. Register TC, Hruska KA, Divers J, et al. Sclerostin is positively associated with bone mineral density in men and women and negatively associated with carotid calcified atherosclerotic plaque in men from the African American-Diabetes Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):315-21. doi: 10.1210/jc.2013-3168
39. Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, et al. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene*. 2012;492(1):1-18. doi: 10.1016/j.gene.2011.10.044

Поступила 19.03.2020

Нарушение баланса провоспалительных цитокинов и Т-регуляторных клеток у больных хроническим гломерулонефритом

Н.В. Чеботарева¹, А.А. Виноградов², А.А. Гиндис¹, И.Н. Бобкова¹, В. Цао¹, Л.В. Лысенко¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является заболеванием с неуклонно прогрессирующим течением, в основе которого лежит воспаление с активацией иммунных клеток. Выраженность воспалительной реакции в ткани почки определяется балансом локально действующих провоспалительных факторов и защитных механизмов, к которым относят продукцию Т-регуляторными (Т-рег) лимфоцитами противовоспалительных цитокинов. Изучение процессов, способных модулировать выраженность воспаления в почке, приобретает особый интерес для понимания основных закономерностей прогрессирования ХГН.

Цель. Определить клиническое значение цитокинов Th17, Th1 и Treg в моче для оценки активности и прогрессирования ХГН с нефротическим синдромом (НС).

Материалы и методы. В исследование включены 98 больных ХГН – 37 женщин и 61 мужчина. В зависимости от степени активности ХГН пациенты разделены на 2 группы. 1-я состояла из 51 пациента с НС. У 21 исследуемого выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин. Во 2-й группе – 47 пациентов с протеинурией от 1 до 3 г/сут без НС. У 26 больных наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м². Проведена биопсия почки и верифицирован морфологический диагноз 65 пациентам: у 20 – мезангиопролиферативный гломерулонефрит, 16 – мембранозная нефропатия, 18 – фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), 11 – мембранопротролиферативный гломерулонефрит. Группа контроля состояла из 15 здоровых людей. Уровни интерлейкинов – ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в моче определяли с помощью иммуноферментного анализа. У 39 пациентов в биоптате выявили количество FoxP3-положительных клеток в воспалительном интерстициальном инфильтрате коркового слоя на участке 1,5 мм².

Результаты. В общей группе больных ХГН отмечалось повышение уровня цитокинов Th17, Th1 и Treg в моче: ФНО-α и ИЛ-10 по сравнению со здоровыми лицами. Повышение уровня ИЛ-6 в моче больных с высокой клинической активностью ХГН (с НС и дисфункцией почек) более выражено, чем у пациентов с НС и сохранной функцией почек. У больных ХГН с НС по сравнению с пациентами без НС отмечены уменьшение количества Т-рег клеток в интерстиции почки и снижение продукции противовоспалительного ИЛ-10. Наиболее значимые изменения цитокинового профиля с повышением провоспалительных цитокинов и снижением Т-рег в ткани почки и противовоспалительного ИЛ-10 в моче зафиксированы у больных ФСГС с НС.

Заключение. У больных ХГН с НС, особенно при ФСГС, отмечается дисбаланс цитокинов, характеризующийся повышенным уровнем в моче провоспалительных ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО-α, сниженным уровнем противовоспалительного ИЛ-10 и Т-рег лимфоцитов в ткани почки. Нарушение баланса цитокинов отражает высокую активность ХГН и риск его прогрессирования.

Ключевые слова: интерлейкин-17, интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли α, Т-регуляторные клетки, хронический гломерулонефрит.

Для цитирования: Чеботарева Н.В., Виноградов А.А., Гиндис А.А. и др. Нарушение баланса провоспалительных цитокинов и Т-регуляторных клеток у больных хроническим гломерулонефритом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 46–52. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000671

The balance of proinflammatory cytokines and Treg cells in chronic glomerulonephritis

N.V. Chebotareva¹, A.A. Vinogradov², A.A. Gindis¹, I.N. Bobkova¹, W. Cao¹, L.V. Lysenko¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Chronic glomerulonephritis (CGN) is a disease with a steadily progressing course, which is based on inflammation with the activation of immune cells. The severity of the inflammatory reaction in the kidney tissue is determined by the balance of locally pro-inflammatory factors and protective mechanisms, which include anti-inflammatory cytokines and T-regulatory lymphocytes (Treg). The study of processes that can modulate the severity of inflammation in the kidney is of particular interest for understanding the basic patterns of CGN progression.

Aim. To determine the clinical significance of the Th17, Th1, and Treg cytokines in urine to assess the activity and progression of chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome (NS).

Materials and methods. The study included 98 patients with CGN – 37 women and 61 men. Patients were divided into two groups according to the degree of CGN activity. Group I consisted of 51 patients with NS. In 21 subjects, a decrease in GFR<60 ml/min was revealed. Group II included 47 patients with proteinuria from 1 to 3 g/day without NS. GFR<60 ml/min/1.73 m² was observed in 26 patients. A kidney biopsy was performed in 65 patients and the histological diagnosis was verified: 20 had mesangioproliferative GN, 16 had membranous nephropathy, 18 had focal segmental glomerulosclerosis, and 11 had membranoproliferative GN. The control group consisted of 15 healthy people. The levels of IL-6, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor α (TNF-α) in the urine were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. The number of FoxP3-positive cells in the inflammatory interstitial infiltrate of the cortical layer was determined in 39 patients (in a biopsy sample in a 1.5 mm² area).

Results. In group of patients with CGN, there was an increase in the levels of Th17, Th1, and Treg cytokines in urine – TNF-α and IL-10 compared with healthy individuals. An increase in the levels of IL-6 in the urine of patients with high clinical activity of CGN (with NS and renal dysfunction) was more pronounced than in patients with NS and normal renal function. There was a decrease in the number of Treg cells in the interstitium of the kidney and a decrease in the production of anti-inflammatory IL-10 in CGN patients with NS, compared with patients without NS. The most pronounced changes in the cytokine profile were observed in patients with FSGS with an increase in pro-inflammatory cytokines and a decrease in Treg in the kidney tissue/anti-inflammatory IL-10 in the urine.

Conclusion. An imbalance of cytokines characterized by an increased levels of pro-inflammatory IL-17, IL-6, TNF- α , and a reduced levels of anti-inflammatory IL-10 and T-regulatory cells in the kidney tissue is noted in patients with NS, especially with FSGS. Imbalance of cytokines reflects the high activity of CGN and the risk of the progression of the disease.

Keywords: interleukin-17, interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor α , Treg cells, chronic glomerulonephritis.

For citation: Chebotareva N.V., Vinogradov A.A., Gindis A.A., et al. The balance of proinflammatory cytokines and Treg cells in chronic glomerulonephritis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 46–52. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000671

АГ – артериальная гипертензия

БМИ – болезнь минимальных изменений

ГН – гломерулонефрит

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

МН – мембранозная нефропатия

МПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит

НС – нефротический синдром

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТИФ – тубулоинтерстициальный фиброз

T-reg – T-регуляторный

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХГН – хронический гломерулонефрит

Ig – иммуноглобулин

TGF- β – трансформирующий ростовой фактор β

Th – T-хелперы

Введение

Хронический гломерулонефрит (ХГН) с нефротическим синдромом (НС) является заболеванием с неуклонно прогрессирующим течением, в основе которого лежит иммунное воспаление. В настоящее время в ряде исследований установлено, что активация различных подклассов Т-лимфоцитов-хелперов играет важную роль в патогенезе почечного повреждения при ХГН [1–3].

Еще 1986 г. работами Т. Mosmann и соавт. продемонстрировано, что CD4+ Т-лимфоциты могут подразделяться на два независимых подкласса: Т-хелперы (Th) 1-го типа, вырабатывающие интерлейкин (ИЛ)-2, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерферон γ , Th 2-го типа, и позже в 1993 г. идентифицированы Th17, продуцирующие ИЛ-17 [4]. До конца 1990-х годов важную роль в повреждении при различных иммуновоспалительных заболеваниях отводили Th1, однако позднее установлено не менее важное участие Th17-клеток, продуцирующих ИЛ-17 [5]. Роль Th17 в настоящее время лучше изучена при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях кишечника, псориазе, псориатическом артрите [6–10]. Меньше известно о значении ИЛ-17 при ХГН и его соотношении с факторами защиты при прогрессировании заболевания.

Th0 дифференцируются в Th17-лимфоциты под влиянием ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-23, обозначаемые как Th17-ассоциированные цитокины [11–13]. ИЛ-17, в свою очередь, индуцирует экспрессию других провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые усиливают приток различных субпопуляций лейкоцитов в очаг воспаления, вызывая тяжелое повреждение [3, 14–16]. Не менее важную роль в патогенезе иммунного воспаления играют Т-регуляторные (T-reg) клетки, продуцирующие противовоспалительный цитокин ИЛ-10 и ограничивающие повреждение [17–19]. Результаты некоторых экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что дисбаланс Th17, Th1 и T-reg клеток может лежать в основе тяжелого гломерулонефрита (ГН) с НС, в том числе фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), патогенез которого до конца не расшифрован [20, 21]. Учитывая постоянное расширение спектра биологических препаратов, направленных на отдельные цитокины, изучение цитокинового профиля при ХГН является актуальным для разработки новых подходов к терапии.

Цель исследования – определить клиническое значение цитокинов Th17, Th1 и Treg в моче для оценки активности и прогрессирования ХГН с НС.

Материалы и методы

Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование включены 98 пациентов с ХГН: 37 (37,8%) женщин и 61 (62,2%) мужчина с различными формами ГН в возрасте от 17 до 75 лет, медиана – 37 (28; 56) лет. Проведена биопсия и верифицирован морфологический диагноз 65 (71,4%) пациентам. По данным гистологического заключения выявлено 18 пациентов с ФСГС, 11 – с мезангиокапиллярным ГН, 20 – с мезангиопролиферативным ГН (МПГН), 16 – с мембранозной нефропатией (МН).

Группа контроля состояла из 15 здоровых людей: 8 (55,6%) мужчин и 7 (44,4%) женщин, минимальный возраст – 19, максимальный – 58, медиана – 29 (24; 51) лет.

В зависимости от степени активности ХГН пациенты разделены на 2 группы: 1-я состояла из 51 (52%) больного

Сведения об авторах:

Виноградов Анатолий Александрович – клинический ординатор каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-7529-0215

Гиндис Алла Александровна – к.м.н., межклиническая клинко-диагностическая лаб., врач, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3959-9482

Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8007-5680

Цао Веньцзин – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2694-4547

Лысенко Лидия Владимировна – д.м.н. проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1166-7308

Контактная информация:

Чеботарева Наталья Викторовна – д.м.н., проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(905)543-42-50; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560

Характеристика обследованных больных

	ХГН с НС (n=51)	ХГН без НС (n=47)	Контроль (n=15)
Возраст, лет	38 [28–56]	33 [24–47]	29 [24–51]
Пол (муж.), n (%)	24 (57)	19 (56)	8 (55,6)
Морфологический вариант, n (%)	42 (82,4)	23 (48,9)	–
ФСГС	9 (21,4)	2 (8,7)	–
МН	8 (19,0)	5 (21,7)	–
МППН	6 (14,3)	5 (21,7)	–
IgA-нефропатия	19 (45,2)	11 (47,8)	–
АГ, n (%)	24	22	–
Протеинурия, г/сут	6 [3,51–9]	1,7 [1–3]	–
Альбумин сыворотки, г/л	25 [21,3–28,8]	40,9 [38–43,5]	–
Креатинин, мкмоль/л	1,31 [0,92–1,75]	1,05 [0,85–1,71]	–
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,2 [41,2–97,1]	73 [46–104]	–
рСКФ<60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	25 (49)	30 (63,8)	–

Примечание. В таблице представлены медианы и интерквартильный размах.

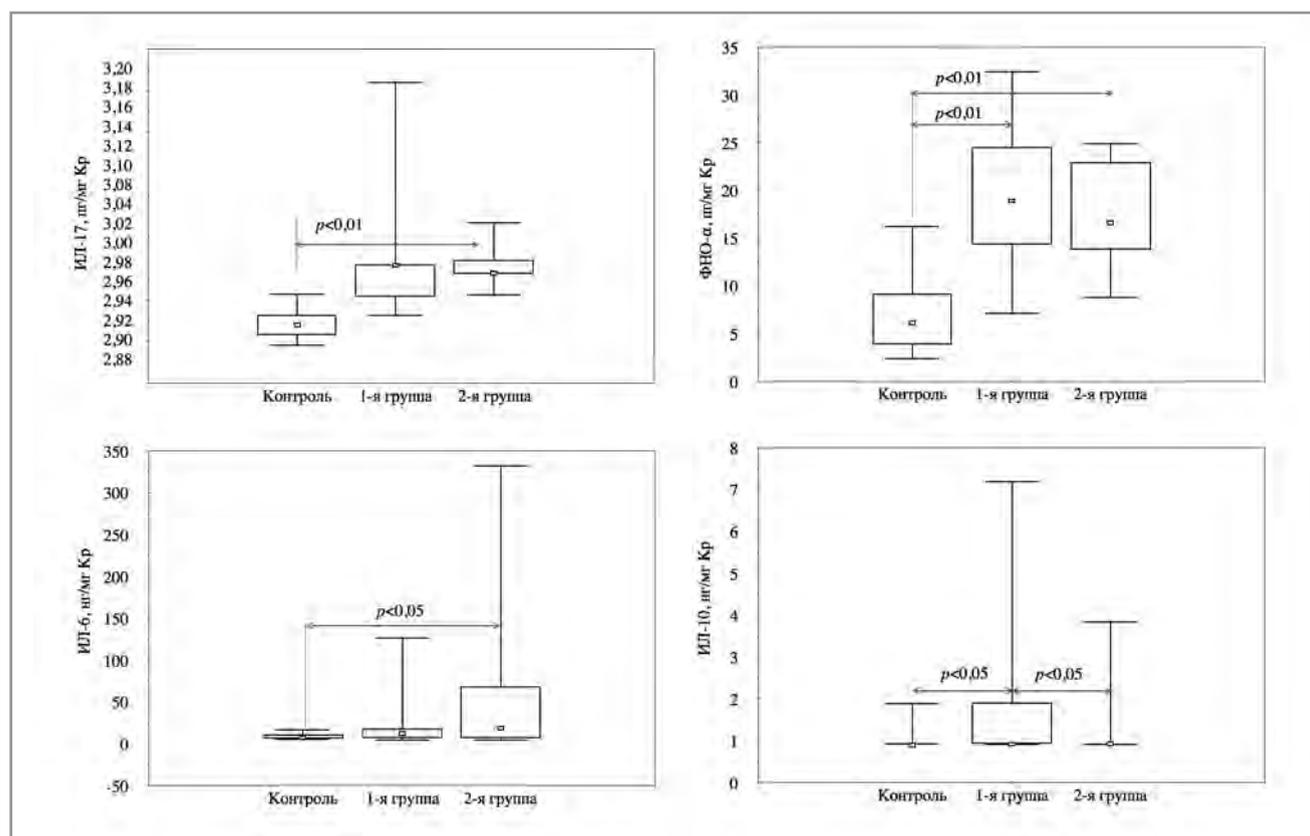


Рис. 1. ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 в моче больных ХГН.

ХГН с НС. У 24 пациентов наблюдалась артериальная гипертензия (АГ): у 17 легкой (систолическое артериальное давление – САД 140–159/90 мм рт. ст.), у 4 средней (САД 160–179/100 мм рт. ст.), 3 высокой степени ($\geq 180/110$ мм рт. ст.). У 25 исследуемых выявлена нарушенная функция почек: повышение креатинина до 1,23–3,28 мг/дл (медиана 1,65 [1,39; 1,96] мг/дл), снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ (медиана 62,2 [41,2; 97,1] мл/мин/1,73 м²).

Во 2-й группе 47 (48%) пациентов с мочевым синдромом. У 22 человек наблюдалась АГ: у 17 легкой (САД 140–

159/90 мм рт. ст.), 5 средней (САД 160–179/100 мм рт. ст.) степени. У 30 больных ХГН фиксировалось нарушение функции почек: повышение креатинина до 1,25–5,7 мг/дл, медиана 1,79 [1,56; 2,02] мг/дл, снижение СКФ (медиана 56,5 [40; 74] мл/мин/1,73 м²). В таблице представлена клиническая характеристика пациентов.

Исследование ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и ФНО-α в моче и сыворотке крови

Уровни человеческих ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α в моче определяли с помощью иммуоферментного анализа

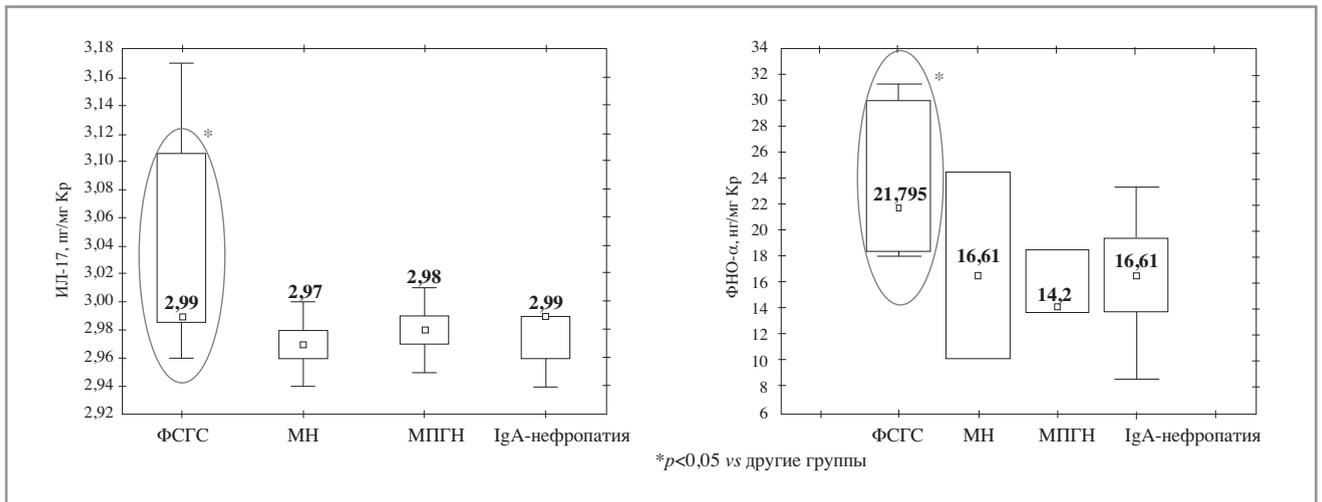


Рис. 2. ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО-α и ИЛ-10 в моче при различных морфологических формах ГН.

(ИФА), следуя инструкциям производителя (наборы ИФА для ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α от eBioscience, Bender MedSystems, Австрия; набор для ИЛ-6 от Invitrogen, США). Уровень ИЛ-17 в сыворотке определяли с помощью ИФА (набор ИФА от eBioscience, Bender MedSystems, Австрия).

Морфологическое исследование ткани почки

Морфологическое исследование ткани почки и верификацию морфологического диагноза провели у 65 больных ХГН. Выраженность тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) оценивали полуколичественно по 3-балльной шкале: + – незначительные (очаговые), ++ – умеренные (очагово-распространенные), +++ – выраженные (диффузные).

У 39 больных в биоптате оценили экспрессию ядерного фактора Treg FoxP3, чтобы определить количество этих клеток в воспалительном интерстициальном инфильтрате коркового слоя на участке 1,5 мм². Для этой цели использовали набор поликлональных антител кролика к FoxP3 (Spring Bioscience, США) в разведении 1:200.

Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0. Полученные данные оценены с помощью методов описательной статистики. Для оценки клинико-лабораторных показателей и уровня исследуемых медиаторов рассчитывали медиану и межквартильный интервал, включающий 25 и 75-й процентиля. Статистическую значимость различий в 2 группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, в 3 и более группах – с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Для определения взаимосвязи между исследуемыми показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ИЛ-17 в моче больных ХГН

Уровень ИЛ-17 в моче значимо выше у больных ХГН, чем у здоровых лиц (рис. 1). Концентрация ИЛ-17 в моче не коррелировала с протеинурией ($R_s=0,21$; $p=0,29$) и уровнем альбумина в крови ($R_s=0,24$; $p=0,21$).

При рассмотрении экскреции ИЛ-17 с мочой в зависимости от морфологической формы нефрита оказалось, что

уровень этого фактора достоверно выше у пациентов с болезнью минимальных изменений (БМИ)/ФСГС, чем при остальных формах ХГН (рис. 2).

Достоверно более высокие значения ИЛ-17 выявлены у больных со стойким снижением расчетной СКФ ($pСКФ < 60$ мл/мин/1,73 м², 2,97 [2,96–2,99] нг/мг Кр), чем при нормальных показателях СКФ (2,99 [2,98–3,00] нг/мг Кр); $p < 0,05$.

Уровень ИЛ-17 в моче достоверно выше у больных с выраженным ТИФ в ткани почки по данным морфологического исследования (рис. 3).

ИЛ-6 в моче больных ХГН

Уровень Th17-ассоциированного цитокина ИЛ-6 в моче достоверно выше у пациентов с активным ХГН, чем в группе контроля. Кроме того, медиана концентрации ИЛ-6 в моче у пациентов 1-й группы (с НС) значимо выше, чем у пациентов 2-й группы (см. рис. 1).

Уровень экскреции ИЛ-6 с мочой имеет прямую корреляцию с величиной суточной протеинурии ($R_s=0,4$; $p=0,04$) и обратную корреляцию ($R_s=-0,38$; $p=0,0015$) с уровнем альбумина в крови исследуемых пациентов.

Подобно ИЛ-17 уровень ИЛ-6 в моче достоверно выше у больных с $СКФ < 60$ мл/мин 13,5 [10,5–15,6] нг/мг Кр, чем у пациентов с сохранной функцией почек 5,67 [3,45–7,2] нг/мг Кр соответственно; $p < 0,05$, независимо от наличия и тяжести НС. Наиболее высокий уровень ИЛ-6 выявлен у больных с выраженным ТИФ (см. рис. 3).

Однако достоверных различий показателя ИЛ-6 в моче при разных морфологических вариантах ХГН не выявлено (см. рис. 2).

ФНО-α в моче больных ХГН

У больных ХГН уровень ФНО-α в моче значимо выше, чем у здоровых лиц. Достоверных различий между показателем ФНО-α между группами с мочевым синдромом и НС не выявлено (см. рис. 1).

При рассмотрении экскреции ФНО-α в зависимости от морфологической формы нефрита оказалось, что уровень этого фактора в моче значимо выше у пациентов с ФСГС (см. рис. 2).

Кроме того, в целом у больных ХГН по мере нарастания фиброза в интерстиции почки отмечалось уменьшение уровня ФНО-α в моче. Более высокие цифры получены у

пациентов с высокой активностью ХГН и минимальным ТИФ (см. рис. 3).

ИЛ-10 в моче больных ХГН

При исследовании экскреции ИЛ-10 с мочой у большинства здоровых людей данный цитокин практически отсутствовал, лишь у некоторых лиц выявлены следовые количества (см. рис. 1). Отмечено повышение ИЛ-10 в моче у пациентов 1-й группы и снижение у пациентов 2-й группы (с НС).

Отмечены слабая корреляция ИЛ-10 ($R_s=0,2$; $p=0,04$) с уровнем альбумина крови и обратная корреляция с величиной суточной протеинурии ($R_s=-0,2$; $p=0,04$) у исследуемых пациентов. Количество Т-рег клеток в интерстиции почки пациентов 2-й группы достоверно ниже 2,0 [0,4–4,0] кл/1,5 мм², чем у пациентов 1-й группы – 8,5 [3,0–16,0] кл/1,5 мм²; $p<0,05$.

Кроме того, при иммуногистохимическом исследовании в интерстиции почки установлено снижение количества Treg FoxP3-позитивных клеток у больных ФСГС и МН по сравнению с другими морфологическими вариантами ХГН, главным образом при НС.

Обсуждение

В патогенезе НС при ХГН важную роль играет баланс различных субпопуляций Т-клеток – Th1, Th2 и Th17 [1–3]. Th17 впервые описаны в 1993 г. как отдельный подкласс Th-лимфоцитов [5]. В последние годы установлена ключевая роль Th17 в развитии и прогрессировании ряда аутоиммунных болезней, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника, псориаз и псориатический артрит [6, 7, 22, 23].

В настоящее время появляются исследования, посвященные роли ИЛ-17 в развитии и прогрессировании ХГН. Так, увеличение экспрессии ИЛ-17 в ткани почки выявлено при БМИ, иммуноглобулин (Ig)А-нефропатии, волчаночном нефрите, АНЦА-ассоциированном ГН и реакции отторжения почечного трансплантата [9, 21, 24–26]. В нашем исследовании продемонстрировано, что уровень ИЛ-17 в моче больных ХГН выше, чем у здоровых лиц. При этом достоверно более высокие значения ИЛ-17 выявлены у больных со стойким снижением СКФ и выраженным ТИФ.

Известно, что ИЛ-17 индуцирует экспрессию ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые увеличивают приток различных субпопуляций лейкоцитов в очаг повреждения и стимулирует продукцию острофазовых белков воспаления и компонентов комплемента [14–16, 27–29].

Th0 дифференцируются в Th17 лимфоциты под влиянием ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-23, которые называются Th17-ассоциированными цитокинами [11–13]. ИЛ-6 продуцируется подопитами, мезангиальными клетками, эндотелиоцитами и клетками тубулярного эпителия и участвует в дифференцировке и миграции CD4+ Т-клеток. В частности, ИЛ-6 влияет на дифференцировку Th17-лимфоцитов совместно с трансформирующим ростовым фактором β (TGF- β) путем увеличения экспрессии ROR γ t [30–32]. Подавление ИЛ-6 в почке ослабляет эффекты остальных Th17-цитокинов, приводит к уменьшению мезангиальной пролиферации, накоплению экстрацеллюлярного матрикса и снижению протеинурии [33]. Кроме того, эффекты ИЛ-6 могут влиять на ускорение процессов фиброобразования в ткани почки. В моделях ангиотензин II-индуцированного почечного поврежде-

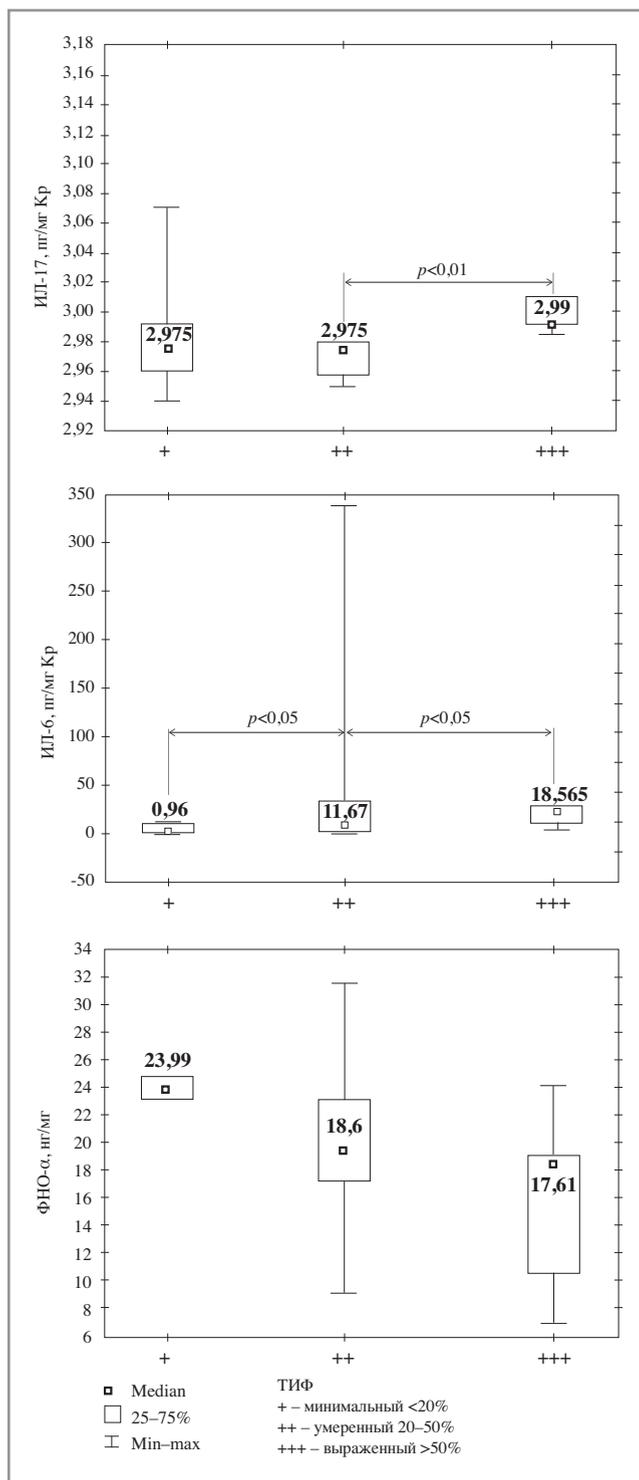


Рис. 3. ИЛ-17 и ИЛ-6 в моче у больных с различной выраженностью ТИФ.

ния, инфузии ангиотензина II приводили к повышению экспрессии ИЛ-6 и усилению фиброгенеза ткани почки, в частности через индукцию TGF- β [34, 35]. В нашем исследовании значительное увеличение ИЛ-6 выявлено в моче больных с НС. Установлена достоверная прямая корреляция ИЛ-6 с показателем протеинурии и тяжестью НС. Кроме того, высокие показатели ИЛ-6 в моче, так же как и ИЛ-17, определялись у пациентов со сниженной СКФ и выраженным ТИФ, что свидетельствует об их одностороннем дей-

ствии на процесс фибрирования почечной ткани.

В настоящее время появляются работы, свидетельствующие о профиброгенной роли ИЛ-17. Так, в мышинной модели лучевого повреждения легких с быстрым развитием фиброза отмечены увеличение количества Th17-лимфоцитов и повышение экспрессии ИЛ-6 и ИЛ-17 в ткани [36]. ИЛ-6 может способствовать прогрессированию гломерулосклероза и интерстициального фиброза в почке непосредственно или путем активации ИЛ-17 [22, 23, 37].

Помимо ряда провоспалительных цитокинов важную роль в прогрессировании иммунного воспаления в почке играет противовоспалительное регуляторное звено. По данным литературы, у пациентов с ХС выявлено уменьшение числа Т-рег клеток наряду с увеличением числа Th17-клеток в мононуклеарных клетках крови [38]. Выдвинута гипотеза, что в основе развития тяжелого воспаления при иммунных заболеваниях, в том числе при ХГН с ХС, лежит нарушение баланса Th17/Th1 и Т-рег клеток [39–41]. В нашем исследовании выявлено снижение количества Т-рег клеток в ткани почки и уровня противовоспалительного ИЛ-10 в моче больных ХГН с ХС. Эти данные позволяют предположить, что нарушение баланса цитокинов заключается в избыточной активации провоспалительных факторов и подавлении регуляторных противовоспалительных механизмов в ткани почки.

Т-рег клетки могут подавлять активацию эффекторных и цитотоксических Т-лимфоцитов непосредственно или путем воздействия на противовоспалительный цитокин ИЛ-10 [17–19, 42]. В мононуклеарных клетках ИЛ-10 ингибирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α [43], хемотаксических факторов, таких как ИЛ-8, СС-хемотоксинов, а также реакции перекисного окисления и синтез простагландинов, уменьшая миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [44–47]. Кроме того, регуляторные Т-клетки могут непосредственно воздействовать на ряд иммунных клеток (макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты и нейтрофилы), обеспечивая переход провоспалительного фенотипа в противовоспалительный [45, 48–50].

В нашем исследовании также показано, что соотношение провоспалительных цитокинов (ИЛ-17 и ФНО- α) в моче и Т-рег противовоспалительных клеток в ткани почки значимо нарушено у пациентов с ФСГС. Около 40 лет назад R. Shalhoub, а позже V. Savin и соавт. выдвинули гипотезу о возможном участии Т-клеток в продукции факторов проницаемости при БМИ и ФСГС, а также о том, что эти факторы могут повреждать подоциты, вызывая развитие ХС [51, 52]. Однако природа этих факторов остается неустановленной.

В 2013 г. стало известно, что ИЛ-17 может приводить к снижению экспрессии подоцитарных белков и запускать апоптоз подоцитов [21]. Также установлено значительное увеличение числа Th17-клеток и уменьшение числа Т-рег клеток и продуцируемых ими цитокинов (TGF- β 1, ИЛ-10) при БМИ и ФСГС [39]. M. Stangou и соавт. определили, что экскреция ИЛ-17 значительно выше у больных ФСГС, чем IgA-нефропатией [2]. В некоторых исследованиях установлено увеличение уровня ФНО- α в сыворотке крови и моче больных ФСГС (особенно при наличии ХС) по сравнению с другими формами ГН и здоровыми лицами [53–56]. Лечение ингибиторами ФНО- α было успешным в некоторых клинических наблюдениях больных ФСГС, резистентных к различным схемам иммуносупрессивной терапии [57, 58].

Заключение

Наши данные подтверждают нарушение баланса цитокинов, активацию провоспалительных факторов и подавление регуляторных противовоспалительных механизмов у больных ХГН с ХС. Наиболее выраженные нарушения цитокинов – повышение ИЛ-17 и ФНО- α , снижение Т-рег клеток в почечной ткани и ИЛ-10 в моче выявлены у больных ФСГС. Помимо активного воспаления ИЛ-17 и ИЛ-6 могут быть вовлечены в механизмы развития фиброза почечной ткани у больных ХГН. Изучение цитокинового профиля может представлять интерес для разработки новых подходов к терапии ХГН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Araya C, Diaz L, Wasserfall C, et al. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(1):1691-8. doi: 10.1007/s00467-009-1214-x
- Stangou M, Bantis C, Skoularopoulou M, et al. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis. *Indian J Nephrol.* 2016;26(3):159. doi: 10.4103/0971-4065.159303
- Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. *Kidney Int.* 2010;77(12): 1070-5. doi: 10.1038/ki.2010.102
- Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 Cells: Different Patterns of Lymphokine Secretion Lead to Different Functional Properties. *Annu Rev Immunol.* 1989;7(1):145-73. doi: 10.1146/annurev.iv.07.040189.001045
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1123-32. doi: 10.1038/ni1254
- Lai Kwan Lam Q, King Hung Ko O, Zheng BJ, Lu L. Local BAFF gene silencing suppresses Th17-cell generation and ameliorates autoimmune arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(39):14993-8. doi: 10.1073/pnas.0806044105
- Maloy KJ. The Interleukin-23/Interleukin-17 axis in intestinal inflammation. *J Intern Med.* 2008;263(6):584-90. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01950.x
- Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(3):430-8. doi: 10.1067/mai.2001.117929
- Chen DY, Chen YM, Wen MC, et al. The potential role of Th17 cells and Th17-related cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis. *Lupus.* 2012;21(13):1385-96. doi: 10.1177/0961203312457718
- Mansouri M, Mansouri P, Raze AA, Jadali Z. The potential role of Th17 lymphocytes in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2018;93(1):63-6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186123
- McGeachy MJ, Cua DJ. Th17 Cell Differentiation: The Long and Winding Road. *Immunity.* 2008;28(4):445-53. doi: 10.1016/j.immuni.2008.03.001
- Rodriguez-Díez R, Rodriguez-Díez RR, Rayego-Mateos S, et al. The C-terminal module IV of connective tissue growth factor is a novel immune modulator of the Th17 response. *Lab Invest.* 2013;93(7):812-24. doi: 10.1038/labinvest.2013.67
- Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci.* 2012;122(11):487-511. doi: 10.1042/cs20110496
- Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 Family Members and Inflammation. *Immunity.* 2004;21(4):467-76. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.018
- Ley K, Smith E, Stark MA. IL-17A-producing neutrophil-regulatory Tn lymphocytes. *Immunol Res.* 2006;34(3):229-42. doi: 10.1385/ir.34:3:229

16. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, et al. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*. 2005;22(3):285-94. doi: 10.1016/j.immuni.2005.01.011
17. Niemir ZI, Ondracek M, Dworacki G, et al. In situ upregulation of IL-10 reflects the activity of human glomerulonephritides. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(1):80-92. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669428
18. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29(1):71-109. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312
19. Zhang R, Li Q, Chuang PY, et al. Regulation of pathogenic Th17 cell differentiation by IL-10 in the development of glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 2013;183(2):402-12. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.05.001
20. Kalavrizioti D, Gerolymos M, Rodi M, et al. T helper (Th)-cytokines in the urine of patients with primary glomerulonephritis treated with immunosuppressive drugs: Can they predict outcome? *Cytokine*. 2015;76(2):260-9. doi: 10.1016/j.cyto.2015.08.002
21. Wang L, Li Q, Wang L, et al. The role of Th17/IL-17 in the pathogenesis of primary nephrotic syndrome in children. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(1):332-45. doi: 10.1159/000350161
22. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Ann Rev Immunol*. 2009;27(1):485-517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710
23. Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, et al. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity*. 2008;29(4):628-36. doi: 10.1016/j.immuni.2008.07.018
24. Matsumoto K, Kamatsuse K. Increased Urinary Excretion of Interleukin-17 in Nephrotic Patients. *Nephron*. 2002;91(1):243-9. doi: 10.1159/000058399
25. Velden J, Paust HJ, Hoxha E, et al. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;302(1):1663-73. doi: 10.1152/ajprenal.00683.2011
26. Strehlau J, de Haij S, Boonstra JG, et al. Quantitative detection of immune activation transcripts as a diagnostic tool in kidney transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(2):695-700. doi: 10.1073/pnas.94.2.695
27. Kawaguchi M, Kokubu F, Kuga H, et al. Modulation of bronchial epithelial cells by IL-17. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):804-9. doi: 10.1067/mai.2001.119027
28. Von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol*. 2008;181(8):5183-8. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5183
29. O'Quinn D, Palmer M, Lee Y, Weaver C. Emergence of the Th17 pathway and its role in host defense. *Adv Immunol*. 2008;99(1):115-63. doi: 10.1016/s0065-2776(08)00605-6
30. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the TH17 lineage. *Nature*. 2006;441(7090):231-4. doi: 10.1038/nature04754
31. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGFβ in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*. 2006;24(2):179-89. doi: 10.1016/j.immuni.2006.01.001
32. Liu HP, Cao AT, Feng T, et al. TGF-β converts Th1 cells into Th17 cells through stimulation of Runx1 expression. *Eur J Immunol*. 2015;45(4):1010-8. doi: 10.1002/eji.201444726
33. Zhang J, Li Y, Shan K, et al. Sublytic C5b-9 induces IL-6 and TGF-beta1 production by glomerular mesangial cells in rat Thy-1 nephritis through p300-mediated C/EBPbeta acetylation. *FASEB J*. 2014;28(3):1511-25. doi: 10.1096/fj.13-242693
34. Zhang W, Wang W, Yu H, et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension*. 2012;59(1):136-44. doi: 10.1161/hypertensionaha.111.173328
35. Zhang XL, Topley N, Ito T, Phillips A. Interleukin-6 regulation of transforming growth factor (TGF)-beta receptor compartmentalization and turnover enhances TGF-beta1 signaling. *J Biol Chem*. 2005;280(13):12239-45. doi: 10.1074/jbc.m413284200
36. Paun A, Bergeron ME, Haston CK. The Th1/Th17 balance dictates the fibrosis response in murine radiation-induced lung disease. *Sci Reports*. 2017;7(1). doi: 10.1038/s41598-017-11656-5
37. Lei L, Zhao C, Qin F, et al. Th17 cells and IL-17 promote the skin and lung inflammation and fibrosis process in a bleomycin-induced murine model of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 Suppl. 100(5):14-22. PMID: 26750756.
38. Shao XS, Yang XQ, Zhao XD, et al. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(9):1683-90. doi: 10.1007/s00467-009-1194-x
39. Liu LL, Qin Y, Cai JF, et al. Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Immunol*. 2011;139(3):314-20. doi: 10.1016/j.clim.2011.02.018
40. Homey B. After TH1/TH2 now comes Treg/TH17: significance of T helper cells in immune response organization. *Hautarzt*. 2006;57(8):730-2. doi: 10.1007/s00105-006-1199-3
41. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al. Foxp3+CD25+CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev*. 2006;212(1):8-27. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00427.x
42. Wolf D, Hoehgegger K, Wolf AM, et al. CD4+/CD25+ regulatory T cells inhibit experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in mice. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1360-70. doi: 10.1681/asn.2004100837
43. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(10):763-76. doi: 10.1038/nrd3794
44. Strassmann G, Patil-Koota V, Finkelman F, et al. Evidence for the involvement of interleukin 10 in the differential deactivation of murine peritoneal macrophages by prostaglandin E2. *J Exp Med*. 1994;180(6):2365-70. doi: 10.1084/jem.180.6.2365
45. Lewkowicz P, Lewkowicz N, Sasiak A, Tchorzewski H. Lipopolysaccharide-activated CD4+/CD25+ T regulatory T cells inhibit neutrophil function and promote their apoptosis and death. *J Immunol*. 2006;177(10):7155-63. doi: 10.4049/jimmunol.177.10.7155
46. Mertz PM, de Witt DL, Stetler-Stevenson HG, Wahl LM. Interleukin 10 suppression of monocyte prostaglandin H synthase-2. Mechanism of inhibition of prostaglandin-dependent matrix metalloproteinase production. *J Biol Chem*. 1994;269:21322-9.
47. Olszina DP, Pajkrt D, Lauw FN, van Deventer SJ. Interleukin-10 inhibits the release of CC chemokines during human endotoxemia. *J Infect Dis*. 2000;181(2):613-20. doi: 10.1086/315275
48. Taams LS, van Amelsfort JM, Tiemessen MM, et al. Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4+/CD25+ regulatory T cells. *Hum Immunol*. 2005;66(3):222-30. doi: 10.1016/j.humimm.2004.12.006
49. Mistra N, Bayry J, Lacroix-Desmazes S, et al. Cutting edge: human CD4+/CD25+ T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells. *J Immunol*. 2004;172(8):4676-80. doi: 10.4049/jimmunol.172.8.4676
50. Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting edge: direct suppression of B cells by CD4+/CD25+ regulatory T cells. *J Immunol*. 2005;175(7):4180-3. doi: 10.4049/jimmunol.175.7.4180
51. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*. 1974;304(7880):556-60. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91880-7
52. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 1996;334(14):878-83. doi: 10.1056/nejm199604043341402
53. Suranyi MG, Guasch A, Hall BM, Myers BD. Elevated Levels of Tumor Necrosis Factor-α in the Nephrotic Syndrome in Humans. *Am J Kidney Dis*. 1993;21(3):251-9. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80742-6
54. McCarthy ET, Sharma R, Sharma M, et al. TNF-alpha increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(3):433-8.
55. Pedigo CE, Ducasa GM, Leclercq F, et al. Local TNF causes NFATc1-dependent cholesterol-mediated podocyte injury. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3336-50. doi: 10.1172/jci85939
56. Bakr A, Shokeir M, El-Chenawi F, et al. Tumor necrosis factor-α production from mononuclear cells in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(6):516-20. doi: 10.1007/s00467-003-1122-4
57. Bitzan M, Babayeva S, Vasudevan A, et al. TNFα pathway blockade ameliorates toxic effects of FSGS plasma on podocyte cytoskeleton and β3 integrin activation. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(12):2217-26. doi: 10.1007/s00467-012-2163-3
58. Leroy S, Guignonis V, Bruckner D, et al. Successful Anti-TNFα Treatment in a Child with Posttransplant Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2009;9(4):858-61. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02550.x

Поступила 17.03.2020

Изменение метаболических показателей и скорости клубочковой фильтрации у больных морбидным ожирением после бариатрических операций

С.С. Гуссаова¹, И.Н. Бобкова¹, Ю.И. Яшков², Н.С. Бордан³, Е.В. Ставровская¹, Д.К. Бекузаров², В.В. Евдошенко³, В.В. Феденко³, А.И. Мальхина², А.В. Струве¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²АО «Центр эндохирургии и литотрипсии», Москва, Россия;

³АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить влияние снижения массы тела в ближайшие сроки после бариатрических операций (БО) на метаболические показатели и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с морбидным ожирением.

Материалы и методы. В исследование включены 40 взрослых (старше 18 лет) пациентов с морбидным ожирением, которым проведены БО. Сравнивались метаболические показатели и расчетная СКФ по формуле СКД-EPI у пациентов до и после БО.

Результаты. Во всей группе оперированных средний индекс массы тела после операции снизился с 45,8 до 30,5 кг/м². У 11 (92%) пациентов с нарушением углеводного обмена достигнута ремиссия сахарного диабета и отменены сахароснижающие препараты. У лиц с исходной СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м² после операции отмечена тенденция к снижению СКФ, главным образом за счет снижения гиперфильтрации. У пациентов с исходной СКФ $<$ 90 мл/мин/1,73 м² после оперативного вмешательства отмечено статистически значимое увеличение уровня СКФ. Выявлена большая метаболическая эффективность комбинированных операций (мини-гастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование) в отношении коррекции углеводного и жирового обмена.

Заключение. Ожирение – модифицируемый фактор снижения функции почек и прогрессирования хронической болезни почек. Бариатрическая хирургия – эффективный метод лечения морбидного ожирения. В исследовании доказано положительное влияние снижения массы тела после БО на почечную функцию, в том числе за счет улучшения течения сопутствующих ожирению заболеваний.

Ключевые слова: морбидное ожирение, бариатрическая хирургия, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, сахарный диабет.

Для цитирования: Гуссаова С.С., Бобкова И.Н., Яшков Ю.И. и др. Изменение метаболических показателей и скорости клубочковой фильтрации у больных морбидным ожирением после бариатрических операций. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 53–59. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000674

Changes in metabolic parameters and glomerular filtration rate in patients with morbid obesity after bariatric surgery

S.S. Gussaova¹, I.N. Bobkova¹, Yu.I. Yashkov², N.S. Bordan³, E.V. Stavrovskaya¹, D.K. Bekuzarov², V.V. Evdoshenko³, V.V. Fedenko³, A.I. Malykhina², A.V. Struve¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Center for Endosurgery and Lithotripsy, Moscow, Russia;

³Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow, Russia

Aim. To study the effect of weight loss in the short term after bariatric surgery (BO) on metabolic parameters and glomerular filtration rate (GFR) in patients with morbid obesity.

Materials and methods. We studied 40 adult (over 18 years) patients with morbid obesity who underwent bariatric surgery. Metabolic indices and calculated GFR according to the CKD-EPI formula in patients before and after bariatric surgery were compared.

Results. In the whole group of operated patients, the average body mass index (BMI) after surgery decreased from 45.8 to 30.5 kg/m². In 11 (92%) patients with impaired carbohydrate metabolism, remission of diabetes mellitus was achieved and sugar-lowering drugs were canceled. In patients with baseline GFR \geq 90 ml/min/1.73 m² after surgery, there is a tendency towards a decrease in GFR, probably due to a decrease in hyperfiltration. In patients with baseline GFR $<$ 90 ml/min/1.73 m² after surgery, a statistically significant increase in the level of GFR was noted. The greater metabolic efficacy of combined operations (mini-gastric bypass, biliopancreatic diversion) in relation to the correction of carbohydrate and fat metabolism was revealed.

Conclusion. Obesity is a modifiable risk factor for decreased kidney function and the progression of chronic kidney disease. Bariatric surgery is an effective treatment for morbid obesity. The study proved the positive effect of weight loss after BO on renal function, including by improving the course of diseases associated with obesity.

Keywords: morbid obesity, bariatric surgery, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, diabetes mellitus.

For citation: Gussaova S.S., Bobkova I.N., Yashkov Yu.I., et al. Changes in metabolic parameters and glomerular filtration rate in patients with morbid obesity after bariatric surgery. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 53–59. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000674

АГ – артериальная гипертония
БО – бариатрическая операция
БПШ – билиопанкреатическое шунтирование
ИМТ – индекс массы тела
МГШ – мини-гастрошунтирование
МО – морбидное ожирение

ОТ – окружность талии
ПРЖ – продольная резекция желудка
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СО – сверхожирение

Введение

Мировая эпидемия избыточной массы тела (индекс массы тела – ИМТ > 25 кг/м²) охватывает в наши дни более 1,9 млрд человек, из которых свыше 650 млн страдают ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) [1]. Ожирение – хроническое многофакторное заболевание, вызванное избыточным накоплением жира в организме, приводящее к серьезным медицинским, социальным и экономическим последствиям [2].

Ожирение ассоциировано с общей смертностью, и наибольший вклад в этот показатель вносят сердечно-сосудистые осложнения [3]. Органом-мишенью при ожирении также являются почки. Показано, что ожирение – независимый фактор риска для терминальной почечной недостаточности [4], и, хотя хроническая почечная недостаточность как причина смерти встречается значительно реже, чем сердечно-сосудистые заболевания, смертность при ней от сердечно-сосудистых событий значительно выше [5]. Сопутствующие ожирению сахарный диабет (СД) 2-го типа и артериальная гипертензия (АГ) являются наиболее распространенными причинами хронической почечной недостаточности [6].

Консервативная терапия ожирения (низкокалорийные диеты, дозированные физические нагрузки, медикаментозные и психотерапевтические методы) направлена на установление оптимального баланса потребления и расхода энергии в организме. Однако мировая практика показывает, что для большинства из тех, кто страдает тяжелыми формами ожирения, радикальное изменение привычного образа жизни, годами и десятилетиями сформировавшихся стереотипов питания и преодоление патологической пищевой зависимости представляют собой невыполнимые задачи. Эффективность консервативного лечения при морбидном ожирении – МО (ИМТ ≥ 40 кг/м² или при ИМТ ≥ 35 кг/м² с на-

личием серьезных осложнений, связанных с ожирением) составляет всего 5–10%, поскольку большинству из пациентов не удается удержать достигнутый результат. В таких ситуациях значимое и стабильное снижение массы тела возможно только с применением хирургических методов [7].

Хирургия ожирения сформировалась как отдельное направление в 1950-х годах. В последние десятилетия хирургические методы лечения тяжелых форм ожирения – бариатрические операции (БО) во всем мире применяются достаточно широко. БО – хирургические вмешательства, выполняемые на органах желудочно-кишечного тракта с целью снижения массы тела. Основные задачи хирургического лечения – посредством значительного снижения массы тела воздействовать на течение связанных с ожирением заболеваний, улучшить качество жизни больных, отодвинуть угрозу преждевременной смерти [8]. За последние 2–3 десятилетия получены убедительные доказательства эффективности БО при СД 2-го типа, и в настоящее время применительно к БО чаще употребляется термин «метаболическая хирургия».

Влияние бариатрической хирургии на функциональное состояние почек в настоящее время активно изучается. В большинстве работ отмечено уменьшение степени выраженности гиперfiltrации у больных со сверхожирением (СО) уже в ближайшие сроки после БО, однако в целом влияние хирургической коррекции массы тела на функциональное состояние почек остается темой для дискуссий, что обусловлено главным образом разными методологическими подходами к оценке скорости клубочковой filtration (СКФ) у пациентов с ожирением [9, 10].

Цель исследования – оценить влияние снижения массы тела в ближайшие сроки после БО на метаболические показатели и СКФ у пациентов с МО.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с ожирением, проходивших лечение в центрах хирургии массы тела Москвы, в том числе в Центре эндохирургии и литотрипсии и Институте пластической хирургии и косметологии с 2017 по 2019 г. БО выполнялись пациентам по следующим показаниям [11]: ИМТ > 40 кг/м² вне зависимости от наличия сопутствующих заболеваний; ИМТ 35–40 кг/м² при наличии сопутствующих ожирению заболеваний, когда по мере снижения массы тела ожидается улучшение их течения.

Для определения степени ожирения использовали ИМТ, а для оценки типа распределения подкожно-жировой клетчатки пациентам определяли окружность талии (ОТ). Перед операцией измеряли уровни глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, креатинина крови и рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕРІ.

Пациентам выполнялись следующие виды операций: продольная резекция желудка (рукавная резекция желудка) – ПРЖ, мини-гастрошунтирование (МГШ), билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) в модификациях Scopinaго и SADI-S (табл. 1). Выполнена операция ПРЖ 12 (30%) паци-

Сведения об авторах:

Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8007-5680

Яшков Юрий Иванович – д.м.н., врач-хирург АО ЦЭЛТ. ORCID: 0000-0001-6592-1036

Бордан Наталья Семеновна – к.м.н., врач-хирург, АО «Институт пластической хирургии и косметологии». ORCID: 0000-0002-4472-3142

Ставровская Екатерина Викторовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6381-2186

Бекузаров Дмитрий Кубадиевич – к.м.н., врач-хирург АО ЦЭЛТ. ORCID: 0000-0003-1815-2152

Евдошенко Владимир Викторович – д.м.н., врач-хирург АО «Институт пластической хирургии и косметологии». ORCID: 0000-0002-1339-4868

Феденко Вадим Викторович – д.м.н., врач-хирург АО «Институт пластической хирургии и косметологии». ORCID: 0000-0002-1816-384X

Мальхина Александра Ивановна – к.м.н., врач-терапевт АО ЦЭЛТ. ORCID: 0000-0003-2968-4891

Струве Андрей Викторович – студент Международной школы «Медицина будущего» Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0111-2648

Контактная информация:

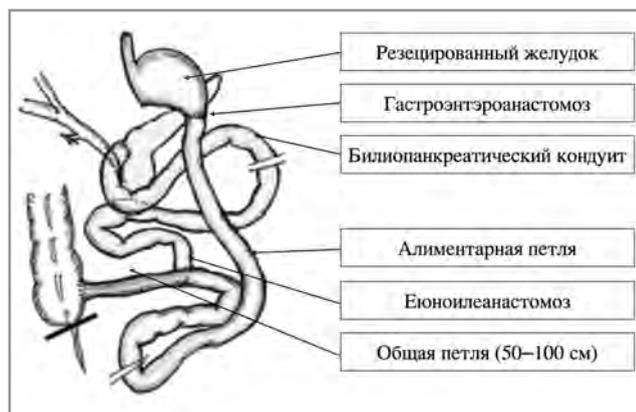
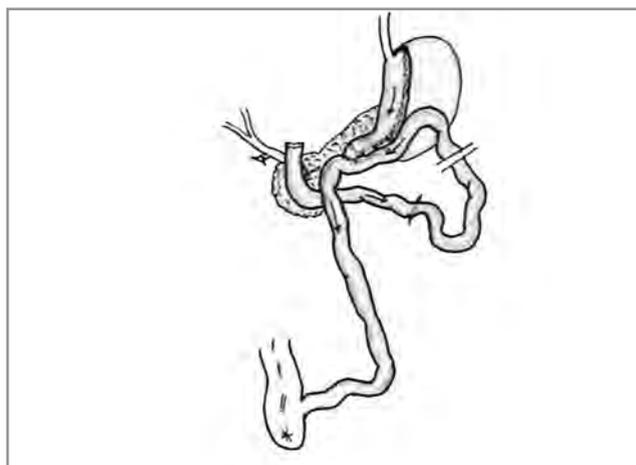
Гуссаова Соня Сосланбековна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(968)474-07-07; e-mail: gussaova-sonya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3886-0669

Таблица 1. Виды выполненных операций в зависимости от степени ожирения

Виды операций	Число пациентов
	12
ПРЖ	Ожирение II степени ($n=7$)
	Ожирение III степени ($n=4$)
	СО ($n=1$)
	10
МГШ	Ожирение II степени ($n=4$)
	Ожирение III степени ($n=2$)
	СО ($n=4$)
	18
БПШ:	
модификация Scopinaro ($n=1$)	Ожирение II степени ($n=2$)
модификация SADI-S ($n=17$)	Ожирение III степени ($n=7$)
	СО ($n=9$)

**Рис. 1.** Продольная резекция желудка.**Рис. 2.** Мини-гастрошунтирование.

ентам, 10 (25%) – МГШ, 18 (45%) – БПШ. Операции ПРЖ и МГШ проводились лапароскопически, операция БПШ – преимущественно открытым доступом. При БПШ осуществля-

**Рис. 3.** Операция БПШ в модификации Scopinaro.**Рис. 4.** Операция БПШ в модификации SADI-S.

лись simultaneous операции – холецистэктомия и аппендэктомия.

Методика операции ПРЖ заключается в удалении большей части желудка, расположенной вдоль его большой кривизны с оставлением узкой желудочной трубки объемом 60–100 мл в зоне малой кривизны с сохранением кардиального сфинктера и привратника (**рис. 1**). Снижение массы тела после ПРЖ достигается за счет уменьшения объема желудка и, соответственно, объема потребляемой пищи.

При операции МГШ по ходу малой кривизны формируется длинная узкая желудочная трубка, изолированная от остальной части желудка, которая анастомозируется с тонкой кишкой без дополнительного межкишечного анастомоза (**рис. 2**). При этом из процесса пищеварения исключаются большая часть желудка, двенадцатиперстная кишка и примерно 200–250 см тощей кишки.

БПШ относится к операциям комбинированного действия и включает в себя дистальную (при операции Scopinaro); **рис. 3**, либо ПРЖ (модификация SADI-S); **рис. 4**, а также шунтирование значительного участка тонкой кишки с целью создания искусственной гипоабсорбции, в первую очередь жиров и сложных углеводов. При операции Scopinaro тонкая кишка делится на три петли: алиментарную длиной 250 см, общую длиной до 100 см и билиопанкреатическую (остальная часть тонкой кишки).

При БПШ в модификации SADI-S после выполнения ПРЖ двенадцатиперстная кишка пересекается на расстоянии 2–3 см от привратника, после чего накладывается анастомоз

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика больных ожирением

Показатели	Значения
Возраст, лет	46 (19; 62)
Мужчины, <i>n</i> (%)	12 (30)
Масса тела, кг	135±34,3 (82; 242)
ИМТ, кг/м ² (<i>n</i> =40)	47,5 (35; 61,7)
Ожирение II степени (<i>n</i> =13), кг/м ²	36,4±2,0 (32,9; 39,9)
Ожирение III степени (<i>n</i> =13), кг/м ²	44,9±2,6 (40,9; 49,3)
СО (<i>n</i> =14), кг/м ²	55,5±6,6 (50,7; 76,2)
Избыток массы тела, кг	61,8±28,6 (19,6; 144)
ОТ, см	132,7±20,8 [97; 180]
АГ, <i>n</i> (%)	27 (67,5)
Нарушение углеводного обмена, <i>n</i> (%)	19 (47,5)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	
≥90 (<i>n</i> =24)	107±9,5 (91,3; 126,7)
<90 (<i>n</i> =16)	70,8±11,5 (44,7; 87,7)

между проксимальной частью пересеченной двенадцатиперстной кишки с подвздошной кишкой на расстоянии 250 см от илеоцекального угла. Помимо рестриктивного компонента при такой операции длина всасывающего сегмента тонкой кишки ограничивается 250 см, остальная, выключенная часть тонкой кишки служит своеобразным «конduitом», обеспечивающим позднее включение в пищеварительный процесс желчи и панкреатического сока.

Послеоперационное обследование пациентов включало: определение основного критерия эффективности хирургического лечения – процента потери избыточной массы тела (%Excess Weight Loss, или %EWL), рассчитываемого по формуле: послеоперационная потеря массы тела/исходная избыточная масса тела × 100%; выполнение общеклинических и биохимических анализов крови.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы SPSS Statistics Version 23, IBM, США. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проведен с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для количественных переменных рассчитаны среднее арифметическое и стандартное отклонение. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Для проверки значимости расхождения наблюдаемых и ожидаемых частот вычислен критерий хи-квадрат (χ^2). Для выявления и оценки характера взаимодействия между различными факторами использовали непараметрический тест ранговой корреляции Спирмена. Для оценки различий между двумя связанными группами применяли Т-критерий Уилкоксона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 5% ($p=0,05$).

В исследование включены 40 пациентов с ожирением (12 мужчин, 28 женщин) в возрасте от 19 до 62 лет, общая характеристика которых представлена в табл. 2. Согласно общепризнанным критериям [12] всем пациентам установлен абдоминальный тип ожирения (ОТ>102 см у мужчин и ОТ>88 см у женщин); 13 (32,5%) человек имели ожирение II степени (ИМТ 35–39,9 кг/м²), ожирение III степени (ИМТ 40–49,9 кг/м²) диагностировано также у 13 (32,5%), СО (ИМТ≥50 кг/м²) страдали 14 (35%) пациентов (см. табл. 2).

До операции нарушения углеводного обмена (СД 2-го типа, нарушение толерантности к глюкозе), диагностированные согласно отечественным клиническим рекомендациям [13], выявлены у 19 (47,5%) пациентов, из которых 11 стра-

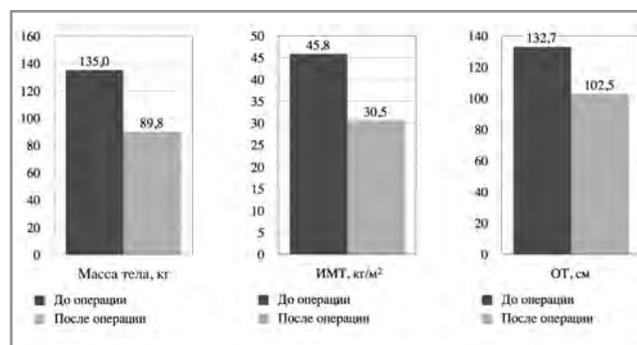


Рис. 5. Динамика антропометрических параметров в общей группе больных ожирением ($p=0,001$).

дали СД 2-го типа, 8 имели нарушенную толерантность к глюкозе; 27 (67,5%) страдали АГ. Из общей группы у 16 человек выявлена СКФ<90 мл/мин/1,73 м², 24 – имели СКФ≥90 мл/мин/1,73 м².

Летальных исходов в раннем (первые 30 сут) послеоперационном периоде не было. Одна пациентка умерла через 9 мес после МГШ от септического осложнения, не связанного с операцией. Продолжительность наблюдения за больными варьировала от 4 до 21 мес (в среднем – 11,5 мес). Среди осложнений и побочных эффектов после операций отмечены: повторная несостоятельность дуоденоанастомоза (после БПШ), потребовавшая проведения релапаротомий, формирование кишечного свища – у 1 пациентки, рефлюкс-эзофагит – у 1, анемия – у 5 пациентов, синдром мальабсорбции с развитием выраженной белково-энергетической недостаточности, потребовавший проведения восстановительной операции (после БПШ), – у 2 лиц. Один пациент, страдавший СО и имевший длительный стаж курения, через 5 мес после МГШ перенес нефатальный инфаркт миокарда.

Результаты

В общей группе больных ожирением в ближайшие сроки наблюдения (в среднем 11,5 мес) после БО наблюдалась положительная динамика антропометрических показателей: отмечено достоверное снижение массы тела (со 135 до 89,8 кг, в среднем в 1,5 раза), ИМТ (с 45,8 до 30,5 кг/м², в среднем в 1,5 раза) и ОТ (со 132,7 до 102,5 см, в среднем в 1,2 раза); рис. 5.

Таблица 3. Динамика антропометрических параметров после БО в подгруппах больных ожирением

Показатели	Ожирение II степени (n=13)		Ожирение III степени (n=13)		СО (n=14)	
	Значения	p	Значения	p	Значения	p
Масса тела, кг						
Исходно	102,5±17,9 (82; 148)	0,001	132,8±16,9 (110; 170)	0,001	170,0±35,2 (136; 242)	0,001
После БО	75,8±13,5 (62; 111)		87,2±20,4 (51; 122)		102,1±35,5 (74; 185)	
ИМТ, кг/м ²						
Исходно	36,4±2,0 (32,9; 39,9)	0,001	44,9±2,6 (40,9; 49,3)	0,001	54,7±3,2 (51,5; 61,7)	0,001
После БО	26,9±2,4 (23,7; 32,4)		29,3±4,9 (19; 38,3)		32,7±7,3 (25,8; 47,4)	
ОТ, см						
Исходно	111±14,6 (97; 140)	0,05	128,7±12 (104; 147)	0,04	156,3±13,9 (140; 180)	0,02
После БО	90,8±9,7 (77; 100)		99,2±8,3 (86; 111)		112,7±20,3 (93; 145)	
Избыток массы тела, кг	32,3±8,9 (19,6; 53)	*	59±10,4 (42,8; 78)	*	92,6±23,5 (70; 144)	▲ ■
Потеря массы тела, кг	26,8±9,3 (7; 42)	*	45,6±11,9 (30; 74)	*	67,9±18,7 (40; 104)	▲ ■
%EWL	83,4±22,3 (26,2; 111)	нд	79±22 (44,8; 128)	нд	75,5±20,5 (39,6; 97,2)	нд
Время от операции, мес	10,2±4,7 (4; 19)	нд	12,2±3,7 (8; 21)	нд	14±4 (9; 21)	нд

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: в таблицах представлены M±m (min, max), нд – недостоверно; * $p_{II-III} < 0,05$; ▲ $p_{II-CO} < 0,05$; ■ $p_{III-CO} < 0,05$.

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей у больных ожирением после БО

Показатели	Исходно	После операции	p
Глюкоза, ммоль/л	6,7±2 (4,3; 14,6)	5,2±1,2 (3,7; 11,3)	0,001
Гликированный гемоглобин, %	6,3±1,1 (4,4; 8,2)	5±0,5 (4,1; 5,8)	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,2 (3,6; 8,7)	4,4±1,3 (2,7; 7,6)	0,001
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,3±1 (1,8; 6,2)	2,5±0,9 (1; 4,8)	0,001
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,2±0,3 (0,5; 1,9)	1,2±0,3 (0,8; 2)	0,7
Триглицериды, ммоль/л	2,1±1,2 (0,5; 5,9)	1,1±0,5 (0,6; 2,4)	0,001
Креатинин, мкмоль/л	74,3±19,3 (46; 128)	70,8±17,1 (37; 115)	0,5
1-я подгруппа	63,6±10,3 (46; 84)	65,3±13 (37; 91,3)	0,2
2-я подгруппа	91,9±17,7 (70; 128)	81,4±19,4 (55; 115)	0,04
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	93,3±20,5 (44,7; 126,7)	95,4±17,3 (52,8; 122,5)	0,8
1-я подгруппа	107±9,5 (91,3; 126,7)	101±12,8 (73,5; 122,5)	0,1
2-я подгруппа	70,8±11,5 (44,7; 87,7)	84,7±20,1 (52,8; 117,3)	0,04

Наибольшая потеря массы тела наблюдалась у больных СО (табл. 3). По принятой в бариатрической хирургии шкале R. Reinhold [14], оценивающей процент потери избыточной массы тела (%EWL), у 57,5% пациентов зарегистрированы отличные (%EWL≥75) результаты операции, у 30% – хорошие (%EWL≥50, но <75). Средний %EWL в общей группе составил 77,4%. Наибольшее значение показателя %EWL отмечено в подгруппе больных с ожирением II степени (см. табл. 3), что, вероятно, связано с относительно исходно меньшим избытком массы тела и наиболее часто выполнявшимся в этой группе видом операции – ПРЖ, максимальный эффект от которой фиксируется к 1 году наблюдения. Так, в подгруппе больных СО, где в 93% случаев выполнялись более сложные операции – МГШ и БПШ, максимальная потеря массы тела ожидается после 2 лет от момента операции.

У 17 (74%) из 23 пациентов с АГ, получавших антигипертензивные препараты, после БО гипотензивная терапия полностью отменена из-за нормализации АД после снижения массы тела. Среди пациентов с нарушением углеводного обмена у 11 (92%) из 12 пациентов, которые принимали са-

хароснижающие препараты, антидиабетическая терапия отменена. Не достигнута ремиссия СД 2-го типа только у 1 пациентки, перенесшей восстановительную операцию, из-за развившейся через 5 мес после БПШ белково-энергетической недостаточности. Динамика показателей углеводного и липидного обмена в общей группе на фоне снижения массы тела отражена в табл. 4.

У пациентов 1-й подгруппы с исходной СКФ≥90 мл/мин/1,73 м² (с нормальной или повышенной фильтрацией) после операции отмечена тенденция ($p=0,1$) к снижению СКФ (главным образом за счет уменьшения степени выраженности гиперфильтрации), однако статистической значимости эти различия не достигали. Во 2-й подгруппе пациентов с исходной СКФ<90 мл/мин/1,73 м² после оперативного вмешательства отмечены статистически значимое снижение уровня креатинина крови и увеличение уровня СКФ (см. табл. 4). В этой подгруппе выявлена достоверная сильная прямая корреляционная связь между улучшением почечной функции и потерей массы тела, снижением ИМТ (табл. 5). Достоверная связь между изменением уровня

Таблица 5. Взаимосвязи между потерей массы тела и улучшением почечной функции у больных ожирением после БО

1-я подгруппа (СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м ²)		
Показатель	Δ креатинина, мкмоль/л	- Δ СКФ, мл/мин/1,73 м ²
- Δ ИМТ, кг/м ²	$r_s=0,16; p>0,05$	$r_s=0,19; p>0,05$
- Δ массы тела, кг	$r_s=0,14; p>0,05$	$r_s=0,11; p>0,05$
2-я подгруппа (СКФ $<$ 90 мл/мин/1,73 м ²)		
Показатель	- Δ креатинина, мкмоль/л	+ Δ СКФ мл/мин/1,73 м ²
- Δ ИМТ, кг/м ²	$r_s=0,65; p=0,01$	$r_s=0,74; p=0,001$
- Δ массы тела, кг	$r_s=0,57; p=0,03$	$r_s=0,74; p=0,001$

СКФ и снижением ИМТ ($r_s=0,5; p=0,001$) и между изменением уровня СКФ и потерей массы тела ($r_s=0,4; p=0,03$) выявлена также в общей группе больных.

Анализ метаболической эффективности трех БО (ПРЖ, МГШ, БПШ) показал большую эффективность комбинированных операций в отношении коррекции углеводного и жирового обмена. Так, при ПРЖ уровень глюкозы сыворотки в общей группе в среднем снизился на 0,9 ммоль/л, а после шунтирующих операций – на 1,5 и 2,0 ммоль/л (после МГШ и БПШ соответственно). Уровень общего холестерина после ПРЖ в среднем снизился на 0,3 ммоль/л, после шунтирующих операций – на 1,3 и 1,6 ммоль/л соответственно. Различий во влиянии вида операции на СКФ не отмечено.

Обсуждение

В нефрологии «золотым стандартом» измерения СКФ признана оценка клиренса экзогенного инулина, однако его определение оказалось труднодоступным в рутинной практике, прежде всего из-за дороговизны инулина и ряда сложностей внедрения методики его оценки в крови (трудно растворять и поддерживать в растворенном виде, кратковременность пребывания в крови). Труднодоступными в клинической практике оказываются и радионуклидные клиренсовые методы с использованием ⁵¹Cr-ЭДТА и других маркеров. Предпочтительное для лиц с нестандартными размерами тела измерение 24-часового клиренса эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева) в амбулаторных условиях, в том числе в период подготовки к БО, нередко оказывается обременительным для пациентов. В этой связи в большинстве исследований по оценке результатов БО используются более доступные расчетные методы определения СКФ, что поддерживает тему для широких дискуссий об оценке влияния БО на функциональное состояние почек. Остаются дискуссионными вопросы не только методологии оценки СКФ, но и необходимости индексации значений клиренсовых методов измерения СКФ на площадь поверхности тела у пациентов с ожирением, а также информативность использования в качестве маркера креатинина. Так, в работе В. von Scholten и соавт. у 19 пациентов с ожирением спустя 6 мес после БО (гастрошунтирования) сравнивали динамику СКФ, оцененной клиренсовым (с использованием ⁵¹Cr-ЭДТА) и расчетными (с использованием креатинина, цистатина и комбинации креатинина и цистатина) методами [15]. Выявлено значимое снижение абсолютной (не скорригированной на площадь поверхности тела) клиренсовой СКФ (с 122 до 113 мл/мин), отражающее уменьшение степени выраженности гиперфильтрации. Однако при коррекции этого показателя на площадь поверхности тела, учитывая то, что в процессе потери массы тела поверхность тела значимо уменьшалась, средний уровень клиренсовой СКФ достоверно не менялся (от 88 до 90 мл/мин/1,73 м²). Значи-

тельное снижение массы тела, и в частности мышечной массы, приводит к снижению выработки креатинина и уменьшению его уровня в крови, что отразилось в повышении показателей расчетных СКФ, основанных на креатинине (MDRD, CKD-EPI), тогда как при использовании цистатина в качестве маркера фильтрации СКФ сохранялась стабильной. То обстоятельство, что этот маркер в меньшей степени зависит от мышечной ткани, дало основание исследователям предположить, что формулы с использованием цистатина С точнее отражают уровень СКФ в условиях значительного снижения массы тела. В исследовании E. Vitolo и соавт. показано, что для оценки функции почек у лиц с МО предпочтительна формула CKD-EPI [16].

Показанное в нашем исследовании достоверное увеличение расчетной СКФ у пациентов с ожирением с исходной СКФ $<$ 90 мл/мин/1,73 м² на фоне значительного снижения массы тела после БО может быть прямым следствием потери массы тела, а также устранением неблагоприятного воздействия на почечную функцию ассоциированных с ожирением коморбидных состояний. К факторам положительного влияния снижения массы тела на СКФ также относится снижение нефротоксического действия жировой ткани, в частности за счет уменьшения выработки адипокинов [17]. Некоторое уменьшение СКФ у пациентов с исходно нормальной и повышенной фильтрацией может отражать снижение степени выраженности гломерулярной гиперфильтрации на уровне действующих нефронов у пациентов с длительным течением ожирения.

Наши результаты согласуются с данными проспективного исследования M. Seghieri и соавт. о влиянии бариатрической хирургии на СКФ [18]. Расчетная СКФ по формуле CKD-EPI оценивалась у 135 пациентов с МО до и спустя 6, 12, 24 и 48 мес после операции гастрошунтирования (наиболее часто выполняемая за рубежом из операций с шунтирующим компонентом). Через 48 мес у пациентов, имевших исходную СКФ $>$ 100 мл/мин/1,73 м², выявлено снижение фильтрации в среднем на 8,3 мл/мин/1,73 м², в то время как у пациентов с СКФ $<$ 100 мл/мин/1,73 м² до операции показано ее увеличение (1,8 \pm 2,3 мл/мин/1,73 м²; $p<$ 0,01) [18].

В ретроспективном исследовании В. Jose подтверждено положительное влияние операции БПШ на функцию почек, причем это улучшение в большей степени отмечено в группе пациентов с исходной СКФ $<$ 60 мл/мин/1,73 м² [19].

Значительная и стабильная потеря массы тела у пациентов с ожирением, в частности посредством бариатрической хирургии, стабилизирует функцию почек путем снижения СКФ в условиях гиперфильтрации [20], длительное существование которой приводит к потере почечной функции, а у пациентов с ожирением и уже установленным снижением почечной функции уменьшение объема жировой ткани предотвращает прогрессирование хронической болезни почек до стадии терминальной почечной недостаточности [21].

Наше исследование продемонстрировало улучшение показателей углеводного и липидного обмена у пациентов после снижения массы тела. Снижение массы тела является одним, но не единственным фактором, определяющим улучшение метаболических показателей у пациентов с ожирением: у лиц, страдающих СД 2-го типа, нормализация гликемии происходит уже в первые недели после операции, т.е. задолго до клинически значимого снижения массы тела [22]. Так, операция ПРЖ помимо гастроограничительного компонента включает также удаление грелинпродуцирующей зоны фундального отдела желудка, что способствует подавлению чувства голода. В основе действия мальабсорбтивных и комбинированных операций лежит несколько механизмов: шунтирование различных отделов тонкой кишки, что уменьшает абсорбцию жиров и сложных углеводов; «выключение» двенадцатиперстной кишки, что приводит к прекращению выработки гастроинтестинальных гормонов, стимулирующих постпрандиальную секрецию поджелудочной железой ферментов и гормонов; инкретиновый эффект – ранняя выра-

ботка L-клетками дистального отдела тонкой кишки антидиабетогенного фактора – глюкагоноподобного пептида 1.

Заключение

Ожирение – модифицируемый фактор риска снижения функции почек и прогрессирования хронической болезни почек. БО – эффективный метод лечения МО. В нашем исследовании доказано положительное влияние снижения массы тела после БО на почечную функцию за период наблюдения в среднем около 1 года, в том числе за счет их эффективного воздействия на течение сопутствующих ожирению заболеваний. Ограничением настоящего исследования является небольшой объем выборки. Необходимы крупные проспективные исследования с более длительным периодом наблюдения, в том числе с использованием более точных и менее зависимых от массы тела маркеров фильтрации.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization, 16 Feb 2018. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
- International Federation for the Surgery of Obesity. Statement on Morbid Obesity and its Treatment. *Obes Surg.* 1997;7(1):40-1. doi: 10.1381/096089297765556240
- Смирнов А.В., Каюков И.Г., Румянцев А.Ш. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении. *Нефрология.* 2017;21(2):20-3 [Smirnov AV, Kayukov IG, Romyantsev AS. Problem of the assessment of glomerular filtration rate in obesity. *Nephrology.* 2017;21(2):20-3 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23
- Ковесди Ч., Фурт С., Зоккали К. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии. *Нефрология.* 2017;21(2):10-9 [Kovesdy C, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Nephrology.* 2017;21(2):10-9 (In Russ.)].
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Терапия.* 2015;1(1):63-96 [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Terapiya.* 2015;1(1):63-96 (In Russ.)].
- Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В., Струве А.В. Нефрологические аспекты хирургической коррекции массы тела при морбидном ожирении. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):98-104 [Bobkova IN, Gussaova SS, Stavrovskaya EV, Struve AV. Nephrological aspects of surgical weight correction in morbid obesity. *Therapeutic Archive.* 2018;90(6):98-104 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890698-104
- Яшков Ю.И., Звенигородская Л.А., Мищенко Т.В. Современные подходы к лечению ожирения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;11:3-10 [Yashkov YI, Zvenigorodskaya LA, Mischenkova TV. Modern approaches to the treatment of obesity. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2012;11:3-10 (In Russ.)].
- Яшков Ю.И., Луцевич О.Э., Никольский А.В. Сравнительная оценка различных оперативных методов лечения ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2008;1:31-8 [Yashkov YI, Lutsevich OE, Nikolsky AV. Comparative evaluation of various surgical treatments for obesity. *Ozhireniye i metabolizm.* 2008;1:31-8 (In Russ.)].
- Garcia MS, Calderoni DR, Jimenez LS et al. Renal function 1 year after bariatric surgery: influence of Roux-en-Y gastric bypass and identification of pre-operative predictor of improvement. *Obes Surg.* 2020;30(3):860-6. doi: 10.1007/s11695-019-04249-w
- Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transpl.* 2013;28:1-17. doi:10.1093/ndt/gft302
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(1):53-70 [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. *Ozhireniye i metabolizm.* 2018;15(1):53-70 (In Russ.)]. doi: 10.14341/OMET2018153-70
- Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Рос. кардиологический журн.* 2016;4:7-13 [Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. Concept for new national clinical guidelines for obesity. *Ros. kardiologicheskii zhurn.* 2016;4:7-13 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации 2019 [Dedov II, Shestakova MV, Mayo-rov AY. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Clinical recommendations 2019 (In Russ.)].
- Яшков Ю.И., Никольский А.В., Бекузаров Д.К. и др. Семилетний опыт применения операции билиопанкреатического отведения в модификации Hess-Marceau в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа. *Ожирение и метаболизм.* 2012;2:43-8 [Yashkov YI, Nikolsky AV, Bekuzarov DK, et al. Seven years of experience with the operation of biliopancreatic lead in Hess-Marceau modification in the treatment of morbid obesity and type 2 diabetes. *Ozhireniye i metabolizm.* 2012;2:43-8 (In Russ.)].
- Scholten von BJ, Persson F, Svane MS, et al. Effect of large weight reductions on measured and estimated kidney function. *BMC Nephrology.* 2017;18(1):1-7. doi: 10.1186/s12882-017-0474-0
- Vitolo E, Santini E, Salvati A, et al. Metabolic and Hormonal Determinants of Glomerular Filtration Rate and Renal Hemodynamics in Severely Obese Individuals. *Obesity Facts.* 2016;9(5):310-20. doi: 10.1159/000446965
- Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В. и др. Исследование сыровоточного уровня резистина у пациентов с морбидным ожирением. *Клин. фармакология и терапия.* 2019;28(4):24-9 [Bobkova IN, Gussaova SS, Stavrovskaya EV, et al. Serum levels of resistin in patients with morbid obesity. *Klin. farmakologiya i terapiya.* 2019;28(4):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-24-29
- Seghieri M, Vitolo E, Giannini L, et al. Determinants of glomerular filtration rate following bariatric surgery in individuals with severe, otherwise uncomplicated, obesity: an observational, prospective study. *Acta Diabetologica.* 2017;54(6):593-8. doi: 10.1007/s00592-017-0988-8
- Jose B, Ford S, Super P, et al. The effect of biliopancreatic diversion surgery on renal function-a retrospective study. *Obesity Surg.* 2013;23(5):634-7. doi: 10.1007/s11695-012-0851-5
- Navarro-Diaz M, Serra A, Romero R, et al. Effect of Drastic Weight Loss after Bariatric Surgery on Renal Parameters in Extremely Obese Patients: Long-Term Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):213-7. doi: 10.1681/ASN.2006080917
- Imam TH, Fischer H, Jing B, et al. Estimated GFR Before and After Bariatric Surgery in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3):380-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.020
- Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия. *Ожирение и метаболизм.* 2011;3:13-7 [Yashkov YI, Ershova EV. "Metabolic" surgery. *Ozhireniye i metabolizm.* 2011;3:13-7 (In Russ.)].

Поступила 19.03.2020

Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопуринолом в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам у больных с подагрой

М.А. Громова¹, В.В. Цурко^{1,2}, О.А. Кисляк¹, Н.В. Малышева¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель. Оценить влияние 12-недельного курса сочетанной уратснижающей терапии аллопуринолом, препаратом 1-й линии для достижения целевого уровня мочевой кислоты, на фоне профилактического противовоспалительного приема препарата Мовалис на частоту обострений и качество жизни больных подагрой.

Материалы и методы. Аллопуринол назначался внутрь, 1 раз в день. Каждые 3 нед дозировка препарата увеличивалась на 50 мг до 300 мг в день под контролем уровня сывороточной мочевой кислоты. Суммарная суточная доза препарата Мовалис, применяемого в виде разных лекарственных форм, составляла 7,5–15 мг. Клиническую эффективность лечения оценивали через 3, 6, 9 и 12 нед по данным физического осмотра, динамике суставной боли в покое, при движении и пальпации, по визуальной аналоговой шкале в миллиметрах, шкале Лайкерта, опроснику EuroQol-5D-5L, уходу за собой, привычной повседневной деятельности, наличию тревоги и депрессии, оценке удовлетворенности лечением (по шкале от 1 до 5, где 1 – полное отсутствие улучшения или ухудшение, а 5 – очень хороший результат); учитывали период ремиссии, а также время до появления рецидива подагрического артрита. Проводилась регистрация неблагоприятных явлений.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения Мовалисом 7,5 мг в день больше чем у 2/3 пациентов не отмечалось ухудшения суставного синдрома при увеличении дозы аллопуринола до 300 мг в день. К 12-й неделе наблюдения выявлено достоверное различие между выраженностью характеристик подагрического артрита в сторону улучшения показателей подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, снижения болезненности, уменьшения тревоги и депрессии ($p < 0,05$). Кроме того, достоверно различались уровни СОЭ и сывороточной мочевой кислоты исходно и в конечной точке наблюдения ($p < 0,05$), что свидетельствует о положительном влиянии на воспалительный процесс. Трехмесячный курс комбинированной терапии не сопровождался значительными подъемами артериального давления, изменениями клиренса креатинина в сыворотке крови. Отсутствовали нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Результат лечения как очень хороший оценили 90,9% пациентов. Неблагоприятное явление в виде кожной аллергической сыпи отмечалось у одного больного, оно не потребовало прерывания лечения и полностью купировалось без последствий после завершения курса.

Заключение. Двенадцатинедельная сочетанная терапия уратснижающим препаратом аллопуринолом на фоне противовоспалительного приема препарата Мовалис предотвращает обострение суставного синдрома и улучшает качество жизни больных подагрой.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, аллопуринол, мелоксикам, лечение, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Громова М.А., Цурко В.В., Кисляк О.А., Малышева Н.В. Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопуринолом в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам у больных с подагрой. Терапевтический архив. 2020; 92 (6): 60–68. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000704

Evaluation of a 12-week allopurinol-lowering therapy in combination with the non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam in patients with gout

M.A. Gromova¹, V.V. Tsurko^{1,2}, O.A. Kislyak¹, N.V. Malysheva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To evaluate a 12-week course of combined allopurinol-lowering therapy with a prophylactic anti-inflammatory dose of movalis for the frequency of exacerbations and the quality of life of patients with gout.

Materials and methods. Allopurinol was administered orally, 1 time per day. Every 3 weeks, the dosage of the drug was increased by 50 mg to 300 mg per day under the control of the level of serum uric acid (sUA). The total daily dose of the drug movalis, used in the form of different dosage forms, was 7.5–15 mg. The clinical effectiveness of the treatment was evaluated after 3, 6, 9 and 12 weeks according to physical examination, the dynamics of joint pain at rest, during movement and palpation, according to the visual analogue scale (VAS) in millimeters, Likert scale, EuroQol-5D-5L questionnaire, care for oneself, habitual daily activities, the presence of anxiety and depression, assessment of satisfaction with treatment (on a scale of 1 to 5, where 1 is the complete absence of improvement or worsening, and 5 is a very good result); took into account the period of remission, as well as the time before the onset of relapse of gouty arthritis. An adverse event (AE) was recorded.

Results and discussion. On the background of treatment with movalis 7.5 mg per day more than two-thirds of patients showed no worsening of the articular syndrome with an increase in the dose of allopurinol to 300 mg per day. By the 12th week of observation, a significant difference was found between the severity of gouty arthritis characteristics in the direction of improving mobility, self-care, normal daily activities, reducing soreness, reducing anxiety and depression ($p < 0.05$). In addition, the ESR and sUA levels were significantly different initially and at the final observation point ($p < 0.05$), which indicates a positive effect on the inflammatory process. A 3-month course of combination therapy was not accompanied by significant increases in blood pressure, changes in creatinine clearance in blood serum. There were no adverse events from the gastrointestinal tract. 90.9% of patients rated the treatment result as very good. AE in the form of a skin allergic rash was observed in one patient; it did not require interruption of treatment and completely stopped without consequences after completion of the course.

Conclusion. 12 – a week-long combined therapy of the allopurinol-reducing drug with the anti-inflammatory dose movalis prevents the exacerbation of the articular syndrome and improves the quality of life of patients with gout.

Keywords: gout, hyperuricemia, uric acid, allopurinol, meloxicam, treatment, effectiveness, safety.

For citation: Gromova M.A., Tsurko V.V., Kislyak O.A., Malysheva N.V. Evaluation of a 12-week allopurinol-lowering therapy in combination with the non-steroidal anti-inflammatory drug meloxicam in patients with gout. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (6): 60–68. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000704

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
в/м – внутримышечный
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ДАД – диастолическое артериальное давление
МУН – моноурат натрия
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
НЯ – неблагоприятные явления
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
сМК – сывороточная мочевая кислота
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ХБП – хроническая болезнь почек
CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) – формула для расчета скорости клубочковой фильтрации
EuroQoL-5D-5L (European Quality of Life instrument) – международный опросник оценки качества жизни

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в органах и тканях у лиц с хронической гиперурикемией и развитием рецидивирующего артрита, обусловленных внешними средовыми и/или генетическими факторами [1, 2].

В основе развития подагры лежит повышение концентрации сывороточной мочевой кислоты (сМК) и последующее образование кристаллов натриевой соли мочевой кислоты. Они распознаются и захватываются макрофагами, затем атакуются нейтрофилами. Последующий выброс медиаторов воспаления провоцирует воспалительный процесс, вазодилатацию и привлечение в очаг иммунных клеток [3, 4].

Клинически подагра проявляется рецидивирующим острым артритом – выраженными гиперемией, болью и отеком, развивающимися в течение 3–12 ч. В течение первых 3–5 лет у пациентов без лечения формируются тофусы, и болезнь рассматривают как хроническую [5]. К традиционным факторам риска, таким как мужской пол, увеличение продолжительности жизни, метаболический синдром, использование диуретиков, прежде всего петлевых, прибавились прием низких доз ацетилсалициловой кислоты, циклоспорина и наличие хронических почечных заболеваний [6–9].

Врачи общей практики в своей врачебной деятельности оказывают первую помощь в ведении пациентов с подагрой, которая является излечимой болезнью, но ее лечение у большинства лиц по-прежнему остается далеко не оптимальным [10]. Во-первых, недостаточное знакомство широкого круга врачей с российским алгоритмом ведения и новыми клиническими рекомендациями, включающими наиболее эффективные современные методы лечения и лекарственные препараты. Менее 50% пациентов с подагрой получают терапию, снижающую сМК, и даже в этом случае дозы препаратов недостаточны для эффективного ее снижения до целевого уровня [11]. Во-вторых, не до конца разработаны методики

безусловной приверженности больных систематическому профилактическому лечению хронической болезни, а не только купирования острого и обострения хронического суставного синдрома [12]. В сущности диагноз подагры означает необходимость пожизненного лечения, как это уже общепризнано при ведении пациентов с диабетом, гипертонической болезнью и другими хроническими заболеваниями [13]. Общие принципы ведения пациентов включают полную информированность о патофизиологии заболевания, образе жизни, наличии эффективных методов лечения, связанных сопутствующих заболеваниях, принципах лечения приступа острого подагрического артрита и профилактики, направленных на растворение кристаллов МУН путем непрерывного пожизненного снижения сМК и достижения ее целевого уровня [14, 15]. Целевым уровнем сМК следует считать ниже 6 мг/дл (менее 360 мкмоль/л), т.е. ниже точки супернасыщения МУН, и важно его поддерживать на протяжении всей жизни [16, 17]. У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендован как препарат 1-й линии. Стартовая доза – 100 мг в день с дальнейшим повышением на 100 мг каждые 2–4 нед до достижения целевого уровня сМК [18]. Пациентам, страдающим почечной недостаточностью, дозу аллопуринола подбирают под контролем клиренса креатинина [19]. Лечение при остром приступе подагры включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды и колхицин. Несмотря на эффективность данных методов, 69% пациентов испытывают в течение года на фоне уратснижающей терапии повторные обострения. Правильно проводимая профилактика обострения суставного синдрома поэтому очень важна при острой и хронической подагре [14, 20–22]. Профилактическую терапию обострений суставного синдрома при подагре следует проводить в первые 3–6 мес уратснижающей терапии [15]. Профилактика обострений артрита с помощью колхицина или НПВП в низкой дозе в течение первых месяцев более эффективна, чем профилактика острых приступов в течение 8 нед без увеличения количества нежелательных явлений [21].

В настоящем исследовании для профилактики приступа подагры пациенты получали оригинальный мелоксикам (Мовалис). Основанием для выбора являлось наличие показаний в инструкции по медицинскому применению

Сведения об авторах:

Цурко Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-8040-3704

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2028-8748

Малышева Наталья Всеволодовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3216-9412

Контактная информация:

Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(905)649-13-56; e-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

препарата: лечение воспалительных артритов, а также в соответствии с Национальными рекомендациями по ревматологии и широким применением препарата Мовалис в клинической практике [23–26].

Цель исследования – оценить влияние 12-недельного курса сочетанной уратснижающей терапии препаратом 1-й линии аллопуринолом для достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне профилактического противовоспалительного приема Мовалиса на частоту обострений и качество жизни больных подагрой.

Материалы и методы

В 12-недельное наблюдательное рандомизированное неинтервенционное исследование включены 143 пациента с установленным диагнозом подагры с учетом клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России 2017 г. [2], обратившиеся в плановом порядке на амбулаторный прием в течение 1–11 мес 2019 г. Физикальное обследование проводили всем больным с расчетом показателей антропометрических данных (рост, масса тела, индекс массы тела), уровня артериального давления (АД) во время визитов. Выполнялись клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня сМК, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), инструментальная диагностика (электрокардиография). Внесена информация о сопутствующих заболеваниях, зафиксирована лекарственная терапия на момент программы.

Диагноз артериальной гипертензии (АГ) устанавливался с учетом Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2018 г.) [27], ишемической болезни сердца – на основании Европейских рекомендаций по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019 г.) [28]. Для диагностики сахарного диабета (СД) 2-го типа использовали критерии Всемирной организации здравоохранения [29, 30]. Хроническую болезнь почек (ХБП) верифицировали на основании классификации современного консенсуса Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI) [31, 32]. Диагноз хронической венозной недостаточности выставляли в соответствии с критериями руководства по клинической практике Европейского общества сосудистой хирургии (ESVS) [33].

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 65 лет и установленный диагноз подагры по критериям Американского колледжа ревматологов (ACR) и Европейской лиги против ревматических болезней (EULAR) от 2015 г.

Критерии исключения: если пациент получал терапию любым НПВП, а также отмечалась непереносимость или противопоказания к ним, пациенты с вторичной подагрой, наличие сопутствующих состояний и заболеваний, таких как неконтролируемый СД, неконтролируемая гипертензия, застойная сердечная недостаточность, язвенная болезнь в фазе обострения, клинически значимые заболевания печени, почек, неконтролируемая дисфункция щитовидной железы, незаживающие раны, язвы, переломы костей, психические заболевания, неконтролируемая эпилепсия, наркотическая зависимость, которые могут подвергнуть риску безопасность пациента или повлиять на оценку безопасности исследуемого препарата.

Аллопуринол назначался по стандартной схеме: внутрь, 1 раз в день после еды, запивая большим количеством воды. Каждые 3 нед дозировка препарата увеличивалась на 50 мг до суточной дозы препарата 300 мг. Мовалис применялся в

виде таблеток 7,5–15 мг, однократно. Двенадцатинедельный курс, а также внутримышечное (в/м) введение препарата показаны только в течение 3 дней терапии при наличии выраженного болевого синдрома, отека, покраснения сустава. Суммарная суточная доза препарата Мовалис, применяемого в виде разных лекарственных форм, не превышала 15 мг.

Интенсивность боли в суставах измеряли по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (100 мм): 5–44 мм боль классифицировалась как слабая, 45–74 мм – умеренная, 75–100 мм – сильная [34]. Степень отека, болезненности, эритемы, амплитуду движений в отслеживаемом суставе оценивали по психометрической шкале Лайкерта, при работе с которой пациент оценивает степень своего согласия или несогласия с каждым суждением, от «полностью согласен» до «полностью не согласен» [35]. Для оценки качества жизни использовали русскую версию общего международного опросника EuroQol-5D-5L (European Quality of Life Instrument) [36]. Все показатели оценивались через 3, 6, 9, 12 нед после начала применения исследуемых препаратов. Оценка удовлетворенности лечением проводилась по шкале от 1 до 5, где 1 – полное отсутствие улучшения или ухудшение, а 5 – очень хороший результат. Первичной конечной точкой эффективности терапии являлись уменьшение выраженности боли в суставах по ВАШ, а также динамика по шкале Лайкерта, оценка качества жизни пациентом по опроснику EuroQol-5D-5L. Вторичные конечные точки эффективности включали снижение по сравнению с исходным уровнем концентрации мочевой кислоты при каждом посещении, а также по сравнению с исходным уровнем частоты острых приступов подагры. Дополнительно оценивались переносимость комбинированной терапии и развитие неблагоприятных явлений (НЯ), возникающих в течение периода между первой дозой лекарств и 30 днями после последней дозы комбинированной терапии.

Все полученные данные вносились в специальную индивидуальную регистрационную карту. Расчет и статистический анализ результатов исследования проводился при помощи пакета программ Statistica 10.0.

Результаты

В исследование включены 143 пациента с подагрой (60,1% – мужчины, средний возраст – 60,7±13,4 года, индекс массы тела – 31,8±6,4 кг/м²). Возраст больных в дебюте подагры составил 56±14,3 года, длительность болезни – 6,1±2,8 года. Топфусы диагностировались в 20,3% случаев. Частота рецидивов артрита за последний год составила 3,0 (2,0–5,0) – от 1 до 12 обострений, при этом у 93 (65,1%) пациентов отмечалось более 3 обострений в год, у 32 (22,4%) подагрический артрит рецидивировал каждые 2 мес. Частота поражений суставов представлена на рисунке (см. на цветной вклейке). Отмечено, что суставы нижних конечностей чаще поражались у мужчин, а верхних конечностей – у женщин. Среднее число пораженных суставов составило 2,8±1,4. Суставной синдром в 7,7% случаев носил полиартикулярный характер.

Большинство пациентов имели коморбидную патологию: гипертоническую болезнь (65,8%), ишемическую болезнь сердца (41,3%), постинфарктный кардиосклероз/острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (33,6%), СД 2-го типа (24,5%), хроническую сердечную недостаточность (22,4%), ХБП (39,2%), хроническую венозную недостаточность (11,9%). Средний уровень сМК на старте исследования составил 552,6±96,4 мкмоль/л.

I стадия гипертонической болезни – у 12,6%, II стадия – у 25,9%, III стадия – у 27,3% пациентов. Длительность течения

Таблица 1. Динамика выраженности отдельных характеристик подагрического артрита

Показатель	1-й визит (0 нед)	2-й визит (3 нед)	3-й визит (6 нед)	4-й визит (9 нед)	5-й визит* (12 нед)
ВАШ, мм	21,8±8,1	33,3±10,4	45,9±16,5	62,1±21,7	23,8±13,4
<i>Шкала Лайкерта</i>					
Отек сустава: 1 – отсутствует; 2 – «легкий» пальпируемый отек; 3 – «умеренный» видимый отек; 4 – «тяжелый», выбухание за пределы сустава, %					
1	100	100	100	90,9	97,9
2				8,4	2,1
3					
4				0,7	
Степень болезненности сустава: 1 – отсутствует; 2 – «легкая» боль при прикосновении; 3 – «умеренная» боль и вздрагивание; 4 – «тяжелая» боль, вздрагивание и отдергивание конечности, %					
1	86,1	80,4	69,9	63,8	90,9
2	13,9	19,6	30,1	27,3	9,1
3				6,9	
4				2,0	
Степень эритемы сустава: 1 – отсутствует; 2 – «наличие»; 3 – «невозможность оценки», %					
1	100	100	100	91,1	99,3
2				8,9	0,7
3					
Амплитуда движений в суставе: 1 – нормальный диапазон; 2 – немного ограничен диапазон движений; 3 – умеренно ограниченный диапазон движений; 4 – сильно ограниченный диапазон движений; 5 – движение в суставе невозможно, %					
1	92,3	90,2	70,7	63,7	90,9
2	7,7	9,8	29,3	24,5	9,1
3				9,8	
4				2,0	
5					
<i>Опросник EuroQol-5D-5L</i>					
Подвижность: 1 – я не испытываю никаких трудностей при ходьбе; 2 – я испытываю небольшие трудности при ходьбе; 3 – я испытываю умеренные трудности при ходьбе; 4 – я испытываю большие трудности при ходьбе; 5 – я не в состоянии ходить, %					
1	90,2	89,4	71,2	62,2	90,2
2	9,8	10,6	28,8	30,1	9,8
3				7,7	
4					
5					
Уход за собой: 1 – я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием; 2 – я испытываю небольшие трудности с мытьем и одеванием; 3 – я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием; 4 – я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием; 5 – я не в состоянии сам(а) мыться или одеваться, %					
1	97,9	97,9	75,5	65,1	84,6
2	2,1	2,1	24,5	23,6	15,4
3				11,3	
4					
5					

Таблица 1. Динамика выраженности отдельных характеристик подагрического артрита (Окончание)

Показатель	1-й визит (0 нед)	2-й визит (3 нед)	3-й визит (6 нед)	4-й визит (9 нед)	5-й визит* (12 нед)
Привычная повседневная деятельность:					
1 – моя повседневная деятельность дается мне без труда;					
2 – моя повседневная деятельность для меня немного затруднительна; 3 – моя повседневная деятельность для меня умеренно затруднительна; 4 – моя повседневная деятельность для меня очень затруднительна;					
5 – я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью, %					
1	92,2	92,2	82,5	59,4	89,4
2	7,8	7,8	17,5	27,3	10,6
3				10,6	
4				2,7	
5					
Боль/дискомфорт: 1 – я не испытываю боли или дискомфорта; 2 – я испытываю небольшую боль или дискомфорт; 3 – я испытываю умеренную боль или дискомфорт; 4 – я испытываю сильную боль или дискомфорт; 5 – я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт, %					
1	88,1	77,0	67,2	62,3	86,1
2	11,9	23,0	32,8	25,9	13,9
3				9,1	
4				2,7	
5					
Тревога/депрессия: 1 – я не испытываю тревоги и депрессии; 2 – я испытываю небольшую тревогу и депрессию; 3 – я испытываю умеренную тревогу и депрессию; 4 – я испытываю сильную тревогу и депрессию; 5 – я испытываю крайне сильную тревогу и депрессию, %					
1	81,8	83,9	74,2	53,9	90,9
2	18,2	8,4	11,3	34,3	8,4
3		7,7	13,1	4,9	0,7
4			1,4	4,9	
5					
Состояние вашего здоровья сегодня, баллы	97,4 [100; 100]	94,4 [100; 100]	74,2 [0; 95]	45,6 [0; 100]	98 [0; 100]
Удовлетворенность лечением, %					
1					
2					
3				7,7	0,7
4		5,6	19,6	31,5	8,4
5		94,4	80,4	60,8	90,9

Здесь и далее в табл. 2: * $p < 0,05$.

АГ составила 7,6 [4; 11] года. АГ 1-й степени выявлена у 11,9%, 2-й степени – у 23,8%, 3-й степени – у 30,1% пациентов. Рабочее систолическое АД (САД) в среднем составило 128,6 [120; 130] мм рт. ст.; рабочее диастолическое АД (ДАД) – 80,5 [80; 80] мм рт. ст. Максимальное повышение САД в среднем составило 174,4 [160; 195], максимальное ДАД – 101,6 [90; 101] мм рт. ст. СКФ по стандартной методике расчета (формула СКД-ЕРІ) установлено, что ХБП І стадии диагностирована в 9,1% пациентов, ХБП ІІ стадии – 30,1% по стандартной методике расчета (формула СКД-ЕРІ).

Фармакотерапия коморбидной патологии: 29,4% пациентов получали антиагреганты или антикоагулянты, 25,9% – липидснижающие препараты; 21% – диуретики, 23% – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 25,2% – блокаторы рецепторов к ангиотензину ІІ, 21% – блокаторы кальциевых каналов, 40,5% – β -адреноблокаторы. Пациенты принимали препараты систематически в 32,1% случаев, эпизодически – 25,3%, отсутствовало лечение у 8,4% больных.

Влияние терапии на отдельные симптомы подагры представлено в табл. 1. Общая оценка выраженности боли на

Таблица 2. Результаты биохимического анализа крови

Показатель	1-й визит (0 нед)	2-й визит (3 нед)	3-й визит (6 нед)	4-й визит (9 нед)	5-й визит (12 нед)
Эритроциты, Т/л	4,5±0,5	4,7±0,6	4,3±0,4	4,4±0,6	4,6±0,7
Гемоглобин, г/л	138,9±16,9	139±17,0	136,5±14,5	137±15,7	138,1±16,1
Лейкоциты, Г/л	8,2±4,2	6,5±3,9	7,7±4,1	8,9±5,8	6,1±4,0
СОЭ, мм/ч	21,7±5,4	17,0±3,1	19,5±4,4	23,0±6,2	15,0±5,1*
Креатинин, мкмоль/л	100,2±32,3	96,2±29,4	101,1±30,5	106,2±34,3	103,2±31,8
Мочевина, ммоль/л	7,0±3,3	5,3±2,4	7,8±2,9	8,1±3,5	7,6±3,7
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	72,3±20,5	76,0±22,7	71,6±21,8	69,8 ±19,4	70,1±20,7
Холестерин, ммоль/л	5,6±1,5				6,0±1,6
Триглицериды, ммоль/л	2,2±1,2				2,6±1,3
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,3				5,8±1,2
Аспаргатаминотрансфераза, Ед/л	30,1±3,0	34,0±3,4	36,0±3,5	35,2±3,9	34,1±3,1
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	27,8±2,5	29,4±2,7	31,2±2,8	30,4±2,5	32,2±2,8
Щелочная фосфатаза, Ед/л	44,7±10,1				67,9±11,3
Билирубин общ, мкмоль/л	15,8±7,1				13,1±7,2
Билирубин прям, мкмоль/л	3,0±1,4				2,8±1,6
Общий белок, г/л	78,7±7,3				74,4±7,4
Альбумин, мг/мл	42,5±9,4				37,9±9,1
Мочевая кислота, мкмоль/л	552,6±96,4	478±88,2	467,6±107,4	484,5±106,5	413±96,5*
СРБ, мг/л	10,9±2,0	6,7±1,9	7,2±1,6	11,03±2,2	9,6±1,0
рН мочи	5,58±0,77	5,73±0,79	5,68±0,79	5,36±0,78	5,61±0,77

первых двух визитах (0–3 нед) по ВАШ слабая, отсутствовали отек и эритема суставов. Анализ первой части опросника EuroQoL-5D-5L показал, что в категории «подвижность» в основном пациенты отметили, что не испытывают никаких трудностей при ходьбе; в категории «уход за собой» проблемы также отсутствовали у большинства больных; в категории «привычная повседневная активность» значительной части пациентов повседневная деятельность давалась без труда. «Боль/дискомфорт» – небольшой болевой синдром или дискомфорт усилились у 32,8% обследуемых к 3-му визиту. Небольшую «тревогу/депрессию» выявляли уже на 1-м визите, и к моменту 3-го визита 13,1% пациентов стали испытывать умеренную степень данных расстройств, а у 1,4% больных тревога выросла до сильной степени. Во второй части опросника проводилась оценка общего состояния здоровья пациентом, где можно проследить динамику снижения показателей в течение 3 визитов. В качестве лекарственной терапии пациенты принимали аллопуринол с постепенным увеличением дозы каждые 3 нед на 50 мг и к 3-му визиту (6-я неделя), и она составляла 200 мг в день, Мовалис 7,5 мг в день. К моменту 4-го визита (9-я неделя) обострение артрита развилось у 13 (9,1%) пациентов. Наросла степень выраженность боли, по мнению пациентов, ВАШ выросла до 62,1±21,7 мм. По шкале Лайкерта появился слабо пальпируемый отек у 8,4%, «тяжелый» отек с выбуханием за пределы сустава – у 0,7% больных; эритема возникла у 8,9% обследуемых; у 27,3% появилась «легкая» боль при прикосновении, 6,9% испытывали умеренную боль и вздрагивание при прикосновении, у 2,0% развились «тяжелая» боль, вздрагивание и отдергивание конечности; у 24,5% стал немного ограниченным диапазон движений, у 9,8% – умеренно ограниченный, у 2,0% – сильно ограниченный диапазон движений. Анализ первой части опросника EuroQoL-5D-5L показал, что в категории

«подвижность» 30,1% пациентов испытывали небольшие трудности при ходьбе, 7,7% больных испытывали умеренные трудности при ходьбе. В категории «уход за собой» небольшие трудности с мытьем и одеванием возникали у 23,6%, испытывали умеренные трудности с мытьем или одеванием 11,3% больных. В категории «привычная повседневная деятельность» распределение пациентов, испытывающих трудности, следующее: 27,3% – немного затруднительна, 10,6% – умеренно затруднительна, для 2,7% – очень затруднительна. Категория «боль/дискомфорт»: небольшой болевой синдром присутствовал у 25,9%, умеренная боль или дискомфорт – у 9,1%, сильную боль или дискомфорт испытывали 2,7% пациентов. В категории «тревога/депрессия» 34,3% больных имели небольшую степень показателя, умеренно выраженную и сильную тревогу/депрессию испытывали в равных долях 9,8% наблюдаемых.

По данным второй части опросника заметно снизилось общее состояние здоровья. Доза аллопуринола составила 250 мг. Пациентам с выраженным болевым синдромом, отеком, покраснением сустава Мовалис 15 мг/1,5 мл в течение 3 дней вводился в/м, с положительным эффектом: купированием подагрического приступа; в дальнейшем лечение продолжилось с применением пероральных лекарственных форм препарата Мовалис 15 мг в день в течение 10 дней с последующим переходом на прием внутрь 7,5 мг в день. На момент 5-го заключительного визита через 12 нед выраженность боли вернулась к минимальным значениям по ВАШ, около 90% пациентов по данным опросника EuroQoL-5D-5L не испытывали никаких трудностей. Доза аллопуринола достигла 300 мг в день, Мовалис 7,5 мг в день. Выявлены статистические различия между выраженностью характеристик подагрического артрита на момент 4 и 5-го визитов ($p < 0,05$). К окончанию терапии наблюдались выраженные уменьшение боли, нормали-

Таблица 3. Взаимосвязь между выраженностью характеристик подагрического артрита и определенными параметрами подагры

Показатели	Шкала Лайкерта				Уровень СОЭ/СРБ	Уровень мочевой кислоты
	отек сустава	болезненность	эритема	амплитуда движений		
Возраст дебюта подагры					$r=0,21$ $p=0,005$	
Длительность подагры		$r=-0,21$ $p=0,005$				
Тофусная форма						$r=0,28$ $p=0,005$
ВАШ	$r=0,39$ $p=0,005$	$r=0,31$ $p=0,005$		$r=0,24$ $p=0,005$		
Опросник EuroQol-5D-5L						
Подвижность	$r=0,29$ $p=0,005$	$r=0,38$ $p=0,005$	<i>Уход за собой</i>		$r=0,46$ $p=0,005$	
			<i>Привычная повседневная деятельность</i>			
Боль/дискомфорт	$r=0,41$ $p=0,005$	$r=0,45$ $p=0,005$		$r=0,48$ $p=0,005$		
Тревога/депрессия				$r=0,23$ $p=0,005$		
Оценка состояния здоровья	$r=-0,28$ $p=0,005$	$r=-0,33$ $p=0,005$	$r=-0,22$ $p=0,005$	$r=-0,37$ $p=0,005$	$r=0,24$ $p=0,005$	

зация диапазона движений, увеличение привычной повседневной активности, ухода за собой, снижение уровня тревоги и депрессии, улучшение общего состояния здоровья. Подавляющее большинство больных дали высокую – хорошую или очень хорошую – оценку лечебному действию комбинации препаратов. Неудовлетворительный ответ на лечение отмечен у одного (0,7%) больного в связи с невозможностью купирования развившегося острого приступа подагрического артрита приемом НПВП, поэтому в область правого коленного сустава внутрисуставно введен глюкокортикоид.

Переносимость комбинации препаратов была хорошей, ни у одного пациента не развилось серьезных НЯ. За время лечения показатели АД находились в средних значениях: САД – 132,1 [129; 154] мм рт. ст., ДАД – 78,6 [74,4; 91] мм рт. ст., не отмечено нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. НЯ зарегистрировано только у одного пациента (0,7%) во время 2-го визита (3-я неделя) – отмечалась кожная аллергическая реакция по типу крапивницы, потребовавшая приема антигистаминных препаратов, что позволило устранить проявления аллергической реакции и благополучно завершить полный курс лечения без каких-либо негативных последствий.

Данные лабораторных методов исследования, полученные при обследовании пациентов в течение 12 нед, указаны в табл. 2. Средний уровень сМК в крови варьировал выше нормы, но к 5-му визиту достиг $413 \pm 96,5$ мкмоль/л, но не целевого уровня сМК. Отмечалась слабкокислая реакция мочи на всех визитах – рН от 5,0–6,0.

Корреляция между выраженностью определенных характеристик подагрического артрита с учетом анамнеза, физического осмотра, опросников, лабораторных методов обследования представлена в табл. 3. Наличие отека сустава взаимосвязано прямой зависимостью с интенсивностью боли, дискомфортом и параметрами опросника EuroQol-5D-5L: подвижностью сустава, болью и обратной зависимостью с

оценкой состояния здоровья самого пациента. Наличие болезненности сустава взаимосвязано прямой зависимостью с интенсивностью боли по ВАШ ($r=0,31$), параметрами опросника EuroQol-5D-5L и другими показателями. Кроме того, выявлены положительные связи острофазовых показателей СОЭ и СРБ с возрастом дебюта подагры и оценкой состояния здоровья самого пациента, а также уровня сМК с тофусной формой заболевания.

Обсуждение

Полученные данные показывают высокую эффективность сочетанной уратснижающей терапии аллопуринолом на фоне профилактического противовоспалительного приема препарата Мовалис у 90% больных, участвовавших в исследовании, которые по окончании лечебного курса оценили комбинированное действие как хорошее (8,4%) или очень хорошее (90,9%).

На фоне лечения препаратом Мовалис больше чем у 2/3 пациентов не отмечалось ухудшения суставного синдрома при увеличении дозы аллопуринола. А к 12-й неделе выявлено достоверное различие между выраженностью показателей суставного синдрома подагрического артрита в сторону улучшения. Кроме того, достоверно различались уровни СОЭ и сМК исходно и в конце наблюдения, что свидетельствует о положительном влиянии на воспалительный процесс. В 90,9% случаев мы добились целевого уровня сМК. Хороший ответ на терапию получен не у всех больных. К 4-му визиту у 13 (9,1%) пациентов развился рецидив приступа подагрического артрита, что потребовало перехода на в/м путь введения Мовалис и у одного пациента – локальной инъекции глюкокортикоидов. При этом следует отметить, что настоящее исследование проводилось среди больных, у которых констатировано более 3 обострений в год и доза аллопуринола постоянно нарастала, и на 4-м визите она состав-

ляла 250 мг. С учетом полученных данных частота острых приступов подагры по сравнению с исходным уровнем снизилась в 2,5 раза, а сочетанный прием уратснижающей терапии аллопуринолом и профилактической дозы противовоспалительного препарата Мовалис хорошо переносился, не сопровождался значительными подъемами АД, изменениями клиренса креатинина, мочевины в сыворотке крови. Отсутствовали нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

Полученные результаты по оценке взаимосвязи между выраженностью характеристик подагрического артрита, лабораторными данными и оценкой качества жизни показали, что интенсивность клинических проявлений острого приступа подагры, а также острофазовых показателей слабо коррелировали с возрастом дебюта подагры, длительностью заболевания и наличием тофусов, но достоверно коррелировали с интенсивностью болевого синдрома, ограничением повседневной активности, возможностью ухода за собой, наличием тревоги и депрессии и оценкой пациентом состояния своего здоровья.

Заключение

Полученные нами данные подтверждают хороший лечебный эффект и благоприятную переносимость сочетанной уратснижающей терапии аллопуринолом на фоне профилактического противовоспалительного приема Мовалиса. Анализ результатов исследования показал быстрый противовоспалительный и анальгетический эффект Мовалиса, его позитивное влияние на все клинические проявления подагрического артрита. Несомненно, что с внедрением в практику сочетанной уратснижающей терапии аллопуринолом на фоне профилактического противовоспалительного приема Мовалиса у врачей появился новый, удобный и эффективный инструмент для контроля за течением подагрического артрита.

Исследование выполнено при спонсорской поддержке фармацевтической компании ООО «Берингер Ингельхайм».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318-28. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7
- Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 253-65 [Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. *Revmatologiya*. Pod red. E.L. Nasonova. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 253-65 (In Russ.)]. <http://www.geotar.ru/lots/NF0005151.html>
- Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Reports*. 2014;16(2):400. doi: 10.1007/s11926-013-0400-9
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;79(1):31-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315
- Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Advanc Res*. 2017;8(5):495-511. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.008
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *New Engl J Med*. 2004;350(11):1093-103. doi: 10.1056/nejmoa035700
- Zhang Y, Woods R, Chaisson CE, et al. Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks. *Am J Med*. 2006;119(9):800.e11-800.e16. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.01.020
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):742-8. doi: 10.1001/archinte.165.7.742
- Hootman JM, Helmick CG. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheumatol*. 2006;54:226-9. doi: 10.1002/art.21562
- Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, et al. Diagnosis of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Arch Intern Med*. 2017;166(1):27-36. doi: 10.7326/M16-0462
- Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:826-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201676
- De Vera MA, Marcotte G, Rai S, et al. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arth Care Res*. 2014;66(10):1551-9. doi: 10.1002/acr.22336
- Yin R, Li L, Zhang G, et al. Rate of adherence to urate-lowering therapy among patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(4):e017542. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017542
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2016;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Цурко В.В., Громова М.А. Рационально-обоснованный подход к лечению подагры с учетом дебюта, течения и сочетанной патологии по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR 2016). *Терапевтический архив*. 2017;89(12):233-7 [Tsurko VV, Gromova MA. A rationally grounded approach to treating gout with regard to its onset and course and the presence of comorbidity according to the European League against Rheumatism (EULAR 2016) recommendations. *Therapeutic Archive*. 2017;89(12):233-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178912233-237
- Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, et al. Determinants of the clinical outcomes of gout during the first year of urate-lowering therapy. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:585-91. doi: 10.1080/15257770802136032
- Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32:2386-97. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.008
- Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, et al. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database System Rev*. 2014;(11):CD01045. doi: 10.1002/14651858.cd010457.pub2
- Hira D, Chisaki Y, Noda S, et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment. *Pharmacology*. 2015;96:90-8. doi: 10.1159/000434633
- Neogi T. Gout. *Ann Intern Med*. 2016;165(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201607050
- Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol*. 2010;48:407-14. doi: 10.3109/15563650.2010.495348
- Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contra indications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011;124:155-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012
- Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacol*. 2015;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9
- Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine*. 2015;94(40):e1592. doi: 10.1097/md.0000000000001592
- Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857

26. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2013;22(6):559-70. doi: 10.1002/pds.3437
27. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339, published 25.08.2018
28. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
29. Roglic G, Norris SL. Medicines for treatment intensification in type 2 diabetes and type of insulin in type 1 and type 2 diabetes in low-resource settings: Synopsis of the World Health Organization guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in nonpregnant adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2018;169(6):394. doi: 10.7326/M18-1149
30. Humphrey LL, Kansagara D, Qaseem A, for the High Value Care Committee of the American College of Physicians. World Health Organization guidelines on medicines for diabetes treatment intensification: Commentary from the American College of Physicians high value care committee. *Ann Intern Med*. 2018;169(6):398. doi: 10.7326/M18-1148
31. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(Suppl. 1):1-266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904577>
32. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
33. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, et al. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(6):678-737. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007
34. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arth Care Res*. 2011;63(Suppl. 11):S240-S252. doi: 10.1002/acr.20543
35. McLeod S. Likert Scale Definition, Examples and Analysis. 2019. <https://www.simplypsychology.org/likert-scale.html>.
36. Амирджанова В.Н., Эрдес Ш.Ф. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007;45(3):69-76 [Amirdjanova VN, Erdes SF. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;45(3):69-76 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691

Поступила 28.02.2020

Протеом термического гелиокса. Высокотемпературный гелиокс не вызывает разрушение клеток дыхательной системы человека

С.Д. Варфоломеев^{1,2}, А.А. Панин³, А.М. Рябоконе^{1,2}, А.С. Козыр², А.С. Кононихин², Л.В. Шогенова^{4,5}, А.Г. Чучалин⁴

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия;

³ООО «Медтехинновации», Москва, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель. Проведение пилотного исследования по оценке влияния термического гелиокса на состояние респираторного тракта с помощью изучения белкового состава конденсата выдыхаемого воздуха до процедуры термического гелиокса, сразу после и спустя 3 ч релаксации.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование белкового состава конденсатов выдыхаемого воздуха (КВВ) 5 некурящих здоровых доноров. КВВ отбирали до дыхательной процедуры, сразу после 20-минутной ингаляции, нагретой до 70°C смеси газов He/O₂ (70/30), и 3 ч спустя. Белковый состав определяли методом хромато-масс-спектрометрического анализа после селективного триптического гидролиза. Обработка результатов осуществлялась с использованием программы Mascot и базы данных UniProt.

Результаты. После процедуры гелиокса объем собираемого конденсата (1–1,5 мл) падает в среднем на 32% и практически восстанавливается после 3-часовой релаксации. Основная часть белков постоянна для всех проб, независимо от процедуры термического гелиокса. Это кератины, несколько белков иммунной системы (иммуноглобулины, белки комплимента), тубулин. В пробах после термического гелиокса наблюдается появление в небольших количествах дополнительных белков. Это белки мышечного метаболизма (актины и кальмодулины), фибриноген, следы гемоглобина, аполипопротеина, креатинкиназы В типа. После 3-часовой релаксации в КВВ исчезает тубулин.

Заключение. Большая часть выдыхаемых белков одинакова до, после процедуры и 3-часовой релаксации. Полученные результаты демонстрируют относительную безопасность применения высокотемпературного гелиокса как терапевтического средства.

Ключевые слова: термический гелиокс, терапия, конденсат выдыхаемого воздуха, протеом, масс-спектрометрический анализ.

Для цитирования: Варфоломеев С.Д., Панин А.А., Рябоконе А.М. и др. Протеом термического гелиокса. Высокотемпературный гелиокс не вызывает разрушение клеток дыхательной системы человека. Терапевтический архив. 2020; 92 (6): 69–72. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000769

Thermal heliox proteome. High-temperature heliox does not cause destruction of human respiratory system cells

S.D. Varfolomeev^{1,2}, A.A. Panin³, A.M. Ryabokon^{1,2}, A.S. Kozyr², A.S. Kononikhin², L.V. Shogenova^{4,5}, A.G. Chuchalin⁴

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russia;

³Medtechinnovations, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. Conducting a pilot study to assess the effect of thermal heliox on the state of the respiratory tract by studying of the exhaled breath condensate protein composition before the thermal heliox procedure, immediately after and after three hours of relaxation

Materials and methods. A comparative study of the exhaled breath condensates (EBC) protein composition of five non-smoking healthy donors was carried out. The EBC was taken before the respiratory procedure, immediately after a 20-minute inhalation by mixture of He/O₂ gases (70/30) heated to 70°C and 3 hours later. The protein composition was determined by chromatography-mass spectrometric analysis after selective tryptic hydrolysis. The results were processed using the Mascot program and the UniProt database.

Results. After the heliox procedure, the volume of the collected condensate (1–1.5 ml) decreases by an average of 32% and is practically restored after three hours of relaxation. Most proteins were consistent for all samples, regardless of the thermal heliox procedure. These are keratins, several proteins of the immune system (immunoglobulins, compliment proteins), tubulin. In samples after thermal heliox, the appearance of small amounts of additional proteins is observed. These are proteins of muscle metabolism (actin and calmodulin), fibrinogen, traces of hemoglobin, apolipoprotein, type B creatine kinase. After three hours of relaxation, tubulin disappears in the EBC.

Conclusion. Most exhaled proteins are the same before, after the procedure, and for three hours of relaxation. The results obtained demonstrate the relative safety of the use of high temperature heliox as a therapeutic agent.

Keywords: thermoheliox, therapy, exhaled breath condensate, proteome, mass spectrometry analysis.

For citation: Varfolomeev S.D., Panin A.A., Ryabokon A.M., et al. Thermal heliox proteome. High-temperature heliox does not cause destruction of human respiratory system cells. Therapeutic Archive. 2020; 92 (6): 69–72. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000769

КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

t-He/O₂ – высокотемпературная дыхательная смесь гелия и кислорода

Введение

Одним из современных научных направлений является бризомика (breathomica), перед которой стоят задачи поиска новых биологических маркеров болезней органов дыхания в конденсате выдыхаемого воздуха. Совместная работа двух коллективов дала возможность описать изменения спектра белков в конденсате выдыхаемого воздуха при таких заболеваниях, как пневмония, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рак легких, а также трансплантация легких. Обнадеживающие данные получены при исследовании протеома конденсата выдыхаемого воздуха при таких близких заболеваниях, какими являются бронхиальная астма и ХОБЛ. Удалось описать биологические маркеры, характерные для ХОБЛ. Особое внимание в цикле исследований уделено оценке эффективности и безопасности проводимых методов лечения.

Высокотемпературная дыхательная смесь гелия и кислорода (термический гелиокс, t-He/O₂) начинает активно применяться для лечения разнообразных заболеваний, включая ХОБЛ [1], ишемический инсульт [2], некоторые патологии беременности. Актуальным представляется использование термического гелиокса для лечения острых вирусных инфекций, включая поражение коронавирусом [3], а также применение высокотемпературной газовой смеси гелия и кислорода для стимуляции иммунной системы человека [4]. Вместе с тем влияние t-He/O₂ на организм человека представляется достаточно сложным и требует дополнительных исследований. Ключевой вопрос, на который требуется ответ в первую очередь, – не вызывает ли использование высоких температур (60°C и выше) существенного разрушительного воздействия на клеточные структуры системы дыхания с появлением в выдыхаемом воздухе белков деструктурированных клеток?

Цель исследования – проведение пилотного исследования по оценке влияния термического гелиокса на состояние респираторного тракта с помощью изучения белкового состава конденсата выдыхаемого воздуха до процедуры термического гелиокса, сразу после и спустя 3 ч релаксации.

Материалы и методы

В нашем пилотном исследовании приняли участие 5 некурящих здоровых доноров (Ж, 25±1). Пробы конденсата

выдыхаемого воздуха собирались по традиционной процедуре с помощью портативного конденсора и R-tube (Respiratory Research, США) [5, 6]. Дыхательную процедуру проводили нагретой до 70°C смесью газов He/O₂ (70/30) в течение 20 мин на аппарате «Гелиокс-экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия).

Пробоподготовка для масс-спектрометрии включала лиофилизацию пробы и селективный триптический гидролиз, расщепляющий белок по пептидным связям, содержащим лизин и аргинин [7]. Хромато-масс-спектрометрический анализ (ВЭЖХ-МС/МС) проводили на системе, состоящей из хроматографа Agilent 1100 (Agilent Technologies Inc., США) и масс-спектрометра LTQ FT Ultra (Thermo, Германия) в соответствии с ранее опубликованными протоколами [8]. Список из точных масс пептидов и масс их фрагментов использовали для поиска и идентификации белков по базе данных при помощи программы Mascot (Matrix Science, Лондон, Великобритания; версия 2.2.2). Для идентификации белков использовали базу данных Swiss-Prot Human из открытой базы данных последовательностей белков UniProt (Швейцария).

Результаты и обсуждение

Исследование белкового содержания конденсатов выдыхаемого воздуха (КВВ) – эффективный метод диагностики различных респираторных заболеваний. Нами этот метод использовался для ранней диагностики рака легких [9], ХОБЛ [10], астмы [11], биохимических процессов при трансплантации легкого [12]. Российские космонавты, работающие на Международной космической станции, проходят исследование на содержание белков в КВВ до и после космического полета [13].

Исследование влияния термического гелиокса на белковый состав КВВ дало следующие результаты.

1. После процедуры гелиокса объем собираемого конденсата (1–1,5 мл) падает в среднем на 32% и практически восстанавливается после 3-часовой релаксации (**рис. 1**). Волонтеры отмечают, что после процедуры процесс дыхания облегчается.

Особое внимание уделено при анализе полученных данных выделительной функции легких. Количество собранного конденсата после ингаляции термического гелия сокращалось на 1/3. Возникает вопрос об изменении количества жидкости конденсата: редукция конденсата связана с влиянием гелия, кислорода или же термического эффекта? Исходя из опыта ингаляции кислорода в терапевтических целях можно утверждать, что редукция количества конденсата обусловлена синергетическим действием кислорода и повышенной температуры вдыхаемой газовой смеси. Восстановление влаговыведительной функции легких происходило уже к 3-му часу после ингаляции нагретой смеси. Это следует иметь в виду при практическом применении гелия и кислорода, чтобы сочетать ингаляцию газовой смеси с ее увлажнением, как это обычно делается при ингаляции чистого кислорода.

2. В **таблице** приведены данные по белковому составу КВВ до, сразу после дыхательной процедуры терми-

Сведения об авторах:

Варфоломеев Сергей Дмитриевич – чл.-кор. РАН, д.х.н., проф., дир. Института физико-химических основ функционирования сети нейронов и искусственного интеллекта ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», науч. рук. ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля»

Панин Александр Андреевич – д.э.н., ген. дир. ООО «Медтехинновации»

Козырь Анна Сергеевна – аспирант ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля». ORCID: 0000-0001-6723-2963

Кониных Алексей Сергеевич – к.ф.-м.н., ст. науч. сотр. ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля». ORCID: 0000-0002-2238-3458

Шогенова Людмила Владимировна – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». ORCID: 0000-0001-9285-9303

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», председатель правления Российского респираторного общества. ORCID: 000-0002-5070-5450

Контактная информация:

Рябоконе Анна Монолитовна – к.х.н., ст. науч. сотр. ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля», науч. сотр. каф. химической энзимологии химического фак-та ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел.: +7(916)542-10-93; e-mail: amryabokon@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9043-9129

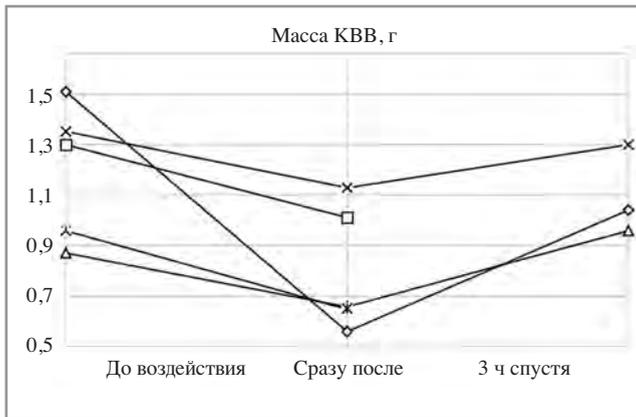


Рис. 1. Изменение массы образцов КВВ в зависимости от проведения процедуры t-He/O₂.

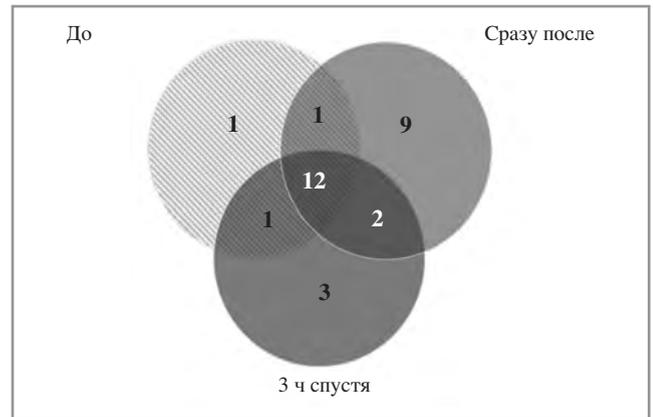


Рис. 2. Количество белков в пробах КВВ: до, сразу после и спустя 3 ч воздействия t-He/O₂.

ческого гелиокса и после 3-часовой релаксации. Все 3 образца дают общую картину, которую мы наблюдали во всех пробах КВВ, отбираемых у здоровых пациентов [14].

Это несколько белков иммуноглобулинового ряда, несколько структурных белков кератиновой природы, тубулин, кальмодулин. Такая общая типичная картина наблюдается для проб до процедуры гелиокса, сразу после и после 3-часовой релаксации. Следует обратить внимание на то, что в КВВ устойчиво проявляются белки иммунной системы (иммуноглобулины, белки комплемента). Эти же белки обнаруживаются в КВВ после дыхания смесью He/O₂ и после 3-часовой релаксации. Как известно, иммуноглобулины, прежде всего иммуноглобулин А, хорошо представлены в слизистой оболочке. Это, по-видимому, является причиной их присутствия в КВВ.

В пробах после термического гелиокса наблюдается появление в небольших количествах дополнительных белков.

Это белки мышечного метаболизма (актины и кальмодулины), фибриноген, следы гемоглобина, аполипопротеина, креатинкиназы В типа. После 3-часовой релаксации в КВВ исчезает тубулин.

Рис. 2 визуализирует совокупность полученных результатов. Видны зоны пересечения и количество различающихся белков (15 белков до t-He/O₂ процедуры, 24 сразу после и 18 белков спустя 3 ч после t-He/O₂) в образцах до, после и спустя 3 ч после процедуры.

Особое внимание привлекают данные о содержании иммуноглобулинов. Иммуноглобулины в КВВ отражают формирование местного (мукозального иммунитета). Полученные данные свидетельствуют о том, что уменьшение концентрации иммуноглобулинов не наступает после ингаляции t-He/O₂. Эти данные имеют принципиальное значение, дают основание исключить негативное влияние термического гелия и кислорода на продукцию иммуноглобулинов слизистой дыхательных путей. Таким образом, эффект

Белковый состав КВВ в зависимости от t-He/O₂

Белок	t-He/O ₂			Белок	t-He/O ₂		
	до	сразу после	3 ч спустя		до	сразу после	3 ч спустя
Desmoglein-1	+	+	+	Tubulin alpha-1C chain	+	+	-
Cystatin-A	+	+	+	Fibrinogen beta chain	-	+	+
Immunoglobulin heavy constant gamma 1	+	+	+	Hemoglobin subunit alpha	-	+	+
Immunoglobulin gamma-1 heavy chain	+	+	+	Desmocollin-1	-	-	+
Immunoglobulin kappa constant	+	+	+	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	-	-	+
Complement C3	+	+	+	Actin, cytoplasmic 2	-	+	-
Desmoplakin	+	+	+	Creatine kinase B-type	-	+	-
Keratin, type I cytoskeletal 17	+	+	+	14-3-3 protein zeta/delta	-	+	-
Keratin, type I cytoskeletal 16	+	+	+	Keratin, type I cytoskeletal 13	-	+	-
Dermcidin	+	+	+	Actin, cytoplasmic 1	-	+	-
Keratin, type II cytoskeletal 5	+	+	+	Apolipoprotein A-I	-	+	-
Small proline-rich protein 3	+	+	+	Calmodulin-2	-	+	-
Keratin, type II cytoskeletal 6B	+	-	-	Calmodulin-3	-	+	-
Calmodulin-like protein 5	+	-	+	Calmodulin-1	-	+	-

газовой смеси не приводит к нарушению иммунологического барьера слизистых оболочек дыхательных путей.

Проведенные эксперименты демонстрируют тот факт, что драматического разрушения клеточек с переносом в выдыхаемый воздух большого количества белков не наблюдается. С заметным разрушением клеток в КВВ должны были бы появляться сотни внутриклеточных белков, осуществляющих весь спектр метаболизма. Как продемонстрировано в наших предыдущих работах, значительная деструкция клеток респираторного тракта и как следствие – появление внутриклеточных белков характерны для протеомов КВВ больных пневмонией (гистоны, изоформа хромосомного белка гибкого шарнирного домена) и ХОБЛ (субъединица ДНК-зависимой РНК-полимеразы, транскрипционный фактор AP-2Δ и др.) [8]. Также мы наблюдали значительное увеличение количества внутриклеточных белков в КВВ космонавтов

сразу после продолжительного полета и посадки спускаемого аппарата (центросомальный белок 290, каспаза – индуктор апоптоза, расщепляющий белок гольджин и пр.) [15].

Заключение

Таким образом, большая часть выдыхаемых белков одинакова до, после процедуры и 3-часовой релаксации. Полученные результаты демонстрируют относительную безопасность применения высокотемпературного гелиокса как терапевтического средства.

Масс-спектрометрический анализ образцов конденсата выдыхаемого воздуха проводился при финансовой поддержке гранта РФФИ 18-2909158 МК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shogenova LV, Godyaev MY, Tretyakov AV, et al. Effect of t-HeO₂ on Central hemodynamics and oxygen transport in patients with COPD exacerbation and acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2019;54:PA2290. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2290
- Kim T, Chuchalin A, Martynov M, et al. Efficacy and safety of thermic helium-oxygen (t-He/O₂) mixture in reducing hypoxemia in acute ischemic stroke patients. *Eur Respir J*. 2019;54:PA2284. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2284
- Варфоломеев С.Д., Панин А.А., Быков В.И. и др. Кинетическая модель развития острой вирусной инфекции в организме человека. Критические условия, механизмы управления, «термогелиокс». *Вестн. Акад. наук. Сер. химическая*. 2020;6:1-6 [Varfolomeev SD, Panin AA, Bykov VI, et al. Kineticheskaia model' razvitiia ostroi virusnoi infektsii v organizme cheloveka. Kriticheskie usloviia, mekhanizmy upravleniia, "termogelioks". *Vestn. Akad. nauk. Ser. khimicheskaiia*. 2020;6:1-6 (In Russ.)].
- Варфоломеев С.Д., Панин А.А., Быков В.И., Цебеннова С.Б. Термовакцинация, термогелиокс как стимулятор иммунного ответа. Кинетическая модель развития процесса. *Известия Акад. наук. Сер. химическая*. 2020 (в печати) [Varfolomeev SD, Panin AA, Bykov VI, Tsebenova SB. Termovaktsinatsiia, termogelioks kak stimulator immunnogo otveta. Kineticheskaia model' razvitiia protsessa. *Izvestiia Akad. nauk. Ser. khimicheskaiia*. 2020 (In Russ.)].
- Рябоконе А.М., Анаев Э.Х., Кононихин А.С. и др. Сравнительный протеомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха у пациентов с раком легкого методом масс-спектрометрии высокого разрешения. *Пульмонология*. 2014;1:5-11 [Ryabokon AM, Anaev EK, Kononikhin AS, et al. Comparative proteomic analysis of exhaled breath condensate in patients with lung carcinoma using high resolution mass-spectrometry. *Pulmonology* (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-5-11
- Anaev EK, Fedorchenko KYu, Kushaeva ME, et al. Diagnosis of lung diseases based on proteomic analysis of exhaled breath condensate. *Eur Respir J*. 2017;50(61):4939. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA728
- Кононихин А.С., Захарова Н.В., Юсупов А.Э. и др. Исследование молекулярного состава конденсата выдыхаемого воздуха при помощи масс-спектрометрии высокого разрешения. *Химическая физика*. 2019;38(12):59-63 [Kononikhin AS, Zakharova NV, Iusupov AE, et al. Issledovanie molekuliarnogo sostava kondensata vydыхаемого vozdukhа pri pomoshchi mass-spektrometrii vysokogo razresheniia. *Khimicheskaiia fizika*. 2019;38(12):59-63 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0207401X19120100
- Kononikhin AS, Fedorchenko KYu, Ryabokon AM, et al. Proteomic analysis of exhaled breath condensate for diagnostics of respiratory system diseases. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2016;10(3):230-4. doi: 10.1134/S1990750816030069
- Fedorchenko KU, Ryabokon AM, Kononikhin AS, et al. Early diagnosis of lung cancer based on proteome analysis of exhaled breath condensate. *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2016;71(2):134-9. doi: 10.3103/S0027131416020036
- Анаев Э.Х., Кушаева М.Э., Курова В.С. и др. Значение протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха при диагностике хронической обструктивной болезни легких и пневмонии. *Пульмонология*. 2012;5:5-9 [Anaev EK, Kushaeva ME, Kurova VS, et al. A role of proteomic analysis of exhaled breath condensate in diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia. *Pulmonologiya*. 2012;5:5-9 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-5-9
- Anaev E, Fedorchenko K, Ryabokon A, et al. Eiweißmarker im Atemkondensat für Differentialdiagnose bei COPD und Asthma. *Pneumologie*. 2020;74(S01):64. doi: 10.1055/s-0039-3403197
- Курова В.С., Анаев Э.Х., Кононихин А.С. и др. Масс-спектрометрический мониторинг белкового состава конденсата выдыхаемого воздуха больного, перенесшего трансплантацию легких. *Известия Акад. наук. Сер. химическая*. 2010;1:284-8 [Kurova VS, Anaev ES, Kononikhin AS, et al. Mass spectrometric monitoring of exhaled breath condensate proteome of a patient after lung transplantation. *Russian Chemical Bulletin*. 2010;1:284-8 (In Russ.)]. doi: 10.1007/s11172-010-0076-5
- Kononikhin AS, Brzhozovskiy AG, Ryabokon AM, et al. Proteome profiling of the exhaled breath condensate after long-term spaceflights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4518. doi: 10.3390/ijms20184518
- Курова В.С., Рябоконе А.М., Анаев Э.Х. и др. Протеомика конденсата выдыхаемого воздуха человека. Новая платформа для биомедицинской диагностики. В сб.: Постгеномные исследования и технологии. М.: МАКС Пресс, 2011; с. 174-202 [Kurova VS, Ryabokon AM, Anaev EK, et al. Proteomics of condensate of human exhaled air. New platform for biomedical diagnostics. In: Postgenomic Research and Technology. Moscow: MAKS Press, 2011; p. 174-202 (In Russ.)].
- Fedorchenko KYu, Ryabokon AM, Kononikhin AS, et al. The effect of space flight on the protein composition of the exhaled breath condensate of cosmonauts. *Russian chemical bulletin*. 2016;65(11):2745-50. doi: 10.1007/s11172-016-1645-z

Поступила 01.06.2020

Успешное лечение циклоспорином А редкого варианта мезангиопролиферативного гломерулонефрита с IgM-депозитами

Д.В. Гурова¹, Н.В. Чеботарева¹, А.А. Виноградов², Е.В. Ставровская¹, Л.В. Лысенко¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение пациента с редким вариантом мезангиопролиферативного гломерулонефрита – иммуноглобулин М-нефропатией, протекающей преимущественно с нефротическим синдромом. Охарактеризованы особенности клинического течения этого варианта поражения почек, обсуждаются патогенетические механизмы развития и возможность трансформации этой формы нефрита в фокально-сегментарный гломерулосклероз. В нашем наблюдении развитие тяжелого нефротического синдрома в дебюте заболевания, формирование вторичной стероид-резистентности также частично подтвердили эту гипотезу и обосновали назначение препарата, направленного на восстановление функции подоцита, – циклоспорина А, с достижением ремиссии нефрита.

Ключевые слова: IgM-нефропатия, нефротический синдром, фокально-сегментарный гломерулосклероз, циклоспорин.

Для цитирования: Гурова Д.В., Чеботарева Н.В., Виноградов А.А. и др. Успешное лечение циклоспорином А редкого варианта мезангиопролиферативного гломерулонефрита с IgM-депозитами. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 73–75. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000673

Successful treatment of a rare variant of mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposits with cyclosporin A

D.V. Gurova¹, N.V. Chebotareva¹, A.A. Vinogradov², E.V. Stavrovskaja¹, L.V. Lysenko¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

We present a case with a rare variant of glomerulonephritis, IgM nephropathy, which occurs mainly with nephrotic syndrome. The clinical features of this variant of kidney damage are characterized; the pathogenetic and the transformation of this form of nephritis into focal segmental glomerulosclerosis are discussed. The development of severe nephrotic syndrome at the beginning of the disease, the formation of secondary steroid resistance have confirmed this hypothesis and have justified the treatment with cyclosporin A aimed at the recovery of the function of the podocyte with remission of nephritis.

Keywords: IgM nephropathy, nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, cyclosporin.

For citation: Gurova D.V., Chebotareva N.V., Vinogradov A.A., et al. Successful treatment of a rare variant of mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposits with cyclosporin A. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 73–75. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000673

НС – нефротический синдром

ПЗ – преднизолон

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХГН – хронический гломерулонефрит

ЦФА – циклофосфан

Ig – иммуноглобулин

Центральным звеном гломерулярного поражения и ассоциированных с ним нарушений в системе самозащиты является повреждение подоцита – ключевого компонента фильтрационного барьера, ведущее к развитию протеинурии, которая по-прежнему рассматривается как клинический эквивалент активности/прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН).

Помимо наиболее распространенных протеинурических форм гломерулонефрита, в основе которых лежит повреждение подоцита, – первичные подоцитопатии (болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС, мембранозная нефропатия), существует более редкий вариант поражения почек, протекающий с тяжелым нефротическим синдромом (НС), – иммуноглобулин (Ig)M-нефропатия. Представляем следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент Ю., мужчина 27 лет, заболел остро в июне 2015 г. с развития выраженного НС с нарушением функции почек (креатинин составлял 137 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ – 61 мл/мин). Отеки достигали степени анасарки, суточная протеинурия составляла 4 г, общий белок сыворотки крови – 39,2 г/л. Мочевой осадок неактивный, артериальное давление сохранялось в пределах нормы. Установлен диагноз ХГН нефротического типа. Начата активная терапия высокими дозами преднизолона (ПЗ) 60 мг, в результате которой в течение месяца достигнута ремиссия заболевания с восстановлением функции почек. Через год после отмены стероидов развился рецидив вновь с тяжелым НС – протеинурией до 9 г/сут, гипоальбуминемией до 24 г/л, функция

почек сохранялась нормальной. Возобновлена иммуносупрессивная терапия, которая усилена циклофосфамидом. Проведено суммарно 9 сочетанных «пульсов» ПЗ и циклофосфана (ЦФА) до достижения кумулятивной дозы последнего 8,7 г. Несмотря на активную терапию, у пациента отмечались нарастание тяжести НС с увеличением отеков, протеинурии до 12 г/сут, снижение альбумина до 13 г/л и вновь с ухудшением функции почек. Пациент направлен в Клинику им. Е.М. Тареева для определения дальнейшей тактики ведения. Несмотря на отсутствие системных проявлений, исключалась связь нефропатии с системным заболеванием. Учитывая персистенцию резистентного к терапии НС, проведена биопсия почки (рис. 1, см. на цветной вклейке).

Биопсия почки

ХГН нефротического типа (морфологически – мезангиопролиферативный с IgM-депозитами)

В биоптате почки отмечались небольшая мезангиальная пролиферация и расширение мезангия (рис. 2, см. на цветной вклейке). При иммунофлуоресцентном исследовании обнаружено диффузное отложение IgM на гломерулярной базальной мембране гранулярного характера (рис. 3, см. на цветной вклейке). При электронной микроскопии наряду с мезангиальной пролиферацией и расширением мезангиального матрикса обнаружены парамезангиальные, интрамембранозные, субэпителиальные отложения иммунных комплексов и сглаживание ножек подоцитов, являющееся морфологической основой протеинурических форм нефропатии (рис. 4, см. на цветной вклейке). Установлен диагноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита с отложениями IgM – IgM-нефропатия.

Обсуждение

IgM-нефропатия впервые описана в 1978 г. одновременно двумя группами авторов как отдельное заболевание почек, клинически характеризующееся высокой протеинурией и формированием НС [1, 2].

Это редкая форма поражения почек, распространенность которой по данным наиболее крупных ретроспективных исследований (включающих от 57 до 110 случаев) варьирует от 1,8 до 5% у взрослых [3–7].

Сведения об авторах:

Гурова Дарья Владимировна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8232-3679

Виноградов Анатолий Александрович – клинический ординатор каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-7529-0215

Ставровская Екатерина Викторовна – доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Лысенко Лидия Владимировна – д.м.н., проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

По данным литературы, при IgM-нефропатии на светоптическом уровне отмечается мезангиальная пролиферация различной степени выраженности (от минимальной до умеренной). Приблизительно у 1/3 больных изменения в клубочках трудно отличимы от болезни минимальных изменений. У 70% выявляют светоптическую картину сегментарного склероза. Однако в отличие от классического ФСГС с отложением IgM преимущественно в очагах склероза при IgM-нефропатии наблюдается диффузное свечение IgM в клубочках почек [8].

Многие вопросы, касающиеся патогенеза этого заболевания, до конца не решены. В ряде исследований показано повышение уровня сывороточного IgM и иммунных комплексов, содержащих IgM, без каких-либо изменений в структуре IgM [9]. В других исследованиях у больных IgM-нефропатией установлены повышение уровня интерлейкина-2 в сыворотке крови, а также активация Т-супрессоров, что позволило предположить значение в патогенезе этого заболевания функционального дисбаланса Т-лимфоцитов, приводящего к «переключению» В-клеток на повышенную продукцию IgM [10]. В пользу этой гипотезы служит результат эксперимента на мышах, в котором введение анти-CD-20, направленное на снижение количества В-клеток, приводило к уменьшению отложения IgM в клубочках и способствовало сохранению нормальной структуры ножек подоцитов [11]. Существует также мнение, согласно которому IgM способствует клиренсу (фагоцитозу) поврежденных клеток в состоянии апоптоза и активированных факторов системы комплемента [12]. Это свойство может рассматриваться как один из путей формирования гломерулосклероза. В настоящее время многие авторы допускают возможность трансформации IgM-нефропатии в ФСГС. Об этом свидетельствуют особенности клинического течения этой редкой формы гломерулонефрита: преобладание протеинурии и НС у больных [3, 7, 13], выявление ФСГС у большинства пациентов (от 45 до 80%) при повторной биопсии почки [3, 7, 14], рецидив IgM-нефропатии в трансплантате [15, 16], а также сходный с ФСГС ответ на иммуносупрессивную терапию [3, 17].

В нашем наблюдении развитие тяжелого НС в дебюте заболевания, формирование вторичной стероид-резистентности также частично подтвердили эту гипотезу и обосновали назначение препарата, который является препаратом выбора при подоцитопатиях, – циклоспорин А.

У пациента начата терапия циклоспорином с достижением дозы 5 мг/кг в сутки в сочетании с небольшими дозами ПЗ внутрь. Получен быстрый положительный эффект в виде купирования НС и снижения протеинурии до 0,2 г/сут. В настоящее время пациент продолжает получать циклоспорин А, постепенно снижая дозировку, сохраняется полная ремиссия заболевания.

Заключение

Наше клиническое наблюдение показывает, что IgM-нефропатия часто протекает как протеинурическая форма

Контактная информация:

Чеботарева Наталья Викторовна – д.м.н., проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(905)543-42-50; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560

поражения почек. Для подтверждения диагноза IgM-нефропатии необходимо проведение электронной микроскопии. Сходство IgM-нефропатии с ФСГС позволяет обсуждать

применение препаратов, направленных на подоцит, в том числе ингибиторов кальцинейрина.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cohen AH, Border WA, Glassock RJ. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest.* 1978;38(5):610-9. PMID: 347169.
2. Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R, Esparza AR. Mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest.* 1978;39(1):21-9. PMID: 355724.
3. Myllymäki J, Saha H, Mustonen J, et al. IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):343-50. doi: 10.1053/ajkd.2003.50042
4. Little MA, Dorman A, Gill D, Walshe JJ. Mesangioproliferative glomerulonephritis with IgM deposition: clinical characteristics and outcome. *Ren Fail.* 2000;22(4):445-57. doi: 10.1081/jdi-100100886
5. Mubarak M. IgM nephropathy. *Indian J Pediatr.* 2013;80(4):357. doi: 10.1007/s12098-012-0816-7
6. Singhai AM, Vanikar AV, Goplani KR, et al. Immunoglobulin M nephropathy nephropathy in adults and adolescents in India: a single-center study of natural history. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(1):3-6. doi: 10.4103/0377-4929.77315
7. Connor TM, Aiello V, Griffith M, et al. The natural history of immunoglobulin M nephropathy in adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(5):823-9. doi: 10.1093/ndt/gfw063
8. Mokhtar GA. IgM nephropathy: clinical picture and pathological findings in 36 patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(5):969-75.
9. Disciullo SO, Abuelo JG, Moalli K, Pezzullo JC. Circulating heavy IgM in IgM nephropathy. *Clin Exp Immunol.* 1988;73(3):395-400. PMID: 3145162. PMCID: pmc1541770
10. Lin CY, Chen CH, Lee PP. In vitro B-lymphocyte switch disturbance from IgM into IgG in IgM mesangial nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 1989;3(3):254-8. doi: 10.1007/bf00858525
11. Strassheim D, Renner B, Panzer S, et al. IgM contributes to glomerular injury in FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):393-406. doi: 10.1681/ASN.2012020187
12. Grönwall C, Vas J, Silverman GJ. Protective Roles of Natural IgM Antibodies. *Front Immunol.* 2012;3:66. doi: 10.3389/fimmu.2012.00066
13. Vanikar A. IgM nephropathy; can we still ignore it. *J Nephrothol.* 2013;2(2):98-103. doi: 10.12860/JNP.2013.16
14. Mubarak M, Kazi JI. IgM nephropathy revisited. *Nephrourol Mon.* 2012;4(4):603-8. doi: 10.5812/numonthly.2805
15. Salmon AH, Kamel D, Mathieson PW. Recurrence of IgM nephropathy in a renal allograft. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(10):2650-2. doi: 10.1093/ndt/gfh434
16. Westphal S, Hansson S, Mjörnstedt L, et al. Early recurrence of nephrotic syndrome (immunoglobulin m nephropathy) after renal transplantation successfully treated with combinations of plasma exchanges, immunoglobulin, and rituximab. *Transplant Proc.* 2006;38(8):2659-60. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.07.034
17. Border WA. Distinguishing minimal-change disease from mesangial disorders. *Kidney Int.* 1988;34(3):419-34. doi: 10.1038/ki.1988.197

Поступила 17.03.2020

Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом

Ю.В. Лаврищева¹, А.А. Яковенко², Д.А. Кудлай³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³АО «ГЕНЕРИУМ», Москва, Россия

Исследование выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Аннотация

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия). На сегодняшний день наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения больных аГУС является терапия препаратом экулизумаба. На примере трех клинических случаев пациентов с верифицированным диагнозом аГУС продемонстрированы высокая эффективность и безопасность первого в мире биоаналога экулизумаба в лечении взрослых пациентов с аГУС (комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатией).

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия, острое повреждение почек, патогенетическая терапия, экулизумаб, биоаналог.

Для цитирования: Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Кудлай Д.А. Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 76–80. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000649

The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome

Iu.V. Lavrishcheva¹, A.A. Jakovenko², D.A. Kudlay³

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³JSC GENERIUM, Moscow, Russia

Atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is a chronic systemic disease of a genetic nature, which is based on uncontrolled activation of the alternative complement pathway, leading to generalized thrombosis in the vessels of the microvasculature (complement-mediated thrombotic microangiopathy). To date, therapy with eculizumab is the most effective and pathogenetically substantiated method of treating patients with aHUS. Using the example of three clinical cases of patients with a verified diagnosis of aHUS, the high efficiency and safety of the world's first bioanalogue of eculizumab in the treatment of adult patients with aHUS (complement-mediated thrombotic microangiopathy) was demonstrated.

Keywords: atypical hemolytic-uremic syndrome, complement-mediated thrombotic microangiopathy, acute kidney injury, pathogenetic therapy, eculizumab, biosimilar

For citation: Lavrishcheva Iu.V., Jakovenko A.A., Kudlay D.A. The experience of using the Russian biosimilar of the original drug eculizumab for the treatment of patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 76–80. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000649

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

АФС – антифосфолипидный синдром

в/в – внутривенный

КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

СКВ – системная красная волчанка

ТМА – тромботическая микроангиопатия

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) – металлопротеаза, принадлежащая семейству пептидазных белков ADAM

CFH – ген фактора комплемента Н

Ig – иммуноглобулин

СТЕС-ГУС – гемолитико-уремический синдром, опосредованный инфекцией *Escherichia coli*

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание преимущественно генетической природы, в основе которого лежит неконтролируе-

мая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия – ТМА) [1]. Предполагается, что имеющиеся у пациентов с аГУС мутации в генах, коди-

рующих регуляторные белки: *CFH* – ген фактора комплемента Н, *CFI* – ген фактора комплемента I, *MCP* – мембранный кофакторный белок, *THBD* – тромбомодулин, – приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или чаще, функциональных нарушений данных протеинов [2, 3]. В результате этого на поверхности клеток эндотелия усиливается образование мембраноатакующих комплексов, вызывающее их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атромботического фенотипа в протромботический и последующим образованием тромбов [4]. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями гена *CFH* может вносить также активация комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности [5]. Преимущественное поражение почек при аГУС, по-видимому, обусловлено особенной чувствительностью фенотипированного гломерулярного эндотелия к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента [6]. У пациентов с аГУС наиболее часто (около 30% случаев) обнаруживают мутации гена *CFH* [7, 8]. К настоящему времени идентифицированы более 100 мутаций гена *CFH* у детей и взрослых пациентов с аГУС, причем не только наследственных, но и спорадических [9]. Около 10% больных аГУС (в большинстве своем – дети) имеют мутации в гене, кодирующем *MCP* [10]. Примерно у 10% пациентов выявляют мутации гена *CFI* [11]. Мутации гена *THBD* отмечаются у 3–5% пациентов [12]. Кроме того, у небольшого числа пациентов описаны мутации гена фактора комплемента В (1–4% пациентов) и С3 компонента комплемента (2–10% пациентов), приводящие к их избыточной активации. Около 12% пациентов с аГУС имеют мутации двух и более генов системы комплемента [13].

Для развития аГУС необходимо взаимодействие генетических аномалий в системе комплемента с факторами внешней среды, которые играют роль триггеров, провоцирующих дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц [14, 15].

Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов [15]. В большинстве случаев поражение почек манифестирует с остро повреждение почек с наличием олиго/анурии или без нее [7]. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия, иногда массивная, вплоть до развития нефротического синдрома, особенно при постепенном развитии заболевания [6, 16]. Возможно появление гематурии [16]. Следует отметить, что при аГУС острое повреждение почек может не быть первым проявлением болезни. Примерно 17% пациентов демонстрируют лишь мочевого синдром без нарушения функции почек. Заболевание может также дебютировать изолированной протеинурией с признаками начальной хронической болезни почек [6, 16]. Артериальная гипертензия развивается у большинства пациентов независимо от возраста – вследствие перегрузки объемом при наличии олиго/анурии и/или гипертензии вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА. Генерализованный характер ТМА при аГУС обуславливает развитие экстраренальных признаков болезни, свя-

занных с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, легких, желудочно-кишечного тракта [6, 16]. Внепочечные проявления заболевания наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти 2/3 имеют более одного экстраренального признака [6, 15, 16].

Диагноз аГУС – это диагноз исключения [15]. Он устанавливается на основании характерной клинической картины и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие ТМА [6, 15, 17]. В связи с тем, что все ТМА независимо от их патогенеза имеют сходные клинико-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, чрезвычайно важной представляется дифференциальная диагностика между основными формами первичной ТМА – тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), STEC-ГУС и аГУС [17]. У взрослых пациентов с ТМА необходимо также исключить значительное число заболеваний и состояний, при которых возможно развитие вторичных ТМА, в первую очередь связанных с беременностью и родами, системными заболеваниями (системная красная волчанка – СКВ, антифосфолипидный синдром – АФС, склеродермия), злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, сепсисом, злокачественной артериальной гипертензией, лекарственной терапией, ДВС-синдромом (синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания). Таким образом, диагностика аГУС осуществляется в два этапа. На I этапе необходимо установить наличие ТМА, на II – провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ТМА и первичных ТМА (ТТП, STEC-ГУС и аГУС) между собой [6, 17]. Для исключения ТТП всем больным с ТМА необходимо определение активности ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) – металлопротеазы, принадлежащей семейству пептидазных белков ADAM, биологическая роль которых заключается в деградации экстрацеллюлярного домена трансмембранных белков. У пациентов с аГУС активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако ее показатель всегда превышает 10% [6, 18]. Исключение STEC-ГУС и ТТП у пациента с не вызывающей сомнений ТМА позволяет диагностировать аГУС. Генетическое исследование не является необходимым для установления диагноза аГУС и не играет роли при выборе тактики лечения [6]. Однако генетическое исследование необходимо для определения прогноза трансплантации почки, если она планируется, при семейных формах аГУС и рецидивах заболевания [6, 15]. Прогноз при аГУС крайне неблагоприятный, с высоким риском летального исхода, у большинства пациентов вне зависимости от характера первичных клинических проявлений болезни развиваются терминальная почечная недостаточность и рецидивы болезни [19].

До последнего времени трансфузия свежезамороженной плазмы рассматривалась в качестве терапии 1-й линии аГУС [6, 20]. В конце XX в. достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии аГУС и его лечении с помощью патогенетической терапии. В результате началась разработка лекарственных препаратов, позволяющих терапевтически воздействовать на систему комплемента. С введением в терапевтическую практику экулизумаба в 2011 г. началась новая эра в лечении пациентов с аГУС [21]. Комплемент-

Сведения об авторах:

Яковенко Александр Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-1045-9336

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, ген. дир. АО «ГЕНЕРИУМ». ORCID: 0000-0003-1878-4476

Контактная информация:

Лаврищева Юлия Владимировна – врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Тел.: +7(921)790-10-07; e-mail: lavrischeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3073-2785

блокирующий препарат экулизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, который связывается с белком C5 компонента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток [22]. Оригинальный препарат экулизумаба показал свою высокую эффективность в лечении аГУС как у детей, так и у взрослых в виде достижения гематологической ремиссии, улучшения, а в ряде случаев и полного восстановления функции почек [23–25]. Высокая стоимость препарата значительно ограничивала широкое использование данного препарата в клинической практике для всех нуждающихся пациентов с аГУС. В России разработан первый в мире биоаналог экулизумаба (Элизария®, АО «ГЕНЕРИУМ»), для которого подтверждены свойства биоаналога в сравнении с оригинальным препаратом в ходе доклинических и клинических исследований в соответствии с международными регуляторными требованиями [26, 27]. Внедрение в клиническую практику первого биоаналогичного препарата экулизумаб привело к снижению стоимости лечения на 25% и позволило чаще использовать его в лечении всех нуждающихся пациентов с аГУС [28, 29].

В данной статье представлены клинические наблюдения, наглядно демонстрирующие опыт успешного применения российского биоаналога экулизумаба в лечении взрослых пациентов с аГУС.

Цель клинического наблюдения: оценить эффективность и безопасность первого российского экулизумаба для лечения больных аГУС взрослого возраста в конкретных клинических ситуациях.

Клинические наблюдения

Пациентка 1, 1985 года рождения, в анамнезе длительное течение артериальной гипертензии, с осени 2018 г. неконтролируемое течение с повышением цифр артериального давления (АД) до 200/110 мм рт. ст. на фоне постоянной многокомпонентной гипотензивной терапии. 05.01.2019 диагностирована острая респираторная вирусная инфекция (фебрильная лихорадка, по поводу которой получала антибактериальную терапию). В дальнейшем усугубление симптоматики: стойкое повышение АД до 220/120 мм рт. ст., несмотря на проводимую гипотензивную терапию, появления тошноты, рвоты, симметричных отеков нижних конечностей до верхней трети голени. В связи с тяжестью состояния 18.01.2019 госпитализирована в стационар, где при лабораторном обследовании выявлено: аспаргатаминотрансфераза (АСТ) – 38 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 47 Ед/л, креатинин сыворотки крови – 1159 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 455 Ед/л, в общем анализе мочи: микрогематурия, протеинурия до 1 г/л, показатели системы комплемента: С3 – 0,91 г/л, С4 – 0,41 г/л. Также в клиническом анализе крови выявлена анемия тяжелой степени тяжести (гемоглобин – 55 г/л), тромбоцитопения до 102×10^9 /л, обращало на себя внимание наличие шизоцитов. Ввиду прогрессирующего нарастания уровня азотемии 20.01.2019 начато лечение с применением острогемодиализа. На основании клинико-лабораторной картины заподозрена ТМА, в связи с чем проводилась дифференциальная диагностика между ТТП, катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС), аГУС, STEC-ГУС и АФС. Выявлен уровень ADAMTS-13 – 93%, что полностью исключало диагноз ТТП. На основании данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования верифицирован аГУС. В связи с тяжестью состояния после профилактической вакцинации против менингококковой, гемофильной и пневмококковой

инфекции 22.02.2019 принято решение о инициации патогенетической терапии с помощью назначения экулизумаба в дозе 900 мг внутривенно (в/в) капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед. В дальнейшем продолжена поддерживающая терапия в дозе 1200 мг в/в 1 раз в 2 нед. Через 2 мес (22.04.2019) после начала терапии экулизумабом отмечалась стойкая положительная динамика (**рис. 1, см. на цветной вкладке**) в виде снижения креатинина сыворотки крови до 168 мкмоль/л, нормализации концентрации гемоглобина до 124 г/л, тромбоцитов до 256×10^9 /л, также отмечалась нормализация АЛТ, АСТ в крови, концентрация ЛДГ составляла 246 Ед/л.

Пациентка 2, 1993 года рождения, из анамнеза известно, что с 15.02.2019 появились абдоминальные боли, многократный жидкий стул, субфебрилитет, с 19.02.2019 – симметричные отеки нижних конечностей, анурия. 21.02.2019 в тяжелом состоянии госпитализирована в отделение реанимации, при поступлении в лабораторных анализах: АСТ – 87 Ед/л, АЛТ – 171 Ед/л, креатинин сыворотки крови – 576 мкмоль/л, ЛДГ – 1385 Ед/л, в общем анализе мочи: микрогематурия, протеинурия до 1 г/л, в клиническом анализе крови: гемоглобин – 74 г/л, тромбоциты – 23×10^9 /л, единичные шизоциты, прямая проба Кумбса отрицательная, прокальцитонин более 0,61 нг/мл, ПЦР-диагностика острой кишечной инфекции – отрицательная. С учетом уровня азотемии начата заместительная почечная терапия острым гемодиализом. На основании клинико-лабораторной картины заподозрена ТМА. Проводилась дифференциальная диагностика варианта ТМА (HELLP-синдром, аГУС, ТТП, АФС/КАФС, СКВ). Полученные лабораторные данные (ADAMTS-13 – 49,5%) позволили исключить ТТП, нормальный уровень АФС-антител позволил исключить АФС/КАФС. На основании полученных клинико-лабораторных данных верифицирован аГУС. Клинически имело место нарушение сознания, вызванное отеком головного мозга, в связи с чем с 27.02.2019 по 02.03.2019 находилась на искусственной вентиляции легких. Проводились сеансы плазмообмена. 28.02.2019 в связи с полученным нестойким клинико-лабораторным ответом, высоким риском летальности при генерализации аГУС принято решение о начале патогенетической терапии экулизумабом в дозировке 900 мг в/в капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед. В дальнейшем продолжена поддерживающая терапия в дозе 1200 мг в/в 1 раз в 2 нед. Проведена вакцинация против менингококковой инфекции. 06.03.2019 в связи со снижением уровня азотемии прекращена терапия острым гемодиализом. Через 3 мес (17.05.2019) после начала терапии экулизумабом отмечались стойкая положительная динамика (**рис. 2, см. на цветной вкладке**) в виде снижения креатинина сыворотки крови до 77 мкмоль/л, нормализации концентрации гемоглобина до 130 г/л, тромбоцитов до 209×10^9 /л, а также нормализация АЛТ, АСТ в крови, концентрация ЛДГ составляла 148 Ед/л. Выполнено генетическое обследование – патогенных генов не выявлено.

Пациентка 3, 1987 года рождения, 23.09.2019 поступила в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с диагнозом направления: тяжелая преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Дородовое кровотечение. ТМА? HELLP-синдром? аГУС? ТТП? КАФС? Rh-иммунизация с титром антител 1:1024. Анемия легкой степени тяжести. Состояние после лапаротомии, кесарева сечения в нижнем сегменте матки, дренирования брюшной полости и поддиафрагмального пространства. Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов. Гемотрансфузия. При поступлении отмечала повышение цифр АД до 180/100 мм рт. ст., эпизоды тошноты, анурию, в лабораторных анализах: АСТ –

65 Ед/л, АЛТ – 14 Ед/л, креатинин сыворотки крови – 266 мкмоль/л, ЛДГ – 966 Ед/л, СРБ – 41 мг/л, в общем анализе мочи: микрогематурия, протеинурия до 1,6 г/л, в клиническом анализе крови: гемоглобин – 79 г/л, тромбоциты – 77×10^9 /л, единичные шизоциты, суточная потеря белка 3,2 г/24 ч. В отделении отмечалось дальнейшее прогрессирование анемии, тромбоцитопении, нарастание азотемии (креатинин сыворотки крови до 300 мкмоль/л, мочевина крови до 30 ммоль/л), повышение ЛДГ до 1281 Ед/л, маркеров системного воспаления, маркеров миокардиального повреждения, рабдомиолиза. На основании клинико-лабораторных данных складывалось впечатление о развитии тромботической микроангиопатии. Проводилась дифференциальная диагностика варианта ТМА (HELLP-синдром, аГУС, ТТП, АФС/КАФС, СКВ). С учетом появления анурии и нарастания уровня азотемии выполнялись гемодиализация №3, сеансы плазмообмена. Несмотря на проводимую заместительную почечную терапию, терапию плазмообменом, у пациентки прогрессировали признаки полиорганной недостаточности (почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, вовлечение в патологический процесс миокарда). С учетом отсутствия положительной клинико-лабораторной динамики на фоне проводимой интенсивной терапии в послеродовом периоде HELLP-синдром исключен. Полученные лабораторные данные позволили исключить ТТП (ADAMTS-13 – 69%), а также вторичный АФС/КАФС на основании нормальных значений АФС-антител. У пациентки имелись повышенные значения маркеров системного воспаления (лейкоциты $13,6 \times 10^9$ /л), СРБ 128 мг/л, прокальцитонинный тест 2,080 нг/мл. Согласно решению консилиума от 07.10.2019 установлен диагноз: ТМА. аГУС. С учетом тяжести состояния пациентки принято решение о начале терапии с использованием экулизумаба (по жизненным показаниям) на фоне антибактериальной терапии широкого спектра действия. Предварительно выполнены вакцинации против менингококковой, гемофильной и пневмококковой инфекции. 08.10.2019 проведена терапия экулизумабом в дозе 900 мг в/в капельно 1 раз в неделю в течение 4 нед. В дальнейшем продолжена поддерживающая терапия в дозе 1200 мг в/в 1 раз в 2 нед. Через 1 мес (10.11.2019) после начала терапии экулизумабом отмечалась стойкая положительная динамика (рис. 3, см. на цветной вклейке) в виде снижения концентрации креатинина сыворотки крови до 101 мкмоль/л, повышения концентрации гемоглобина до 106 г/л, тромбоцитов до 215×10^9 /л, концентрация ЛДГ – 130 Ед/л, суточная потеря белка – 0,32 г/24 ч.

Обсуждение

На сегодняшний день наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения больных аГУС является терапия комплементблокирующим препаратом экулизумаб [23–25]. Не так давно опубликованы рекомендации для применения экулизумаба в клинической практике, включающие дозы и режимы введения препарата [30, 31]. С начала 2000-х годов достигнут прогресс в понимании патофизиологии аГУС и его лечения, что привело к появлению экулизумаба. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата как у детей, так и у взрослых с аГУС в виде блокирования хронической неконтролируемой активации комплемента, купирования клинико-лабораторных проявлений ТМА, улучшения/восстановления функции почек [32–34]. На основании этих результатов экулизумаб одобрен Управлением по санитарному

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения аГУС с 2011 г. [21]. Данный препарат является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом – к-иммуноглобулином (IgG2/4к), который связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток. Антитело состоит из константных участков Ig человека и комплементарно-детерминированных участков Ig мыши, встроенных в вариабельные области легкой и тяжелой цепей человеческого антитела. В состав экулизумаба входят две тяжелые цепи, по 448 аминокислот в каждой, и две легкие цепи, по 214 аминокислот в каждой. Молекулярная масса составляет 147 870 Да. экулизумаб продуцируется в культуре клеток линии NS0 миеломы мыши и очищается с помощью аффинной и ионообменной хроматографии [33]. В процесс производства субстанции включены также процессы специфической инактивации и удаления вирусов. В основе механизма действия экулизумаба лежит его способность подавлять активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту. Как следствие, полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб предотвращает избыточную активацию терминального комплекса комплемента у пациентов с аГУС [33]. Первое применение экулизумаба в Российской Федерации у пациентки 2 лет датировано июнем 2012 г. [35]. В 2019 г. на территории РФ зарегистрирован биоаналог экулизумаба – препарат Элизария® (АО «ГЕНЕРИУМ»), прошедший необходимый комплекс доклинических и клинических исследований для подтверждения его биоаналогичности оригинальному препарату [26, 27]. На продемонстрированных клинических примерах у пациентов с верифицированным диагнозом аГУС терапия российским биоаналогичным препаратом экулизумаба показала свою высокую эффективность в виде нормализации показателей клинического анализа крови (концентрации тромбоцитов, гемоглобина), ЛДГ у всех трех пациентов, а также в значительном улучшении функции почек (восстановление темпа диуреза, снижение азотемии и протеинурии) у двух пациентов и полном восстановлении функции почек у одной пациентки. При этом следует отметить, что за весь период лечения у всех трех пациентов нежелательных явлений, которые могли бы быть связаны с терапией экулизумабом, не наблюдалось.

Заключение

Представленные клинические наблюдения продемонстрировали высокую эффективность и безопасность первого биоаналога экулизумаба в лечении взрослых пациентов с аГУС (комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатии) в конкретных клинических случаях. Терапия российским биоаналогом экулизумаба позволяет в короткие сроки добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания и способствует положительному прогнозу по восстановлению функции почек.

Конфликт интересов. Д.А. Кудлай является сотрудником АО «ГЕНЕРИУМ». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Данная публикация не имела спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(2):99-110. doi: 10.5551/jat.RV17026
2. Schramm EC, Roumenina LT, Rybkine T, et al. Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2015;125:2359-69. doi: 10.1182/blood-2014-10-609073
3. Frimat M, Tabarin F, Dimitrov JD, et al. Complement activation by heme as a secondary hit for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2013;122:282-92. doi: 10.1182/blood-2013-03-489245
4. Marinozzi MC, Vergoz L, Rybkine T, et al. Complement factor B mutations in atypical hemolytic uremic syndrome-disease-relevant or benign? *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25:2053-65. doi: 10.1681/ASN.2013070796
5. Bernabeu-Herrero ME, Jimenez-Alcazar M, Anter J, et al. Complement factor H, FHR-3 and FHR-1 variants associate in an extended haplotype conferring increased risk of atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol.* 2015;67:276-86. doi: 10.1016/j.molimm.2015.06.021
6. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, et al. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Ther Apher Dial.* 2019;23(1):4-21. doi: 10.1111/1744-9987.12763
7. Sansbury FH, Cordell HJ, Bingham C, et al. Factors determining penetrance in familial atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet.* 2014;51:756-64. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102498
8. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:475-86. doi: 10.1681/ASN.2012090884
9. Fremaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:554-62. doi: 10.2215/CJN.04760512
10. Couzi L, Contin-Bordes C, Marliot F, et al. Inherited deficiency of membrane cofactor protein expression and varying manifestations of recurrent atypical hemolytic uremic syndrome in a sibling pair. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(2):e5-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.02.359
11. Almalki AH, Sadagah LF, Qureshi M, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome due to complement factor I mutation. *World J Nephrol.* 2017;6(6):243-50. doi: 10.5527/wjn.v6.i6.243
12. Zhang K, Lu Y, Harley KT, Tran MH. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Brief Review. *Hematol Rep.* 2017;9(2):7053. doi: 10.4081/hr.2017.7053
13. Sridharan M, Go RS, Willrich MAV. Atypical hemolytic uremic syndrome: Review of clinical presentation, diagnosis and management. *J Immunol Methods.* 2018;461:15-22. doi: 10.1016/j.jim.2018.07.006
14. Knoop M, Haller H, Menne J. Human genetics in atypical hemolytic uremic syndrome-its role in diagnosis and treatment. *Internist (Berl).* 2018;59(8):799-804. doi: 10.1007/s00108-018-0455-9
15. Smith-Jackson K, Yang Y, Denton H, et al. Hyperfunctional complement C3 promotes C5-dependent atypical hemolytic uremic syndrome in mice. *J Clin Invest.* 2019;129(3):1061-75. doi: 10.1172/JCI99296
16. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60
17. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017;390(10095):681-96. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30062-4
18. Rieger M, Mannucci PM, Kremer Hovinga JA, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood.* 2005;106(4):1262-7. doi: 10.1182/blood-2004-11-4490
19. Sepúlveda RA, Tagle R, Jara A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Rev Med Chil.* 2018;146(6):770-9. doi: 10.4067/s0034-98872018000600770
20. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):41-57. doi: 10.1007/s00467-010-1556-4
21. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, van de Kar NCAJ. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(11):2261-77. doi: 10.1007/s00467-018-4091-3
22. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Single-Arm, Open-Label Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):84-93. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.034
23. Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(1):65-75. doi: 10.1007/s10157-018-1609-8
24. Ito S, Hidaka Y, Inoue N, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23(1):112-21. doi: 10.1007/s10157-018-1610-2
25. Olson SR, Lu E, Sulpizio E, et al. When to Stop Eculizumab in Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies. *Am J Nephrol.* 2018;48(2):96-107. doi: 10.1159/000492033
26. Иванов П., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2014;1:21-36 [Ivanov P, Sekareva G, Kravcova O, et al. Pravila provedenija issledovanij bioanalogoovykh lekarstvennykh sredstv (bioanalogov). *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2014;1:21-36 (In Russ.)].
27. Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):3748. doi: 10.1182/blood-2019-125693
28. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.П. и др. Применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия.* 2019;98(5):225-9 [Jemirova HM, Orlova OM, Muzurov AL, et al. Primenenija Elizarii® pri atipichnom gemolitiko-uremicheskom sindrome. *Pediatrija.* 2019;98(5):225-9 (In Russ.)].
29. Lavrishcheva IV, Jakovenko AA, Kudlay DA. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urology & Nephrology Open Access Journal.* 2020;8(2):37-40.
30. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al.: Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2017;91:539-51. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
31. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:15-39.
32. Wong EKS, Goodship THJ, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Molecular Immunology.* 2013;56(3):199-212.
33. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:2169-81.
34. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int.* 2015;87:1061-73.
35. Emirova K, Volokhina E, Tolstova E, van den Heuvel B. Recovery of renal function after long-term dialysis and resolution of cardiomyopathy in a patient with aHUS receiving eculizumab. *BMJ Case Rep.* 2016;2016. pii: bcr2015213928. doi: 10.1136/bcr-2015-213928

Поступила 28.02.2020

Случай гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита у больного саркоидозом легких

Л.И. Дворецкий¹, С.А. Кривушкин², Е.С. Столяревич³, Е.А. Скрынникова¹, А.П. Степанченко², С.Е. Колендо¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение пациента с саркоидозом легких, у которого через 3 года диагностировано поражение почек с развитием хронической почечной недостаточности и необходимостью заместительной терапии. При гистологическом изучении почечного биоптата диагностирован гранулематозный процесс в интерстициальной ткани, что расценено как внелегочное проявление саркоидоза. Назначена пульс-терапия глюкокортикоидами, и сделана попытка урежения сеансов гемодиализа.

Ключевые слова: саркоидоз, поражение почек, почечная недостаточность, тубулоинтерстициальный нефрит.

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Кривушкин С.А., Столяревич Е.С. и др. Случай гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита у больного саркоидозом легких. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 81–83. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000608

A case of granulomatous tubulointerstitial nephritis in a patient with pulmonary sarcoidosis

L.I. Dvoretzky¹, S.A. Krivushkin², E.S. Stolyarevich³, E.A. Skrynnikova¹, A.P. Stepanchenko², S.E. Kolendo¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

A clinical observation is presented of a patient with pulmonary sarcoidosis, who was diagnosed with kidney damage after three years with the development of chronic renal failure and the need for replacement therapy. A histological examination of the renal biopsy revealed a granulomatous process in the interstitial tissue, which was regarded as an extrapulmonary manifestation of sarcoidosis. Pulse therapy with glucocorticoids was prescribed and an attempt was made to reduce hemodialysis sessions.

Keywords: sarcoidosis, kidney damage, renal failure, tubulointerstitial nephritis.

For citation: Dvoretzky L.I., Krivushkin S.A., Stolyarevich E.S., et al. A case of granulomatous tubulointerstitial nephritis in a patient with pulmonary sarcoidosis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 81–83. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000608

ГКТ – глюкокортикоидная терапия
ГН – гломерулонефрит
ГТИН – гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ПН – почечная недостаточность

ПП – поражение почек
СРД – саркоидоз
ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит
Ig – иммуноглобулин

Саркоидоз (СРД) является хроническим системным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся образованием неказеозных эпителиоидноклеточных гранул преимущественно (более 90% случаев) в бронхолегочной системе. Распространенность данного заболевания изучена недостаточно, но, по имеющимся сведениям, в России она составляет от 22 до 47 человек на 100 тыс. взрослого населения [1].

Среди экстрапульмональных проявлений СРД (поражение периферических лимфоузлов, кожи, глаз) поражение почек (ПП), по разным данным, выявляется от 0,7 до 48% и характеризуется крайне вариabельными проявлениями [2]. Самым распространенным видом ПП при СРД является интерстициальный процесс, в частности гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит (ГТИН) и тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) без гранул с частотой 37–79% и 14–21% соответственно [3, 4]. Однако, по мнению некоторых исследователей, диагноз ТИН без гранул может являться ошибочным из-за небольшого содержания гранул в материале, полученном при почечной биопсии [3]. Нефро-

кальциоз встречается у 10–11% больных [3, 4], что наиболее вероятно связано с нарушением кальциевого обмена у больных СРД [4]. Более редким вариантом ПП при СРД являются гломерулонефрит (ГН), в том числе иммуноглобулин (Ig)А-нефропатия, мембранозный ГН, мембранозно-пролиферативный ГН, фокально-сегментарный гломерулосклероз и экстракапиллярный некротизирующий ГН [5]. Основным методом лечения больных СРД с ПП остается глюкокортикоидная терапия в различных режимах (длительная терапия преднизолоном или аналогами внутрь, пульс-терапия метилпреднизолоном) [1]. Характер ПП при СРД определяют клинико-лабораторные проявления (протеинурия, мочевого синдром, артериальная гипертония, почечная недостаточность – ПН и др.), выбор лечения и, в известной степени, прогноз заболевания. Мы наблюдали больного легочным СРД с ПП и развитием ПН. Приводим клиническое наблюдение.

Больной О., 51 год, впервые обратился в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» 21.08.2019 с жалобами на слабость и боли в мелких суставах. По данным анамнеза, считает себя больным с апреля 2016 г., когда впервые стал отмечать кашель

с отделением светлой мокроты, выраженную слабость и повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В сентябре 2016 г. проходил стационарное лечение в Махачкале, где на основании биопсии лимфоузла от 23.09.2016 и данных рентгенологического исследования поставлен диагноз «СРД легких (с саркоидозом) и лимфатических узлов». Проводилась терапия метилпреднизолоном 30 мг в течение года с последующей отменой. До апреля 2019 г. наблюдалась клиническая ремиссия. В апреле 2019 г. проходил стационарное лечение в отделении торакальной хирургии ГБУ «Республиканская клиническая больница», где лабораторно: гемоглобин – 131 г/л, сывороточный белок – 78 г/л, креатинин – 68 мкмоль/л, мочевины – 5 ммоль/л, общий анализ мочи – без особенностей. Возобновлена терапия метилпреднизолоном. В мае 2019 г. пациент отметил ухудшение состояния, которое проявилось нарастанием общей слабости, одышки, появлением отеков голеней и стоп. При амбулаторном обследовании: креатинин – 754 мкмоль/л, мочевины – 35,9 ммоль/л, антистрептолизин О – 918 МЕ/мл, общий анализ мочи – белок 0,36 г/л, минимальный мочевого осадок. В июле 2019 г. госпитализирован в ГБУ «Республиканская клиническая больница», где выявлено снижение показателей гемоглобина до 107 г/л, увеличение СОЭ до 52 мм/ч, уровня креатинина (686 мкмоль/л) и мочевины (31,1 ммоль/л). При ультразвуковом исследовании почек изменений не выявлено, однако ситуация расценена как терминальная ПН в исходе хронического пиелонефрита. Сформирована нативная артериовенозная фистула 09.07.2019, а 07.08.2019 в амбулаторном диагностическом центре по месту жительства начата заместительная почечная терапия (ЗПТ) методом программного гемодиализа. Госпитализирован в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» 21.08.2019. При поступлении кожные покровы и видимые слизистые бледные, периферических отеков нет, температура тела 36,5°C. Дыхание ровное, ритмичное. Частота дыхательных движений – 16. Перкуссия – ясный легочных звук. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца без особенностей, границы не расширены, тоны сердца ясные, ритм правильный, сердечные шумы не выслушиваются. Пульс на магистральных и периферических артериях удовлетворительного наполнения. Артериальное давление – 140/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 80 уд/мин. Костная и суставная система без особенностей (плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные и мелкие суставы кисти и стопы правильной формы, объем движений сохранен, цвет кожи над суставами не изменен, болезненности нет). Шейные, затылочные, подчелюстные, подмышечные и паховые лимфоузлы не увеличены, не спаяны между собой, безболезненные. Язык розовый, влажный, без налета. Живот симметричный, не вздут, мягкий, безболезненный.

Сведения об авторах:

Кривушкин Сергей Александрович – зав. нефрологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»; ORCID: 0000-0003-0294-6257

Столяревич Екатерина Сергеевна – врач патологоанатомического отд-ния ГБУЗ «ГКБ №52» ORCID: 0000-0002-0402-8348

Скрынникова Елизавета Андреевна – студентка 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ORCID: 0000-0002-9039-1070

Степанченко Андрей Петрович – к.м.н., зав. рентгенологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»; ORCID: 0000-0001-5655-2929

Колендо Светлана Евгеньевна – доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ORCID: 0000-0002-1368-1605

Печень и желчный пузырь при пальпации не определяются. Единичные перистальтические шумы. При перкуссии живота определяется тимпанит. Стул оформленный, обычного цвета, однократный. Симптом поколачивания отрицательный. Данные лабораторных исследований: общий анализ крови – гемоглобин 93 г/л, эритроциты – $3,19 \times 10^{12}/л$, MCH – 29,0, тромбоциты – 177, лейкоциты – 6,82, гематокрит – 26,6, MCV – 83,4, MCHC – 348, RDV – 17,3, MPV 8,8, LYM – 2,32, LYM% – 34,0, MON – 0,48, MON% – 7,0, NEU – 3,68, NEU% – 54,0, BAS – 0,05, BAS% – 0,7, EOS – 0,719; EOS% – 2,8. Большие непрокрашенные клетки (LUC) – 0,10, большие непрокрашенные клетки (LUC)% – 1,5. Биохимический анализ крови: мочевины – 19,7 ммоль/л, креатинин – 410 мкмоль/л, белок общий – 70 г/л, альбумин – 35 г/л, билирубин общий – 10,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 1,1 мкмоль/л, мочевины – 253 мкмоль/л, холестерин – 3,5 ммоль/л, триглицериды – 2,1 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 0,65 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 1,8 ммоль/л, кальций общий – 2,53 ммоль/л, натрий – 143 ммоль/л, калий – 3,9 ммоль/л, хлор – 109 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза – 15 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 22 Ед/л. Общий анализ мочи – цвет желтый, прозрачность полная, относительная плотность – 1,009, pH мочи – 7,0, белок мочи – 1,0 г/л, глюкоза – 14 ммоль/л, кетоновые тела и билирубин мочи не обнаружены, уробилиноиды – 3,2 мкмоль/л, лейкоциты не обнаружены, реакция на кровь – 60 эр/мкл, нитриты не обнаружены.

Лучевая диагностика. Мультиспиральная компьютерная томография грудной полости от 23.08.2019 (**рис. 1, см. на цветной вклейке**). СРД легких, II рентгенологическая стадия.

Ультразвуковое исследование почек 27.08.2019. Размеры в пределах нормы, контуры ровные, четкие, с обеих сторон паренхима повышенной эхогенности, эхоструктура диффузно неоднородная. Чашечно-лоханочная система не расширена. Конкременты не визуализируются. Ультразвуковые признаки диффузных изменений почек.

Других внелегочных проявлений СРД при обследовании большого не выявлено.

С учетом наличия ПН у больного СРД при нормальных размерах почек и отсутствия изменений чашечно-лоханочной системы возникла необходимость исключения специфического характера ПП, в связи с чем 26.08.2019 выполнена пункционная биопсия почки. При морфологическом исследовании, проведенном в соответствии со стандартами для нефробиопсий, обнаружена картина ГТИН (**рис. 2, см. на цветной вклейке**). Иммуноморфологическое исследование почечного биоптата (IgA, IgG, IgM, C1q, C3, карпа, lambda) дало отрицательные результаты.

В связи с верификацией специфического (гранулематозного) ПП принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном 1 г в течение 3 дней с последующим переходом на ежедневный прием преднизолона внутрь. На фоне проведенной терапии отмечены улучшение общего состояния, повышение толерантности к физической нагрузке, регресс протеинурии и изменений мочевого осадка, повышение уровня гемоглобина. Проводится ЗПТ, однако сделана попытка урежения диализной дозы в зависимости от пока-

Контактная информация:

Дворецкий Леонид Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ORCID: 0000-0003-3186-0102. Тел. +7(916)676-45-45; e-mail: dvoretski@mail.ru

зателей азотемии. Больной выписан с рекомендациями приема преднизолона внутрь в суточной дозе 30 мг и продолжения лечения программным гемодиализом. По данным катамнеза (декабрь 2019 г.) показатели функции почек нормализовались, артериальное давление стабилизировалось (130–85 мм рт. ст.), что позволило отказаться от ЗПТ.

Обсуждение

Таким образом, признаки ПП выявлены через 3 года после диагностирования СРД легких, по поводу которого проводилось лечение глюкокортикоидами в течение года с последующей их отменой в связи с ремиссией легочного процесса. Морфологическая верификация характера ПП (ГТИН) позволила расценить ПП как экстрапульмональную локализацию СРД и явилось показанием для назначения патогенетической терапии (пульс-терапия глюкокортикоидами).

Особенность течения заболевания заключалась в том, что первой манифестацией почечного процесса оказалась ПН (повышение уровней мочевины и креатинина до 35,9 и 754 мкмоль/л соответственно, снижение показателя гемоглобина до 93 г/л) при умеренно выраженной протеинурии (0,36 г/л) и скудном мочевом осадке. ПН трактовалась врачами местной больницы как исход хронического пиелонефрита. Однако в связи с отсутствием у больного с верифицированным СРД анамнестических указаний, наличием мочекаменной болезни, изменений со стороны чашечно-лоханочной системы, соответствующих изменений в моче, а также таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, требовалось исключение специфического (гранулематозного) характера ПП как причины развития ПН.

Диагностированный у больного ТИН – довольно редкая патология в структуре заболевания почек, встречающаяся, по данным морфологических исследований, в 0,5–0,9%, преимущественно (55–70% случаев) при приеме различных лекарственных препаратов [6]. В то же время ГТИН является самым частым вариантом ПП у больных СРД. Четкой временной связи, а также корреляции с активностью легочного процесса и ПП при СРД не установлено. При анализе клубочковых нефропатий у больных СРД установлено, что в 42% случаев гломерулопатия диагностировалась в среднем через 9,7 года после диагноза легочного СРД, в 23% предшествовала диагностике СРД в среднем за 8 лет, а в 35% случаев легочная и внелегочная локализация манифестировали одновременно [5]. Если принять во внимание, что первой манифестацией саркоидной нефропатии у описанного больного явилась ПН, то правомочно высказать две версии развития ПП.

Можно предположить более раннее вовлечение почек в процесс, возможно, в самом дебюте легочного СРД. Однако

почечный процесс не диагностирован в связи с отсутствием или невыраженностью мочевого синдрома, как это нередко наблюдается при ТИН, а также таких признаков, как наличие артериальной гипертензии, отсутствие лабораторных признаков ПН. Более того, прекращение лечения больного могло способствовать прогрессированию уже имеющегося почечного процесса вплоть до развития ПН. В связи с этим необходимо упомянуть о важности длительной, непрерывной глюкокортикоидной терапии (ГКТ) с целью предупреждения рецидивов СРД легких и возникновения нового экстрапульмонального очага. Рекомендуемая длительность ГКТ при СРД должна быть не менее 36 нед, что способствует стабилизации легочного процесса и улучшению показателей почечной функции при ПП [4]. В одном из исследований [7] показана связь ответа на ГКТ (клиренс креатинина и СКФ) через месяц после ее начала с состоянием пациента через год.

Другой версией хронологии развития ПП может быть рецидив легочного СРД через 2 года после отмены ГКТ с одновременным развитием экстрапульмональной локализации заболевания, которая обычно возникает при активности легочного процесса. Так, в апреле 2019 г. состояние больного ухудшилось, и течение заболевания расценено в местной больнице как рецидив СРД, по поводу которого возобновлена ГКТ, а в мае 2019 г. выявлялся мочевого синдром (незначительная протеинурия до 1 г/л, микрогематурия), анемия (гемоглобин 93 г/л), признаки ПН с быстрым прогрессированием и включением в лечение ЗПТ методом программногемодиализа в августе 2019 г. При анализе 94 случаев ГИН подтвержденной саркоидной этиологии сообщается о 7 случаях, потребовавших проведения ЗПТ методом гемодиализа [2]. Показанием к проведению ЗПТ являлись либо длительное течение ГТИН с развитием ХПН, потребовавшей хронического гемодиализа [5], либо наличие острой ПН вследствие высокой активности ГТИН [8]. Именно такая ситуация имела место у описанного пациента, у которого морфологическая верификация активного ГТИН послужила основанием для назначения пульс-терапии метилпреднизолоном. На фоне ГКТ отмечено уменьшение признаков ПН, что позволило снизить потребность в ЗПТ, а в дальнейшем отказаться от гемодиализа.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики экстрапульмонального проявления СРД из-за редкой встречаемости в практике, а также важность и необходимость тщательного обследования больных легочным СРД с целью исключения внелегочных локализаций заболевания, в том числе и ПП с использованием морфологического исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. FGBI "Institute of Pulmonology", et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. summary of federal conciliative clinical recommendations. Part I. classification, etiopathogenesis, clinic. *Bull. Contemp. Clin Med.* 2014;7:62-70. doi: 10.20969/VSKM.2014.7(4).62-70
2. Berliner A, Haas M, Choi J. Sarcoidosis: The Nephrologist's Perspective. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:856-70. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.07.022
3. Bergner R, Löffler C. Renal sarcoidosis: approach to diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24:513-20. doi: 10.1097/MCP.0000000000000504
4. Naderi S, Amann K, Janssen U. Renal involvement in sarcoidosis: Histologic findings and clinical course. *Nephrol. Point Care.* 2019;5:1-7. doi: 10.1177/2059300719834928
5. Stehlé T, Joly D, Vanhille Ph, et al. Clinicopathological study of glomerular diseases associated with sarcoidosis: a multicenter study. *Orphan J Rare Dis.* 2013;8(65):2-10. doi: 10.1186/1750-1172-8-65
6. Robson M, Banerjee D, Hopster D, Cairns H. Seven cases of granulomatous interstitial nephritis in the absence of extrarenal sarcoid. *Nephrol Dialys Transplant.* 2003;18(2):280-4. doi: 10.1093/ndt/18.2.280
7. Mahévas M, Lescure F, Boffa J, et al. Renal Sarcoidosis: Clinical, Laboratory, and Histologic Presentation and Outcome in 47 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(2):98-106. doi: 10.1097/MD.0b013e31819de50f
8. Mahfoudhi M, Mamlouk H, Turki S, Kheder A. Systemic sarcoidosis complicated of acute renal failure: about 12 cases. *Pan African Med J.* 2015;22:75. doi: 10.11604/pamj.2015.22.75.6237

Поступила 31.01.2020

Новые возможности ренальной денервации

Р.А. Агаева, Н.М. Данилов, Г.В. Шелкова, Ю.Г. Матчин, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Около 10 лет назад радиочастотная денервация почечных артерий представлена как метод малоинвазивного лечения резистентной артериальной гипертензии. Первые исследования продемонстрировали эффективность данной процедуры, что привело к растущему интересу в этой области и быстрому развитию данного метода. Тем не менее результаты первого рандомизированного исследования SYMPLICITY HTN-3 поставили под сомнение роль радиочастотной денервации в лечении резистентной артериальной гипертензии. Данный факт привел к снижению класса рекомендации и уровню доказательности в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии в 2018 г. Сегодня в медицинском сообществе активно обсуждают результаты недавно опубликованных исследований, таких как SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, RADIANCE-HTN SOLO и RADIOSOUND-HTN.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, почечные артерии, ренальная денервация, мультиэлектродное устройство.

Для цитирования: Агаева Р.А., Данилов Н.М., Шелкова Г.В. и др. Новые возможности ренальной денервации. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 84–88. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000588

New opportunities of renal denervation

R.A. Agaeva, N.M. Danilov, G.V. Shelkova, U.G. Matchin, I.E. Chazova

Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Radiofrequency renal artery denervation (RND) was introduced as a method of interventional treatment of resistant hypertension almost ten years ago. The first studies demonstrated the effectiveness of this procedure. This has led to growing interest in this area and the rapid development of the method. However, the results of the first randomized trial of SYMPLICITY HTN-3 questioned the role of RND in the treatment of resistant hypertension, this fact conducted to the decrease in the recommendation class and level of evidence in the Guidelines of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension in 2018. To date, the medical community is actively discussing the results of recently published trials such as SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, RADIANCE-HTN SOLO and RADIOSOUND-HTN.

Keywords: hypertension, renal artery, renal denervation, multi-electrode catheter.

For citation: Agaeva R.A., Danilov N.M., Shelkova G.V., et al. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 84–88. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000588

АГ – артериальная гипертензия
АГП – антигипертензивные препараты
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление

РАГ – резистентная артериальная гипертензия
РДН – радиочастотная денервация почечных артерий
САД – систолическое артериальное давление
СМАД – суточное мониторирование АД

Введение

Почти 10 лет назад радиочастотная денервация почечных артерий (РДН) представлена как метод интервенционного лечения резистентной артериальной гипертензии (РАГ). Многообещающие результаты первых клинических исследований положили начало интенсивному развитию этого направления. Исследование SYMPLICITY HTN-1 стало первым исследованием с участием 153 пациентов, подтвердившим безопасность и эффективность процедуры [1]. Вслед за этим стартовало первое рандомизированное исследование SYMPLICITY HTN-2, в котором подтверждены результаты SYMPLICITY HTN-1 [2]. Тем не менее роль РДН в лечении РАГ поставлена под сомнение с момента публикации результатов исследования SYMPLICITY HTN-3 [3–7]. Это привело к снижению класса рекомендации и уровню доказательности в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии 2018 г. [8, 9]. На сегодняшний день в медицинском сообществе обсуждают потенциальные недостатки этого испытания, описывают

устройства нового поколения и представляют результаты недавно опубликованных исследований, таких как SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, RADIANCE-HTN SOLO и RADIOSOUND-HTN.

SYMPLICITY HTN-3 Trial

После положительных результатов SYMPLICITY HTN-1 и HTN-2 стартовало первое многоцентровое рандомизированное шам-контролируемое слепое исследование SYMPLICITY HTN-3. Исследование включало 535 пациентов с РАГ, рандомизированных в группы в соотношении 2:1 для выполнения почечной денервации или шам-процедуры. Критерии включения: клиническое систолическое артериальное давление (САД) >160 мм рт. ст. и прием 3 и более препаратов в максимально переносимых дозировках, одним из которых являлся диуретик. Через 6 мес наблюдения в группе РДН отмечалось снижение клинического САД на $-14,1 \pm 23,9$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), в шам-группе – $-11,74 \pm 25,94$ мм рт. ст. Различия в степени снижения арте-

риального давления (АД) между группами составило $-2,39$ мм рт. ст. ($p=0,26$). По данным суточного мониторинга АД (СМАД) в группе РДН снижение среднего САД составило $-6,75 \pm 15,11$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), в шам-группе – $-4,79 \pm 17,25$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Различия между группами также не статистически значимо и составляло $-1,96$ мм рт. ст. ($p=0,98$) [3]. Неудовлетворительные результаты исследования вызвали сомнения в эффективности процедуры и повлекли за собой поиск возможных причин неудачи. Во-первых, критерий включения в группу РАГ основывался только на измерениях клинического САД. В результате примерно 1/3 пациентов включены в исследование с изолированной систолической гипертензией, независимо от диастолического АД (ДАД). Дополнительный анализ данных пациентов, имевших повышенную жесткость артериальной стенки и чрезмерную активность симпатической нервной системы, выявил, что эффект РДН у них менее выражен в сравнении с пациентами с систолически-диастолической гипертензией. Во-вторых, несмотря на требования по протоколам, режим применения антигипертензивных препаратов (АГП) изменен во время наблюдения у 40% пациентов. Данный факт мог оказать влияние на результаты исследования. Более того, опыт 112 хирургов, выполнявших процедуры исследования в 88 американских центрах, достаточно скромный: более 1/2 хирургов осуществили только 1 или 2 процедуры во время исследования, находясь в самом начале изучения техники манипуляции. В-третьих, как уже выявлено позднее, такие факторы, как недостатки устройств I поколения, а также особенности топографии почечных симпатических нервов, не давали возможности провести полную денервацию почечных артерий [4–7].

Можно говорить о том, что несколько факторов имело влияние на результаты исследования SYMPPLICITY HTN-3. Более того, протоколы следующих исследований должны были модифицироваться с учетом выводов после анализа SYMPPLICITY HTN-3. Также требовалась разработка более усовершенствованных устройств, позволяющих проводить более полную десимпатизацию нервных волокон.

Устройства для денервации почечных артерий

В последние годы две компании внедрили новые устройства для ренальной денервации. Одним из них является мультиэлектродное устройство Symplicity Spyrul компании Medtronic, призванное устранить недостатки предыдущего катетера. Данный тип катетера принципиально отличается от других устройств. Его мультиэлектродная и спиральная конструкция позволяет доставлять радиочастотную энергию одновременно ко всем 4 электродам за 60 с. Генератор Symplicity Spyrul независимо контролирует температуру и импеданс во время обработки артерий. Кроме того, Spyrul позволяет проводить ренальную денервацию радиальным

доступом, что делает процедуру еще более безопасной. Главным преимуществом данного типа устройства является то, что его катетер, который соответствует широкому диапазону форм и размеров артерий, позволяет проводить радиочастотные воздействия в сосудах с диаметром от 3 мм, в частности в дистальных ветвях почечной артерии [11, 12].

Система Paradise компании ReCor Medical представляет собой ультразвуковое устройство для денервации почечных артерий. Paradise имеет стандартное для денервационных систем строение, т.е. состоит из генератора и катетера. Катетер представляет собой надувной баллон, внутри которого размещен цилиндрический пьезоэлектрический керамический датчик. Цилиндрический датчик преобразует электрическую энергию, поступающую от генератора, в энергию ультразвука, которая затем излучается в ткань почечной артерии. В связи с тем, что используется ультразвук для передачи энергии, не требуется прямого контакта ткани с источником. Каждое ультразвуковое воздействие длится всего 7 с. Данный катетер производит воздействия на глубине 1–6 мм от просвета сосуда, что является предполагаемым расположением эфферентных и афферентных почечных нервов в адвентиции. Различные размеры баллона позволяют обрабатывать артерии диаметром от 3,5 до 8 мм [13, 14].

Исследования SPYRAL HTN

SPYRAL HTN – это многоцентровой проект, запущенный компанией Medtronic, с использованием упомянутого мультиэлектродного катетера SPYRAL [10, 11]. Компания провела два шам-контролируемых рандомизированных исследования – SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED – с разными критериями включения и исключения [10, 11]. В исследовании SPYRAL включены пациенты с клиническим САД от 150 до 180 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст. (пациенты с изолированной систолической гипертензией исключены) и САД по данным СМАД от 140 до 170 мм рт. ст. на фоне применения 1–3 АГП в течение не менее 6 нед (исследование ON MED) или после постепенного прекращения приема гипотензивных препаратов (исследование OFF-MED). В обоих исследованиях оценена концентрация метаболитов АГП в моче, чтобы подтвердить приверженность пациентов терапии (исследование ON MED) или подтвердить их отсутствие (исследование OFF MED) [10, 11]. Всем пациентам проводилась радиочастотная абляция основных почечных артерий и их дистальных ветвей, а также добавочных почечных артерий диаметром не менее 3 мм [10–12]. В шам-группах проводилась имитация процедуры.

Результаты исследования SPYRAL HTN-OFF MED представлены на конгрессе Европейского общества кардиологии в Барселоне, а затем опубликованы в журнале «Lancet» в августе 2017 г. [10]. В исследовании приняли участие 80 пациентов, они рандомизированы: группа РДН ($n=38$) и шам-группа ($n=42$). Исследование выполнялось на фоне отмены АГП за 3–4 нед до процедуры. По данным этого исследования через 3 мес в группе РДН наблюдалось снижение клинического САД и ДАД на -10 и $-5,3$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) соответственно. Также по данным СМАД отмечалось снижение САД и ДАД на $-5,5$ и $-4,8$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) соответственно. В шам-группе не выявлено значимого снижения

Сведения об авторах:

Данилов Николай Михайлович – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. гипертонии. ORCID: 0000-0001-9853-9087

Шелкова Галина Владимировна – к.м.н., мл. науч. сотр. организационно-методического отд., врач-кардиолог отд. гипертонии

Матчин Юрий Георгиевич – д.м.н., зав. отд. рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения. ORCID: 0000-0002-0200-852X

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Контактная информация:

Агаева Регина Агаевна – аспирант отд. гипертонии. Тел.: +7(968)590-06-04; e-mail: reg-agava@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6103-9828

Сводная таблица исследований ренальной денервации почечных артерий

Исследование	SYMPPLICITY HTN-3	SPYRAL HTN-OFF MED	SPYRAL HTN-ON MED	RADIANCE-HTN SOLO	
Устройство	Радиочастотный моноэлектродный катетер Symplicity Flex	Радиочастотный мультиэлектродный катетер Symplicity Spyrax	Мультиэлектродный радиочастотный катетер Symplicity Spyrax	Ультразвуковое устройство	
Основные критерии включения	Клиническое САД ≥ 160 мм рт. ст. По данным СМАД: САД ≥ 135 мм рт. ст. Прием более 3 АГП в максимально переносимых дозировках, включая диуретик	Клиническое САД 150–170 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. По данным СМАД: САД 140–169 мм рт. ст. Отмена АГП	Клиническое САД 150–179 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст. По данным СМАД: САД 140–169 мм рт. ст. на фоне приема 1–3 АГП, включая диуретик	По данным СМАД: САД 135–169 мм рт. ст. и ДАД 85–104 мм рт. ст. Отмена АГП	
РДН-группа/шам-группа	364/171	38/42	38/42	74/72	
Период наблюдения, мес	6	3	6	2	
Оценка АД в группе РДН	клиническое САД/ДАД САД/ДАД по данным СМАД	-14,1/-6,6 -6,75/-4,1	-10,0/-5,3 -5,5/-4,8	-9,4/-5,2 -9,0/-6,0	-10,8/-5,5 -7,0/-4,4

САД и ДАД по данным СМАД: -0,5 и -0,4 мм рт. ст. ($p=0,6448$) соответственно [10].

Результаты исследования SPYRAL HTN-OFF MED подтвердили обоснованность дальнейших исследований РДН, в том числе и SPYRAL HTN-ON MED [11]. Результаты его представлены в мае 2018 г. на Европейском конгрессе интервенционных кардиологов и впоследствии опубликованы в журнале «Lancet» [12]. В исследование включены также 80 человек, среди которых процедура РДН проведена у 38, оставшиеся пациенты распределены в шам-группу. Эффективность процедуры оценивалась через 6 мес. Так, через 6 мес в группе РДН отмечалось снижение показателей клинического САД и ДАД на -9,4 и -5,2 мм рт. ст. ($p<0,0001$), в то время как в шам-группе не отмечалось выраженного снижения САД и ДАД: -2,6 и -1,7 мм рт. ст.; $p=0,215$ и $p=0,188$ соответственно. Эти данные подтверждаются данным СМАД, где снижение САД и ДАД составило -9 и -6 мм рт. ст. ($p<0,0001$), а в шам-группе -1,6 и -1,9 мм рт. ст.; $p=0,365$ и $p=0,172$ соответственно [10, 11]. В обоих исследованиях SPYRAL HTN не зарегистрировано серьезных осложнений, связанных с процедурой, что подтверждает безопасность РДН при использовании мультиэлектродного катетера нового поколения [10–12].

Исследование RADIANCE-HTN SOLO

В мае 2018 г. опубликованы результаты RADIANCE-HTN SOLO с применением нового ультразвукового катетера Paradise. RADIANCE-HTN SOLO – это многоцентровое международное рандомизированное шам-контролируемое исследование, включающее пациентов с комбинированной систоло-диастолической гипертензией с АД по данным СМАД более 135/85, но менее 170/105 мм рт. ст. на фоне отмены приема 2 АГП в течение 4 нед; 146 пациентов, отвечающих критериям включения/исключения, рандомизиро-

ваны для прохождения денервации почечных артерий ($n=74$) и проведения шам-процедуры ($n=72$). Через 2 мес по данным СМАД отмечалось значимое снижение САД в группе денервации, а в шам-группе нет (-8,5/-2,2 мм рт. ст. соответственно). Различия в группах составило -6,3 мм рт. ст. ($p=0,0001$). В обеих группах не зарегистрировано серьезных осложнений. Таким образом, в исследовании RADIANCE-HTN SOLO подтверждены эффективность и безопасность эндоваскулярного ультразвукового катетера через 2 мес у пациентов с комбинированной систоло-диастолической гипертензией на фоне отмены терапии (см. таблицу) [13–15].

Концепция комбинированной денервации почечных артерий

Результаты SYMPPLICITY побудили пересмотр технологии катетерных систем для ренальной денервации [16]. Несколько доклинических и клинических исследований проведены после SYMPPLICITY HTN-3 и значительно улучшили наше понимание анатомии почечных артерий и их симпатической иннервации [16]. Эти данные легли в основу будущих технических требований к методике денервации, а также повлияли на изменения конструкции устройства.

Как известно, почечные нервы берут начало в парааортальных ганглиях и проходят в адвентиции почечной артерии [17]. Важным наблюдением является то, что симпатические нервные волокна расположены ближе к просвету в дистальной части почечной артерии, у ворот почки. Это открытие предполагает, что для абляции проксимального сегмента почечных нервов требуется больше энергии по сравнению с точками в дистальных ветвях [18]. Таким образом, степень десимпатизации почек увеличивается от проксимального к дистальному участку при условии постоянной глубины и силы воздействия [18, 19]. В доклинических исследованиях увеличение числа абляций в основной почечной

артерии не приводило к дальнейшему снижению концентрации норадреналина в почках или плотности аксонов, тогда как при лечении почечных артерий и их ветвей приводило к снижению этих показателей [20]. Кроме того, при обработке дистальных ветвей требовалось меньшее количество точек абляций по сравнению с основной почечной артерией, чтобы добиться значительного снижения концентрации норадреналина в почках [21].

В 2017 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования, в котором оценивалась эффективность РДН дистальных ветвей почечных артерий. 26 пациентам выполнена РДН основных почечных артерий, а 25 – дистальных ветвей. Через 6 мес в группе «дистальная денервация» отмечалось значительное снижение САД по данным СМАД в сравнении с группой, где выполнялась денервация основных почечных артерий на $-22,6$ и $-9,4$ мм рт. ст. соответственно [22]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что радиочастотная абляция дистальных ветвей почечных артерий приводит к большему гипотензивному эффекту, чем абляция только ствола. Полученные результаты позволяют говорить о том, что, вероятнее всего, для полной десимпатизации почечных артерий необходима абляция как основной почечной артерии, так и ее дистальных ветвей, т.е. проведение так называемой комбинированной РДН. Это подтверждается данными другого исследования, опубликованного в 2017 г., в котором одной группе пациентов проводилась стандартная РДН основного ствола почечной артерии («стандартная техника РДН»; $n=25$), а другой группе – основного ствола почечной артерии и их дистальных ветвей («комбинированная РДН»; $n=25$). Через 3 мес отмечалось значимое различие между группами. По данным СМАД в группе «комбинированная РДН» – снижение САД и ДАД на $-8,5\pm 9,8$ и $-7\pm 10,7$ мм рт. ст. ($p<0,001$ и $p<0,003$), в то время как в группе пациентов, перенесших РДН по стандартной технике, значимое снижение АД не выявлено: $-3,5\pm 11,1$ и $-2,07\pm 7,6$ мм рт. ст.; $p=0,19$ и $p=0,20$ соответственно. Клиническое АД также лучше снижалось в группе «комбинированная РДН» [23].

Сравнение различных техник проведения РДН

В 2018 г. K. Fengler и соавт. представили результаты первого исследования, цель которого – сравнить три различные техники проведения РДН. В исследовании приняли участие 112 пациентов с РАГ, рандомизированные для проведения оперативного вмешательства:

- 1) радиочастотная денервация основных почечных артерий – «стандартная техника РДН» ($n=39$);
- 2) радиочастотная денервация основных почечных артерий и их дистальных ветвей – «комбинированная РДН» ($n=39$);
- 3) ультразвуковая денервация основных почечных артерий ($n=42$).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57:911-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014
2. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1903-9. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9
3. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670
4. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015;36:219-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehu441
5. Flack JM, Bhatt DL, Kandzari DE, et al. An analysis of the blood pressure and safety outcomes to renal denervation in African Americans and

Через 3 мес по данным СМАД дневное САД и ДАД снизилось на $9,5\pm 12,3$ мм рт. ст. в общей когорте ($p<0,001$). По данным СМАД САД и ДАД значительно более снижено в группе ультразвуковой абляции, чем в группе стандартной РДН ($-13,2\pm 13,7$ и $-6,5\pm 10,3$ мм рт. ст. соответственно). Не обнаружено существенных различий между ультразвуковой и комбинированной РДН, а также между двумя методами РДН. Авторы приходят к выводу, что ультразвуковая денервация почечных артерий превосходит радиочастотную абляцию только основных почечных артерий (стандартной техникой), в то время как комбинированный подход не уступает по эффективности [24].

Заключение

Описаны результаты важных рандомизированных исследований, подтверждающие эффективность и безопасность денервации почечных артерий. Принципиально важно, что в этих исследованиях ренальная денервация проводилась у ранее не изученных групп пациентов: с РАГ после отмены АГП, неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) на фоне приема 1–3 АГП. Несмотря на эти реабилитирующие ренальную денервацию результаты, эксперты Европейской ассоциации кардиологии подчеркивают, что в соответствии с текущими рекомендациями 2018 г. «инструментальные методы не рекомендованы для АГ в рутинной практике, за исключением научных исследований и РКИ, пока не появятся данные относительно их эффективности и безопасности» [8]. До сих пор остается неясной причина значительной вариабельности ответа пациентов на процедуру РДН. Технологии проведения процедуры совершенствуются для получения более предсказуемой и устойчивой денервации почки. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что ренальная денервация может быть эффективна у тщательно отобранных пациентов с АГ. После результатов SYMPPLICITY HTN-3 дизайн клинического исследования SPYRAL HTN побудил исследователей включать менее тяжелую группу пациентов с систолической и диастолической гипертензией. Для повышения успеха процедуры необходимы более тщательное исключение вторичных причин АГ, контроль приверженности медикаментозному лечению и выявление тех пациентов, кто хуже реагирует на процедуру, включая изолированную систолическую АГ, и пациентов с повышенной жесткостью сосудов. Что касается процедурного метода, необходимо проведение достаточного количества абляций, особенно в дистальных ветвях почечных артерий. Как показывают многочисленные исследования, абляция только основных почечных артерий малоэффективна и не приводит к полной десимпатизации. Предстоящие исследования, такие как SPYRAL PIVOTAL, RADIANCE II, должны предоставить ответы на многие вопросы [25, 26].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- non-African Americans in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9:769-79. doi: 10.1016/j.jash.2015.08.001
6. Mahfoud F, Bakris G, Bhatt DL, et al. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry. *Eur Heart J.* 2017;38:93-100. doi: 10.1093/eurheartj/ehw325
 7. David E, Kandzari, Paul A, Sobotka Ready for a Marathon, Not a Sprint: Renal Denervation Therapy for Treatment-Resistant Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62(Issue 22):2131-3. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.047
 8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(Issue 33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
 9. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2012;30:837-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e328352ce78
 10. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017;390:2160-70. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X
 11. Kandzari DE, Kario K, Mahfoud F, et al. The SPYRAL HTN global clinical trial program: rationale and design for studies of renal denervation in the absence (SPYRAL HTN OFF-MED) and presence (SPYRAL HTN ON MED) of antihypertensive medications. *Am Heart J.* 2015;171:82-91. doi: 10.1016/j.ahj.2015.08.021
 12. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018;6736:1-10. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30951-6
 13. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2018;6736:1-11. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31082-1
 14. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Six-month results of treatment-blinded medication titration for hypertension control following randomization to endovascular ultrasound renal denervation or a sham procedure in the RADIANCE-HTN SOLO trial. *Circulation.* 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040451
 15. Kądziała J, Warchoń-Celińska E, Prejzbisz A, et al. Renal denervation – can we press the "ON" button again? *Postępy Kardiologii Interwencyjnej.* 2018;14(4):321-7. doi: 10.5114/aic.2018.79863
 16. Lauder L, Ewen S, Tzafiriri AR, et al. Anatomical and procedural determinants of ambulatory blood pressure lowering following catheter-based renal denervation using radiofrequency. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19:845-51. doi: 10.1016/j.carrev.2018.02.016
 17. Lauder L, Ewen S, Tzafiriri AR, et al. Renal artery anatomy assessed by quantitative analysis of selective renal angiography in 1,000 patients with hypertension. *EuroIntervention.* 2018;14:121-8. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00112
 18. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:635-43. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.059
 19. Sakaoka A, Terao H, Nakamura S, et al. Accurate depth of radiofrequency-induced lesions in renal sympathetic denervation based on a fine histological sectioning approach in a porcine model. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11:e005779. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005779
 20. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter-based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1766-75. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.018
 21. Mahfoud F, Lüscher TF. Renal denervation: simply trapped by complexity? *Eur Heart J.* 2015;36:199-202. doi: 10.1093/eurheartj/ehu450
 22. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *J Hypertens.* 2017;35:369-75. doi: 10.1097/HJH.0000000000001160
 23. Fengler K, Ewen S, Höllriegel R, et al. Blood pressure response to main renal artery and combined main renal artery plus branch renal denervation in patients with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e006196. doi: 10.1161/JAHA.117.006196
 24. Fengler K, Rommel KP, Blazek S, et al. A Three-Arm Randomized Trial of Different Renal Denervation Devices and Techniques in Patients With Resistant Hypertension (RADIO SOUND-HTN). *Circulation.* 2019 Jan 29;139(5):590-600. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037654
 25. Al Raisi SI, Pouliopoulos J, Swinnen J, et al. Renal Artery Denervation in Resistant Hypertension: The Good, The Bad and The Future. *Heart Lung Circ.* 2020 Jan;29(1):94-101. doi: 10.1016/j.hlc.2019.06.723
 26. Lauder L, Wolf MA, Scholz SS, et al. Renal Denervation: Is It Ready for Prime Time? *Curr Cardiol Rep.* 2019 Jul 5;21(8):80. doi: 10.1007/s11886-019-1164-2

Поступила 20.01.2020

Остеоартроз в клинике внутренних и профессиональных болезней: дифференциально-диагностические аспекты

Л.А. Стрижаков¹, С.В. Гуляев¹, С.А. Бабанов², С.В. Моисеев¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аннотация

Остеоартрит является общепопуляционной патологией, что свидетельствует о большой медицинской и социальной значимости этого заболевания. В статье рассматриваются вопросы патогенеза, факторов риска и диагностики профессионального и профессионально обусловленного остеоартрита: возраст начала заболевания, специфика трудовой деятельности, локализация поражения суставов. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: остеоартрит, профессиональные факторы, коленные суставы, тазобедренные суставы.

Для цитирования: Стрижаков Л.А., Гуляев С.В., Бабанов С.А., Моисеев С.В. Остеоартроз в клинике внутренних и профессиональных болезней: дифференциально-диагностические аспекты. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 89–92. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000620

Osteoarthrosis in the clinic of internal and occupational diseases: differential diagnostic aspects

L.A. Strizhakov¹, S.V. Guliaev¹, S.A. Babanov², S.V. Moiseev¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Samara State Medical University, Samara, Russia

Osteoarthritis is a common pathology, which indicates the great medical and social significance of this disease. The article discusses the issues of pathogenesis, risk factors and diagnosis of professional and professionally caused osteoarthritis: the age of onset of the disease, the specifics of work, the localization of joint damage. Differential diagnosis issues are discussed.

Keywords: osteoarthritis, occupational factors, knee joints, hip joints.

For citation: Strizhakov L.A., Guliaev S.V., Babanov S.A., Moiseev S.V. Osteoarthrosis in the clinic of internal and occupational diseases: differential diagnostic aspects. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 89–92. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000620

ОА – остеоартрит

Патогенез первичного (популяционного) остеоартрита

Остеоартрит (ОА) представляет собой самое частое хроническое заболевание суставов, на долю которого приходится почти 1/3 всех случаев костно-мышечных заболеваний [1]. По современным представлениям заболевание развивается в ответ на макро- или микроповреждение и характеризуется дезадаптивным репаративным ответом, повышенным тканевым катаболизмом и воспалительными реакциями врожденного иммунитета. Изменения на молекулярном уровне постепенно приводят к клинически значимым структурно-функциональным нарушениям – деградация хряща, костному ремоделированию, формированию остеофитов и в конечном итоге к нарушению функции сустава [2].

В течение длительного времени ОА рассматривался как исключительно дегенеративное заболевание суставов, связанное со старением организма и механическим износом преимущественно суставного хряща, что нашло свое отражение в термине «остеоартроз». Однако в последние годы показано, что важную роль в прогрессировании болезни играют низкоинтенсивные воспалительные реакции врожденного иммунитета, в связи с чем термин «остеоартрит» может более корректно отражать патогенез данного заболевания [3]. Наряду с этим установлено, что в патологиче-

ский процесс при ОА вовлекается не только суставной хрящ, но и все другие компоненты сустава, в частности синовиальная оболочка, суставная капсула, связки, сухожилия и субхондральная кость. Таким образом, стало очевидно, что ОА представляет собой «органный» заболевание [4], объединяющее в себе весьма гетерогенную группу состояний, отличающихся по этиологии, патогенезу и клиническим проявлениям.

Высокая частота потери трудоспособности и ранней инвалидизации трудоспособного населения при ОА обуславливает высокую социально-экономическую значимость данного заболевания [5]. Распространенность ОА в популяции колеблется от 5 до 18% [6]. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 40% лиц пожилого возраста страдают ОА, около 80% больных имеют различные ограничения подвижности, а каждый 4-й не может осуществлять повседневную деятельность [7].

Классификация и факторы риска ОА

Первичный ОА делится на локализованный (поражение 1–2 групп суставов) и генерализованный (поражение не менее 3 групп суставов). Обычно ОА характеризуется полиартикулярным поражением суставов, однако наиболее типичной локализацией является коленный сустав [6]. По данным недав-

Факторы риска ОА

Эндогенные	Локальные	Экзогенные
Возраст	Гипермобильность суставов	Травмы
Пол	Слабость мышц	Профессиональная деятельность
Этническая принадлежность		Спорт
Наследственная предрасположенность	Нарушение оси сустава	
Минеральная плотность костей		Избыточная масса тела
Гормональный статус	Дисплазия суставов	

него эпидемиологического исследования, в Российской Федерации поражение коленных суставов встречается в 92% случаев, тазобедренных – в 42%, суставов кистей – в 38% [7].

По современным представлениям ОА возникает в результате взаимодействия генетических и многочисленных средовых факторов (см. таблицу).

Наряду с системными (эндогенными) факторами риска развития ОА большое значение имеют локальные и внешние, в частности профессиональная деятельность [8]. В этой связи представляет интерес работа канадских авторов [9], исследовавших частоту развития ОА у представителей разных профессий. При анализе 10 412 пациентов в старших возрастных группах с наличием клинических симптомов ОА авторы показали, что уровень заболеваемости ОА зависит от характера профессиональной занятости (так называемые белые, синие, смешанные воротнички и сельскохозяйственные работники) в период бывшей трудовой деятельности. Так, у мужчин одного и того же возраста (70–79 лет) распространенность ОА почти в 2 раза выше у сельскохозяйственных рабочих и голубых воротничков (работников тяжелого физического труда), чем у офисных работников (белые воротнички). Авторы сделали вывод, что вклад возраста в распространенность ОА в старших возрастных группах значимо отличается у лиц, имевших различия с точки зрения тяжести трудового процесса в период профессиональной деятельности. Таким образом, частота выявления ОА у лиц пожилого возраста в значительной степени определяется условиями труда в трудоспособный период, при этом влияние профессии на развитие клинических проявлений ОА считается отсроченным по времени, что может указывать на эффект последствия, присущий физической нагрузке. Данная работа подчеркивает высокую значимость профессионального фактора риска ОА [9].

Профессиональный ОА

Нередко в практике клинициста возникают ситуации, требующие проведения дифференциальной диагностики

профессионального и непрофессионального (общего) ОА, что требует знания закономерностей развития и клинических особенностей обоих вариантов болезни. Общепризнанная классификация профессионального остеоартроза пока не разработана. Как правило, профессиональный ОА является следствием однократной травмы сустава или длительной трудовой деятельности, сопряженной с многократной микротравматизацией и/или перенапряжением сустава. В перечень профессиональных заболеваний в РФ включен ОА трех локализаций: плечевых, локтевых и коленных суставов. В структуре профессиональных заболеваний в России поражения опорно-двигательного аппарата (периферические суставы и позвоночник) вследствие физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем занимают 2-е место.

Важнейшим клиническим признаком, свидетельствующим в пользу возможного профессионального генеза болезни, является развитие локализованного ОА с поражением сустава/суставов наиболее нагруженной (рабочей) конечности при отсутствии других очевидных причин для его развития, кроме воздействия вредных производственных факторов. Так, при изолированном поражении локтевого или плечевого суставов наиболее нагруженной руки (чаще правая) или двух рук (при одновременной нагрузке) профессиональная этиология ОА может обсуждаться у плотника, кузнеца ручнойковки, маляра и других представителей тяжелого ручного труда. Среди профессий, сопряженных с наибольшим риском профессионального ОА, следует отметить работы в добывающей и обрабатывающей промышленности, строительстве, транспорте, здравоохранении [10].

ОА коленных суставов обычно рассматривается как профессиональное заболевание у пациентов, длительное время работавших с опорой на колени, например у паркетчиков, шахтеров в низких горных выработках [6, 7, 11]. Тяжелая физическая работа – один из наиболее распространенных факторов риска для развития ОА коленного сустава. Деятельность с опорой на колени, частые приседания, подъем и перемещение грузов имеют высокий уровень доказательности, связанный с развитием или обострением ОА коленных суставов [12–14]. По данным метаанализа [15], который включал 51 исследование (526 343 человека), установлено, что такие профессиональные факторы, как подъем тяжестей, приседание на корточках и восхождение по лестнице, могут увеличивать риск развития остеоартроза

Сведения об авторах:

Гуляев Сергей Викторович – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6138-4333

Бабанов Сергей Анатольевич – д.м.н., проф., зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии им. засл. деятеля науки РФ проф. В.В. Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ, гл. внештат. специалист по профпатологии Минздрава Самарской области. ORCID: 0000-0002-1667-737X

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7232-4640

Контактная информация:

Стрижаков Леонид Александрович – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, рук. Центра профессиональной патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештат. специалист Департамента здравоохранения г. Москвы. Тел.: +7(926)552-81-86; e-mail: strizhakov76@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2291-6453

на 61%. Ряд авторов указывают [16–21] на ассоциацию частых приседаний с развитием ОА коленного сустава. Установлено, что при приседании нагрузка на коленный сустав в 2,5 раза больше, чем при ходьбе [22], что может приводить к нарушению структурной целостности суставного хряща.

Кроме плечевых, локтевых и коленных суставов к настоящему времени появилось достаточно данных по ассоциации профессиональных факторов с ОА тазобедренного сустава. Профессиональные факторы риска развития ОА тазобедренного сустава изучены в 7 систематических обзорах [13, 19–24]. В обзоре A. Bergmann и соавт. [22] установлено значительное увеличение риска (относительный риск – 2,46) развития ОА тазобедренного сустава у мужчин, деятельность которых связана с профессиональным подъемом и перемещением тяжестей, а также стажем работы. Установлено, что риск развития ОА тазобедренного сустава увеличивается после 10 лет подъема грузов массой 50 кг или 20 лет регулярных подъемов тяжестей по 20 кг [22].

Результаты исследования, проведенного в Финляндии, свидетельствуют о том, что трудовая деятельность, которая связана с физическим трудом, по-видимому, является основной причиной инвалидности в результате ОА тазобедренного сустава, особенно среди мужчин [25].

Дифференциальная диагностика ОА профессиональной и непрофессиональной этиологии

ОА профессионального генеза следует активно обсуждать у всех пациентов молодого или среднего возраста, профессия которых связана с повышенной тяжестью трудового процесса. Профессиональному маршруту пациента следует уделять особое внимание в тех случаях, когда признаки ОА выявляются в суставах необычной для популяционного ОА локализации – локтевых и плечевых. Напротив, при выявлении ОА у пациентов старше 50 лет профессиональный генез болезни, как правило, сомнителен, и подтверждение связи ОА с профессией требует тщательного анализа условий труда работника, в частности оценки санитарно-гигиенической характеристики условий труда в силу высокой распространенности ОА в общей популяции у лиц в старших возрастных группах. Каких-либо специфических клинических признаков, а также данных лабораторных и инструментальных исследований, которые бы указывали на развитие заболевания от воздействия профессиональных нагрузок, не существует.

При ОА профессионального генеза, как правило, имеется значительный стаж работы во вредных условиях, связанный с повышенной тяжестью трудового процесса. Болезнь в основном развивается постепенно и имеет хроническое неуклонно прогрессирующее течение, при этом рецидивы болевого синдрома хронологически связаны с профессиональной перегрузкой.

При ОА непрофессионального генеза в основном удается выявить какую-либо общесоматическую патологию, предрасполагающую к развитию ОА, – метаболические, аутоиммунные или эндокринные нарушения, врожденные или приобретенные аномалии развития скелета, наследственные дисплазии. ОА, не имеющий профессионального генеза, как правило, носит генерализованный характер – патологический процесс поражает 3 и более суставных группы. При этом наиболее частой и характерной локализацией первичного ОА являются коленные суставы, межфаланговые суставы кистей, позвоночник, первый плюснефаланговый су-

став и тазобедренные суставы. Доказано, что узелковый ОА межфаланговых суставов кистей генетически опосредован и передается по женской линии.

Во всех случаях обсуждаемого профессионального ОА следует исключать вторичный характер поражения суставов, т.е. искать конкретную причину заболевания, не связанную с профессией. Возможно развитие вторичного ОА в результате врожденных или приобретенных костно-суставных заболеваний (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности), вследствие метаболической патологии (охроноза, гемохроматоза, болезни Вильсона, болезни Гоше). Развитие вторичного ОА может быть связано с эндокринопатиями: акромегалией, гиперпаратиреозом, сахарным диабетом, гипотиреозом. Генерализованное поражение опорно-двигательного аппарата, напоминающее течение ОА, может развиваться при кессонной (декомпрессионной) болезни.

Особое место среди факторов риска первичного ОА занимает избыточная масса тела. Так, у женщин с ожирением остеоартроз коленных суставов развивается в 4 раза чаще по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Это относится и к тазобедренным суставам. Установлено, что избыточная масса тела способствует не только возникновению ОА, но и более быстрому его прогрессированию, приводящему к инвалидности [5, 26, 27].

Диагностика профессионального ОА

Помимо клинической диагностики используют рентгенографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, остеосцинтиграфию, артроскопию. Диагноз профессионального ОА может быть установлен на основании наличия характерной клинической симптоматики, рентгенологических признаков (сужение суставной щели, наличие субхондрального остеосклероза, остеофитов) у пациента, работающего во вредных условиях труда по тяжести трудового процесса.

Следует учитывать, что клиническая симптоматика далеко не всегда коррелирует с данными рентгенографии суставов, а также с макро- и микроскопическими изменениями, выявленными при артроскопии или биопсии синовиальной оболочки. Хорошо известно, что многие рентгенопозитивные больные не имеют клинических симптомов ОА, и, наоборот, при выраженной клинической картине этого заболевания может наблюдаться рентгенонегативность [27, 28].

Заключение

ОА представляет собой серьезную междисциплинарную проблему, которая актуальна для ряда клинических специальностей: терапевтов, ревматологов, ортопедов, профпатологов. Современные исследования по данной проблеме указывают на выраженную гетерогенность ОА, связанную с разнообразием клинических форм и факторов риска болезни. Профессия может быть значимым дополнительным фактором риска, который способствует ускоренному развитию заболевания, в том числе и после прекращения контакта с вредным производственным фактором. Комплексный анализ факторов риска развития и прогрессирования ОА, включая профессиональную деятельность, является важным с точки зрения профилактики и лечения болезни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартынов А.И., Наумов А.В., Верткин А.Л. и др. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. *Лечащий врач*. 2015;4:39-46 [Martynov AI, Naumov AV, Vertkin AL, et al. Vedenie bol'nyh s osteoartritom i komorbidnost'ju v obshej vrachebnoj praktike: mnenie jekspertov, osnovannoe na dokazatel'noj medicine. *Lechashhij vrach*. 2015;4:39-46 (In Russ.)].
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Совр. ревматология*. 2019;13(2):9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
3. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:16-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012
4. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis – a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453
5. Насонова В.А. Остеоартроз. Проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2009;11(2):34-45 [Nasonova VA. Osteoartroz. Problema polimorbidnosti. *Consilium Medicum*. 2009;11(2):34-45 (In Russ.)].
6. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58:26-35. doi: 10.1002/art.23176
7. Canizares M, Power JD, Perruccio AV, Badley EM. Association of regional racial/cultural context and socioeconomic status with arthritis in the population: A multilevel analysis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:399-407. doi: 10.1002/art.23316
8. Gignac MA, Cao X, Davis AM, et al. Understanding social role participation: what matters to people with arthritis? *J Rheumatol*. 2008;35(8):1655-63.
9. Rossignol M, Leclerc A, Hilliquin P, et al. Primary osteoarthritis and occupations: a national cross sectional survey of 10 412 symptomatic patients. *Occup Environ Med*. 2003;60:882-6. doi: 10.1136/oem.60.11.882
10. Профессиональная патология. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Occupational pathology. National leadership. Ed. NF Izmerov. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (In Russ.)].
11. Профессиональные болезни. Под ред. Н.А. Мухина, С.А. Бабанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Occupational diseases. Ed. NA Mukhina, SA Babanov. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (In Russ.)].
12. Palmer KT. Occupational activities and osteoarthritis of the knee. *Br Med Bull*. 2012;102:147-70. doi: 10.1093/bmb/lds012
13. Vignon E, Valat JP, Rossignol M, et al. Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS). *Joint Bone Spine*. 2006;73(4):442-55. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.001
14. Schram B, Orr R, Pope R, et al. Risk factors for development of lower limb osteoarthritis in physically demanding occupations: A narrative umbrella review. *J Occup Health*. 2020;62:e12103. doi: 10.1002/1348-9585.12103
15. McWilliams DF, Leeb BF, Muthuri SG, et al. Occupational risk factors for osteoarthritis of the knee: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(7):829-39. doi: 10.1016/j.joca.2011.02.016
16. McMillan G, Nichols L. Osteoarthritis and meniscus disorders of the knee as occupational diseases of miners. *Occup Environ Med*. 2005;62(8):567-75. doi: 10.1136/oem.2004.017137
17. Berryman P, Lukes E, Aluoch MA, Wao HO. Risk factors for occupational osteoarthritis: a literature review. *AAOHN J*. 2009;57(7):283-90. doi: 10.3928/08910162-20090625-10
18. Thambyah A. How critical are the tibiofemoral joint reaction forces during frequent squatting in Asian populations? *Knee*. 2008;15(4):286-94. doi: 10.1016/j.knee.2008.04.006
19. Fransen M, Agalotis M, Bridgett L, Mackey MG. Hip and knee pain: role of occupational factors. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(1):81-101. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.012
20. Richmond SA, Fukuchi RK, Ezzat A, et al. Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2013;43(8):515-9. doi: 10.2519/jospt.2013.4796
21. Seidler A, Luben L, Hegewald J, et al. Dose-response relationship between cumulative physical workload and osteoarthritis of the hip – a meta-analysis applying an external reference population for exposure assignment. *BMC Musculoskelet Dis*. 2018;19(1):1-12. doi: 10.1186/s12891-018-2085-8
22. Bergmann A, Bolm-Audorff U, Krone D, et al. Occupational strain as a risk for hip osteoarthritis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(35-36):581-8. doi: 10.3238/arztebl.2017.0581
23. Jensen LK. Hip osteoarthritis: influence of work with heavy lifting, climbing stairs or ladders, or combining kneeling/squatting with heavy lifting. *Occup Environ Med*. 2008;65(1):6-19. doi: 10.1136/oem.2006.032409
24. Sulsky SI, Carlton L, Bochmann F, et al. Epidemiological evidence for work load as a risk factor for osteoarthritis of the hip: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(2):e31521. doi: 10.1371/journal.pone.0031521
25. Solovieva S, Kontio T, Viikari-Juntura E. Occupation, Physical Workload Factors, and Disability Retirement as a Result of Hip Osteoarthritis in Finland, 2005–2013. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):555-62. doi: 10.3899/jrheum.170748
26. Вакулenco О.Ю., Жилыев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению. *РМЖ*. 2016;22:1494-8 [Vakulenco OYu, Zhilyaev EV. Modern treatment approaches to osteoarthrosis. *RMJ*. 2016;22:1494-8 (In Russ.)].
27. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практич. ревматология*. 2014;52(5):553-61. [Kashevarova NG, Alekseeva LI. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):553-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-553-561
28. Jacobsen S. Adult hip dysplasia and osteoarthritis. Studies in radiology and clinical epidemiology. *Acta Orthop (Suppl.)*. 2006;77(324):1-37. doi: 10.1080/17453690610046505

Поступила 09.02.2020

Нефротоксичность, индуцированная антиангиогенными противоопухолевыми препаратами

К.С. Гречухина^{1,2}, Н.В. Чеботарева³, Т.Н. Краснова¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Неоангиогенез является основой большинства физиологических и патологических процессов, например, опухолевого метастазирования. В регуляции процессов неоангиогенеза наибольшее значение имеет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы (VEGFR1/2). В настоящее время противоопухолевые антиангиогенные средства, блокирующие либо VEGF-A (бевацизумаб), либо VEGFR2 (рамуцирумаб), широко применяются в онкологии в составе различных режимов химиотерапии. Так как сигнальный путь VEGF-VEGFR является критически важным в поддержании функции гломерулярного фильтрационного барьера и скорости клубочковой фильтрации, терапия антиангиогенными препаратами приводит к развитию нежелательных эффектов с поражением почек: артериальной гипертензии, протеинурии, реже – с развитием нефротического синдрома и нарушением почечной функции. Описаны различные морфологические варианты нефропатии, в том числе в сочетании с тромботической микроангиопатией почечных сосудов. Литературный обзор раскрывает механизмы нефротоксичности и клинико-морфологические аспекты нефропатии, развившейся вследствие применения антиангиогенных средств.

Ключевые слова: ангиогенез, антиангиогенная терапия, противоопухолевая терапия, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия, нефротоксичность.

Для цитирования: Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Краснова Т.Н. Нефротоксичность, индуцированная антиангиогенными противоопухолевыми препаратами. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 93–98. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000672

Nephrotoxicity of anti-angiogenesis drugs

K.S. Grechukhina^{1,2}, N.V. Chebotareva³, T.N. Krasnova¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Neoangiogenesis is a basic factor for most physiological as well as pathological processes i.e. tumor metastases. The most important is vascular endothelium growth factor (VEGF) and its' receptors (VEGFR1/2) in angiogenesis processes. Nowadays antiangiogenic agents (which inhibit VEGF like bevacizumab neither VEGFR2 like ramucirumab) are widely used in very different chemotherapeutic regimens in clinical oncology. The signalling pathway VEGF-VEGFR plays a crucial role in supporting of adequate kidney function. Appearance of antiangiogenic drugs led to adverse nephrotoxic effects: arterial hypertension, proteinuria, rarely – nephrotic syndrome, and kidney dysfunction. Various histological variants of nephropathy are described, however, in most cases, signs of thrombotic microangiopathy of the renal vessels are noted. This literature review discusses mechanisms, clinical and morphological aspects of nephropathy associated with antiangiogenic drugs.

Keywords: angiogenesis, antiangiogenic therapy, antitumor therapy, nephrotic syndrome, thrombotic microangiopathy, nephrotoxicity.

For citation: Grechukhina K.S., Chebotareva N.V., Krasnova T.N. Nephrotoxicity of anti-angiogenesis drugs. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 93–98. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000672

АГ – артериальная гипертензия
в/в – внутривенный
ТМА – тромботическая микроангиопатия

Ig – иммуноглобулин
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Введение

Образование новых кровеносных сосудов, обеспечивающих транспорт кислорода и питательных веществ, является основой большинства как физиологических, так и патологических процессов. Активный рост сосудов сопровождается нормальным ростом, эмбриональным развитием организма, репарацией и регенерацией (заживление ран) и т.д. [1]. Однако микроангиогенез – один из этапов опухолевого роста и последующего распространения опухоли, ее прогрессирования и метастазирования.

В регуляции неоангиогенеза играют роль различные проангиогенные и антиангиогенные факторы. Наибольшее значение в регуляции этого процесса имеет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). К семейству молекул VEGF относятся VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. VEGF-A и VEGF-B, они являются основными проангиогенными регуляторами, а VEGF-C и VEGF-D способствуют образованию лимфатических сосудов [2].

Образование новых кровеносных сосудов (микроангиогенез) – обязательное условие для опухолевого роста и метастазирования, при этом процессы неоангиогенеза харак-

терны для самых ранних этапов опухолевой прогрессии. Микроангиогенез при прогрессировании опухоли стимулирует «сам себя» в связи с тем, что при быстром росте опухолевой ткани клетки испытывают гипоксию, при которой повышается уровень гипоксия-индуцибельного фактора-1 α (HIF-1 α), который, в свою очередь, активирует VEGF, а также его взаимодействие с VEGFR – процессы, вызывающие активацию клеток эндотелия, их пролиферацию и миграцию, приводя к неоангиогенезу [3, 4].

Применение антиангиогенных препаратов, которые блокируют васкуляризацию опухоли, приводит к торможению микроангиогенеза и уменьшению количества сосудов [3]. Антиангиогенные препараты широко используются в лечении опухолей самых разных локализаций: колоректального рака, рака яичников, рака желудка, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы. В основном препараты, блокирующие неоангиогенез, используются в терапии распространенных форм заболевания, т.е. при наличии метастатической болезни, что подразумевает длительное проведение лечения (до появления токсичности или признаков прогрессирования).

Антиангиогенные препараты

К зарегистрированным в Российской Федерации антиангиогенным препаратам относятся моноклональные антитела – бевацизумаб, афлиберцепт и рамуцирумаб.

Бевацизумаб является моноклональным антителом к сосудистому эндотелиальному фактору роста. Он блокирует VEGF-A в плазме крови и ингибирует рецепторные сигнальные пути VEGFR1 и VEGFR2. Это приводит к нормализации структуры измененных сосудов опухоли, снижению плотности микрососудистого русла и ингибированию механизмов неоваскуляризации, что облегчает доступность клеток опухоли для поступления химиотерапевтических препаратов [5]. Эффективность добавления бевацизумаба к различным режимам химиотерапии при различных типах опухолей (например, при колоректальном раке, раке яичников, желудка) продемонстрирована в большом количестве международных клинических исследований: например, в исследовании E3200 добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м², кальция фолинат 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно – в/в струйно, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в) во 2-й линии химиотерапии метастатического колоректального рака привело к достоверному увеличению общей выживаемости [6].

Несмотря на высокую эффективность, бевацизумаб не обеспечивает полного ингибирования неоангиогенеза. Вне контроля бевацизумаба остаются, например, другие лиганды VEGFR-1 – VEGF-B и PlGF. Для усиления антиангиогенного эффекта разработаны новые антиангиогенные препараты с расширенным спектром активности, предполагающим ингибирование нескольких ангиогенных лигандов или рецепторов.

Афлиберцепт – человеческий рекомбинантный белок, который ингибирует неоангиогенез не только за счет связывания лигандов VEGFR1 и VEGFR2, но и при этом одновременно является ловушкой сразу для трех из них – VEGF-A, VEGF-B, PlGF [7].

Рамуцирумаб – препарат человеческих моноклональных антител к рецептору VEGFR2. В клиническом исследовании III фазы RAISE продемонстрирована эффективность добавления рамуцирумаба к FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м², кальция фолинат 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² в/в, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в) во 2-й линии лечения больных метастатическим колоректальным раком [8]. Схематично процесс ингибирования VEGF-A сигнального пути представлен на рис. 1 (см. на цветной вклейке).

Нежелательные явления антиангиогенной терапии

Артериальная гипертензия

Применение антиангиогенных препаратов сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции и повреждением гломерулярных эпителиальных клеток (подоцитов). При этом наиболее частыми клиническими проявлениями нефротоксичности этих препаратов являются артериальная гипертензия (АГ) и протеинурия [9]. АГ обычно развивается уже после первого цикла лечения анти-VEGF-препаратами [10]. В метаанализе 20 исследований II и III фазы [11], в которых оценивалась эффективность терапии с добавлением бевацизумаба, частота АГ составила 23,6% (при этом 3–4-й степени наблюдалась у 7,9%). Данные 6 исследований II фазы продемонстрировали достаточно высокую частоту АГ и протеинурии (21 и 9% соответственно) на фоне терапии рамуцирумабом [12]. По данным метаанализа 15 исследований [13] с включением афлиберцепта частота АГ составила 42,4%, среди них тяжелая АГ (3-й степени) отмечалась у 17,4%.

Продолжается изучение факторов риска развития АГ у пациентов, получающих антиангиогенные препараты. Известно, что одними из таких факторов риска являются наличие гипертонии в анамнезе, а также использование комбинированных схем лечения – 2 или более анти-VEGF-препаратов. Например, применение комбинации бевацизумаба и сунитиниба или бевацизумаба и сорафениба привело к резкому увеличению частоты АГ до 92 и 67% соответственно [14, 15].

Тип опухоли также может влиять на частоту АГ. Например, пациенты с нефрокарциномой чаще развивают АГ, чем с опухолями других локализаций, вероятнее всего, из-за предшествующей лечению нефрэктомии и, возможно, за счет исходного нарушения функции почек [16]. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек лица с почечной недостаточностью имеют большее повышение артериального давления с бевацизумабом и сунитинибом [17]. В настоящее время не существует клинических рекомендаций по лечению АГ, ассоциированной с антиангиогенными препаратами. Оптимальные целевые показатели артериального давления также не определены. Выбор препарата должен основываться на сопутствующей патологии, а также метаболизме конкретного препарата. В некоторых случаях

Сведения об авторах:

Чеботарева Наталья Викторовна – д.м.н. проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2128-8560

Краснова Татьяна Николаевна – зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7647-3942

Контактная информация:

Гречухина Катерина Сергеевна – аспирант каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», мл. науч. сотр. отделения химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», врач-онколог. Тел.: +7(495)304-30-35 (1554); e-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

препараты подвергаются метаболизму в печени через систему цитохрома P450, особенно CYP3A4. Так как блокаторы кальциевых каналов верапамил и дилтиазем ингибируют систему CYP3A4, их применения лучше избегать и отдавать предпочтение дигидропиридиновым антагонистам кальция. Нифедипин, в свою очередь, индуцирует секрецию VEGF, поэтому для лечения АГ предпочтительным является использование фелодипина или амлодипина [18].

У пациентов с одновременным развитием протеинурии препаратами выбора считаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, оказывающие нефропротективное действие. Поскольку одним из механизмов действия анти-VEGF-терапии является снижение оксида азота с последующей вазоконстрикцией и увеличением системного сосудистого сопротивления, обсуждаются преимущества использования агентов, повышающих оксид азота [19]. Другие антигипертензивные агенты (β -адреноблокаторы, диуретики, α -адреноблокаторы, агенты центрального действия и прямые вазодилаторы) также могут применяться для достижения целевого артериального давления.

Повреждение подоцитов – протеинурия

Второе место по частоте среди проявлений нефротоксичности анти-VEGF-препаратов занимает протеинурия. В эксперименте на мышах показано, что при однократном введении анти-VEGF-препарата у мышей происходило увеличение протеинурии в 2–3 раза [20]. В клинической практике применение бевацизумаба также приводит к развитию нефротического синдрома [21]. Протеинурия, связанная с бевацизумабом, зависит от дозы и отмечается у 41–63% пациентов [22]. Несмотря на высокую частоту, показатели протеинурии в большинстве случаев не превышают 2 г/сут, а протеинурия нефротического уровня (выше 3,5 г в день) отмечается примерно у 6,5% пациентов [23]. Т. Patel и соавт. сообщили, что у 2,8% из 298 пациентов, получавших антиангиогенные препараты, протеинурия развивалась в первые 6 мес лечения и составляла в среднем 3,8 г/сут [24]. В исследовании III фазы метастатического рака молочной железы, оценивающим комбинированную терапию капецитабином и бевацизумабом, частота протеинурии составила 33,9% против 8,5% у пациентов, получавших только бевацизумаб [25].

Развитие этих побочных эффектов требует редукции доз препаратов, нежелательной задержки в лечении или вовсе его отмены. При развитии протеинурии 2 г/сут лечение приостанавливается до нормализации уровня белка в моче либо дозу снижают на 50% при рецидиве протеинурии [26].

Обсуждаются следующие механизмы развития протеинурии. VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) – ангиогенный фактор, который является ключевым в регуляции всех трех компонентов гломерулярного фильтрационного барьера [27].

Взаимодействие между VEGF, продуцируемым подоцитами, и VEGFR2 в эндотелии необходимо для поддержания целостности гломерулярного фильтрационного барьера. В эксперименте показано, что при введении анти-VEGF-антител или растворимого VEGF-рецептора (sFlt-1) у мышей развивается протеинурия [20]. У женщин с преэклампсией, характеризующейся циркуляцией sFlt-1 плацентарного происхождения, развиваются симптомы, похожие на симптомы при лечении антиангиогенными препаратами [28].

В почке человека наиболее распространенной формой является VEGF-A, который экспрессируется преимущественно подоцитами и частично – тубулярными клетками [11]. Подоциты как фетальные, так и зрелые, дифференци-

рованные остаются основным источником VEGF-A [11]. Рецепторы (VEGFR1 и VEGFR2) экспрессируются на эндотелиальных клетках, что свидетельствует о паракринной регуляции функции эндотелия подоцитами. В то же время небольшой уровень экспрессии VEGFR2 на самих подоцитах также говорит о наличии аутокринной регуляции подоцитов в норме и при повреждении. Рецепторы к VEGF-A (1 и 2-го типа) экспрессируются также эндотелиальными клетками пре- и постгломерулярных сосудов [29].

V. Eremina и соавт. на модели мышей с полным отсутствием VEGF в подоцитах показали, что эти животные погибают от почечной недостаточности в течение 18 ч после рождения. В клубочках этих мышей не формируется фильтрационный барьер вследствие недостаточной выживаемости и дифференциации эндотелиальных клеток. У мышей с гетерозиготным носительством мутации гена VEGF отмечались развитие протеинурии, эндотелиоза и аваскулярных клубочков [30].

Нарушение фосфорилирования нефрина при дефиците VEGF ослабляет связывание нефрина с подоцином, приводит к отщеплению экстрацеллюлярной части молекулы нефрина от мембраны подоцита и разрушению щелевой диафрагмы. Повреждение эндотелия и подоцитов со снижением экспрессии белков щелевой диафрагмы и возникновением протеинурии при дефиците VEGF впервые показано у женщин с преэклампсией [31].

Нарушение функции почек

Ингибирование VEGFA-VEGFR2 сигнального пути имеет различные эффекты по принципу отрицательной обратной связи. При лечении антиангиогенными препаратами (анти-VEGF-лиганд) VEGFA, вырабатываемый подоцитами, не может связаться с подоцитарным или эндотелиальным VEGFR2 (на схеме X). Это ведет к активации NF- κ B в эндотелии и подоцитах, что вызывает увеличение экспрессии CFH и активацию системы комплемента (рис. 2, см. на цветной вклейке).

Нарушения функции почек описаны в литературе даже при несистемном введении антиангиогенных препаратов [32]. Так, Scott и соавт. в своем исследовании описали снижение скорости клубочковой фильтрации у 3 пациентов после интравитреального введения бевацизумаба [33]. I. Georgalas и соавт. представили 2 случая почечной недостаточности после интравитреального введения ранибизумаба (антитела к VEGF-A) и бевацизумаба, которые потребовали проведения гемодиализа [34]. Похожие клинические случаи описали P. Khneizer и соавт. и E. Morale и соавт. [35, 36]. E. Morale и соавт. наблюдали ухудшение почечной функции у пациента с морфологически подтвержденной диабетической нефропатией после интравитреального введения ранибизумаба [36].

Данные морфологических исследований

Биопсия почки при развитии протеинурии и АГ после применения антиангиогенных препаратов проводится крайне редко, по-видимому, из-за потенциальной обратимости протеинурии после отмены препарата. Наиболее распространенными морфологическими изменениями в ткани почки являются набухание эндотелия и тромботическая микроангиопатия (ТМА), свидетельствующие о преимущественном поражении сосудистого русла почек [37–40].

ТМА характеризуется сочетанием острых тромбозов, отека эндотелиальных клеток с отслойкой от базальной мембраны, утолщением сосудистой стенки с хроническими

изменениями, включающими фиброзную гиперплазию интимы, артерио- и артериолосклероз и организующиеся тромбы с rekanализацией, что в конечном итоге приводит к фиброзной окклюзии пораженных сосудов и может вызвать ишемическую атрофию коркового слоя почек [41]. Клинически ТМА почек проявляется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, АГ, появлением мочевого синдрома (протеинурии и эритроцитурии) и нарушением функции почек вплоть до острого почечного повреждения. В большинстве случаев у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию, ТМА, по-видимому, ограничивается почечной тканью, однако имеются отдельные клинические наблюдения системной ТМА, в том числе при местном интравитреальном введении антиангиогенных препаратов.

Часто признаки ТМА сочетаются с повреждениями подоцитов и щелевой диафрагмы. Так, при морфологическом исследовании биопсийного материала почек мышей после применения бевацизумаба отмечены разрывы щелевой диафрагмы. При иммуногистохимическом исследовании подтверждено снижение экспрессии нефрина [42]. Y. Shimamura и соавт. опубликовали клинический случай ТМА у пациента с немелкоклеточным раком легкого [43]. Через 1 мес применения бевацизумаба у больного развились АГ и нефротический синдром. Из лабораторных исследований обращали на себя внимание микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и протеинурия нефротического уровня в сочетании с выраженной гематурией. При морфологическом исследовании биоптата почки отмечались два варианта изменений – повреждение эндотелия и подоцитов с отложениями электронно-плотных депозитов в суб-эндотелиальных слоях. При отмене бевацизумаба признаки почечного повреждения регрессировали в течение 6 мес.

T. Fujii и соавт. описали 5 случаев нефротического синдрома после введения 1–2 доз рамуцирумаба [44]. Продолжительность лечения до появления нефротического синдрома составила от 21 до 112 (в среднем 46) дней. Кроме того, у всех пациентов нефротический синдром сочетался с АГ и гематурией [45]. После отмены препарата клиническое улучшение в среднем наступало через 3,6 мес, у 2 пациентов сохранялась протеинурия. Этим пациентам выполнена биопсия почек. При световой микроскопии выявлена картина мембранопротеративного гломерулонефрита [46]. R. Yamada и соавт. описали клинический случай развития ТМА у пациентки на фоне терапии колоректального рака бевацизумабом в течение года, а затем двумя курсами рамуцирумаба. У пациентки развился нефротический синдром с на-

рушением функции почек. При морфологическом исследовании биоптата почки выявлены удвоение контура базальных мембран, фибриновые тромбы в просвете капилляров, мезангиолизис. При иммунофлуоресценции выявлены отложения иммуноглобулина (Ig)M, фибриногена и C1q в мезангии и гломерулярной базальной мембране (ГБМ). Электронная микроскопия показала диффузное набухание эндотелия с облитерацией просвета капилляров. Функции почек, уровень тромбоцитов и альбумина нормализовались через 6 нед перерыва в лечении [47].

Морфологические варианты нефропатии, которые документированы у пациентов, получающих терапию антиангиогенными препаратами, включали острый интерстициальный нефрит [48], очаговый сегментарный гломерулосклероз и ТМА [49]. Встречаются описания фокального сегментарного гломерулосклероза и мембранопротеративного гломерулонефрита [50]. Описаны случаи развития ТМА почек после введения ранибизумаба в стекловидное тело [51] и болезни минимальных изменений после введения бевацизумаба [52]. О развитии болезни минимальных изменений у 4 пациентов после введения бевацизумаба сообщает R. Hanna и соавт. [53]. Учитывая возможные несоответствия клинической картины – минимальных клинических проявлений и тяжелой почечной патологии, выявленной при биопсии, можно предположить, что проведение биопсии почки целесообразно даже у больных со стертыми клиническими проявлениями.

Заключение

Нефротоксичность антиангиогенных препаратов в большинстве случаев проявляется развитием тяжелой АГ, протеинурией и нарушением функции почек, реже развивается нефротический синдром. Среди больных с выраженными клиническими проявлениями (высокой гипертензией, протеинурией или нефротическим синдромом) наиболее частыми морфологическими вариантами являются ТМА, однако встречаются описания фокально-сегментарного гломерулосклероза, нефрита с полулуниями, мембранозной нефропатии, болезни минимальных изменений и интерстициального нефрита. Учитывая возможность несоответствия клинической картины и тяжести морфологических изменений в ткани почки у больных, получающих антиангиогенные препараты, желательно проведение биопсии почки, особенно если результаты могут повлиять на тактику дальнейшего лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;4:4-11 [Svetozarskiy N, Artifeksova A, Svetozarskiy S. Vascular endothelial growth factor: biological features and practical significance (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;4:4-11 (In Russ.)].
2. Eremina V, Jefferson J, Kowalewska J. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1129-36. doi: 10.1056/NEJMoa0707330
3. Niu G, Chen X. Vascular Endothelial Growth Factor as an Anti-angiogenic Target for Cancer Therapy. *Cur Drug Targets*. 2010;11(8):1000-17. doi: 10.2174/138945010791591395
4. Мещеряков А.А. Антиангиогенная терапия диссеминированного колоректального рака. *Современная онкология*. 2003;15(3):12-5 [Meshcheryakov A. Antiangiogenic therapy of disseminated colorectal cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2003;15(3):12-5 (in Russ.)].
5. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. *Практическая онкология*. 2010;11(3):143-50 [Tryakin A. Target therapy of colorectal, gastric and pancreatic cancers. *Practical oncology*. 2010;11(3):143-50 (In Russ.)].
6. Giantonio B, Catalano P, Meropol N. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;20:1539-44. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305
7. Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, et al. Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life

- Program Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):e457-e470. doi: 10.1016/j.clcc.2018.03.002
8. Tabernero J, Takayuki Y, Cohn A. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:e262. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127
 9. Toriu A, et al. Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy due to Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2019;12:391-400. doi: 10.1159/00050071
 10. Maitland M, Bakris G, Black H, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:596-604. doi: 10.1093/jnci/djq091
 11. Vaidya V, Ozer J, Frank D, et al. Kidney Injury Molecule-1 Outperforms Traditional Biomarkers of Kidney Injury in Multi-site Preclinical Biomarker Qualification Studies. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):478-85. doi: 10.1038/nbt.1623
 12. Arnold D, Fuchs C, Tabernero J, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol*. 2017;28:2932-42. doi: 10.1093/annonc/mdx514
 13. Qi W, Shen Z, Tang L. Risk of Hypertension in Cancer Patients Treated with Aflibercept: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*. 2014;34:231-40. doi: 10.1007/s40261-014-0174-5
 14. Feldman D, Baum M, Ginsberg M, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:1432-9. doi: 10.1200/JCO.2008.19.0108
 15. Azad N, Posadas E, Kwitkowski V, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and anti-tumor activity. *J Clin Oncol*. 2008;26:3709-14. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8332
 16. Wu S, Chen J, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9:117-23. doi: 10.1016/j.eururo.2018.05.002
 17. Gupta S, Parsa V, Heilbrun L, et al. Safety and efficacy of molecularly targeted agents in patients with metastatic kidney cancer with renal dysfunction. *Anticancer Drugs*. 2011;22:794-800. doi: 10.1097/CAD.0b013e328346af0d
 18. Miura S, Fujino M, Matsuo Y, et al. Nifedipine-induced vascular endothelial growth factor secretion from coronary smooth muscle cells promotes endothelial tube formation via the kinase insert domain-containing receptor/fetal liver kinase-1/NO pathway. *Hypertens Res*. 2005;28:147-53. doi: 10.1291/hyres.28.147
 19. Dirix LY, Maes H, Sweldens C. Treatment of arterial hypertension (AHT) associated with angiogenesis inhibitors. *Ann Oncol*. 2007;18:1121-2. doi: 10.1093/annonc/mdm205
 20. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem*. 2003;278:12605-8. doi: 10.1074/jbc.C300012200
 21. Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111(5):707-16. doi: 10.1172/JCI17423
 22. Zhu X, Wu S, Dahut W, Parikh C. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:186-93. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.11.039
 23. Yang J, Haworth L, Sherry R, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:427-34. doi: 10.1056/NEJMoa021491
 24. Patel T, Morgan J, Demetri G, et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:282-4. doi: 10.1093/jnci/djm311
 25. Miller K, Chap L, Holmes F, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:792-9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.098
 26. Мещеряков А.А. Лечение и профилактика побочных эффектов антиангиогенной терапии у больных метастатическим колоректальным раком. *Рос. онкологический журн*. 2017;22(3):164-8 [Mesheryakov A. Treatment and prophylaxis of adverse events of antiangiogenic therapy in patients with colorectal cancer. *Russian oncological journal*. 2017;22(3):164-8 (In Russ.)]. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-3-164-168
 27. Eremina V, Baelde H, Quaggin S. Role of the VEGF – a signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiology*. 2007;106(2):32-7. doi: 10.1159/000101798
 28. Maynard S, Min J, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI17189
 29. Abrahamson D. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Semin Nephrol*. 1991;4(11):375-89.
 30. Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111(5):707-16. doi: 10.1172/JCI17423
 31. Hara A, Wada T, Furuchi K, et al. Blockade of VEGF accelerates proteinuria via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006;69(11):1986-95. doi: 10.1038/sj.ki.5000439
 32. Hanna R, et al. Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence. *Kidney Int*. 2019;96(3):572-80. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.042
 33. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.05.062
 34. Georgalas I, Papaconstantinou D, Papadopoulos K, et al. Renal Injury Following Intravitreal Anti-VEGF Administration in Diabetic Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy and Chronic Kidney Disease – A Possible Side Effect? *Cur Drug Safety*. 2014;9:156. doi: 10.2174/1574886309666140211113635
 35. Khneizer P, Gebran T, Al-Taeem M, et al. Self-limited membranous nephropathy after intravitreal bevacizumab therapy for age-related macular degeneration. *J Nephropathol*. 2017;6(3):134-7. doi: 10.15171/jnp.2017.23
 36. Morale E, Moliz C, Gutierrez E. Renal damage associated to intravitreal administration of ranibizumab. *Nefrología (English Edition)*. 2017;37(6):653-5. doi: 10.1016/j.nefro.2017.10.007
 37. Eremina V, Quaggin S. Biology of anti-angiogenic therapy-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Nephrol*. 2010;30:582-90. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.006
 38. Horowitz J, Rivard A, van der Zee R, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produces nitric oxide-dependent hypotension. Evidence for a maintenance role in quiescent adult endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2793-800. doi: 10.1161/01.atv.17.11.2793
 39. Bollee G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:682-5. doi: 10.1093/ndt/gfn657
 40. Izzedine H, Brocheriou I, Deray G, Rixe O. Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1481-2. doi: 10.1093/ndt/gfl565
 41. Estrada C, Maldonado A, Mallipattu S. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities. *JASN*. 2019;30(2):187-200. doi: 10.1681/ASN.2018080853
 42. Vicky B, Katarina M, David K. Thrombotic Microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):300-17. doi: 10.2215/CJN.00620117
 43. Shimamura Y, Maeda T, Takizawa H. Bevacizumab-induced thrombotic microangiopathy and nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23:142-3. doi: 10.1007/s10157-018-1596-9
 44. Fujii T, Kawaasoe K, Tonooka A, et al. Nephrotic syndrome associated with ramucirumab therapy. A single-center case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16236. doi: 10.1097/MD.00000000000016236
 45. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009;20:807-15. doi: 10.1093/annonc/mdn713

46. Pfister F, Amann K, Daniel C, et al. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy. *Histopathology*. 2018;73(6):990-1001. doi: 10.1111/his.13716
47. Yamada R, Okawa T, Matsuo K, et al. Renal-limited thrombotic microangiopathy after switching from bevacizumab to ramucirumab: a case report. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):14. doi: 10.1186/s12882-018-1194-9
48. Khurana A. Allergic interstitial nephritis possibly related to sunitinib use. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5:341-4. doi: 10.1186/s12882-018-1194-9
49. Nasr S, Snyder R, Bhagat G, Markowitz G. Chronic lymphocytic leukemia and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2007;71:93. doi: 10.1038/sj.ki.5001891
50. Costero O, Picazo M, Zamora P, et al. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1001-3. doi: 10.1093/ndt/gfp666
51. Pellé G, Shweke N, Duong Van Huyen J, et al. Systemic and Kidney Toxicity of Intraocular Administration of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):756-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.11.030
52. Valdivia M, Mendoza M, Toro Prieto T, et al. Relapse of minimal change disease nephrotic syndrome after administering intravitreal bevacizumab. *Nefrologia (English Edition)*. 2014;34(3):373-424. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Mar.12388
53. Hanna R, Lopez E, Wilson J, et al. Minimal change disease onset observed after bevacizumab administration. *Clin Kidney J*. 2016;9(2):239-44. doi: 10.1093/ckj/sfv139

Поступила 17.03.2020

Современный взгляд на лечение мембранозной нефропатии

И.Н. Бобкова, Е.С. Камышова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной нефротического синдрома у взрослых. С момента воспроизведения животной модели МН и признания подоциттарного повреждения ключевым механизмом развития данной нефропатии идентификация аутоантител к подоциттарным антигенам, в первую очередь к рецептору фосфолипазы А2 (aPLA2R), разработка методов их определения и мониторинга как суррогата иммунологической активности открыли новую эру в диагностике, оценке лечения, прогнозировании течения идиопатической МН (ИМН). В новом тысячелетии МН продолжает активно изучаться, так как ряд аспектов патогенеза данного заболевания еще нуждается в уточнении, до сих пор не существует однозначного мнения относительно оптимального подхода к лечению ИМН. Комплексная клиническая и серологическая оценка пациентов с ИМН может быть ключом к индивидуальному выбору протоколов лечения. У пациентов с aPLA2R-положительной ИМН предиктором ремиссии заболевания является снижение титра/исчезновение антител против PLA2R в сыворотке крови, а рецидив болезни ассоциирован с появлением/нарастанием этих антител в циркуляции. Проведенные к настоящему времени исследования (GEMRITUX, MENTOR, STARMEN, NICE и др.) подтверждают приемлемый профиль безопасности и эффективность терапии ИМН анти-CD20-моноклональными антителами (ритуксимабом): более чем у 1/2 пациентов удается достичь ремиссии нефротического синдрома/снижение протеинурии, возможно добиться более длительных, по сравнению с традиционной терапией, ремиссий ИМН. Полученные данные позволяют рассматривать терапию ритуксимабом и анти-CD20-антителами нового поколения не только в качестве альтернативы более токсичному лечению циклофосфаном и ингибиторами кальцинейрина, а как самостоятельное перспективное направление терапии пациентов с ИМН, что полностью меняет парадигму лечения данной гломерулопатии.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, антитела к рецептору фосфолипазы А2, анти-CD20-моноклональные антитела, ритуксимаб, алкилирующие цитостатики, глюкокортикостероиды, ингибиторы кальцинейрина.

Для цитирования: Бобкова И.Н., Камышова Е.С. Современный взгляд на лечение мембранозной нефропатии. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 99–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000676

Modern view on treatment of membranous nephropathy

I.N. Bobkova, E.S. Kamyshova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Membranous nephropathy (MN) is the most common cause of nephrotic syndrome in adults. Since the moment of animal model creation and the recognition of podocytes damage as a key mechanism of MN development, the identification of antigens, first of all the phospholipase A2 receptor (PLA2R), and the development of methods of PLA2R autoantibodies detection and its monitoring opened a new era in the idiopathic MN (iMN) diagnosis, treatment and prognosis evaluation. MN continues to be actively studied in the new millennium, since a number of aspects of its pathogenesis still need to be clarified, and there is still no clear opinion on the iMN treatment optimal approach. Comprehensive clinical and serological assessment of patients with iMN can be the key to individual choice of treatment protocols. In patients with aPLA2R-positive iMN, the predictor of disease remission is the aPLA2R titer decrease or aPLA2R disappearance in the blood serum, and disease relapse is associated with the aPLA2R appearance or increase of aPLA2R titer in the circulation. Studies which were conducted by today (GEMRITUX, MENTOR, STARMEN, NICE, etc.) confirmed the acceptable safety profile and effectiveness of iMN therapy by anti-CD20 monoclonal antibodies (rituximab): more than half of of iMN patients had remission of nephrotic syndrome or proteinuria decrease, remissions in anti-CD20 monoclonal antibodies treated patients were longer compared to traditional therapy. The obtained data allows us to consider rituximab and anti-CD20 antibody therapy of a new generation not only as an alternative to the more toxic treatment with cyclophosphane and calcineurin inhibitors, but as an independent promising direction of therapy for patients with iMN, which completely changes the paradigm of treatment of this glomerulopathy.

Keywords: membranous nephropathy, phospholipase A2 receptor antibodies, anti-CD20 monoclonal antibodies, rituximab, alkylating cytostatics, glucocorticosteroids, calcineurin inhibitors.

For citation: Bobkova I.N., Kamyshova E.S. Modern view on treatment of membranous nephropathy. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 99–104. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000676

ГКС – глюкокортикостероиды
ИКН – ингибиторы кальцинейрина
ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
МН – мембранозная нефропатия
НС – нефротический синдром

ПУ – протеинурия
ЦФА – циклофосфамид
aPLA2R – фосфолипаза А2
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) –
рекомендации по лечению гломерулонефритов

Введение

Мембранозная нефропатия (МН) – иммунологически опосредованное гломерулярное повреждение, характеризующееся субэпителиальным отложением иммунных ком-

плексов, клинически проявляющееся у большинства больных нефротическим синдромом (НС).

С момента воспроизведения животной модели МН (1959 г.) и признания подоциттарного повреждения ключевым механизмом развития данной нефропатии в течение многих десяти-

летий проводился поиск подоцитарных аутоантигенов и аутоантител, ответственных за развитие идиопатической МН (ИМН) у человека [1]. Идентификация этих аутоантител, в первую очередь к рецептору фосфолипазы А2 (aPLA2R), разработка методов их определения и мониторинга как сурrogата иммунологической активности открыли новую эру в диагностике, оценке лечения и прогнозировании течения ИМН [2–6]. Но и в новом тысячелетии МН продолжает активно изучаться, так как ряд аспектов патогенеза данного заболевания еще нуждается в уточнении. В частности, до сих пор неизвестно, какие изменения иммунной регуляции синтеза aPLA2R способствуют развитию спонтанной ремиссии ИМН (примерно в 20–30% случаев, причем не только с низкой, но и массивной протеинурией – ПУ) [7] или длительному персистированию НС с развитием нефросклероза (от 30 до 50% больных), какие механизмы вызывают распространение иммуногенных эпитопов в молекуле PLA2R, к которым начинают вырабатываться аутоантитела [8–10]. До сих пор не существует однозначного мнения относительно оптимального подхода к лечению ИМН. Новые знания могут лечь в основу разработки схем рациональной терапии ИМН, направленной на подавление выработки аутоантител к подоцитарным антигенам.

Традиционная терапия МН

Современные показания к началу иммуносупрессивной терапии (ИСТ) разработаны с учетом особенностей естественного течения МН (высокая частота ремиссий), возможной эффективности антипротеинурической терапии, а также рисков, ассоциированных с персистированием выраженной ПУ, и потенциальной токсичности иммунодепрессантов. В настоящее время показанием к началу ИСТ служат сохраняющийся (несмотря на антипротеинурическую терапию) выраженный НС с развитием тяжелых/угрожающих жизни осложнений или прогрессирование почечной недостаточности. Такой подход базируется на оценке риска прогрессирования хронической болезни почек. В основе традиционной ИСТ при МН лежит применение глюкокортикостероидов (ГКС), алкилирующих цитостатиков и ингибиторов кальцинейрина (ИКН) [11, 12]. Предлагаемые схемы иммуносупрессии менялись по мере накопления результатов наблюдательных и рандомизированных исследований. Так, монотерапия ГКС продемонстрировала неэффективность в отношении снижения ПУ, в то время как по данным продолжительных исследований алкилирующие цитостатики – циклофосфамид (ЦФА) или хлорамбуцил – в виде монотерапии или в сочетании с ГКС увеличивали частоту ремиссии по сравнению с антипротеинурической терапией или монотерапией ГКС [13]. На данный момент, согласно действующим рекомендациям *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* 2012 г. по лечению гломерулонефритов, первой линией терапии у пациентов с высоким риском прогрессирования ИМН является применение ГКС и алкилирующих цитостатиков в альтернирующем режиме (схема Понтичелли) [14–16]. Такое лечение позволяет добиться ремиссии в 50–70% случаев [17–19], но ассоциировано с повышенным риском развития лимфопролиферативных заболеваний, злокачественных новообразований, инфекций,

миелотоксичности, ятрогенного сахарного диабета, бесплодия и других серьезных нежелательных явлений [20–23].

Альтернативой алкилирующим цитостатикам считаются ИКН (циклоспорин и такролимус), иммуносупрессивное действие которых обусловлено ингибированием кальцийрегулируемого энзима кальцинейрина и блокадой одного из важнейших путей активации Т-лимфоцитов, следствием чего в конечном счете является нарушение транскрипции и экспрессии ряда генов цитокинов, прежде всего интерлейкинов 2 и 4, интерферона γ , фактора некроза опухоли α и др. Конечный эффект этого воздействия – нарушение функции Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов [24].

Кроме того, установлено, что помимо воздействия на Т-лимфоциты (иммунное звено патогенеза нефропатий) ИКН обладают уникальными свойствами восстанавливать структуру и функцию подоцита, что лежит в основе антипротеинурического эффекта этих препаратов [25]. Блокируя кальцинейрин и препятствуя таким образом дефосфорилированию белка синаптоподина в подоцитах, ИКН способствуют восстановлению и стабилизации α -актинового цитоскелета подоцита, который становится динамичным, обеспечивая подвижность малым отросткам подоцитов [25]. Благодаря этому поврежденный подоцит восстанавливает свою способность менять форму, «подтягивать» или «расслаблять» ножки, регулировать проницаемость щелевой диафрагмы для белка.

ИКН широко используются для лечения МН. Препараты характеризуются хорошей переносимостью и эффективностью. Так, частота достижения ремиссии в течение первого года терапии составляет 70–80%, особенно у пациентов с относительно сохранной функцией почек [26, 27]. Однако, несмотря на то что на фоне применения ИКН антипротеинурический ответ наступает быстрее по сравнению с алкилирующими цитостатиками [28], частота рецидивов ИМН также оказалась выше (около 50% в течение первого года после прекращения терапии) [20, 23, 29, 30], а логически обоснованное увеличение продолжительности терапии с целью продления ремиссии ассоциировано с повышенным риском нежелательных явлений, в первую очередь нефротоксичности.

Моноклональные антитела к CD20-антигену В-лимфоцитов. Эффективность и безопасность ритуксимаба

Возможность более специфического лечения пациентов с ИМН появилась благодаря установлению роли В-лимфоцитов и вырабатываемых ими нефритогенных антител в патогенезе МН [31–33]. ЦФА наряду с мощным, но неселективным влиянием на выработку антител В-лимфоцитами одновременно обладает неспецифическими антимитотическими и иммуносупрессивными свойствами, с которыми связаны многие нежелательные эффекты препарата [32]. В то же время ритуксимаб, представляющий собой моноклональные антитела к CD20-антигену на поверхности В-лимфоцитов, позволяет воздействовать на В-клетки селективно, не вызывая неспецифической иммуносупрессии, так как анти-

Сведения об авторах:

Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Контактная информация:

Камышова Елена Сергеевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины. Тел.: +7(916)344-48-38; e-mail: kamyshova-es@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

ген CD20 не экспрессируется на гемопоэтических стволовых клетках, плазмочитах или клетках других нормальных тканей [34, 35]. Перспективность применения ритуксимаба одними из первых продемонстрировали итальянские авторы у 8 пациентов с ИМН и тяжелым НС, не отвечавших на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [34, 36]. Терапия хорошо переносилась и способствовала значительному снижению ПУ (на 62% по сравнению с исходным уровнем), причем антипротеинурический эффект сохранялся более 1 года и ассоциирован со стабилизацией функции почек и снижением массы тела, артериального давления и сывороточного креатинина [36]. Эти результаты подтвердились в ряде других небольших исследований [37, 38], в которых частота достижения полной или частичной ремиссии протеинурии составила 50 и 80% через 1 и 2 года соответственно. В 2012 г. P. Ruggenti и соавт. опубликовали результаты проспективного исследования, включавшего 100 пациентов с ИМН (медиана наблюдения 29 мес), из которых 65 больных достигли полной или частичной ремиссии; при этом частота ремиссии у пациентов, ранее получавших и не получавших ИСТ, не различалась [39]. Тем не менее отсутствие рандомизированных контролируемых исследований ритуксимаба на момент разработки рекомендаций KDIGO 2012 г. не позволило обсуждать его применение в качестве препарата 1-й линии в лечении МН.

До недавнего времени являлись доступными результаты только одного рандомизированного контролируемого исследования, в котором применение ритуксимаба (2 инфузии по 375 мг/м² с перерывом в 7 дней) в сочетании со стандартной антипротеинурической терапией сравнивали с использованием только стандартной антипротеинурической терапии (GEMRITUX) [40]. Исследование было небольшим (включало 75 пациентов) и краткосрочным (первичный исход оценивали через 6 мес). В итоге частота достижения первичного исхода (полной или частичной ремиссии) в группе ритуксимаба и стандартной антипротеинурической терапии статистически значимо не различалась и составила 35,1 и 21,1% соответственно, т.е. через 6 мес лечения эффективность ритуксимаба не отличалась от эффективности антипротеинурической терапии. Тем не менее *post hoc*-анализ результатов последующего наблюдения выявил значительное преимущество ритуксимаба к 17-му месяцу: ремиссии достигли 64,9% больных, получавших данный препарат, по сравнению с 34,2% пациентов в группе антипротеинурической терапии ($p < 0,01$). Кроме того, авторы показали, что присоединение ритуксимаба к антипротеинурической терапии способствовало снижению титра aPLAR уже к 3-му месяцу и индукции полной иммунологической ремиссии у 56 и 50% больных к 3 и 6-му месяцу соответственно. По данным многофакторного анализа исходная концентрация aPLAR менее 275 отн. ед/мл оказалась единственным фактором, ассоциированным с достижением ремиссии к 6-му месяцу (первичная конечная точка) и сохранением ее в течение периода наблюдения без модификации лечения, назначенного при рандомизации, независимо от группы лечения и других корректирующих переменных. В результате авторы пришли к выводу, что уровень aPLAR может быть ранним маркером ответа на ритуксимаб, а присоединение ритуксимаба к стандартной антипротеинурической терапии демонстрирует приемлемый профиль безопасности.

Летом 2019 г. F. Ferrnza и соавт. [41] опубликовали результаты проспективного рандомизированного исследования (Membranous Nephropathy Trial of Rituximab – MENTOR), целью которого являлось оценить у пациентов с МН эффективность ритуксимаба в индукции и поддержании ремиссии

(независимо от исходного титра aPLAR) в сравнении с ингибиторами кальциневрина. 130 больных с персистирующей не менее 3 мес, несмотря на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ПУ ≥ 5 г/сут и расчетную скорость клубочковой фильтрации ≥ 40 мл/мин/1,73 м², получали ритуксимаб (две инфузии по 1000 мг с перерывом в 14 дней) исходно и повторно через 6 мес при частичном ответе (снижение ПУ более чем на 25% через 6 мес) либо циклоспорин в дозе 3,5 мг/кг массы тела в сутки в течение 6 мес (при наступлении полной ремиссии) или 12 мес (при достижении к 6-му месяцу частичной ремиссии) с последующей отменой в течение 2 мес. Пациентов исключали из исследования, если в любой группе терапии через 6 мес снижение ПУ составляло менее 25%. Первичный исход – достижение полной или частичной ремиссии через 24 мес. К 12-му месяцу ремиссии достигли 60% пациентов в группе ритуксимаба и 52% больных в группе циклоспорина. К 24-му месяцу первичный исход достигнут у 39 (60%) из 65 пациентов в группе ритуксимаба по сравнению с 13 (20%) из 65 пациентов в группе циклоспорина ($p < 0,001$ как для не меньшей эффективности, так и для превосходства). Более того, полная ремиссия к 24-му месяцу наблюдалась у 35% больных, получавших ритуксимаб, и отсутствовала в группе циклоспорина. В то же время в группе циклоспорина отмечалась неожиданно низкая частота ремиссии ПУ и высокая – рецидивов, что авторы объяснили включением пациентов с более высокой исходной протеинурией. Среди лиц, достигших ремиссии, титры aPLAR снижались быстрее и в большей степени в группе ритуксимаба, свидетельствуя о том, что индуцированная ритуксимабом иммунологическая ремиссия предшествует ремиссии клинической. Наблюдалась тенденция к меньшей частоте серьезных нежелательных явлений в группе ритуксимаба по сравнению с группой циклоспорина (17 и 31% соответственно; $p = 0,06$). Функция почек, напротив, оказалась хуже в группе циклоспорина: у пациентов, достигших ремиссии, средний клиренс креатинина во всех временных точках отмечен выше в группе ритуксимаба; разница показателей между группами составила 26 мл/мин/1,73 м² (95% доверительный интервал 17–35) через 12 мес и 18 мл/мин/1,73 м² (59% доверительный интервал 5–31) через 24 мес. Остаточное нарушение функции почек сохранялось даже после прекращения терапии циклоsporином, свидетельствуя о возможном нефротоксическом действии препарата. Таким образом, исследование MENTOR показало, что монотерапия ритуксимабом не менее эффективна и даже превосходит терапию циклоспорин в отношении сохранения ремиссии.

Это позволило обсуждать возможность изменения текущих рекомендаций KDIGO по лечению МН с включением в них ритуксимаба как альтернативы ИКН и, возможно, алкилирующих цитостатиков, когда применение последних невозможно (беременность, достижение предельной безопасной кумулятивной дозы ЦФА и т.д.). В связи с этим возникает много вопросов, в том числе в отношении оптимального режима терапии. Так, неясно, будет ли ритуксимаб столь же эффективен, как ЦФА и ГКС? Ожидается, что ответить на этот вопрос позволят результаты продолжающегося в настоящее время исследования RE-CYCLO – пилотного открытого рандомизированного исследования в двух параллельных группах, сравнивающего ритуксимаб со схемой Понтичелли (ГКС/ЦФА) [42]. В то же время наличие ограничений (открытый дизайн и выбранная конечная точка – достижение полной ремиссии через 12 мес – по сути суррогатная, чем клинически значимая), а также небольшой размер выборки могут затруднить интерпретацию результатов.

Другой вопрос: возможно ли сочетание ритуксимаба с другими иммуносупрессивными препаратами, в частности с ИКН? В 2016 г. М. Waldman и соавт. опубликовали предварительные результаты комбинированного применения ритуксимаба и циклоспорина у 13 пациентов с МН высокого риска (средняя ПУ 10,8 г/сут) [43]. Все пациенты получали ритуксимаб (по 1000 мг дважды с перерывом в 14 дней) и циклоспорин в дозе 3 мг/кг в сутки в течение 6 мес с последующим снижением на 50 мг/сут каждые 3 мес до полной отмены. Второй курс ритуксимаба проводился не ранее 6 мес после введения первой дозы при концентрации CD19+ В-лимфоцитов ≥ 5 клеток/мкл (подтвержденной дважды с интервалом не менее 2 нед). К 9-му месяцу полной или частичной ремиссии достигли 92% пациентов, а к 12-му месяцу полная ремиссия наблюдалась у 54% больных. За период исследования рецидив развился у 2 пациентов. В 2019 г. авторы представили обновленные данные (включив еще 21 пациента), согласно которым частота полной ремиссии составила 52% к 12-му месяцу и 57% – к 24-му месяцу; иммунологический ответ к 24-му месяцу достигнут у 82% больных [44].

В ближайшее время ожидаются результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности комбинированной терапии ритуксимабом и такролимусом по сравнению с ГКС/ЦФА (STARMEN), первичной конечной точкой в котором является доля пациентов, достигших полной или частичной ремиссии через 24 мес [45]. В этом исследовании также изучается роль aPLAR как маркера ответа на лечение и отдаленного прогноза.

Проведенные исследования в целом свидетельствуют о хорошей переносимости ритуксимаба [46–50]; при МН из побочных эффектов наиболее часто наблюдаются инфузионные реакции, которые не являются серьезными и, как правило, разрешаются при временном прерывании инфузии или введении гидрокортизона [39]. В исследованиях MENTOR и GEMRITUX продемонстрирован хороший профиль безопасности ритуксимаба, сопоставимый со стандартной антипротеинурической терапией и превосходящий профиль безопасности циклоспорина [40, 41].

Схемы лечения ритуксимабом

Остается открытым вопрос об оптимальной дозе ритуксимаба. Схемы применения ритуксимаба при МН заимствованы из рекомендаций по лечению лимфомы (375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед) и ревматоидного артрита (1000 мг дважды с перерывом в 14 дней) и с учетом особенностей МН (в частности, потери ритуксимаба с мочой при тяжелой ПУ) могут нуждаться в коррекции. В предыдущих работах F. Ferrnzenza и соавт. [37, 38] концентрация ритуксимаба в сыворотке крови при дозировании по 375 мг/м² 1 раз в неделю в течение 4 нед не отличалась от таковой при двукратном введении по 1000 мг с перерывом в 14 дней. И, несмотря на более эффективную деплецию В-лимфоцитов при последовательном введении 4 доз, степень снижения протеинурии через 12 мес в обеих группах сопоставима. P. Ruggenenti и соавт. [50] выступают за однократное введение ритуксимаба, а необходимость повторного применения предлагают обсуждать в зависимости от уровня В-лимфоцитов и динамики ПУ, тем более учитывая, что у большинства пациентов с ИМН CD20+ В-лимфоциты исчезают в течение 24 ч после введения 375 мг/м² ритуксимаба [39, 51]. Это ставит под вопрос необходимость введения дополнительных доз ритуксимаба, ассоциированных с увеличением стоимости лечения,

риска нежелательных явлений и развития гиперчувствительных/нейтрализующих антител без приобретения дополнительных преимуществ.

В то же время сравнение двух режимов дозирования ритуксимаба при МН в когортах GEMRITUX (две инфузии по 375 мг/м² с интервалом в 1 нед) и NICE (по 1000 мг с интервалом в 2 нед) показало, что использование более высоких доз ритуксимаба обеспечивало достижение большего числа иммунологических и клинических ремиссий [28] за счет более эффективного снижения уровня В-лимфоцитов и степени «распространения» эпитопов (показатель числа эпитопов в рецепторе, распознаваемых аутоантителами). Авторы высказали предположение, что потеря ритуксимаба с мочой при недостаточной исходной дозировке может привести к субтерапевтическому уровню препарата, и действительно, остаточные уровни ритуксимаба в плазме крови через 3 мес оказались ниже в когорте GEMRITUX по сравнению с когортой NICE [28]. Тем не менее частота ремиссий на момент завершения наблюдения в когорте GEMRITUX статистически значимо не отличалась от таковой в когорте NICE и исследовании MENTOR, в котором ритуксимаб также вводили в дозе 1000 мг с перерывом в 14 дней. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования с целью установления оптимального режима дозирования ритуксимаба с учетом выраженности HC/ПУ, титра aPLAR и числа В-лимфоцитов.

Лечение антителами к CD20-антигену В-лимфоцитов и серологический ответ

Результаты исследований, свидетельствующие, что снижение уровня aPLAR предшествует ремиссии HC/ПУ [5, 52], а повторное их появление – рецидиву ИМН [5], позволяют предположить, что мониторинг уровня aPLAR (т.е. иммунологический ответ) позволит более специфично и на ранних сроках определять эффективность лечения по сравнению с оценкой динамики ПУ (т.е. клиническим ответом).

Как в когорте GEMRITUX, так и в исследовании MENTOR частота клинической ремиссии через 6 мес в группах терапии достоверно не различалась, однако применение ритуксимаба ассоциировано с более высокой частотой «иммунологической» ремиссии [40, 41]. В исследовании MENTOR эта закономерность сохранялась в группе ритуксимаба и после 6 мес. Интересный факт: у единственного aTnSD7A-позитивного пациента в исследовании MENTOR после введения ритуксимаба антитела исчезли через 3 мес, а затем развилась полная ремиссия. Представляется, что механизм подавления выработки aPLAR ритуксимабом значительно отличается от механизма действия циклоспорина, после прекращения терапии ИНК уровни aPLA2R восстанавливаются. Неизвестно, будет ли терапия, ориентированная на уровень данных антител, предотвращать подобный ребаунд-эффект.

Инновационные подходы лечения ИМН

Несмотря на положительные моменты, ритуксимаб, по-видимому, не станет препаратом выбора для всех пациентов с МН. Около 40% больных в исследовании MENTOR не ответили на лечение. Вполне возможно, что у некоторых из них в результате длительной терапии ритуксимабом впоследствии достигнут эффект, особенно у пациентов с более тяжелым HC и более высокими уровнями aPLA2R. Полная элиминация высоких титров aPLA2R необязательно произойдет через 6 мес, и в клинической практике пациентам со значительным снижением уровня aPLA2R, скорее всего,

был бы повторно назначен ритуксимаб. Несмотря на то, что, согласно протоколу исследования MENTOR, эти пациенты считались не ответившими на лечение и из него исключены, представляет интерес, у скольких из них наблюдалось бы значительное снижение титра aPLA2R как предиктор успешного лечения.

У пациентов, резистентных к лечению ритуксимабом, который связывает эпитопы только на большой внеклеточной петле молекулы CD20, альтернативой может стать терапия анти-CD20-антителами, связывающими как малые, так и большие внеклеточные петли молекулы CD20 и, следовательно, обладающими способностью специфически распознавать большее количество эпитопов (например, офатумаб). Обсуждается также возможность воздействия на плазматические клетки памяти, которые, избегая воздействия анти-CD20-препаратов, могут продуцировать аутоантитела независимо от деплеции В-лимфоцитов. Однако эти плазматические клетки могут быть мишенью анти-CD38-антител, разработанных для лечения плазматических дисплазий (например, даратумаб и изатуксимаб) [53, 54]. У других пациентов может быть эффективен белиумаб – антитело к растворимому имитатору В-лимфоцитов (BLyS), который, как показали С. Barrett и соавт. [55], при ИМН уменьшал ПУ и оказывал синергическое действие на истощение аутоантител при использовании в комбинации с ритуксимабом. Потенциальные методы лечения также могут заключаться в удалении антител, например с помощью плазмообмена, а также терапии, направленной на систему комплемента или плазматические клетки памяти. Инновационным подходом могут стать разработка и адаптивный перенос цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы, содержащие иммуногенные домены PLA2R и другого подоцитарного антигена – тромбоспондина типа 1, содержащего домен 7A (THSD7A), мишенями которого станут клоны В-клеток, участвующих в патофизиологии заболевания [56].

Для успешного внедрения этих дополнительных подходов решающее значение будет иметь возможность идентификации пациентов, которым более быстрое, по сравнению

с монотерапией ритуксимабом, достижение ремиссии принесет наибольшую пользу. Такая стратификация пациентов может быть достигнута на основе комплексной оценки выраженности ПУ, функции почек и титров антител к анти-PLA2R, а также поиска новых информативных биомаркеров, например отражающих распространение иммуногенных эпитопов PLA2R – механизма, с которым ассоциированы более тяжелое течение ИМН и ее устойчивость к стандартной терапии [28]. Значимыми факторами также могут быть этническая принадлежность пациента и другие генетические детерминанты, однако их роль в патогенезе заболевания и связь с ответом на лечение еще нуждаются в уточнении. Необходимы дальнейшие исследования, результаты которых лягут в основу разработки схем персонализированной терапии ИМН и таким образом позволят повысить ее эффективность и минимизировать побочные эффекты, сохранив качество жизни больных.

Заключение

Комплексная клиническая и серологическая оценка пациентов с ИМН может быть ключом к индивидуальному выбору протоколов лечения. У лиц с aPLA2R-положительной ИМН предиктором ремиссии заболевания является снижение титра/исчезновение антител против PLA2R в сыворотке крови, а рецидив болезни ассоциирован с появлением/нарастанием этих антител в циркуляции. Проведенные к настоящему времени исследования подтверждают приемлемый профиль безопасности и эффективность терапии ИМН анти-CD20-моноклональными антителами (ритуксимабом): у 2/3 пациентов удается вызвать ремиссию ИС/снижение ПУ, причем более длительные, по сравнению с традиционной терапией. Полученные данные позволяют рассматривать терапию ритуксимабом и анти-CD20-антителами II поколения не только в качестве альтернативы более токсичному лечению ЦФА и ИКН, но и как самостоятельное перспективное направление терапии пациентов с ИМН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Ставровская Е.В., Филатова Е.Е. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической МН – от экспериментальных моделей к клинике. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(7):553-64 [Bobkova IN, Kahsurueva PA, Stavrovskaja EV, Filatova EE. Jevolvucija v ponimanii patogeneza idiopaticeskoj MN – ot jeksperimental'nyh modelej k klinike. *Al'manah klinicheskoj mediciny*. 2017;45(7):553-64 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564
2. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457
3. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2011;364(7):689-90. doi: 10.1056/NEJM1011678
4. Hu SL, Wang D, Gou WJ, et al. Diagnostic value of phospholipase A2 receptor in idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2014;27:111-6. doi: 10.1007/s40620-014-0042-7
5. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2545-58. doi: 10.1681/ASN.2014070640
6. Jullien P, Seitz Polski B, Maillard N, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predicts spontaneous remission of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J*. 2017;10:209-14. doi: 10.1093/ckj/sfw121
7. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):697-704. doi: 10.1681/ASN.2009080861
8. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1993;329(2):85-9. doi: 10.1056/NEJM199307083290203
9. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al.; Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int*. 2004;66(3):1199-205. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00873.x
10. Glassock RJ. The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum? *Am J Kidney Dis*. 2004;44(3):562-6.
11. Ruggenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Latest treatment strategies for membranous nephropathy. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(18):3159-71. doi: 10.1517/14656566.8.18.3159
12. Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(8):443-58. doi: 10.1038/nmeph.2013.125
13. Perna A, Schieppati A, Zamora J, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(3):385-401. PMID: 15332211
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int (Suppl.)*. 2012; 2:139-274.

15. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2017 Mar;69(3):485]. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(3):403-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.002
16. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9868):744-51. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61566-9
17. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1984;310(15):946-50. doi: 10.1056/NEJM198404123101503
18. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(9):599-603. doi: 10.1056/NEJM199208273270904
19. Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1899-904. doi: 10.1681/ASN.2007020166
20. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001;59(4):1484-90. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041484.x
21. Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J; Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2007;71(9):924-30. doi: 10.1038/sj.ki.5002215
22. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):235-42. doi: 10.1093/ndt/gfr220
23. Van den Brand JAJG, Ruggenenti P, Chianca A, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2729-37. doi: 10.1681/ASN.2016091022
24. Fitzpatrick L, Kaiser M, Stewart BH, Hoskin DW. Effect of interferon-gamma, interleukin-2 and interleukin-4 on cyclosporin-A-mediated inhibition of anti-CD3-induced T-lymphocyte proliferation. *Int J Immunopharmacol*. 1994;16(4):289-93. doi: 10.1016/0192-0561(94)90003-5
25. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med*. 2008;14(9):931-8. doi: 10.1038/nm.1857
26. Mathieson PW. Proteinuria and immunity – an overstated relationship? *N Engl J Med*. 2008;359(23):2492-4. doi: 10.1056/NEJMcibr0806881
27. Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(8):455-65. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.82
28. Seitz-Polski B, Dahan K, Debiec H, et al. High-Dose Rituximab and Early Remission in PLA2R1-Related Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(8):1173-82. doi: 10.2215/CJN.11791018
29. Alfaadhel T, Cattran D. Management of Membranous Nephropathy in Western Countries. *Kidney Dis (Basel)*. 2015;1(2):126-37. doi: 10.1159/000437287
30. Biancone L, Andres G, Ahn H, et al. Inhibition of the CD40-CD40ligand pathway prevents murine membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1995;48(2):458-68. doi: 10.1038/ki.1995.314
31. Kerjaschki D, Neale TJ. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis). *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(12):2518-26.
32. Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol*. 1982;128(6):2453-7.
33. Zhu LP, Cupps TR, Whalen G, Fauci AS. Selective effects of cyclophosphamide therapy on activation, proliferation, and differentiation of human B cells. *J Clin Invest*. 1987;79(4):1082-90. doi: 10.1172/JCI112922
34. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy [published correction appears in *Lancet* 2002 Dec 21-28;360(9350):2090]. *Lancet*. 2002;360(9337):923-4. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11042-7
35. Ruggenenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(9):563-79. doi: 10.1038/nrneph.2017.92
36. Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7):1851-7. doi: 10.1097/01.asn.0000071511.35221.b3
37. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2008;73(1):117-25. doi: 10.1038/sj.ki.5002628
38. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2188-98. doi: 10.2215/CJN.05080610
39. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1416-25. doi: 10.1681/ASN.2012020181
40. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):348-58. doi: 10.1681/ASN.2016040449
41. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa1814427
42. Scolari F, Dallera N, Gesualdo L, et al. Rituximab versus steroids and cyclophosphamide for the treatment of primary membranous nephropathy: protocol of a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019;9(12):e029232. Published 2019 Dec 4. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029232
43. Waldman M, Beck LH Jr, Braun M, et al. Membranous nephropathy: Pilot study of a novel regimen combining cyclosporine and Rituximab. *Kidney Int Rep*. 2016;1(2):73-84. doi: 10.1016/j.ekir.2016.05.002
44. Waldman M, Austin HA, Balow JE. Rituximab or Cyclosporine for Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1688. doi: 10.1056/NEJMc1910393
45. Rojas-Rivera J, Fernández-Juárez G, Ortiz A, et al. A European multi-centre and open-label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with TAcrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary MEMbranous Nephropathy: the STARMEN study. *Clin Kidney J*. 2015;8(5):503-10. doi: 10.1093/ckj/sfv075
46. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(4):960-8. doi: 10.1002/art.27314
47. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233
48. Tang R, Yu J, Shi Y, et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;83:106389. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106389
49. Wang Z, Bao HW, Ji Y. A systematic review and meta-analysis of rituximab combined with methotrexate versus methotrexate alone in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(8):e19193. doi: 10.1097/MD.00000000000019193
50. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Rituximab for membranous nephropathy and immune disease: less might be enough. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009;5(2):76-7. doi: 10.1038/ncpneph1007
51. Cravedi P, Ruggenenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):932-7. doi: 10.2215/CJN.01180307
52. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1543-50. doi: 10.1681/ASN.2010111125
53. Frerichs KA, Nagy NA, Lindenbergh PL, et al. CD38-targeting antibodies in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(3):197-206. doi: 10.1080/1744666X.2018.1443809
54. Schriewer L, Schütze K, Petry K, et al. Nanobody-based CD38-specific heavy chain antibodies induce killing of multiple myeloma and other hematological malignancies. *Theranostics*. 2020;10(6):2645-58. doi: 10.7150/thno.38533
55. Barrett C, Willcocks LC, Jones RB, et al. Effect of belimumab on proteinuria and anti-phospholipase A2 receptor autoantibody in primary membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;gfg086. doi: 10.1093/ndt/gfz086
56. Ruggenenti P, Remuzzi G. A First Step toward a New Approach to Treating Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1):86-8. doi: 10.1056/NEJMe1906666

Поступила 26.03.2020

Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома

Л.А. Боброва¹, Н.Л. Козловская^{2,3}¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены сведения о тромботических осложнениях нефротического синдрома (НС). Рассмотрены вопросы патогенеза гиперкоагуляционных нарушений, ведущих к тромбозам венозного и артериального сосудистого русла. Обсуждается дисбаланс между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами вследствие потери с мочой естественных антикоагулянтов, чему способствует нарушение избирательной проницаемости клубочкового фильтра, приводящее к утечке высокомолекулярных белков, по крайней мере размером с альбумин, депрессии фибринолиза, избыточного синтеза печенью факторов плазменного звена гемостаза и активации тромбоцитов. Приводятся новые данные о роли в процессах тромбообразования при НС эндотелиальных микрочастиц с высокой протромботической активностью, попадающих в системную циркуляцию из поврежденных клеток эндотелия капилляров клубочка, что может превратить локально-почечную гиперкоагуляцию, сопровождающую процесс иммунного воспаления в почке, в генерализованную и способствовать таким образом развитию тромбозов. Рассмотрены наиболее частые и прогностически неблагоприятные варианты артериальных и венозных тромбозов, описаны их основные, общие факторы риска, а также индивидуальные, отличающиеся у разных пациентов. Обсуждаются показания и режим профилактической антикоагулянтной терапии и продолжительность лечения тромбозов при НС. Подчеркивается, что принятие решения о том, когда и как проводить антикоагулянтную терапию пациенту с НС, представляет собой сложную задачу для врачей.

Ключевые слова: нефротический синдром, тромбоэмболизм, венозный тромбоз, артериальный тромбоз.

Для цитирования: Боброва Л.А., Козловская Н.Л. Тромбоэмболические осложнения нефротического синдрома. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 105–116. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667

Thromboembolic complications in nephrotic syndrome

Л.А. Bobrova¹, N.L. Kozlovskaya^{2,3}¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;³Yeramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

This review devoted to the nephrotic syndrome (NS) subsequent thrombotic outcomes. The pathogenesis of hypercoagulation disorders that cause venous and arterial vascular system thrombosis are studied. Discussed procoagulant and anticoagulant mechanisms imbalance due to the anticoagulants natural urinal loss, affected by disfunction of the glomerular filter selective permeability, leading to high molecular weight liver-derived proteins (at least of the albumin size) leakage, fibrinolysis depression, excessive liver synthesis of plasma clotting cascade factors and platelet activation. Presented new data on the thrombogenesis at NS concerning the role of endothelial microparticles with high prothrombotic activity that go from damaged glomerulus endothelial capillary cells into the systemic circulation, which can turn the local renal hypercoagulation (concomitant to the kidney immune inflammation process) into the generalized, working towards the thrombosis development. The most frequent adverse variants of arterial and venous thromboses are studied, specified their basic and general risk factors, as well as individual, varying in different patients. Indications and prophylactic anticoagulant therapy regimen and thrombosis treatment duration in patients with NS are discussed. It also stressed that the decision on time and method of anticoagulant therapy for a NS patients is still a challenge for healthcare providers.

Keywords: nephrotic syndrome, thromboembolism, venous thrombosis, arterial thrombosis.

For citation: Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L. Thromboembolic complications in nephrotic syndrome. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 105–116. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000667

АСК – ацетилсалициловая кислота

АТ – артериальный тромбоз

АТШ – антитромбин III

АФС – антифосфолипидный синдром

БМИ – болезнь минимальных изменений

ВТ – венозный тромбоз

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГКС – глюкокортикостероиды

ГН – гломерулонефрит

ИБС – ишемическая болезнь сердца

МН – мембранозная нефропатия

МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит

НМГ – низкомолекулярный гепарин

НС – нефротический синдром

ОИМ – острый инфаркт миокарда

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССК – сердечно-сосудистые катастрофы

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТПВ – тромбоз почечных вен

ТЭ – тромбоемболия

ТЭЛА – тромбоемболия легочной артерии

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

Введение

Тромбозы и тромбоэмболии (ТЭ) часто встречаются в практике клинициста любой медицинской специальности и

во многих случаях определяют течение и исход заболеваний. Нередкие в клинической практике современного врача-нефролога тромботические эпизоды являются либо непосредственной причиной нефропатии, либо осложняют течение

Таблица 1. Тромбозы в практике нефролога

Тромботические осложнения НС
ТПВ
Тромбоз почечных артерий
Тромботические микроангиопатии (гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, катастрофический АФС)
Нефropатия, ассоциированная с АФС
АТ и ВТ у больных с хронической болезнью почек 3–5-й стадии (до начала диализной терапии)
Тромбозы сосудистого доступа (временного доступа и артериовенозной фистулы)
Тромбозы у больных, получающих лечение программным гемодиализом
Тромбоз сосудов трансплантата
Тромботическая микроангиопатия трансплантата
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при ургентных нефрологических ситуациях

болезни почек. Развитие тромбозов возможно как в крупных артериях и венах, так и в сосудах малого калибра (тромботическая микроангиопатия); **табл. 1.**

Венозные (ВТ) и артериальные тромбозы (АТ) различных локализаций у нефрологических больных чаще всего представляют собой осложнение нефротического синдрома (НС).

НС – это клинико-лабораторный симптомокомплекс, которым проявляется тяжелое повреждение клубочков почек. Наличие НС констатируют на основании массивной протеинурии (у взрослых – более 3,0–3,5 г/сут, у детей – более 50 мг/кг в сутки), приводящей к нарушению белкового (гипоальбуминемия, гипопропротеинемия, диспротеинемия) и липидного (гиперлипидемия, липидурия) обмена и отекам разной выраженности.

НС – самое частое проявление тяжелой гломерулярной патологии, причиной которой являются первичный гломерулонефрит – ГН [мембранозная нефропатия (МН), болезнь минимальных изменений (БМИ), очаговый сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и мембранопротрофиеративный ГН (МПГН) и др.], ГН при системных заболеваниях (системная красная волчанка, системные васкулиты и др.), а также амилоидоз, диабетическая нефропатия, лекарственная патология почек, злокачественные новообразования, инфекции [1, 2].

Осложнения НС можно разделить на две основные группы: непосредственно связанные с болезнью и ассоциированные с проводимым медикаментозным лечением. Тромбозы и ТЭ, осложняющие НС, наряду с инфекциями в настоящее время следует считать наиболее серьезными осложнениями, поскольку их развитие ассоциировано с высоким риском неблагоприятного исхода [3–5].

Любой тромбоз, и ВТ, и АТ, возникает как результат внутрисосудистого свертывания крови, приводящего к образованию тромба, который препятствует кровотоку. Когда весь тромб или его часть отрывается и, мигрируя по сосудистому руслу с током крови, вызывает окклюзию сосуда, соответствующего ему по диаметру, блокируя приток крови к жизненно важным органам, возникает эмболия. Оба явления в совокупности называются тромбоэмболизмом.

Развитие гиперкоагуляционного состояния является одним из серьезных клинических проявлений НС, ассоции-

рованных с повышенным риском венозной и артериальной ТЭ у этих пациентов [2]. Впервые связь развития тромбоза с НС установлена в 1840 г. выдающимся французским врачом Р. Рауер, который в монографии «Болезни почек» представил 7 аутопсийных наблюдений тромбоза почечных вен (ТПВ), причем 2 из описанных больных при жизни имели НС [6]. С тех пор признано, что ТЭ, ассоциированная с НС, может наблюдаться практически в любом крупном кровеносном сосуде [7]. До разработки иммуносупрессивных схем, способных эффективно индуцировать ремиссию НС, тромбоэмболические осложнения обсуждались во многих работах [8, 9], но и сегодня, несмотря на возможности современной антикоагулянтной и тромболитической терапии, способной снизить смертность от ТЭ, последняя остается распространенным осложнением НС у взрослых больных с заболеваниями почек [10, 11].

Тромботические осложнения НС многообразны. Самыми частыми являются венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) и прежде всего тромбозы глубоких вен (ТГВ), ТЭ ветвей легочной артерии (ТЭЛА) и ТПВ. АТ осложняют течение НС значительно реже, хотя сегодня имеются описания тромбозов как периферических, так и центральных артерий, в том числе и коронарных [12]. Частота венозной и артериальной ТЭ варьирует в широких пределах, что объясняется отсутствием проспективных исследований и недостаточной диагностикой. В некоторых случаях тромбозы, особенно венозные, – первая причина обращения пациента за медицинской помощью, и в ходе обследования выявляются признаки НС [12–14]. В большинстве случаев при НС наблюдается бессимптомное течение тромбозов, и зачастую они являются случайной находкой, однако в последние годы более широкое использование визуализирующих методов исследования и совершенствование технологий позволили улучшить диагностику тромбозов. Это имеет большое клиническое значение, поскольку рецидивирующие тромбоэмболические осложнения при НС, главным образом ТЭЛА, могут стать непосредственной причиной смерти больных, частота которой через 30 дней после эпизода ВТЭО достигает 12% [15]. Следовательно, раннее выявление и соответствующее лечение этих осложнений позволяют улучшить исходы для пациентов с НС.

Сведения об авторах:

Козловская Наталья Львовна – д.м.н., проф., каф. внутренних болезней с курсами кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН, рук. Центра помощи беременным женщинам с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-4275-0315

Контактная информация:

Боброва Лариса Александровна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(903)730-70-97; e-mail: mrlee2005@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6265-4091

Таблица 2. Факторы риска тромбозов при НС

Генетическая предрасположенность
Тромбозы в анамнезе
Ожирение
Тяжелая сердечная недостаточность
Альбумин сыворотки крови <20 г/л
Хирургические вмешательства
Имобилизация
МН
Повышенный липопротеин (а)
Антифосфолипидные антитела
Центральный венозный катетер
Гиповолемия
Использование диуретиков или ГКС

Эпидемиология. Тромботические осложнения в разных популяциях больных НС. Клинические предикторы развития тромботических осложнений при НС

Эпидемиология НС-ассоциированной ТЭ существенно различается у детей и взрослых, между «первичными» и «вторичными» причинами НС, а также зависит от морфологического варианта нефропатии. Важными потенциальными маркерами риска развития тромбоза могут быть возраст, выраженность гипопропротеинемии и гипоальбуминемии, состояние функции почек, генетическая предрасположенность (табл. 2).

В целом развитие тромбозов значительно чаще отмечается у взрослых с НС, у которых частота ТЭ составляет примерно 25%, в то время как у детей – около 3% [2, 16, 17]. Однако частота ТЭ в каждой из этих групп варьирует не только в зависимости от морфологического варианта нефрита, приведшего к формированию НС, но и от некоторых других факторов. Например, в педиатрической практике ТЭ, по-видимому, более вероятна у детей с врожденным НС, т.е. развивается в первые 3 мес жизни (приблизительно 10%), тогда как у детей с МН или гистологически сходным процессом (класс V волчаночного нефрита) частота ТЭ составляет 25%, приближаясь к частоте, наблюдаемой у взрослых [16].

У взрослых оценка общей частоты ТЭ, по данным литературы, затруднена, поскольку ранние исследования сосредоточены только на изучении ТПВ. В более поздних работах изучалась либо частота тромбозов других локализаций, либо комбинация ТПВ с другими ВТ, либо корреляция между ТЭ и различными гистопатологическими вариантами НС. Тем не менее большинство литературных данных свидетельствует о том, что наибольшему риску развития ТЭ подвергаются взрослые пациенты с МН. Действительно, в этой подгруппе взрослых частота ТПВ может достигать 37%, в то время как кумулятивная заболеваемость при других гистологических вариантах нефритов (МППН, БМИ и фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС) составляет около 24% [17]. Патфизиологические механизмы явной склонности к ТЭ при МН до настоящего времени неизвестны.

Возраст является важным модификатором риска развития тромбозов как в общей популяции, так и у пациентов НС. У взрослых пациентов риск развития тромбоза в 7–8 раз

выше, чем у детей НС [2]. В настоящее время хорошо известно, что ТПВ у молодых пациентов (средний возраст 20 лет) чаще протекает остро с классическими симптомами, включающими боль в боку и макрогематурию [18]. У пациентов НС более старшего возраста (средний возраст 38 лет) чаще развивается хронический ТПВ, протекающий бессимптомно [18–20]. Для данной возрастной категории пациентов более вероятно развитие внепочечных ТЭ [19]. Как сказано выше, у детей врожденный НС ассоциируется приблизительно с 10% частотой развития тромбоземболических осложнений [21]. После первого года жизни риск развития ТЭ коррелирует с возрастом, причем отношение шансов увеличивается на 1,16 (95% доверительный интервал – ДИ 1,08–1,25) для каждого следующего года. Подростки, по-видимому, находятся в группе самого высокого риска, и отношение шансов составляет 8,59 (95% ДИ 3,31–22,28) для лиц в возрасте старше 12 лет по сравнению с детьми в возрасте ≤12 лет [16]. Эти данные согласуются с известной возрастной эпидемиологией ТЭ, наблюдаемой как у детей, так и у взрослых, констатирующей увеличение риска тромботических эпизодов с возрастом [22–24].

Как у взрослых, так и у детей ТЭ наиболее распространены на ранних стадиях НС. Имеющиеся исследования свидетельствуют о том, что у детей с НС 61% случаев тромботических эпизодов происходит в течение 3 мес после постановки диагноза НС [22], а медиана времени от постановки диагноза НС до первого эпизода тромбоза составляет 70,5 дня [16]. У взрослых большинство случаев венозной ТЭ происходит в течение первых 6 мес после постановки диагноза НС [2].

Абсолютный риск развития артериальной ТЭ у взрослых НС коррелирует с известными факторами риска атеросклеротической болезни, но остается примерно в 8 раз выше, чем в общей популяции, что позволяет предположить сильное влияние НС также и на риск развития артериальной ТЭ. Кроме того, риск как артериальной, так и венозной ТЭ у взрослых НС имеет вторичный пик примерно через 20 лет после диагностики НС, что, вероятно, связано в большей степени со старением, чем НС [2].

Оценка распространенности тромбозов как у взрослых, так и у детей НС до настоящего времени ограничена методологическими трудностями, включая ретроспективный характер исследований, и практически отсутствием возможности проведения проспективных рандомизированных исследований, малыми размерами выборок, объективностью выявления тромбозов и различными методами визуализации, используемыми для их диагностики [18].

Причины повышенного риска тромботических осложнений у пациентов НС

Сегодня об особенностях изменения гемокоагуляционного потенциала при НС известно достаточно много, однако точные причины развития тромбоземболических осложнений до настоящего времени не установлены. Не вызывает сомнений связь гиперкоагуляционного состояния с особенностями самого НС. Повышенная проницаемость почечного фильтра для различных эндогенных веществ, не фильтрующихся через клубочковую мембрану в нормальных физиологических условиях, обуславливает потерю естественных антикоагулянтов, вызывая дисбаланс между про- и антикоагулянтным потенциалом крови при любом генезе НС. Таким образом, следует помнить, что нарушения в системе гемостаза, свойственные НС, развиваются независимо от его

этиологии. Тромбоэмболические осложнения при НС носят многофакторный характер, имеют сложный патогенез, центральные роли в котором принадлежат активации прокоагулянтных и депрессии антикоагулянтных механизмов [25]. Гиперкоагуляция отражает дисбаланс в коагуляционном гомеостазе, сформировавшийся вследствие потерь с мочой естественных антикоагулянтов и повышенного печеночного синтеза протромботических факторов. Эти изменения считаются основным механизмом, который приводит к повышенному риску ТЭ у пациентов НС. К сожалению, точные доказательства, подтверждающие это положение, отсутствуют, поскольку большинство исследований, посвященных изучению гемостаза при НС, проводились или до, или при уже развившемся тромбозе, а не в момент формирования тромба, что по понятным причинам невозможно осуществить в клинической практике.

Гиперкоагуляционные изменения при НС связаны с активацией плазменного звена гемокоагуляции, повышением вязкости цельной крови как за счет ее сгущения в результате гиповолемии, так и за счет гиперфибриногенемии, дефицита антитромбина III (АТIII) вследствие его потери с мочой, а также с нарушением фибринолиза.

Пациенты с НС имеют повышенную реактивность тромбоцитов и часто тромбоцитоз [26, 27]. Считается, что гиперактивации тромбоцитов способствуют несколько ключевых факторов. Во-первых, это повышение концентрации фактора фон Виллебранда, способствующее усилению адгезии тромбоцитов. Во-вторых, свойственные НС гиперфибриногенемия и гипертриглицеридемия, поддерживающие гиперфункцию тромбоцитов. В-третьих, потеря альбумина, сопровождающаяся увеличением свободной арахидоновой кислоты и образованием мощного индуктора агрегации тромбоцитов – тромбосана A_2 . Повышение концентрации липопротеидов низкой плотности приводит к усилению спонтанной агрегации тромбоцитов в кровотоке за счет токсического воздействия на клетки сосудистого эндотелия лизолецитина, которым богаты липопротеиды низкой плотности, что вызывает уменьшение продукции ими оксида азота [7, 28]. Интересно, что у пациентов НС может быть повышена и агрегация эритроцитов, которая также способствует тромбогенезу [29]. Этот феномен считается вторичным по отношению к гипоальбуминемии, уменьшению внутрисосудистого объема, дегидратации эритроцитов (вследствие гипернатриемии) и повышению уровня фибриногена [30].

На уровне плазменного звена системы свертывания крови к повышению тромбогенного потенциала приводит несколько причин. Для НС характерно снижение уровня АТIII, наиболее мощного эндогенного антикоагулянта, ответственного в том числе за активность гепарина, который ингибирует факторы свертывания II, VII, IX, X и XII. Считается, что главной причиной снижения уровня АТIII при НС является потеря его с мочой, вторичная по отношению к проницаемости клубочковой мембраны [3, 31]. Другой причиной может быть персистирующее субклиническое тромбообразование с потреблением АТIII [17]. Кроме того, у пациентов с НС возможно нарушение активности белка S, составляющего вместе с протейном С важную антикоагулянтную систему. Белок S является витамин К-зависимым кофактором белка С, инактивирующим факторы свертывания V и VIII. Интересно, что уровень белка S у пациентов с НС может быть повышен. Однако белок S присутствует в двух формах, свободной (активной) и связанной с белком (неактивной), причем с мочой у пациентов НС теряется именно активная форма [32]. В результате большая часть измеряемого белка S у пациентов НС представляет собой не-

активную белковосвязанную форму. Следует отметить, что некоторые естественные антикоагулянты, такие как белок С и ингибитор пути тканевого фактора, сохраняются у пациентов НС в физиологических концентрациях, что, как полагают, частично компенсирует прокоагулянтное состояние, наблюдаемое при НС [33]. Однако компенсаторное повышение уровня белка С и ингибитора пути тканевого фактора недостаточно для противодействия существующему гиперкоагуляционному состоянию и развитию тромбоза у пациентов НС.

Другой важной причиной формирования этого состояния у больных НС служит высокий уровень фибриногена, который, как считается, опосредован гипоальбуминемией, стимулирующей компенсаторный синтез фибриногена в печени. Последний, как упоминалось выше, усиливает реактивность тромбоцитов и агрегацию эритроцитов [30, 34]. Кроме того, пациенты НС имеют более высокие уровни факторов свертывания V и VII, α_2 -макроглобулина [34].

Наряду с активацией прокоагулянтных механизмов при НС отмечается снижение фибринолитической активности крови вследствие потери с мочой ключевого белка фибринолитической системы – плазмина, что усугубляется повышением уровня ингибитора активатора плазминогена I-го типа – естественного ингибитора превращения плазминогена в плазмин [35]. Кроме того, при помощи конфокальной сканирующей лазерной микроскопии установлено, что фибриновый сгусток, образованный «нефротической» плазмой, имеет измененную молекулярную структуру, оказавшуюся менее пористой, чем типичные тромбы. Потенциальное следствие этой «закрытой» структуры – меньшая проницаемость сгустка, делающая его более устойчивым к фибринолизу [36].

Еще одним фактором, с которым ассоциированы тромбозы при НС, является лекарственная терапия, главным образом глюкокортикостероидами (ГКС) и диуретиками. Следует отметить, что описания тромбозов у больных НС впервые появились с началом применения нефрологами преднизолона. Оказалось, что ГКС повышают концентрацию некоторых плазменных факторов свертывания, ускоряют активированное частичное тромбопластиновое и протромбиновое время, усиливая тем самым гиперкоагуляционные сдвиги, свойственные НС. Диуретики увеличивают гемокоагуляционный потенциал крови за счет повышения ее вязкости [3, 37].

В настоящее время есть предположения, что помимо описанных нарушений свертывания и фибринолиза в формировании гиперкоагуляционного состояния при НС могут принимать непосредственное участие клетки эндотелия капилляров клубочка. Повреждение эндотелия, особенно выраженное при ГН, способствует не только развитию протеинурии, но и изменению его фенотипа на прокоагулянтный, что приводит к усилению экспрессии цитокинов и выделению в межклеточное пространство огромного количества эндотелиальных микрочастиц. Эндотелиальные микрочастицы стимулируют образование тромбина за счет экспрессии тканевого фактора, запуская таким образом внешний путь каскада свертывания крови, и являются каталитической поверхностью для ферментных протеазных комплексов каскада свертывания крови [38]. Если раньше считалось, что локально-почечная активация свертывания не влияет на развитие системной гиперкоагуляции, то открытие микрочастиц с их прокоагулянтными свойствами свидетельствует о возможности трансформации локального процесса в системный. С. Гао и соавт. в своем исследовании показали, что более высокий плазменный уровень циркули-

рых микрочастиц может способствовать повышению тромбогенного потенциала у пациентов НС, особенно в группе МН. Установлено, что экспрессия эндотелиальных частиц остается высокой независимо от выраженности гипоальбуминемии и дислипидемии [39], что согласуется и с клиническими данными, свидетельствующими о возможности возникновения ТЭ даже при небольшом снижении альбумина крови и отсутствии дефицита естественных антикоагулянтов. Происхождение эндотелиальных микрочастиц и механизмы их участия в развитии НС-ассоциированных тромбозов пока еще не расшифрованы. Уточнение этих вопросов позволит разработать современные методы более точной количественной оценки их уровня как в плазме, так и в ткани почки [38].

Несмотря на то, что роль отдельных компонентов системы гемостаза в развитии НС-ассоциированной ТЭ сегодня достаточно хорошо изучена, применяемые в клинической практике тесты их локальной оценки не отражают общий коагуляционный потенциал свертывающей системы крови. В этой связи внедрение тестов глобальной оценки системы гемостаза (тест генерации тромбина, тромбоэластография, тромбодинамика) может иметь большое практическое значение. Однако исследования, посвященные определению общей активности системы гемостаза с использованием глобальных тестов при НС, единичны. Так, в работе М. Huang и соавт. изучались показатели тромбоэластографии у больных НС при МН в сравнении с пациентами, имеющими БМИ, и группой здоровых волонтеров. Оказалось, что пациенты НС в группах БМИ и МН характеризовались более коротким показателем времени R и более высоким углом α , MA, CI, чем здоровые взрослые, что отражает имеющуюся у пациентов НС тенденцию к гиперкоагуляции, наиболее выраженную у пациентов с МН [40].

С помощью другого интегрального теста – теста генерации тромбина A. Alsharidah и соавт. оценили активацию системы свертывания у 125 пациентов с первичным ГН, причина которого у 64 (51,2%) больных ФСГС, у 37 (29,6%) – МН, 14 (11,2%) – БМИ и 10 (8%) – IgA-нефропатия. В зависимости от выраженности НС и активности ГН пациенты разделены на 3 группы: в 1-ю вошли 45 пациентов с развернутым НС, во 2-ю – 40 пациентов с протеинурией нефротического уровня без гипопротеинемии и 40 – с ремиссией НС, группу контроля составили 80 здоровых волонтеров. Оказалось, что степень активации свертывающей системы крови, оцениваемая по показателю ETP (эндогенный тромбиновый потенциал), самая высокая в группе с активным НС, снижалась в группе пациентов с высокой протеинурией и наименьшая в группе с ремиссией НС, показатели которой не отличались от таковых в группе здорового контроля [41].

Несмотря на то что эти исследования подтвердили наличие активации свертывающей системы крови и гиперкоагуляционного состояния у больных НС, которые в более ранних исследованиях выявлены путем изучения отдельных компонентов системы гемостаза, они также не дают ответа на основные вопросы: какая степень выраженности гиперкоагуляции приводит к развитию тромбоза, что является той необходимой точкой для принятия решения о начале профилактической антитромботической терапии? Учитывая совпадение основных результатов локальных и глобальных тестов и наличие связи с выраженностью протеинурии и гипоальбуминемии, последние можно считать косвенными маркерами высокого риска развития тромботических осложнений у пациентов НС. И сегодня уже имеются данные о критическом уровне сывороточного альбумина, кото-

рый ассоциирован с высоким уровнем риска развития тромбозов.

Факторами риска тромбообразования, установленными с помощью многофакторного анализа, при НС оказались гипоальбуминемия ниже 25 г/л, длительность НС, протеинурия более 10 г/сут, гиповолемия и низкий уровень АТШ (менее 75%) [2]. Ряд авторов относят к этим факторам еще и возраст пациентов [2, 20]. Однако до настоящего времени неизвестно, применимы ли пороговые уровни сывороточного альбумина, установленные в этих исследованиях, для всех заболеваний, протекающих НС.

В недавно опубликованном систематическом обзоре на основании анализа имеющихся на сегодняшний день публикаций о ВТ при НС предложен алгоритм выбора тактики проведения антикоагулянтной терапии. Его авторы выделяют три интервала показателей альбумина сыворотки крови (<30, <25 и <20 г/л), которые в зависимости от гистологического варианта нефрита (МН и не МН), оценки риска кровотечения по шкале HAS-BLED рекомендуют начинать или не проводить антикоагулянтную профилактическую терапию [10].

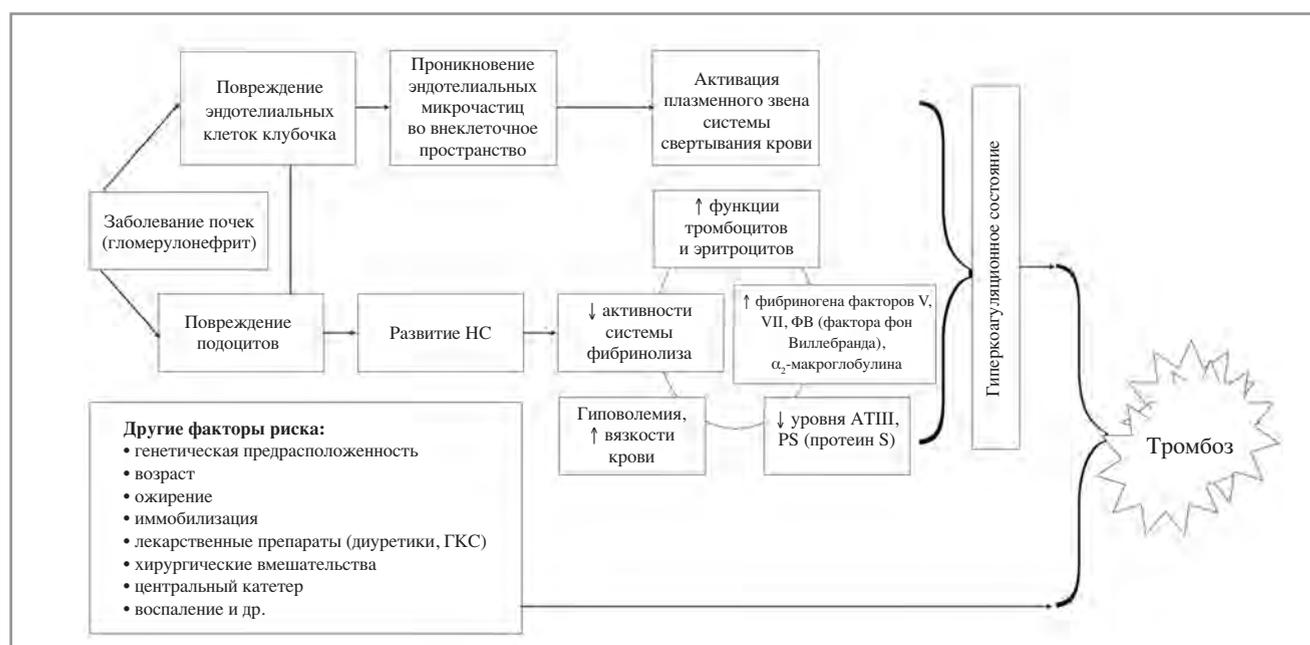
Таким образом, тромботические осложнения НС можно рассматривать как многофакторную патологию, обусловленную сочетанием дисбаланса между про- и антикоагулянтными звеньями свертывающей системы крови, свойственного НС, и индивидуальных факторов риска (возраст, длительность НС, выраженность протеинурии и гипоальбуминемии, особенности терапии, сопутствующая патология, наследственная тромбофилия). Дополнительный вклад в формирование тромбозов, по-видимому, может вносить нарастание прокоагулянтной активности в системной циркуляции вследствие генерализации локально-почечного внутрисосудистого свертывания крови, сопровождающего иммунное воспаление в клубочках при ГН [3, 15], предполагать который позволяют в том числе данные о влиянии эндотелиальных микрочастиц на активацию свертывания крови (см. рисунок).

Массивная протеинурия сопровождается потерей естественных антикоагулянтов через поврежденную гломерулярную базальную мембрану, усилением синтеза прокоагулянтных факторов в печени, подавлением фибринолиза, эндотелиальные микрочастицы способствуют активации каскада свертывания крови, что ведет к развитию протромботического состояния, которое под влиянием других факторов риска приводит к развитию тромбозов.

Артериальные тромбозы и нефротический синдром

АТ при НС известны менее венозных из-за более низкой частоты [42]. Описаны тромбозы бедренной артерии и, реже, других артерий – подвздошных, брыжеечных, подмышечных, подключичных, плечевых, сонных, брахиоцефальных, глазных, мозговых, менингеальных и коронарных. У пациентов НС АТ часто ассоциированы с приемом ГКС и диуретиков. Стероиды могут повышать уровень фактора VIII и других сывороточных белков, способствуя гиперкоагуляционному состоянию различными механизмами. Действие диуретиков может привести к гипогидратации с отрицательным балансом жидкости. Злоупотребление этими препаратами сопровождается аддитивным риском обезвоживания и последующих ВТ и АТ [43, 44].

Предикторами АТ у больных с НС помимо классических факторов риска атеросклероза является расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [2]. Риск развития артериальных тромбозов осложняется, главным образом



Упрощенная схема формирования гиперкоагуляционного состояния при НС.

острых ишемических повреждений миокарда, ишемического инсульта и тромбоза периферических артерий, впервые оценен в ретроспективном когортном исследовании у европейских пациентов НС. По данным этого исследования, включавшего 298 пациентов НС, ежегодная заболеваемость АТ составила 1,5%, что в 8 раз превышает риск для сопоставимой по возрасту группы контроля. Наиболее частыми из 43 случаев АТ оказались острый инфаркт миокарда (ОИМ) и нестабильная стенокардия (44 и 14% соответственно), заболевания периферических артерий (14%) и ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (11,5 и 11,5% соответственно) [2]. По-видимому, пациенты с идиопатической МН подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых катастроф (ССК), о чем недавно сообщили Т. Lee и соавт. [45]. Это подтверждает ретроспективное исследование Р. Zou и соавт., которые среди 766 пациентов с морфологически подтвержденной идиопатической МН зафиксировали 78 случаев (у 71 пациента) артериальных тромбоэмболических осложнений: в 50% случаев острое ишемическое повреждение миокарда, в 45% – ишемический инсульт и 5% – тромбоз периферических артерий. Кумулятивная заболеваемость вновь диагностированного АТ составила 4,3, 5,7, 6,3, 7,1 и 8,0% в течение полугода, 1, 2, 3 и 5 лет после постановки диагноза соответственно [46].

Определение факторов, прогнозирующих риск тромбоза у пациентов НС, по-прежнему остается предметом дискуссий. Имеющиеся данные в основном получены в результате ретроспективных наблюдательных исследований и носят противоречивый характер. Данные о факторах, которые предсказывают риск развития АТ у пациентов НС, немногочисленны и в основном экстраполированы из данных о ВТЭО. Предполагают, что на риск развития артериальных сосудистых катастроф у пациентов НС влияют классические факторы сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, предшествующая артериальная ТЭ, ожирение, СКФ), усугубляющиеся выраженностью гипоальбуминемии и протеинурии, потерей с мочой естественных антикоагулянтов, типом гломерулярного повреждения, применением ГКС или диуретиков. Так, в упомянутом исследовании Т. Lee и соавт. риск развития ССК ассо-

циировался с тяжестью НС (выраженностью протеинурии и гипоальбуминемии). Однако авторы выделили две группы ССК – «раннюю» и «поздную» с разными факторами риска. Именно в группе «ранних» ССК факторами риска их развития оказались факторы, характеризующие выраженность НС (протеинурия и гипоальбуминемия), и гиперкоагуляционные изменения, вызванные НС, по мнению авторов, – патогенетическая основа развития артериальной ТЭ в этой подгруппе больных. В группе «поздных» ССК, которые развивались после 2 лет от дебюта МН, протеинурия и гипоальбуминемия не являлись независимыми факторами риска развития, и «классические» факторы оказывали более сильное влияние. Это позволило авторам сделать вывод о различии патогенетических механизмов, лежащих в основе ССК у больных с МН и НС в зависимости от того, в какой период болезни артериальные ТЭ развиваются [45].

Острая недостаточность мозгового кровообращения у больных НС

В 2017 г. С. Roy и соавт. опубликовали клиническое наблюдение острого ишемического инсульта у молодой пациентки с МН без популяционных факторов риска и проанализировали имеющиеся в литературе данные о развитии инсульта у 22 пациентов НС [47]. Средний возраст развития инсульта у пациентов НС составил 36 лет; 13 из 22 лиц (59%; 95% ДИ 36,4–79,3%) моложе 50 лет по сравнению с ~10% в общей популяции больных с диагнозом ишемического инсульта. Классические факторы риска обнаружены у 14 (63%) пациентов: у 6 (27,3%; 95% ДИ 10,7–50,2%) ранее диагностирована гипертоническая болезнь, 1 пациент (4,5%; 95% ДИ 0–22,8%) страдал сахарным диабетом, а 9 (40,9%; 95% ДИ 20,7–63,6%) – курильщики. В общей популяции у пациентов с ишемическим инсультом артериальная гипертензия отмечается в 77% случаев, сахарный диабет – у 7,3% пациентов, курильщиками являются 19,8% больных [48]. Проведенный анализ позволил авторам предположить, что ишемический инсульт у пациентов НС развивается в более молодом возрасте, причем основным фактором риска оказывается курение, а не артериальная гипертензия, являющаяся

главной причиной ишемического инсульта в общей популяции. Однако небольшое число пациентов не позволяет экстраполировать полученные данные на всю популяцию больных НС. Авторы также попытались оценить влияние гистологического варианта ГН на частоту ишемического инсульта, для чего проанализировали частоту отдельных морфологических вариантов нефропатий. Оказалось, что МН выявлена у 9 (40%) пациентов, у 4 (18%) обнаружена БМИ, 3 (14%) – МПГН, 1 (5%) – ФСГС, 1 (5%) – болезнь отложения легких цепей, 1 (5%) – диабетическая нефропатия и у 1 (5%) – IgA-нефропатия. Эти результаты указывают на большую частоту МН у больных с развившимся ишемическим инсультом, что подтверждают не все исследования. В работе В. Маhмооди и соавт. [2] МН не являлась независимым фактором риска развития АТ.

Единственными признаваемыми всеми авторами факторами риска тромбозов, прежде всего венозных, являются гипоальбуминемия и протеинурия. Так, по данным анализа указанных 22 случаев средний уровень сывороточного альбумина составил 18,4 г/л, а средняя протеинурия – 8,1 г/сут. Обсуждаемая роль диуретиков и ГКС в развитии тромбозов не нашла подтверждения при анализе этих случаев. Не получали такой терапии 1/2 пациентов, что не позволяет с уверенностью утверждать, что прием ГКС и диуретиков способствует развитию ишемического инсульта у больных НС. Считается, что риск ВТ наиболее высок вскоре после установления диагноза НС. Это утверждение справедливо и для АТ: острый тромбоз церебральных сосудов диагностирован в течение первых 6 мес у 14 (63%) пациентов и в течение 1 года – у 6 (29%). Кроме того, в 11 (50%) из 22 случаев инсульт оказался первым проявлением болезни, поскольку именно в ходе обследования пациентов с характерными для острой недостаточности мозгового кровообращения жалобами диагностирован НС. Этиология инсульта исследована у большинства лиц, включенных в данный обзор, и ни у одного из них не обнаружено тяжелых атеросклеротических изменений в сосудах. В какой степени применение антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов может предотвратить острый ишемический инсульт у пациентов НС, сегодня неизвестно. Однако ни один пациент, включенный в данный анализ, не получал профилактической антитромботической терапии [47].

В 2018 г. на конференции American Kidney Week 2018 в Сан-Диего представлены результаты ретроспективного общенационального когортного исследования с использованием регистрационных данных из Национальной исследовательской базы медицинского страхования на Тайване, включавшего 3496 пациентов НС в возрасте от 18 до 110 лет и 13 984 пациента без НС, которые составили контрольную группу и сопоставимы по возрасту, полу и индексу коморбидности Чарлсона. По результатам этого самого крупного на сегодняшний день исследования 3-летняя частота встречаемости ишемического инсульта в группе НС и контрольной группе составила 25 и 15,9% соответственно (9,92 против 7,10 на 1 тыс. человеко-лет; $p < 0,001$). При многофакторном анализе наличие НС оказалось независимым фактором риска ишемического инсульта, коэффициент риска (aHR) составил 1,38 с 95% ДИ 1,21–1,57; $p < 0,001$ [49].

Таким образом, ишемический инсульт может возникать у молодых пациентов и быть первым проявлением НС. По-видимому, в развитии АТ определенную роль играют традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, особенно курение, тогда как вклад в артериальную ТЭ тяжелой гипоальбуминемии и протеинурии, рассматриваемых как важные для возникновения ВТ, менее очевиден. Вероятно,

антикоагулянтные и антиагрегантные средства необходимы для профилактики острого ишемического инсульта у пациентов НС, но их роль в его первичной и вторичной профилактике еще предстоит определить.

Ишемическая болезнь сердца у больных НС

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), включая ОИМ, редко встречается у молодых людей. Так, при аутопсийном исследовании 760 жертв, погибших насильственной смертью в возрасте 15–34 лет, Н. McGill и соавт. обнаружили коронарный атеросклероз у 2% мужчин в возрасте 15–19 лет и у 20% мужчин и 8% женщин в возрасте 30–34 лет. Высокий риск развития ИБС у молодых людей наблюдается при некоторых клинико-патологических состояниях, которые условно можно разделить на состояния, вызванные тромбозом интактных коронарных артерий (НС, антифосфолипидный синдром – АФС, спазм коронарной артерии), и состояния, обусловленные нетромботической окклюзией коронарных артерий – ускоренный атеросклероз, спонтанная диссекция коронарных артерий или их аномалии [50]. В генезе ИБС у больных НС ведущую роль играет именно тромбоз, тогда как атеросклероз встречается редко, особенно у лиц молодого возраста.

Первое сообщение об ИБС, осложняющей течение НС, опубликовано в 1969 г. G. Verlyne и N. Mallick, описавшими развитие ОИМ у 4 пациентов НС при ГН [51]. По данным J. Ordoñez и соавт. относительный риск инфаркта миокарда оказался в 5,5 раза выше у пациентов НС по сравнению с контрольной группой [52]. Сведения о развитии острой ишемии миокарда у больных НС встречаются редко. Однако в единственном на сегодняшний день исследовании В. Маhмооди и соавт., в котором оценена частота развития АТ у пациентов НС, наиболее частый его вариант – ОИМ. Оценить развитие ОИМ в популяции больных НС нелегко, поскольку у лиц старшего возраста НС сочетается со многими коморбидными состояниями и общими факторами риска АТ. Основное количество опубликованных исследований по изучению связи между ИБС и НС представляет собой описание случаев или малой серии наблюдений, большинство из которых составляют дети раннего возраста [42, 52–54].

В 2017 г. L. Xie и соавт. опубликовали анализ 8 случаев ОИМ у взрослых пациентов НС из 1800 лиц, госпитализированных по поводу ОИМ, – 2 (25%) женщин и 6 мужчин в возрасте от 29 до 72 лет при среднем возрасте в группе в целом 55 лет (54,5 года для мужчин и 56,5 года для женщин). Все пациенты, кроме одного, получали ГКС, у 5, которым выполнена нефробиопсия, диагностирована МН, средняя длительность нефропатии до развития ОИМ составила 4,7 года, 3 из 8 пациентов умерли в момент острого эпизода. До развития ОИМ ни один из пациентов не предъявлял специфических жалоб, но при коронарографии у всех диагностирован острый тромбоз в отсутствие признаков атеросклероза коронарных артерий [55].

Таким образом, несмотря на редкость ОИМ у больных НС, его развитие все-таки возможно [42, 55], что диктует необходимость проведения исследований для определения подходов к профилактике данного осложнения.

Венозные тромбозы и нефротический синдром

ВТ наряду с инфекционными осложнениями являются наиболее важными причинами заболеваемости и смертности

у пациентов с НС [18, 28]. ВТЭО, возникающие при НС, включают ТГВ, ТЭЛА и ТПВ [28, 55], частота которых, по разным данным, варьирует от 3 до 60% [18, 28, 56]. Эти различия обусловлены методологическими ограничениями, среди которых отсутствие стандартизированных и точных методов выявления ВТ, преимущественно ретроспективный характер исследований, использование различных протоколов диагностики и методов лечения, что не позволяет сравнивать полученные результаты. Однако в недавнем проспективном исследовании, в которое включены пациенты с МН и НС, S. Kumar и соавт. [57] установили частоту развития венозных ТЭ, равную 19%.

В 1980–90-х годах исследователи считали самым частым тромбэмболическим осложнением НС тромбоз почечной вены, что не подтверждают современные исследования, установившие наибольшую частоту ТГВ нижних конечностей в большой группе пациентов НС [57, 58]. Данные о частоте ТПВ и ТЭЛА противоречивы. Так, в проспективном исследовании L. Zhang и соавт. из 512 пациентов с НС, которым проведены КТ-ангиография легочных артерий для исключения ТЭЛА и КТ-ангиография сосудов почек для исключения ТПВ, ВТЭО выявлены в 180 (35%) случаях. У 153 из 180 пациентов развилась ТЭЛА, которая у 85 (56%) из них сочеталась с ТПВ. Таким образом, в данном исследовании у пациентов НС ТЭЛА встречалась чаще, чем ТПВ, при этом у большинства (84%) пациентов отсутствовали клинические симптомы не только ТПВ, но и ТЭЛА [59]. Эти данные не полностью подтверждает другое исследование когорты пациентов с МН, у которых с помощью аналогичных визуализирующих методов диагностики венозные ТЭ выявлялись с той же частотой (36%), но преобладал ТПВ (33%), в то время как ТЭЛА выявлена у 17% пациентов [60]. При НС возможны также ВТ другой локализации, в том числе нижней полой и печеночных вен, церебральной венозной системы [61–63]. В литературе имеются уникальные описания развития генерализованного ВТ у больных с НС. Так, О.В. Благовой и соавт. опубликовано описание пациента 23 лет, у которого после тяжелой тупой травмы поясницы развились массивный тромбоз нижней полой и обеих почечных вен, двусторонняя ТЭЛА. Обследование выявило наличие НС. Проводимая в течение 1,5 года антикоагулянтная терапия оказалась неэффективной, отмечалось распространение тромбоза на правые подвздошную и бедренную вены, образование флотирующего тромба в полости правого предсердия, что сопровождалось повторными эпизодами ТЭЛА и привело к развитию легочной гипертензии до 120 мм рт. ст. с формированием декомпенсированного легочного сердца. Отмечалось нарастание протеинурии и гипоальбуминемии, отечного синдрома до степени анасарки. Пациенту успешно выполнена радикальная одномоментная операция: тромбэктомия из нижней полой вены, правой подвздошной и левой почечной вен, тромбэндартерэктомия из легочных артерий, ушивание дефекта межпредсердной перегородки, установка кава-фильтра, после чего отмечена быстрая нормализация объема правых камер сердца. В результате иммуносупрессивной терапии преднизолоном и циклоспорином достигнута ремиссия нефропатии [61].

Несмотря на то, что у пациентов НС выявлено несколько прогностических факторов риска развития ВТЭО, в литературе недостаточно данных, чтобы определить индивидуальный риск развития венозных ТЭ для каждого пациента с НС и, косвенно, необходимость проведения профилактического лечения [43, 64].

Данные о влиянии гистологического варианта нефропатии на риск ВТ у пациентов НС неоднозначны [18, 28, 57].

В упомянутом исследовании В. Mahmoodi и соавт., включавшем 298 пациентов НС, не обнаружено различий в частоте венозных ТЭ при разных гистологических вариантах нефрита [2]. Однако в другом исследовании, включавшем более 1313 пациентов НС, установлено, что гистологический вариант поражения почек является независимым от уровня протеинурии и сывороточного альбумина фактором риска развития ВТ [56]. Наиболее часто с ВТ ассоциирована МН, что подтверждают и другие авторы. В наиболее крупном проспективном исследовании, включавшем 191 пациента НС, развившимся в результате МН у 29%, ФСГС – у 25%, IgA-нефропатии – 18%, МПГН – 15%, БМИ – 13% пациентов; медиана наблюдения составила 24 мес, заболеваемость венозной ТЭ, которая подтверждена визуализирующими методами, составила 12%, причем 69% случаев ВТ бессимптомные. Частота развития ВТЭО по результатам данного исследования составила 5 случаев тромбозов на 100 пациентов в год (95% ДИ от 3,2 до 5,7). МН – наиболее частый вариант поражения почек, при котором наблюдалось развитие ВТЭО (уровень заболеваемости 11,5% пациентов в год), второй по частоте морфологический вариант нефрита у пациентов с венозными ТЭ – МПГН (заболеваемость 5% пациентов в год), частота ВТ при ФСГС составила 3,8% пациентов в год, при Ig-A нефропатии – 2,3% пациентов в год, а при БМИ – 1,4% пациентов в год. В основном тромботические эпизоды произошли в 1-й год после дебюта НС, большинство – в первые 4 мес. ТГВ (34,8%) и ТЭЛА (26,1%) являлись наиболее распространенными вариантами ВТЭО, причиной которого в 13% случаев стал ТПВ [65]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что в течение первого года персистенция НС заболеваемость ВТ в 30 раз превосходит таковую в общей популяции (0,12 случая на 100 пациенто-лет), в 5 раз выше, чем заболеваемость венозной ТЭ у больных СКВ (один случай на 100 пациенто-лет) и в 15 раз – чем при беременности (0,3 случая на 100 пациенто-лет) [57, 60]. Кроме того, данное исследование продемонстрировало отсутствие ассоциации между риском развития ВТ и стадией МН.

В исследовании S. Lionaki и соавт. из 898 пациентов с МН у 7% отмечены ВТ. Единственным маркером тромботического риска отмечен уровень альбумина сыворотки крови, при этом пороговый уровень составил 28 г/л, а риск возрастал примерно в 2 раза на каждые 10 г/л снижения альбумина [43]. В исследовании В. Mahmoodi и соавт. отношение протеинурии к сывороточному альбумину также являлось лучшим предиктором ВТ [2].

Следует помнить, что многие пациенты НС могут иметь и другие факторы риска ВТ, кроме НС. К ним относят длительную иммобилизацию, недавние хирургические вмешательства, ожирение, наличие центральных венозных катетеров, двигательные нарушения (парез и/или паралич) [66]. Таким образом, крайне важно тщательно подходить к оценке индивидуального тромботического риска у пациентов НС.

Тромбоз почечной вены и НС

Тромбоз почечной вены (ТПВ) редко встречается как самостоятельная патология почек у пациентов без НС или злокачественной опухоли [67, 68]. Из 218 пациентов с ТПВ, включенных в одноцентровое исследование, у 143 диагностировано злокачественное новообразование, в том числе у 111 – нефрокарцинома и 43 пациентов – НС [68]. НС связан с высокой частотой ТПВ, однако механизм этой ассоциации не совсем ясен. Распространенность ТПВ у пациентов НС колеблется от 5 до 60% [18, 28, 69]. Но, по данным последних исследований,

односторонний или двусторонний ТПВ отмечается примерно у 25–30% пациентов НС, наиболее часто развиваясь при МН (37%), МПГН (26%) и БМИ (24%) [18, 64, 70].

ТПВ является коварным осложнением, поскольку обычно обнаруживается случайно или во время обследования для выявления источника ТЭЛА [70]. Клиническая картина при ТПВ определяется продолжительностью и выраженностью венозной окклюзии, а также наличием одно- или двустороннего процесса. Однако даже внезапная полная окклюзия одной почечной вены довольно часто протекает бессимптомно. Клинически манифестный ТПВ проявляется болями разной интенсивности в поясничной области и боковых отделах живота вследствие перерастяжения почечной капсулы, макрогематурией, появлением или, чаще, нарастанием протеинурии, что не всегда легко заметить у больных НС, и в ряде случаев внезапным необъяснимым ухудшением функции почек. Последний симптом более характерен для двустороннего тромботического процесса. Окклюзия обеих почечных вен, как правило, указывает на тромбоз нижней полой вены, хотя это и необязательно. До настоящего времени диагностика ТПВ вызывает определенные трудности, учитывая частое бессимптомное течение этого осложнения, а также неоднозначность трактовки некоторых его клинико-лабораторных симптомов у больных НС [3].

Тромбоэмболия легочной артерии и НС

ТЭЛА – наиболее опасное и потенциально смертельное осложнение со значительной заболеваемостью и летальностью. Общими факторами риска развития ТГВ и ТЭЛА являются длительная иммобилизация, недавние хирургические вмешательства, злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые и аутоиммунные заболевания, а также предшествующий анамнез ТГВ/ТЭЛА и гиперкоагуляционные состояния (в частности, НС и АФС) [59]. Симптоматика ТЭЛА может быть различной, начиная от классического проявления (боль в груди, одышка, тахикардия и гипоксия) до бессимптомного течения, распространенность которого у взрослых достигает 12–30% [20].

Наиболее частые причины ТЭЛА – ТГВ нижних конечностей и почечных вен, которые также часто протекают бессимптомно или с неспецифическими симптомами [70–72]. Вероятно, поэтому ТЭЛА нередко не диагностируется, что может неблагоприятно влиять на прогноз, поскольку нелеченая ТЭЛА может вызвать развитие хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. Таким образом, при наличии НС необходима настороженность врачей в отношении развития ВТЭО.

Сегодня существует общее согласие в том, что НС, особенно при МН, МПГН и БМИ, – фактор риска тромбоэмболической болезни, хотя точный уровень этого риска не установлен. Очень низкий уровень сывороточного альбумина, по-видимому, является суррогатным маркером повышенного риска, но ТЭ может возникнуть даже тогда, когда сывороточный альбумин снижен незначительно.

Общие принципы лечения и профилактики тромбозов, ассоциированных НС

Лечение явных тромбозов у пациентов НС аналогично таковому у больных без НС, и при выборе терапевтической тактики необходимо руководствоваться имеющимися на сегодняшний день рекомендациями по лечению ВТЭО и артериальных тромбоэмболических осложнений [73]. Следует

отметить, что все имеющиеся сегодня рекомендации по лечению тромбоэмболических осложнений у больных НС касаются преимущественно пациентов с ВТ. При развитии артериальных ТЭ лечение пациентов необходимо проводить с привлечением специалистов соответствующих специальностей (неврологов, кардиологов, сосудистых хирургов).

Обычная антикоагулянтная терапия с последовательным введением гепарина высокой или низкой молекулярной массы и перорального варфарина остается стандартной терапией при лечении ВТ у пациентов НС [74]. Продолжительность лечения, необходимого для предотвращения повторных событий, неизвестна, но, вероятно, равна продолжительности существования НС как такового [75]. В отсутствие других показаний у пациентов, которые достигают ремиссии НС, антикоагулянтная терапия должна проводиться еще не менее 6 мес после купирования НС.

Показания к началу профилактической антитромботической терапии при НС сегодня четко не установлены, поскольку отсутствуют крупные рандомизированные исследования. Решение о том, кому, когда и как проводить антикоагулянтную терапию у пациента НС, зависит от многих факторов. Уровни протеинурии или альбуминемии, при которых необходимо начинать профилактическую антитромботическую терапию, в настоящее время точно не определены. Согласно рекомендациям Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России, а также международным рекомендациям (KDIGO) показанием для начала профилактической антикоагулянтной терапии может служить высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, к которому относятся тяжелый НС с массивной протеинурией и альбумином сыворотки крови ниже 20 г/л, а также наличие дополнительных факторов риска (идиопатические тромбозы в анамнезе, застойная сердечная недостаточность, длительная иммобилизация, тяжелое ожирение с индексом массы тела ≥ 35 кг/м²) [76]. Т. Lee и соавт. [77] построена Марковская модель принятия решения о начале профилактической антикоагулянтной терапии на основании анализа 898 пациентов с МН. Вероятность пользы применения варфарина для предотвращения венозных тромбоэмболических событий на основе уровня сывороточного альбумина сравнивалась с риском развития у пациента кровотоечения (http://www.med.unc.edu/gntools/gntools-team.html). Риск кровотоечения классифицирован на низкую, промежуточную и высокую категории на основе результатов антикоагулянтной терапии и факторов риска в исследовании по применению варфарина при фибрилляции предсердий, в котором в качестве характеристик пациента, прогнозирующих кровотоечение, оценивались пожилой возраст, наличие хронической болезни почек, предшествующих кровотоечений, артериальной гипертензии и анемии. У пациентов с низким риском кровотоечения рассчитанное отношение пользы к риску составило 4,5:1 и 13,1:1 для уровней сывороточного альбумина ниже 30 и ниже 20 г/л соответственно, что свидетельствует о преобладании пользы антитромботического эффекта варфарина над риском кровотоечения при данных уровнях альбумина сыворотки крови. Пациенты с промежуточным риском кровотоечения имели умеренно благоприятное соотношение пользы и риска 5:1 при уровне сывороточного альбумина крови ниже 20 г/л. У пациентов с высоким риском кровотоечения пользы от применения профилактической антикоагулянтной терапии не выявлено.

S. Keldal и соавт. ретроспективно изучили эффекты проводимой антикоагулянтной терапии у 79 пациентов НС в отсутствие сахарного диабета (35 больных с БМИ, 19 – с МН и 7 – с ФГС). Это единственное исследование, сравни-

вающее исходы между группой пациентов, получающих профилактическую антикоагулянтную терапию варфарином или низкомолекулярным гепарином (НМГ), и контрольной группой больных без антикоагулянтной терапии [74]. У 44 пациентов, которым проводилась профилактика тромботических осложнений, ни одного случая тромбоза не зафиксировано, в то время как в контрольной группе у 4 (11%) из 35 лиц развились тромбозомболические осложнения.

Таким образом, при низком риске кровотечения целесообразно начинать профилактическую антикоагулянтную терапию, и особенно у пациентов с МН, имеющих низкий уровень альбумина сыворотки крови. Для тех, у кого риск кровотечения оценивается как высокий, проведение профилактической антикоагулянтной терапии не рекомендуется.

Препаратами выбора для лечения и профилактической терапии ВТ могут считаться НМГ из-за их пролонгированного антитромботического эффекта, обусловленного особенностями механизма действия, большей биодоступностью вследствие меньшей способности связываться с белками плазмы и эндотелиальными клетками, а также отсутствием побочных эффектов, свойственных нефракционированному гепарину. Кроме того, следует помнить, что из-за низкого уровня АТШ, характерного для НС, эффективность нефракционированного гепарина снижается, а риск развития геморрагических осложнений, напротив, возрастает, поскольку АТШ служит плазменным кофактором гепарина. У больных со сниженной СКФ в интервале 60–30 мл/мин применение НМГ в профилактических дозах безопасно и не сопровождается увеличением риска развития кровотечений. В связи с необходимостью длительного использования антикоагулянтов у пациентов с НС отсутствие потребности в частом лабораторном контроле при применении НМГ является еще одним важным преимуществом. Особой осторожности для профилактики и лечения ВТ при НС требует применение непрямых антикоагулянтов – антагонистов витамина К, в частности варфарина, поскольку гипоальбуминемия способствует избыточной гипокоагуляции с развитием геморрагических осложнений из-за невозможности полноценного связывания варфарина с альбумином. При достижении терапевтического эффекта НМГ можно заменить на оральные антикоагулянты (варфарин), однако при тяжелом НС с выраженной гипопротенемией применение стандартных доз варфарина может приводить к кровоточивости даже при умеренном уровне антикоагуляции (международное нормализованное отношение – 2,0–2,5). Поэтому назначение препаратов этой группы лучше отложить до момента, когда уровень альбумина крови превысит 25 г/л [3, 15, 78]. Некоторые новые антикоагулянты, ингибиторы фактора Ха или фактора Па одобрены для профилактики тромбозомболических осложнений при мерцательной аритмии. Эти препараты потенциально полезны при любом тромботическом событии и могут быть полезны по крайней мере в профилактике тромбозов при НС [75]. По сравнению с классическими пероральными антикоагулянтами эти препараты обеспечивают меньшее взаимодействие с другими лекарственными средствами и продуктами питания, имеют фиксированные дозировки и предсказуемую фармакокинетику, однако некоторые из них, особенно дабигатран и ривароксабан, имеют почечную экскрецию и более высокий риск накопления и развития кровотечения при нарушении функции почек [75]. Опыт применения данных препаратов у пациентов с НС ограничен и представлен в виде описания отдельных случаев или серии случаев. Оптимальным препаратом из этой группы антикоагулянтов представляется прямой ингибитор Ха-фактора апиксабан в связи с преимущественным кишечным путем вы-

ведения препарата, почечная экскреция его составляет приблизительно 27% от общего клиренса и является наименьшей среди препаратов данной группы.

Роль ацетилсалициловой кислоты (АСК) в профилактике тромботических осложнений при НС неясна. Профилактическая терапия АСК предложена для пациентов с МН при уровне альбумина сыворотки крови ≥ 25 г/л и наличием дополнительных факторов риска [79]. Если следовать данным критериям, то практически все пациенты с МН, за исключением молодых некурящих пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и уровнем сывороточного альбумина выше 30 г/л, должны получать профилактическую терапию АСК. Однако в исследовании S. Lio-pak и соавт. [43] у 46% пациентов с МН во время приема антиагрегантов развились ВТЭО. Поскольку некоторые пациенты устойчивы к лечению АСК [80], альтернативными лекарственными средствами могут быть производные тиенопиридина, хотя потенциальные неблагоприятные эффекты и отсутствие клинических исследований ограничивают их применение [81].

Сегодня остается неясным, можно ли предотвратить развитие АТ при НС, и в частности при МН, путем применения варфарина, НМГ или АСК. Некоторые исследователи выступают за использование АСК для первичной профилактики артериальных ТЭ у пациентов с МН, но признают, что оценка абсолютного риска артериальных тромбозомболических осложнений неоднородна и к настоящему времени не накоплено достаточного количества данных для определения тактики профилактической терапии.

Заключение

НС, осложняющий течение различных заболеваний почек, представляет собой приобретенную тромбофилию, которая реализуется развитием ВТЭО и артериальных тромбозомболических осложнений. Основным условием формирования высокого риска тромбозов является выраженная гипоальбуминемия, а среди гистологических вариантов ГН, ассоциированным с развитием тромботических осложнений, возможно, МН. Наиболее высок риск развития тромбоза в первые месяцы существования НС, что требует прежде всего быстрой постановки диагноза. Несмотря на эффективные схемы индукционной терапии ГН, направленные на достижение ремиссии при различных формах НС, часть пациентов оказываются резистентными к такому лечению и в связи с этим будут постоянно находиться в зоне риска развития тромбозомболических осложнений. Высокий риск неблагоприятного исхода позволяет в настоящее время считать тромбозомболизм при НС наряду с инфекциями одним из наиболее серьезных осложнений данного состояния. В связи с этим пациенты с НС нуждаются в профилактической антитромботической терапии, однако четкие подходы к ее проведению в настоящее время не разработаны. Первичная профилактика тромбозов, по-видимому, оправдана при уровне альбумина менее 20 г/л, а у пациентов с МН – ниже 25 г/л. Стандартную антикоагулянтную терапию гепарином или варфарином следует продолжать до тех пор, пока сохраняется НС, но не менее 6 мес, с целевым уровнем международного нормализованного отношения 2,0–3,0 при лечении тромбозов и 1,8–2,0 – при проведении профилактической терапии [75]. Поскольку на риск развития тромбозов при НС влияют многие факторы, решение о проведении лечения и выбор тактики следует индивидуализировать в зависимости от клинического состояния и с учетом индивидуальных факторов риска.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Нефрология. Под. ред. Е.М. Шилова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Nefrologija. Pod. red. E.M. Shilova. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (In Russ.).]
2. Mahmoodi B, ten Kate M, Waanders F, et al. High Absolute Risks and Predictors of Venous and Arterial Thromboembolic Events in Patients With Nephrotic Syndrome. *Circulation*. 2008;117(2):224-30. doi: 10.1161/circulationaha.107.716951
3. Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Тромбоз почечных вен. *Клиническая нефрология*. 2012;1:4-9 [Kozlovskaya NL, Bobrova LA. Renal vein thrombosis. *Clinical Nephrology*. 2012;1:4-9 (In Russ.)]. <https://lib.medvestnik.ru/articles/Tromboz-pochechnyh-ven.html>
4. Lempp S, Schwenger V. Isolated right ventricular thrombus in an adult patient with nephrotic syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):311. doi: 10.1186/s13256-017-1491-0
5. Al-Azzawi H, Obi O, Safi J, Song M. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2016;6(2):85. doi: 10.4103/2229-5151.183019
6. Rayer P. Traite des maladies des reins et des alteret lens de la secretions urinaire. *Baillieue*. 1840;2:550-9.
7. Kitchens C, Kessler C, Konkle B. Consultative Hemostasis And Thrombosis. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. doi: 10.1016/C2009-0-64563-3
8. Welch T. Nephrosis and clots. *J Pediatr*. 2009;155(1):A2. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.021
9. Cameron JS. Five hundred years of the nephrotic syndrome: 1484–1984. *Ulster Med J*. 1985;54(Suppl.):S5-S19. PMID: 3909583.
10. Lin R, Mcdonald G, Jolly T, Batten A. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Reports*. 2020. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.001
11. Tavit B, Kara F, Topaloglu R, et al. Case series of thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: Hacettepe experience. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(3):506-13. doi: 10.1007/s10157-014-1005-y
12. Pallavi R, Sunggeun L, Baumstein D, et al. Stroke in a Young Woman as a Presenting Manifestation of Membranous Nephropathy. *Am J Ther*. 2016;23(3):e950-e954. doi: 10.1097/mjt.0000000000000075
13. Khanna A. Undiagnosed and Unsuspected Nephrotic Syndrome in a Young Adult Presenting as Submassive Pulmonary Embolism. *Chest*. 2016;149(4):A506. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.528
14. Qureshi M, Alabi F, Christian F, Romero C. The forgotten urinalysis: an integral part of unmasking thrombophilia. *J Commun Hosp Int Med Perspect*. 2019;9(1):40-4. doi: 10.1080/20009666.2018.1562854
15. Козловская Н.Л. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога. *Клиническая нефрология*. 2011;1:15-22 [Kozlovskaya NL. Low molecular weight heparins in nephrologists practice. *Clinical Nephrology*. 2011;1:15-22 (In Russ.)]. <https://lib.medvestnik.ru/articles/Nizko-molekulyarnye-gepariny-v-praktike-nefrologa.html>
16. Kerlin B, Blatt N, Fuh B, et al. Epidemiology and Risk Factors for Thromboembolic Complications of Childhood Nephrotic Syndrome: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) Study. *J Pediatr*. 2009;155(1):105-10.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.070
17. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome—Associated Thromboembolic Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):513-20. doi: 10.2215/CJN.10131011
18. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*. 2006;118(3):397-407. doi: 10.1016/j.thromres.2005.03.030
19. Llach F, Papper S, Massry S. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: Acute and chronic. *Am J Med*. 1980;69(6):819-27. doi: 10.1016/s0002-9343(80)80006-4
20. Zhang L, Zhang Z, Li S, et al. Pulmonary Embolism and Renal Vein Thrombosis in Patients with Nephrotic Syndrome: Prospective Evaluation of Prevalence and Risk Factors with CT. *Radiology*. 2014;273(3):897-906. doi: 10.1148/radiol.14140121
21. Wright J, Watts R. Venous Thromboembolism in Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(4):261-4. doi: 10.1097/mpb.0b013e3182134111
22. Andrew M, Monagle P, Brooker L. Thromboembolic Complications During Infancy And Childhood. Hamilton, Ont. B.C. Decker; 2000.
23. Raffini L, Huang Y, Witmer C, Feudtner C. Dramatic Increase in Venous Thromboembolism in Children's Hospitals in the United States From 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001-8. doi: 10.1542/peds.2009-0768
24. Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И. и др. Российские данные международного регистра ENDORSE, посвященного выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской помощи. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2008;4(3):6-16 [Sulimov VA, Belentsov SM, Golovina NI, et al. The Russian data of international ENDORSE REGISTER (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk of Venous Thrombosis in Acute Hospital Care Setting). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;4(3):6-16 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2008-4-3-6-16
25. Chung S, Park CW, Chang YS. Renal infarction and rapidly progressive arterial thromboembolism following a percutaneous renal biopsy. *BMJ Case Rep*. 2009. doi: 10.1136/bcr.06.2009.1930
26. Remuzzi G, Mecca G, Marchesi D, et al. Platelet hyperaggregability and the nephrotic syndrome. *Thromb Res*. 1979;16(3-4):345-54. doi: 10.1016/0049-3848(79)90082-3
27. Sirolli V, Ballone E, Garofalo D, et al. Platelet Activation Markers in Patients with Nephrotic Syndrome. *Nephron*. 2002;91(3):424-30. doi: 10.1159/000064282
28. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1985;28. doi: 10.1038/ki.1985.149
29. Ozanne P, Francis RB, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation in nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 1983;23(3):519-25. doi: 10.1038/ki.1983.50
30. Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ, Rabelink TJ. Thrombus formation and platelet-vessel wall interaction in the nephrotic syndrome under flow conditions. *J Clin Invest*. 1994;93(1):204-11. doi: 10.1172/JCI116947
31. Козловская Н.Л., Медведева Т.Ю., Мирошниченко Н.Г., Камалов Ю.Р. Тромбоз почечных вен при мембранозной нефропатии. *Терапевтический архив*. 2000;72(6):71-3 [Kozlovskaya NL, Medvedeva Tiu, Miroshnichenko NG, Kamalov IuR. Renal vein thrombosis in membranous nephropathy (case report and review of literature). *Therapeutic Archive*. 2000;72(6):71-3 (In Russ.)].
32. Comp PC, Doray D, Patton D, Esmon CT. An Abnormal Plasma Distribution of Protein S Occurs in Functional Protein S Deficiency. Vol 67; 1986. www.bloodjournal.org
33. Al-Mugeiren MM, Abdel Gader AGM, Al-Rasheed SA, Al-Salloum AA. Tissue factor pathway inhibitor in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol*. 2006;21(6):771-7. doi: 10.1007/s00467-006-0061-2
34. Loscalzo J. Venous thrombosis in the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(10):956-8. doi: 10.1056/NEJMcibr1209459
35. Svenningsen P, Bistrup C, Friis U, et al. Plasmin in Nephrotic Urine Activates the Epithelial Sodium Channel. *J Am Soc Nephrol*. 2008;20(2):299-310. doi: 10.1681/asn.2008040364
36. Collet JP, Mishal Z, Lesty C, et al. Abnormal fibrin clot architecture in nephrotic patients is related to hypofibrinolysis: Influence of plasma biochemical modifications. A possible mechanism for the high thrombotic tendency? *Thromb Haemost*. 1999;82(5):1482-9.
37. Rabelink T, Zwaginga J, Koomans H, Sixma J. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int*. 1994;46(2):287-96. doi: 10.1038/ki.1994.274
38. Chen G, Liu H, Liu F. A glimpse of the glomerular milieu: From endothelial cell to thrombotic disease in nephrotic syndrome. *Microvasc Res*. 2013;89:1-6. doi: 10.1016/j.mvr.2013.06.011
39. Gao C, Xie R, Yu C, et al. Procoagulant activity of erythrocytes and platelets through phosphatidylserine exposure and microparticles release in patients with nephrotic syndrome. *Thromb Haemost*. 2012;107(4):681-9. doi: 10.1160/th11-09-0673
40. Huang M, Wei R, Wang Z, et al. Mechanisms of hypercoagulability in nephrotic syndrome associated with membranous nephropathy as assessed by thromboelastography. *Thromb Res*. 2015;136(3):663-8. doi: 10.1016/j.thromres.2015.06.031
41. Alsharidah A, Bayoumy N, Alzogaibi M, et al. Thrombin generation and endothelial dysfunctional markers in different stages of nephrotic syndrome. *J Appl Hematol*. 2016;7(4):117. doi: 10.4103/1658-5127.198509

42. Meyer T, Schulze F, Gröne HJ, Kreuzer H. Simultaneous manifestation of acute myocardial infarction and nephrotic syndrome. *Clin Cardiol.* 1998;21(7):519-22. doi: 10.1002/clc.4960210713
43. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(1):43-51. doi: 10.2215/CJN.04250511
44. Brater DC, Ellison DH. Mechanism of action of diuretics – UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/mechanism-of-action-of-diuretics>
45. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int.* 2016;89(5):1111-8. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.041
46. Zou PM, Li H, Cai JF, et al. A Cohort Study of Incidences and Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Chin Med Sci J.* 2018;33(2):91-9. doi: 10.24920/11809; <http://cmsj.cams.cn/EN/10.24920/11809>
47. Roy C, Deschaintre Y, Sabbagh R, et al. Ischemic Stroke of Possible Embolic Etiology Associated With Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2017;2(5):988-94. doi: 10.1016/j.ekir.2017.04.004
48. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):E67-E492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558
49. Huang J, Lin C, Chang Y, et al. Nephrotic Syndrome is Associated with Increased Risk of Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(11):104322. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104322
50. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation.* 2000;102(4):374-9. doi: 10.1161/01.CIR.102.4.374
51. Berlyne GM, Mallick NP. Ischaemic heart-disease as a complication of nephrotic syndrome. *Lancet.* 1969;2(7617):399-400. doi: 10.1016/S0140-6736(69)90110-x
52. Ordoñez J, Hiatt R, Killebrew E, Fireman B. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993;44(3):638-42. doi: 10.1038/ki.1993.292
53. Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: Causes and management. *Postgrad Med J.* 2002;78(915):27-30. doi: 10.1136/pmj.78.915.27
54. Khatri VP, Fisher JB, Granson MA. Spontaneous arterial thrombosis associated with nephrotic syndrome: Case report and review of the literature. *Nephron.* 1995;71(1):95-7. doi: 10.1159/000188680
55. Xie L, Tang Y, Liu J, et al. Acute myocardial infarction in patients of nephrotic syndrome: a case series. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(7):481-4. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.07.009
56. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;81(2):190-5. doi: 10.1038/ki.2011.312
57. Kumar S, Chapagain A, Nitsch D, Yaqoob MM. Proteinuria and hypoalbuminemia are risk factors for thromboembolic events in patients with idiopathic membranous nephropathy: An observational study. *BMC Nephrol.* 2012;13(1). doi: 10.1186/1471-2369-13-107
58. Kayali F, Najjar R, Aswad F, et al. Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Am J Med.* 2008;121(3):226-30. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.042
59. Zhang LJ, Zhang Z, Li SJ, et al. Pulmonary Embolism and Renal Vein Thrombosis in Patients with Nephrotic Syndrome: Prospective Evaluation of Prevalence and Risk Factors with CT. *Radiology.* 2014;273(3):897-906. doi: 10.1148/radiol.14140121
60. Li SJ, Guo JZ, Zuo K, et al. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome—a prospective study. *Thromb Res.* 2012;130(3):501-5. doi: 10.1016/j.thromres.2012.04.015
61. Благова О.В., Дземешкевич С.Л., Козловская Н.Л. и др. Успешное лечение массивного тромбоза нижней полой вены с нефротическим синдромом и хронической двусторонней тромбозомболой легочной артерии у пациента с генетической тромбофилией. *Терапевтический архив.* 2012;84(1):41-7 [Blagova OV, Dzemeshevich SL, Kozlovskaja NL, et al. Successful treatment of massive thrombosis of the vena cava inferior with nephrotic syndrome and chronic bilateral pulmonary artery thromboembolism in a patient with genetic thrombophilia. *Therapeutic Archive.* 2012;84(1):41-7 (In Russ.)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22616531>
62. Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, et al. Cerebral venous thrombosis: Influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107(5):371-8. doi: 10.1016/j.clin-neuro.2004.10.004
63. Kakafika AI, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP. Fibrinogen: a predictor of vascular disease. *Curr Pharm Des.* 2007;13(16):1647-59. doi: 10.2174/138161207780831310
64. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: A clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2221-5. doi: 10.1681/ASN.2006111300
65. Hârza M, Ismail G, Mitroi G, et al. Histological diagnosis and risk of renal vein thrombosis, and other thrombotic complications in primitive nephrotic syndrome. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(3):555-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24068403>
66. Heit JA, Michael O'Fallon W, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245-8. doi: 10.1001/archinte.162.11.1245
67. Wolak T, Rogachev B, Tovbin D, et al. Renal vein thrombosis as a presenting symptom of multiple genetic pro-coagulant defects. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):827-9. doi: 10.1093/ndt/gfh655
68. Wysokinski WE, Gosk-Bierska I, Greene EL, et al. Clinical Characteristics and Long-term Follow-up of Patients With Renal Vein Thrombosis. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(2):224-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.10.030
69. Wei LQ, Rong ZK, Gui L, Shan R Du. CT diagnosis of renal vein thrombosis in nephrotic syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 1991;15(3):454-7. doi: 10.1097/00004728-199105000-00020
70. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1985;28(3):429-39. doi: 10.1038/ki.1985.149
71. Radhakrishnan J. Venous thromboembolism and membranous nephropathy: So what's new? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(1):3-4. doi: 10.2215/CJN.11791111
72. Cherng SC, Huang WS, Wang YF, et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med.* 2000;25(3):167-72. doi: 10.1097/00003072-200003000-00001
73. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4-2):2-52 [Bokerija LA, Zatevahin II, Kirienko AI, et al. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike venoznyh tromboembolicheskikh oslozhenenij (VTJeO). *Associacija flebologov Rossii, Associacija serdechno-sosudistyh hirurgov Rossii, Vserossijskoe obshhestvo hirurgov, Rossijskoe nauchnoe obshhestvo terapevtov, Obshhestvo specialistov po neotloznoj kardiologii. Flebologija.* 2015;9(4-2):2-52 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27718431>
74. Keldal S, Nykjær K, Gregersen J, Birn H. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. *BMC Nephrol.* 2019;20(1). doi: 10.1186/s12882-019-1336-8
75. Radhakrishnan J. Hypercoagulability in nephrotic syndrome – UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/hypercoagulability-in-nephrotic-syndrome>
76. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу болезни минимальных изменений у взрослых. *Нефрология.* 2014;18(4):68-92 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovskij VG, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and prognosis of the minimal change disease in adults. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2014;18(4):68-92 (In Russ.)].
77. Lee T, Biddle AK, Lionaki S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2014;85(6):1412-20. doi: 10.1038/ki.2013.476
78. Lai S, Barbano B, Cianci R, et al. Rischio emorragico nell'utilizzo di eparina a basso peso molecolare nel paziente nefropatico? [The risk of bleeding associated with low molecular weight heparin in patients with renal failure (Article in Italian)]. *G Ital Nefrol.* 2010;27(6):649-54.
79. Hofstra JM, Wetzel JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney Int.* 2016;89(5):981-3. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.019
80. Akoglu H, Agbaht K, Piskinpasas S, et al. High frequency of aspirin resistance in patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1460-6. doi: 10.1093/ndt/gfr476
81. Tholl U, Anlauf M, Helmchen U. Clopidogrel and membranous nephropathy. *Lancet.* 1999;354(9188):1443-4. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02586-6

Поступила 17.03.2020

Нутритивная поддержка пациентов с хронической болезнью почек додиализной стадии

А.В. Кузьмина

АО «Европейский медицинский центр» (ЕМС), Москва, Россия

Аннотация

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется неблагоприятными исходами, растущей частотой новых случаев заболевания, необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии в терминальной стадии. Основной задачей, стоящей перед врачом, является замедление прогрессирования ХБП и максимальное отдаление начала диализа за счет применения стратегии нефропротекции, неотъемлемой частью которой является диетотерапия. Ключевыми компонентами диетотерапии пациентов с ХБП являются: снижение потребления натрия до 2,3 г в день в целях улучшения контроля артериального давления, адекватное стадии ХБП ограничение потребления белка с пищей – от 0,8 до 0,3 г/кг массы тела в сутки в сочетании с назначением препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот, контроль гипергликемии. При прогрессировании ХБП основными задачами диетотерапии становятся профилактика/коррекция осложнений: белково-энергетической недостаточности, метаболического ацидоза, обеспечение достаточной калорийности, соответствующей энергозатратам организма (30–35 ккал/кг массы тела в сутки), ограничение потребления фосфатов до 0,8–1 г/сут, ограничение потребления продуктов с высоким содержанием калия. Малобелковая диета в сочетании с назначением препаратов кетоаналогов аминокислот, регулярным мониторингом и коррекцией нутритивного статуса пациентов на додиализных стадиях ХБП является эффективным и безопасным методом нефропротекции, который позволяет отсрочить начало диализа.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фосфатснижающая терапия, малобелковые диеты, кетоаналоги незаменимых аминокислот, нутритивная поддержка.

Для цитирования: Кузьмина А.В. Нутритивная поддержка пациентов с хронической болезнью почек додиализной стадии. Терапевтический архив. 2020; 92 (6): 117–123. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000353

Nutritional support for patients with chronic kidney disease at pre-dialysis stages

A.V. Kuzmina

European Medical Center, Moscow, Russia

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by poor outcomes, an increasing frequency of new cases, the need for expensive method of renal replacement therapy at the terminal stage. The main task facing the doctor is slowing the progression of CKD and delay the start of dialysis by applying the nephroprotective strategy, of which diet therapy is an essential part. The key components of the diet for CKD patients are reducing sodium intake to 2.3 g per day in order to improve control of blood pressure (BP), dietary protein restriction adequate to renal function – from 0.8 to 0.3 g/kg of body weight per day combined with the prescribing of ketoanalogues of essential amino acids, hyperglycemia control. With the progression of CKD, the main objectives of the diet therapy are the prevention/correction of complications: protein-energy wasting, metabolic acidosis, ensuring sufficient calories, corresponding to the body's energy expenditures (30–35 kcal/kg of body weight per day), limiting phosphate intake to 0.8–1 g a day, restriction of food potassium. Low-protein diet in combination with ketoanalogues of amino acids, regular monitoring and correction of the nutritional status of patients at the pre-dialysis stages of CKD is an effective and safe method of nephroprotection, which allows delaying the start of dialysis.

Key words: chronic kidney disease, phosphate-lowering treatment, low-protein diets, ketoanalogues of essential amino acids, nutritional support.

For citation: Kuzmina A.V. Nutritional support for patients with chronic kidney disease at pre-dialysis stages. Therapeutic Archive. 2020; 92 (6): 117–123. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000353

АД – артериальное давление

АК – аминокислоты

МБД – малобелковая диета

ПТГ – паратиреоидный гормон

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМБД – строгая малобелковая диета

ФСП – фосфатсвязывающие препараты

ХБП – хроническая болезнь почек

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) Study – исследование «Модификация диеты при заболеваниях почек»

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это повреждение почек любой природы, которое прослеживается в течение 3 мес и более и проявляется нарушениями структуры и/или функции почек [1]. ХБП характеризуется неблагоприятными исходами, растущей частотой новых случаев заболевания, необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной терапии в терминальной стадии (диализ и пересадка почки) [2]. ХБП занимала 27-е место в 1990 г. в списке причин смертей во всем мире, а в 2010 г. поднялась на 18-е место и занимает 2-е место после ВИЧ и СПИДа по

скорости распространения [3]. Примерно 10% мирового населения имеют хроническое заболевание почек, распространенность ХБП самая высокая в Латинской Америке, Европе, Восточной Азии и на Ближнем Востоке, где примерно 12% населения страдают ХБП [4]. Наименьшая распространенность отмечена в Южной Азии (7%) и Африке к югу от Сахары (8%); см. рисунок на цветной вклейке.

По оценкам Национального центра профилактики хронических заболеваний и укрепления здоровья (The National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion),

только в США 30 млн граждан (примерно 15%) живут с ХБП и около 1 млн находятся в группе риска. Высокая распространенность ХБП в Европе – от 10,2% в Норвегии, 12,7% в Испании, до 17,6% в Нидерландах и 18,7% в Японии [5–8].

Результаты проведенных популяционно-эпидемиологических исследований ХБП показали, что описываемые проблемы стоят перед отечественной нефрологией не менее остро, чем в развитых странах Европы, Азии и Америки, а распространенность как ранних, так и развернутых стадий достаточно высока. В России, по данным Регистра Российского диализного общества, число пациентов с ХБП на гемодиализе за 5 лет выросло почти в 2,5 раза, и 42 621 больной получал терапию гемодиализом по состоянию на 31.12.2018 [9]. Подавляющее большинство лиц, получавших заместительную почечную терапию, находятся в молодом и трудоспособном возрасте [10]. При этом у пациентов с ХБП уровень смертности существенно выше в сравнении с общей популяцией [11].

По прогнозам специалистов, ХБП в ближайшие десятилетия окажется на 5-м месте среди наиболее частых причин сокращения продолжительности жизни во всем мире. Более того, ХБП является основной причиной катастрофических расходов на здравоохранение. В странах с высоким уровнем дохода расходы на диализ и трансплантацию составляют до 3% от ежегодного бюджета здравоохранения [12]. В связи с этим особенно важно, что развитие и прогрессирование ХБП во многих случаях можно предотвратить.

Оценка прогрессирования ХБП в настоящее время строится на определении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и расчета альбумин-креатининового соотношения в разовой порции мочи или суточной альбуминурии. Основной задачей, стоящей перед врачом, является замедление прогрессирования ХБП и максимальное отдаление заместительной почечной терапии за счет применения стратегии нефропротекции, неотъемлемой частью которой остается диетотерапия. При ХБП она играет ключевую роль, позволяя замедлить темпы прогрессирования почечной недостаточности, улучшить метаболические показатели, статус питания и уменьшить выраженность симптомов заболевания. Недостаточное или избыточное потребление тех или иных питательных веществ может приводить к различным осложнениям и предрасполагать к сопутствующим заболеваниям. Рациональная диетотерапия, основанная на особенностях обмена веществ у больных ХБП, совместно с назначением лекарственных препаратов улучшает контроль симптомов, а значит, и качество жизни пациентов, может тормозить прогрессирование утраты функции почек.

Выбор диетотерапии при ХБП зависит от СКФ, типа поражения почек (наличие или отсутствие протеинурии), профиля сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия или хроническая сердечная недостаточность.

Рекомендуемой диетотерапией пациентов с ХБП 1–2-й стадии является рацион здорового питания, характерный для популяции в целом, основанный на снижении потребления натрия, увеличении в рационе фруктов, овощей, бобовых культур, рыбы, птицы и цельнозерновых продуктов. Диетотерапия пациентов с ХБП 3–5-й стадии разрабатывается в зависимости от лабораторных показателей (сывороточный калий, кальций,

фосфор), направлена на предотвращение и лечение осложнений – белково-энергетической недостаточности, минерально-электролитных нарушений. Диетолог должен контролировать нутритивный статус пациента каждые 1–3 мес. Ключевыми компонентами диетотерапии при ХБП являются:

1. Снижение потребления натрия до 2,3 г в день в целях улучшения контроля артериального давления (АД) [13]. Потребление натрия в больших количествах не снижает сердечно-сосудистые исходы или смертность от иных причин [14].
2. Уменьшение потребления белка. Ограничение белка снижает уровень альбуминурии и улучшает контроль над гликемией, гиперлипидемией и АД [15].
3. Контроль гипергликемии. При снижении СКФ замедляется метаболизм инсулина, что следует учитывать при применении гипогликемической терапии, так как возможно развитие гипогликемии [16]. Необъяснимое улучшение контроля гипергликемии может свидетельствовать о прогрессировании ХБП.

При прогрессировании ХБП и снижении СКФ основной задачей диетотерапии становится профилактика/коррекция осложнений:

1. Белково-энергетическая недостаточность. Для больных ХБП характерно снижение аппетита и поэтому сниженное потребление белка в рационе и прогрессирующее снижение калорийности питания, что при начале диализа (при сывороточном уровне альбумина ниже 4,0 г/дл) является прогностическим неблагоприятным фактором ранней летальности [17]. Согласно клиническим исследованиям требуется минимум один год для коррекции нутритивного статуса пациента, прежде чем можно будет начать заместительную почечную терапию.
2. Метаболический ацидоз из-за пониженной экскреции ионов водорода. Метаболический ацидоз приводит к потере костной и мышечной массы. Ограничение потребления белка на короткий период снижает проявление ацидоза вследствие увеличения бикарбоната в сыворотке крови [18]. В дальнейшем требуется назначение бикарбоната натрия с целью коррекции ацидоза и уменьшения скорости прогрессирования ХБП [19]. При этом следует контролировать АД, поскольку у пациентов отмечается повышение АД в связи с увеличением нагрузки натрием.
3. Гиперкалиемия развивается из-за снижения экскреции калия почками, употребления продуктов с высоким содержанием калия (**табл. 1**) [20], развития метаболического ацидоза и применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Как правило, ограничение калия в пище не требуется, если СКФ > 30 мл/мин/1,73 м². С целью коррекции гиперкалиемии необходимо добавление бикарбонатов в рацион. Содержание калия в большинстве овощей можно уменьшить путем процесса выщелачивания: нарезаются мелко овощи и замачиваются в воде на ночь. В исследованиях показано, что при выщелачивании содержание калия в корнеплодах уменьшается, однако по-прежнему остается выше, чем 200 мг на порцию [21]. Наиболее эффективный метод выщелачивания – двойная варка (т.е. нужно кипятить, промывать, снова кипятить).
4. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Для расчета дефицита кальция при гипоальбуминемии необходимо использовать формулу: $\text{корректированный кальций (мг/дл)} = \text{кальций в сыворотке (мг/дл)} + 0,8 (4,0 - \text{сывороточный альбумин г/дл})$.

Сведения об авторе / Контактная информация:

Кузьмина Александра Вадимовна – врач терапевт, нефролог. Тел.: +7(903)187-79-27; e-mail: alysk@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3913-0366

Таблица 1. Пищевые продукты с высоким содержанием калия и фосфора

Название продукта	Содержание в 100 г продукта, мг %	
	калий	фосфор
<i>Молочные продукты, яйцо</i>		
Молоко пастеризованное 1%	152	95
Сгущенка	380	229
Сыр российский	88	500
Яйцо	140	192
<i>Мясные продукты</i>		
Тушенка говяжья	472	332
Баранина	230	130
Свинина	285	164
Телятина	345	206
Курица	194	165
Индейка	210	200
Печень говяжья	277	314
Докторская колбаса	243	178
<i>Рыба</i>		
Треска	340	210
Горбуша	335	200
Икра красная осетровая	80	465
<i>Овощи</i>		
Картофель	588	58
Морковь	200	55
Свекла	288	43
Огурцы	196	30
Томаты	290	26
Шампиньоны	530	115
<i>Фрукты</i>		
Абрикос	305	26
Курага	1717	146
Финики	370	56
Банан	348	11
<i>Иное</i>		
Грецкий орех	472	332
Кофе жареный в зернах	2010	198
Чай с лимоном	17	4

В соответствии с международными рекомендациями по лечению костно-минеральных нарушений при ХБП KDIGO (2017 г.) больным ХБП С3а–С5Д стадией предлагается ограничить диетическое потребление фосфатов в качестве самостоятельного метода лечения гиперфосфатемии или в комбинации с другими видами терапии [22].

Максимальное потребление фосфатов не должно превышать 0,8–1 г/сут, даже если концентрация фосфатов в сыворотке крови в пределах референсных значений; это связано с тем, что высокое потребление фосфатов с пищей увеличивает концентрацию фактора роста фибробластов (FGF-23) и повышает риск смерти от сердечно-сосудистой патологии. Метаанализ 14 исследований показал увеличение риска смерти на 18% на каждые 1 мг/дл повышенного сывороточного фосфора у пациентов с ХБП [23]. С целью сни-

жения уровня фосфатов у лиц на додиализных стадиях ХБП необходимо ограничить потребление белка и избегать переработанных продуктов, богатых фосфором. Согласно рекомендациям СКD-MBD (KDIGO, 2017) больным ХБП С3а–С5Д стадией рекомендуется фосфатснижающая терапия, направленная на уменьшение развившейся гиперфосфатемии, а не на поддержание нормофосфатемии по причине отсутствия убедительных данных, подтверждающих целесообразность усилий по поддержанию уровня фосфатов в нормальном диапазоне у больных ХБП С3а–С4 стадией [22]. При этом манифестация гиперфосфатемии у пациентов с ХБП возникает обычно в терминальной фазе заболевания. При развитии гиперфосфатемии у пациентов с ХБП в большинстве случаев необходимо назначение фосфатсвязывающих препаратов (ФСП), которые образуют с фосфатами не-всасывающиеся комплексы, выводимые через кишечник.

ФСП подразделяются на кальцийсодержащие (кальция карбонат, кальция ацетат и его комбинация с магнием карбонатом) и безкальциевые (севеламер, лантана карбонат, комплекс железа оксигидроксида).

Все ФСП обеспечивают снижение уровня фосфатов, однако поддержание целевых уровней сывороточного фосфора у пациентов с ХБП остается до конца нерешенной задачей [24]. В связи с невысокой стоимостью в качестве 1-й линии терапии часто используются кальцийсодержащие ФСП. В то же время их применение у пациентов с ХБП может сопровождаться повышением кальцификации сосудов и риска смерти. Препаратами выбора являются безкальциевые ФСП. Два метаанализа показали, что безкальциевые ФСП по сравнению с кальцийсодержащими снижают смертность среди пациентов с ХБП [24, 25]. Метаанализ 11 открытых рандомизированных исследований (4622 пациента) выявил 22% снижение смертности от всех причин среди пациентов, получающих безкальциевые ФСП (севеламер, 10 исследований, включавших 3268 пациентов, или лантана карбонат, одно исследование, включавшее 1354 пациента), по сравнению с ФСП на основе кальция (относительный риск 0,78, 95% доверительный интервал 0,61–0,98) [25]. Вероятно, увеличение смертности при применении кальцийсодержащих ФСП связано с гиперкальциемией и кальцификацией сосудов [26, 27]. В соответствии с международными рекомендациями KDIGO сегодня предлагается ограничивать дозировки кальцийсодержащих ФСП всем взрослым больным ХБП С3а–С5Д стадией в отличие от старой версии, где это ограничение относилось только к пациентам со стойкой или рецидивирующей гиперкальциемией [22].

В числе недавно зарегистрированных безкальциевых ФСП – полинуклеарный комплекс железа оксигидроксида, сахарозы и крахмала (Вельфоро 500), который отличается самой высокой фосфатсвязывающей способностью (1 г действующего вещества связывает 260 мг фосфатов). Эффективность и безопасность применения комплекса железа оксигидроксида оценивались в исследованиях III фазы в течение года у 1059 пациентов на диализе. В 50 диализных центрах Европы и США отобраны больные, которым назначали комплекс железа оксигидроксида или севеламера карбонат в качестве активного контроля. Пациенты рандомизированы в группы получавших комплекс железа оксигидроксида в суточных дозах 1,25, 5, 7,5, 10 и 12,5 г. Во всех группах, за исключением получавших препарат в дозе 1,25 г/сут, отмечали снижение уровней сывороточного фосфора, которое составило -1,08, -1,25, -2,0 и -1,69 мг/дл соответственно, обеспечивающее достижение целевых уровней фосфатов. При этом применение комплекса железа оксигидроксида обеспечивало 3-кратное снижение лекарст-

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических рекомендаций по потреблению белка при ХБП

Показатели	ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure (2006)	Национальное руководство по нефрологии Российской Федерации (2014)
СКФ > 90 мл/мин/1,73 м ²	Не требуется коррекция потребления белка	1,2 г/кг белка в сутки
СКФ от 90 до 60 мл/мин/1,73 м ²	Не требуется коррекция потребления белка	0,8 г/кг белка в сутки
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² При ХБП, без диабета, на додиализных стадиях	0,6–0,8 г/кг белка в сутки, оптимально 0,7 г	0,6 или 0,3 г/кг белка в сутки + кетоаналоги АК*
СКФ < 20 мл/мин/1,73 м ² При ХБП, без диабета, на додиализных стадиях	0,3–0,5 г/кг белка в сутки + кетоаналоги АК*	0,3–0,4 г/кг белка в сутки + кетоаналоги АК*
ХБП с диабетической нефропатией	0,8 г/кг белка в сутки (0,7 г приводит к гипоальбуминемии)	

*Кетоаналоги АК назначаются из расчета 0,1 г на 5 кг массы тела в сутки.

венной нагрузки и повышение приверженности пациентов лечению по сравнению с севеламером [28]. Опубликованные результаты сравнительного ретроспективного исследования эффективности комплекса железа оксигидроксида при лечении гиперфосфатемии у пациентов диализных центров США демонстрируют двукратное увеличение доли лиц, достигавших целевых уровней сывороточного фосфора при переводе на лечение комплексом железа оксигидроксида с севеламера, лантана карбоната, кальция ацетата и их комбинаций [29].

Паратиреоидный гормон (ПТГ) регулирует уровень кальция в сыворотке. Низкие уровни витамина D, гипокальциемия и гиперфосфатемия стимулируют секрецию ПТГ, приводя к развитию вторичного и третичного гиперпаратиреоза. Его метаболические действия включают: мобилизацию кальция из кости, увеличение поглощения кальция из кишечника, усиление реабсорбции кальция в дистальных отделах канальцев и угнетение реабсорбции фосфора в проксимальных отделах канальцев (тем самым уменьшая фосфор в крови), образование активной формы витамина D в почках. Прогрессирование ХБП приводит к снижению образования активных форм витамина D (ИОМ, 2011) [30]. Эргокальциферол (витамин D₂) или холекальциферол (витамин D₃) можно использовать на ранних стадиях ХБП с целью коррекции, активный витамин D (кальцитриол) или его аналоги (доксеркальциферол, альфакальцидол или парикальцитол) следует использовать при терминальной ХБП.

5. Анемия, ассоциированная с нарушением эритропоэза и дефицитом железа. Коррекцию анемии следует проводить как инъекциями эритропоэзстимулирующими препаратами, так и препаратами железа [31].
6. Дислипидемия. Контроль липидного профиля через 5 лет от момента постановки диагноза ХБП и затем каждый год, так как пациенты входят в группу высокого риска развития атеросклероза.

Потребление белка

Десятилетия нефрологи придерживаются стратегии ограничения белка в диетотерапии при ХБП. В разных странах нормы потребления белка при ХБП отличаются, например, в национальном Российском руководстве по нефрологии рекомендуется снижение употребления белка до 1 г/кг в сутки у

пациентов с СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² и до 0,8 г/кг в сутки при СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² (табл. 2) [32].

Современные международные клинические рекомендации 2017 г. основываются на отсутствии необходимости коррекции потребления белка у пациентов с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² [33].

У пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² рекомендовано ежедневное потребление белка 0,8 г/кг в сутки. При дальнейшем снижении СКФ (ХБП 3б стадии) потребление белка можно безопасно снизить до 0,6 г/кг в сутки. Диета с ограничением белка до 0,6 г/кг в сутки получила название традиционной малобелковой (МБД), дальнейшее ограничение потребления белка (0,3–0,4 г/кг в сутки с обязательным применением препаратов кетоаналогов – АК в дозировке 0,1 г/5 кг/сут) принято обозначать как строгую МБД (СМБД).

Благоприятное действие МБД у больных ХБП связывают с уменьшением перегрузки оставшихся работающих нефронов, что предотвращает их дальнейшую гибель. МБД способствует торможению прогрессирования ХБП, предупреждает накопление токсических продуктов, уменьшает интоксикацию, снижает протеинурию, улучшает фосфорно-кальциевый, липидный и углеводный обмен. Эффективность и безопасность МБД существенно повышается при назначении препаратов кетоаналогов АК. При катаболизме обычного пищевого белка его молекула сначала расщепляется до АК, освобождаются радикалы кислот, фосфаты. В результате ряда сложных биохимических реакций избыток азотных групп идет на синтез мочевины и выводится с мочой. При почечной недостаточности почки не справляются с азотной нагрузкой, и концентрация так называемых «азотистых шлаков» в организме нарастает, происходит сдвиг в сторону ацидоза, увеличения фосфатов. В химической структуре кетоаналогов АК азотная группа заменена атомом кислорода, а в организме из них образуются обычные АК, которые в дальнейшем встраиваются в различные белки организма, участвуют в биологических процессах. При этом азотная нагрузка минимальна (соответственно, уменьшается продукция мочевины), а фосфатов совсем нет в отличие от белковых продуктов, что является благоприятным для пациентов с ХБП.

При соблюдении МБД чрезвычайно важно, чтобы сохранялась адекватная калорийность питания. По данным клинических исследований с целью предотвращения белково-энергетической недостаточности пациентам с ХБП

рекомендуется потребление от 30 ккал до 35 ккал/кг массы тела с учетом: массы тела пациента, возраста, пола, физической активности [34].

Для поддержания необходимой калорийности рациона могут использоваться жиры, но максимальное рекомендуемое потребление жиров должно быть менее 30%, при этом насыщенный жир ограничивается менее 10%. Ежедневный объем потребления пищевых волокон должен составлять от 25 до 38 г/сут. МБД (0,6 г/кг в сутки) требует дополнительного назначения рибофлавина и цианокобаламина. Необходимо обеспечить достаточное количество тиамина и фолиевой кислоты. При этом высокие дозы витаминов С, А, Е и К опасны, так как при прогрессирующем снижении СКФ витамины могут накапливаться из-за снижения экскреции [35].

Первоначально предполагалось, что ограничение белка может замедлять прогрессирование ХБП [36–39], более поздние хорошо спланированные исследования показывают, что польза от этого вмешательства является умеренной [40–42]. В исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), где проанализировано 585 пациентов с недиабетической ХБП и средней СКФ 39 мл/мин/1,73 м² (все пациенты имели СКФ < 55 мл/мин/1,73 м²), больные случайным образом разделены на 2 группы по объему потребления белка: 1,3 г и 0,58 г/кг в день. Среднее потребление белка составляло приблизительно 0,7–0,75 г/кг в день (около 45–60 г в день) [43]. Этот уровень потребления существенно ниже среднего потребления белка в США, которое составляет от 90 до 100 г в день. Однако комплаентность МБД в MDRD оказалась недостаточной. В первые 4 мес у пациентов, находящихся на малобелковой диете, отмечалось снижение СКФ на 3,9 мл/мин в год (что, видимо, связано со снижением внутривисочечного давления), затем медленнее – 2,8 мл/мин в год, в поздние сроки – 1,1 мл/мин в год. Аналогичная ситуация отмечена во второй части этого исследования, в которой участвовали 255 пациентов со средней СКФ 19 мл/мин/1,73 м², они случайным образом разделены на группы: с низким содержанием белка и очень низким содержанием белка (0,3 г/кг в день) с применением кетоаналогов АК. Недостатком исследования является небольшое число участников с диабетической нефропатией (пациенты с инсулинзависимым диабетом исключены), а темп снижения СКФ в обеих группах исследования и контроля был медленнее, чем ожидалось. Последующий пересмотр результатов MDRD установил низкую приверженность пациентов в группе МБД при отсутствии контроля комплаентности, что привело к увеличению реального потребления белка в данной группе и некорректным выводам. Сопоставление абсолютной величины динамики СКФ в группах, получавших обычное или ограниченное количество диетического белка, показало, что различие между ними может превышать 30%, что даже превосходит ожидавшийся результат. Таким образом, несмотря на то, что при первичном анализе не удалось продемонстрировать высокую эффективность МБД в торможении прогрессирования ХБП, анализ динамики СКФ свидетельствует, что ограничение потребления белка с пищей может приносить больным ХБП весомую пользу [44].

Результаты последующих клинических исследований доказывают эффективность МБД у больных ХБП. В качестве примера Кокрановский обзор рандомизированных клинических исследований – РКИ ($n=10$), изучающий эффективность МБД, в котором в качестве конечной точки использовали почечную смерть [44]. Почечная смерть в этом обзоре определялась как начало диализа, смерть пациента или трансплантация почки. Анализ данных продемонстри-

ровал, что ограничение белка уменьшает число пациентов, достигших почечной смерти, на 32%.

При МБД по меньшей мере 60% получаемого белка должно иметь высокую биологическую ценность или содержать высокий процент незаменимых АК. С этой задачей помогают справиться кетоаналоги АК, обеспечивающие безопасность назначения МБД с точки зрения сохранения нутритивного статуса. Метаанализ Z. Liu и соавт. показал эффективность СМБД с назначением кетоаналогов АК [45]. Согласно результатам метаанализа СМБД в сочетании с кетоаналогами АК позволяет в раннем периоде значительно уменьшить снижение СКФ ($p<0,001$), развитие гиперпаратиреоза ($p=0,04$), артериальной гипертензии ($p<0,01$) и гиперфосфатемии ($p<0,001$) [46].

Недавно опубликован Кокрановский метаанализ опубликованных с 1960 по май 2018 г. результатов РКИ (17 РКИ с участием 1459 пациентов), в которых изучались эффекты МБД и СМБД с назначением кетоаналогов АК, оценкой конечных точек, включающих изменения показателей СКФ, протеинурии, контроля АД, состояния питания и показателей минерально-костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП).

Согласно анализу подгрупп СМБД с назначением препаратов кетоаналогов АК достоверно превосходила МБД в замедлении снижения СКФ. Только при назначении СМБД в сочетании с кетоаналогами АК значительно улучшились показатели сывороточного ПТГ, систолического и диастолического АД, в то время как обе схемы МБД значительно уменьшали уровни фосфатов сыворотки. Только при назначении СМБД с кетоаналогами АК значительно повышался сывороточный альбумин. Вывод исследования: СМБД в сочетании с назначением кетоаналогов АК позволяет эффективно улучшить конечные точки, включая сохранение СКФ и снижение протеинурии, уровня АД и параметры МКН-ХБП без нарушения нутритивного статуса. СМБД, по-видимому, обеспечивает большую эффективность в замедлении снижения СКФ, АД и сывороточного ПТГ, а также меньшее повышение уровня кальция в сыворотке крови.

В целом большинство экспертов считают, что, несмотря на недостаточность явной пользы в исследовании MDRD, баланс доказательств свидетельствует о пользе МБД у пациентов с ХБП, что нашло отражение в рекомендациях по питанию таких лиц (KDOQI 2019 г.) [47]. Безусловно, ограничение потребления белка у пациентов с ХБП улучшает лабораторные и метаболические показатели, включая снижение уровня креатинина, мочевины и фосфатов в сыворотке крови, нормализацию кислотно-основного равновесия, и дает возможность лучшего контроля над минерально-костными нарушениями.

В 2015 г. опубликованы результаты российского исследования с включением 63 больных, наблюдаемых на протяжении 72 мес. Пациентов разделили на 3 группы: 1-я – больные, получавшие МБД в комбинации с кетоаналогами АК (Кетостерил), 2-я – пациенты, получавшие малобелковую диету без кетоаналогов КА, 3-я – без диетических ограничений. Начало заместительной почечной терапии потребовалось 9,7% пациентов из 1-й (МБД + кетоаналоги АК), 18,1% – 2-й и 40% – 3-й группы соответственно [48].

Результаты оценки влияния кетоаналогов АК на показатели эффективности и безопасности МБД для пациентов с ХБП в условиях крупного долгосрочного РКИ, проведенного L. Garneata и соавт., опубликованы в журнале Американского общества нефрологов (JASN) [49].

После MDRD это самое крупное РКИ, в котором исследовались безопасность и эффективность вегетарианской

СМБД с назначением кетоаналогов АК по сравнению с обычной МБД у пациентов с ХБП на додиализной стадии. Первичной конечной точкой стало начало диализа или 50% снижение СКФ от начальной – 30 мл/мин, 207 пациентов с ХБП рандомизированы на 2 группы: 1-я – больные, получавшие СМБД + кетоаналоги АК (0,3 г/кг растительного белка и 1 таблетка Кетостерила/5 кг массы тела в сутки), или 2-я группа – больные, продолжавшие получать стандартную МБД (0,6 г/кг белка в сутки) в течение 15 мес.

Начало диализной терапии в конце исследования требовалось в 3 раза меньшему числу пациентов группы СМБД с кетоаналогами АК (11% по сравнению с 30%; $p < 0,001$). Скорректированный показатель числа больных, нуждавшихся в лечении (NNT; 95% доверительный интервал), чтобы избежать достижения комбинированной первичной конечной точки в соответствии с протоколом анализа, составил 4,4 для пациентов с СКФ 30 мл/мин на 1,73 м², но он снижался до 2,7 для пациентов с СКФ 20 мл/мин на 1,73 м².

Показатели фосфорно-кальциевого обмена улучшались только в группе пациентов, получавших кетоаналоги АК. Исходно в данной группе наблюдались более низкие уровни кальция, но более высокие – фосфатов сыворотки. В то время как в конце исследования концентрации кальция повышались, фосфатов – снижались. Противоположные вариации отмечены в контрольной группе со стандартной МБД. При этом, несмотря на то что потребность в кальцийсодержащих ФСП являлась одинаковой в обеих группах, дозы кальция были ниже в группе получавших кетоаналоги АК. Кроме того, необходимость назначения витамина D в конце исследования – выше в контрольной группе (54% против 22%; $p = 0,004$). Таким образом, СМБД с назначением кетоаналогов незаменимых АК у пациентов с ХБП эффективно отодвигает начало диализа, замедляет скорость утраты функции почек за счет снижения уремической симптоматики, является доступным, безопасным и эффективным подходом с позиции кардионефропротекции, обеспечивающим коррекцию артериальной гипертензии, снижение протеинурии, сохранение уровня гемоглобина, профилактику нарушений белкового и фосфорно-кальциевого обмена, улучшение липидного профиля.

Безопасность МБД изучалась в исследовании у пациентов с нефротическим синдромом. Несмотря на умеренную протеинурию, которая составляла в среднем 7,2 г в день, баланс азота поддерживался на диете с ограничением белка до 0,8 г/кг в день + 1 г белка для каждого грамма протеинурии и 35 ккал/кг в день. Эти данные свидетельствуют о том, что ограничение белка можно реализовать у пациентов с умеренной протеинурией, обеспечивая адекватное потребление калорий. Однако эти данные не определяют минимальное безопасное потребление белка и они не доказывают, что необходимо дополнительное потребление белка для степени протеинурии. Кроме того, ограничение белка у пациентов с массивной протеинурией (более 15 г/сут) или одновременным катаболическим состоянием (например, из-за кортикостероидов или при системной красной волчанке) является опасным даже при адекватном потреблении калорий [50].

Заключение

При проведении диетотерапии на додиализных стадиях ХБП следует придерживаться следующих правил:

1. При СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² рекомендации по диете не отличаются от таковых для населения в целом.
2. При снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² необходимы:
 - а) адекватно стадии ХБП ограничение потребления белка с пищей (МБД) – от 0,8 до 0,3 г/кг массы тела в сутки;
 - б) применение кетоаналогов АК (Кетостерил) для повышения эффективности и безопасности МБД;
 - в) обеспечение достаточной калорийности, соответствующей энергозатратам организма (30–35 ккал/кг массы тела в сутки);
 - г) ограничение (менее 5 г/сут)/исключение поваренной соли, т.е. менее 2,3 г натрия в сутки;
 - д) ограничение потребления фосфатов до 0,8–1 г/сут;
 - е) сбалансированность по содержанию микроэлементов (калий, фосфор, кальций) и витаминов группы В;
 - ж) ежедневное потребление диетических волокон.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(Issue 1):1-127.
2. *Нефрология.* 2010;14(3) [*Nephrology.* 2010;14(3) (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2010-14-3
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
5. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2275-84. doi: 10.1681/ASN.2005121273
6. Chen N, Wang W, Huang Y, et al. Community-based study on CRD subjects and the associated risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2117-23. doi: 10.1093/ndt/gfn767
7. Victorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, et al. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1799-807. doi: 10.1093/ndt/gfh914
8. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A, et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:935-44. doi: 10.1093/ndt/gfk021
9. Электронный портал Российского диализного общества [Russian Dialysis Society (In Russ.)]. <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf>
10. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. Часть вторая [Tomilina NA, Bikbov BT. Renal replacement therapy for end-stage renal disease patients in russian federation, 1998–2011 (Report of the Russian Registry of Renal Replacement Therapy). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2015;17(1):35-58 (In Russ.)]. doi: 10.15825/1995-1191-2015-1-35-58
11. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659. doi: 10.1001/archinte.164.6.659
12. Philip Kam-Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Siu-Fai Lui, et al. *Kidney Health for Everyone Everywhere – From Prevention to Detection and*

- Equitable Access to Care. *J Nephrol.* 2020 Apr;33(2):201-10. doi: 10.1007/s40620-020-00728-x.
13. IOM (Institute of Medicine). Sodium Intake in Populations: Assessment of Evidence. Washington, D.C.: National Academy Press; 2013. doi: 10.17226/18311
 14. Available from: <http://www.iom.edu/Reports/2013/Sodium-Intake-in-Populations-assessment-of-Evidence.aspx>
 15. Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H, et al. Proteinuria, a Target for Renoprotection in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65(6):2309-20. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x
 16. Snyder RW, Berns JS. Use of Insulin and Oral Hypoglycemic Medications in Patients with Diabetes Mellitus and Advanced Kidney Disease. *Semin Dialysis.* 2004;17(5):365-70. doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17346.x
 17. Kaysen GA, Johansen KL, Cheng S, et al. Trends and Outcomes Associated with Serum Albumin Concentrations Among Incident Dialysis Patients in the United States. *J Renal Nutr.* 2008;18(4):323-31. doi: 10.1053/j.jrn.2008.04.002
 18. Gennari FJ, Hood VL, Greene T, et al. Effect of Dietary Protein Intake on Serum Total CO₂ Concentration in Chronic Kidney Disease: Modification of Diet in Renal Disease Study Findings. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):52-7. doi: 10.2215/CJN.00060505
 19. De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(9):2075-84. doi: 10.1681/ASN.2008111205
 20. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Химический состав российских химических продуктов. М., 2002; с. 21-181 [Skurikhin IM, Tutel'yan VA. Khimicheskii sostav rossiiskikh khimicheskikh produktov. Moscow, 2002; p. 21-181 (In Russ.)].
 21. Burrowes JD, Ramer NK. Removal of Potassium from Tuberous Root Vegetables by Leaching. *J Renal Nutr.* 2006;16(4):304-11. doi: 10.1053/j.jrn.2006.07.012
 22. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2017;7(1):1-59.
 23. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:1119. doi: 10.1001/jama.2011.308
 24. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:1268. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1
 25. Patel L, Bernard LM, Elder GJ, Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:232. doi: 10.2215/CJN.06800615
 26. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D, INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:487. doi: 10.2215/CJN.03820411
 27. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:771. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.023
 28. Floege J, Covic AC, Ketteler M, et al. Long-term effects of the iron based phosphate binder, sucroferriic oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2015;30:1037-46. dialysis. doi: 10.1093/ndt/gfv006
 29. Kendrick J, Parameswaran V, Ficociello L, et al. One-Year Historical Cohort Study of the Phosphate Binder Sucroferriic Oxyhydroxide in Patients on Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2019 Sep;29(5):428-37. doi: 10.1053/j.jrn.2018.11.002
 30. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
 31. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2.
 32. Смирнов А.В., Кучер А.Г., Каюков И.Г., Цыгин А.Н. Диетотерапия при хронической болезни почек. В кн.: Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Гл. ред. Н.А. Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 67. [Smirnov AV, Kucher AG, Kayukov IG, Tsygin AN. Dietoterapiya pri khronicheskoi bolezni pochek. V kn.: Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Gl. red. N.A. Mukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; p. 67 (In Russ.)].
 33. Monique E Cho, MD, Srinivasan Beddhu, MD. Dietary recommendations for patients with nondialysis CKD. UpToDate. Literature review current through: Feb 21, 2020.
 34. Menon V, Kopple JD, Wang X, et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:208. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.08.009
 35. Mircescu G, Gârneață L, Stancu SH, Capusa C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *Ren Nutr.* 2007 May;17(3):179-88. doi: 10.1053/j.jrn.2006.12.012
 36. Steiber AL, Kopple JD. Vitamin Status and Needs for People with Stages 3–5 Chronic Kidney Disease. *J Renal Nutr.* 2011;21(5):355-68. doi: 10.1053/j.jrn.2010.12.004
 37. Mitch WE, Walser M, Steinman TI, et al. The effect of a keto acid-amino acid supplement to a restricted diet on the progression of chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1984;311:623. doi: 10.1056/NEJM198409063111002
 38. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;324:78. doi: 10.1056/NEJM199101103240202
 39. Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet.* 1989;2:1411. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92032-1
 40. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, et al. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1989;321:1773. doi: 10.1056/NEJM198912283212601
 41. Rosman JB, Langer K, Brandl M, et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int Suppl.* 1989;27:S96.
 42. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:877. doi: 10.1056/NEJM199403313301301
 43. Levey AS, Greene T, Beck GJ, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2426.
 44. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non-diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub3
 45. Liu Z, Su G, Guo X, et al. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD010350. doi: 10.1002/14651858.CD010350.pub2
 46. Chewcharat A, Takkavatakarn K, Wongrattanagorn S, et al. The Effects of Restricted Protein Diet Supplemented With Ketoanalogue on Renal Function, Blood Pressure, Nutritional Status, and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ren Nutr.* 2020;30(3):189-99. doi: 10.1053/j.jrn.2019.07.005
 47. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Kidney Disease: 2019 Update. <https://www.kidney.org/professionals/kdoqi-guidelines-commentary-nutrition>
 48. Сигитова О.Н., Архипов Е.В., Ким Т.Ю. Анализ эффективности нефропротекции с применением малобелковой диеты и кетоаналогов аминокислот у пациентов с хронической болезнью почек. *Кардиология.* 2015;55(9):77-83. [Sigitova ON, Arkhipov EV, Kim TY. Analysis of the Effectiveness of Renoprotection of Low-Protein Diet and Ketoanalogues of Amino Acids In Patients With Chronic Kidney Disease. *Kardiologiya.* 2015;55(9):77-83 (In Russ.)]
 49. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, et al. Ketoanalogue supplemented vegetarian very low-protein diet and CKD progression. Vegetarian Very Low Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(7):2164-76. doi: 10.1681/ASN.2015040369
 50. Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, et al. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest.* 1997;99:2479. doi: 10.1172/JCI119432

Поступила 20.04.2019

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

При подготовке рукописи авторам следует придерживаться «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

При рассмотрении статьи редакция производит обязательную проверку материала с помощью системы «Антиплагиат».

Журнал «Терапевтический архив» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями, за исключением материалов о заболеваниях детей.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, клинические наблюдения, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной коллегией. Плата с авторов статей за публикацию рукописей не взимается.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Обязательно наличие официального направления организации, на базе которой(ых) выполнена работа.

Все материалы пересылаются в редакцию только по электронной почте therarchive@hmpm.ru

Отдельным вложением в формате PDF или JPEG высылаются:

- официальное направление учреждения;
- первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения;
- последняя страница с подписями всех авторов.

Все компоненты статьи должны быть в одном файле, в формате Word. Статья должна включать:

- 1) титульный лист;
- 2) резюме (для оригинальных статей) или аннотацию (для клинических наблюдений и обзоров), на русском и английском языках;
- 3) ключевые слова;
- 4) введение;
- 5) материалы и методы (для оригинальных статей);
- 6) результаты (для оригинальных статей);
- 7) обсуждение (для оригинальных статей);
- 8) заключение;
- 9) конфликт интересов;
- 10) библиографию;
- 11) таблицы (если необходимо);
- 12) иллюстрации (если необходимо);
- 13) подписи к рисункам.

Страницы рукописи должны быть пронумерованы.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи – информативное и достаточно краткое (на русском и английском языках).
2. Инициалы и фамилии авторов (на русском и английском языках), полные ФИО авторов.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (на русском и английском языках). Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное написание названия учреждения на сайте <https://grid.ac>. Если авторов несколько и они работают в разных учреждениях (городах), то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
4. **Сведения об авторах:** фамилии, полностью имена и отчества, ученая степень, место работы, должность и звание, e-mail и телефоны всех авторов, ORCID.
5. Полные фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес, e-mail, номер телефона, ORCID* автора, ответственного за контакты с редакцией.
6. Колонтитул (сокращенный заголовок) для размещения сверху страниц в журнале.

* При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/> ORCID – это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, связывающий исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. Это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов.

Ко всем оригинальным статьям прилагается структурированное резюме объемом от 200 до 250 слов, включающее рубрики: цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение (на русском и английском языках).

К клиническим случаям, лекциям и обзорным статьям необходимо приложить неструктурированную аннотацию (на русском и английском языках).

После резюме или аннотации приводятся «Ключевые слова» (от 3 до 10 слов или словосочетаний), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах (на русском и английском языках).

Текст

Объем оригинальной статьи (без библиографии) не должен превышать 25 тыс. знаков с пробелами; объем клинических наблюдений – 20 тыс. знаков с пробелами; лекций и обзоров – 35 тыс. знаков с пробелами.

Структура оригинальных статей

Введение. Формулируется цель, обосновывается необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

Результаты. Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, а упоминаются только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Выделяются новые и важные аспекты результатов собственного исследования и по возможности сопоставляются с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение.

Конфликт интересов. Отражаются все существенные конфликты интересов (после текста статьи, перед списком литературы). В случае их отсутствия отмечается: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».

Библиография (список литературы) / References. Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылки на них в тексте). При упоминании в тексте отдельных фамилий авторов им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списке литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно. При составлении списка литературы приоритет должен отдаваться работам отечественных авторов. В соответствии с требованиями международных систем цитирования Web of Science и Scopus, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и должны даваться не только на языке оригинала, но и на латинице (романским алфавитом).

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в примечании к таблице.

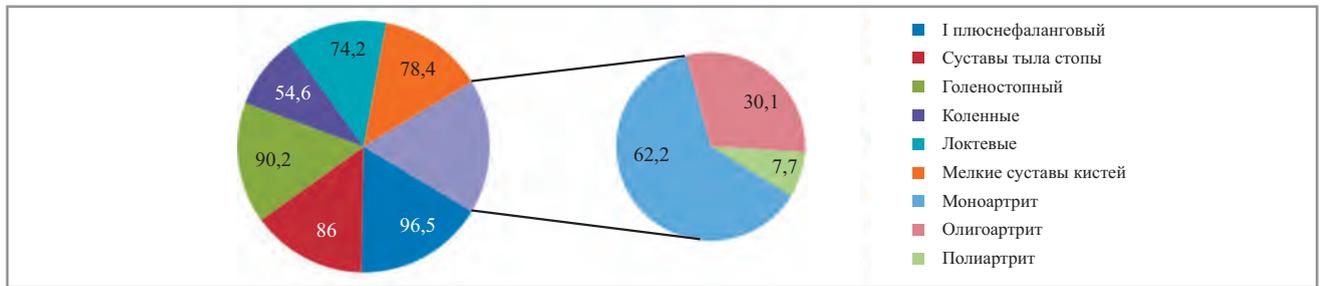
Подписи к иллюстрациям. Печатаются с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) высылаются по возможности отдельными файлами в исходном формате и неужатом размере, с указанием номера рисунка, обозначением верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не публикуются!

К статье М.А. Громовой и соавт. «Оценка 12-недельной уратснижающей терапии аллопурином в сочетании с нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам у больных с хронической подагрой» (с. 60)



Характеристика суставного синдрома, доля случаев, % (n=143).

К статье Д.В. Гуровой и соавт. «Успешное лечение циклоспорином А редкого варианта мезангиопролиферативного гломерулонефрита с IgM-депозитами» (с. 73)

Мужчина Ю., 27 лет	2015 г.		2016-2017 гг.			2018-2019 гг.		Б н о п с я я п о ч е к
	VI-IX	X-XI	г. Волгоград XII-VIII	IX-XI	I-XI	Клиника им. Е.М. Тареева XII	I-II	
Отеки								
Протеинурия, г/сут	4	0,06	9,4	12	7	4-5,7		
Общий белок сыворотки крови, г/л	39,2	65	46,9	34	31,9	37,2		
Альбумин сыворотки крови, г/л	-	40	24	25	13	19,1		
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	137	87,9	84	118	82	56,9		
СКФ, мл/мин	61	105	110	55	112	134		
Иммунология						АИФ отри., АТ к патогенной ДНК N, АТ к КЛ IgG, M N ANCA N		
Диагноз	Хронический гломерулонефрит нефротического типа							
Лечение	ПЗ 60 мг		ПЗ 1000 мг ЦФА 1000 мг			Сульмарно ПЗ 5 г ЦФА 8,7 г	ХГН нефротического типа морфологическая мезангиопролиферативный с IgM-депозитами	

Рис. 1. График анамнеза заболевания наблюдаемого пациента.

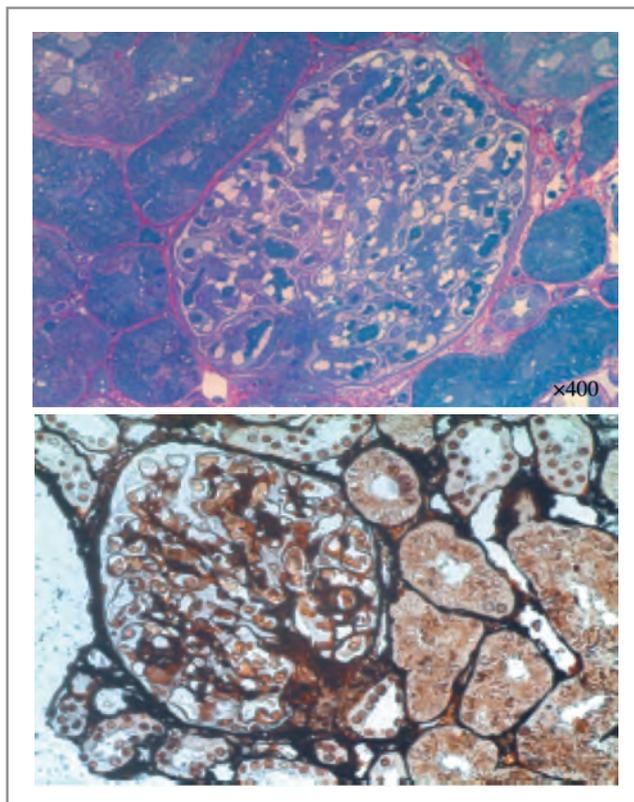


Рис. 2. Биопсия почки: светооптическая картина (x400).

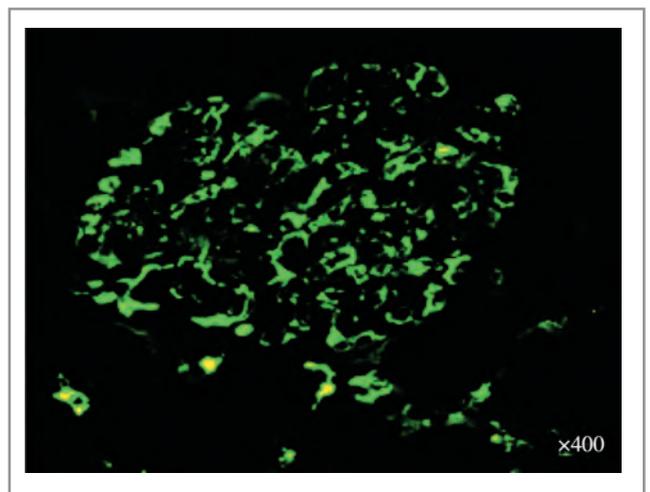


Рис. 3. Иммунофлуоресцентное исследование биоптата почки (x400): диффузное отложение IgM на гломерулярной базальной мембране гранулярного характера.

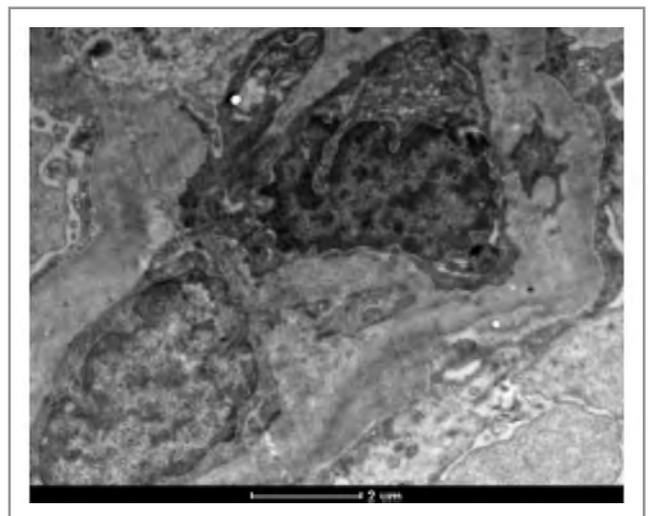


Рис. 4. Электронная микроскопия: парамезангиальные, интрамембранные и субэпителиальные отложения иммунных комплексов. Мезангий расширен, пролиферация мезангия. Подоциты в состоянии жировой и гидропической дистрофии, малые ножки их редуцированы.

К статье Ю.В. Лаврищевой и соавт. «Опыт применения российского биоаналога оригинального препарата экулизумаба для лечения больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом» (с. 76)

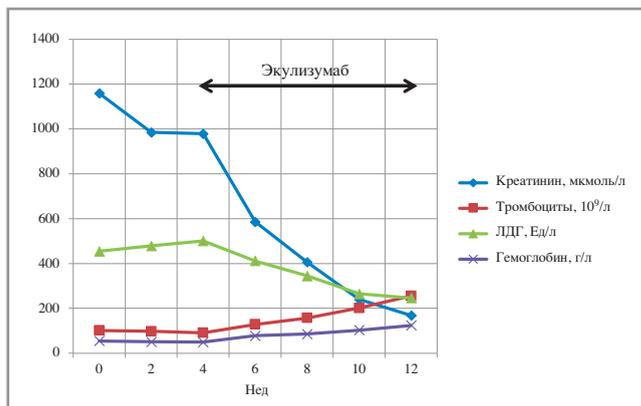


Рис. 1. Динамика лабораторных показателей пациентки 1 на фоне терапии экулизумабом.

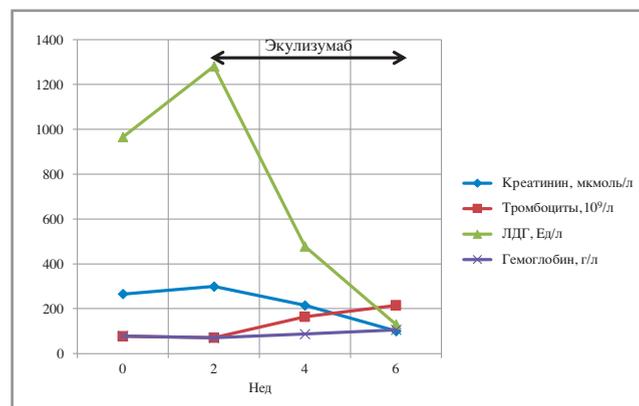


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей пациентки 3 на фоне терапии экулизумабом.

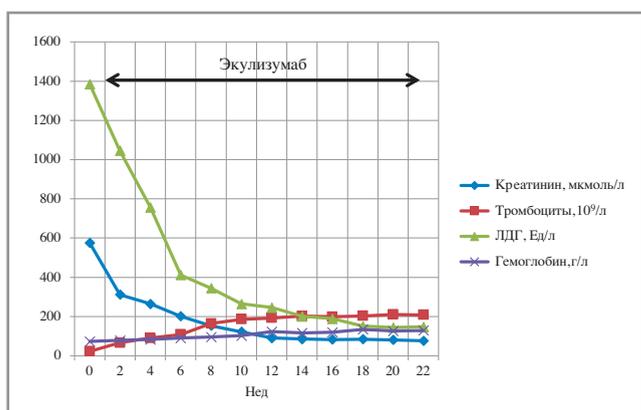
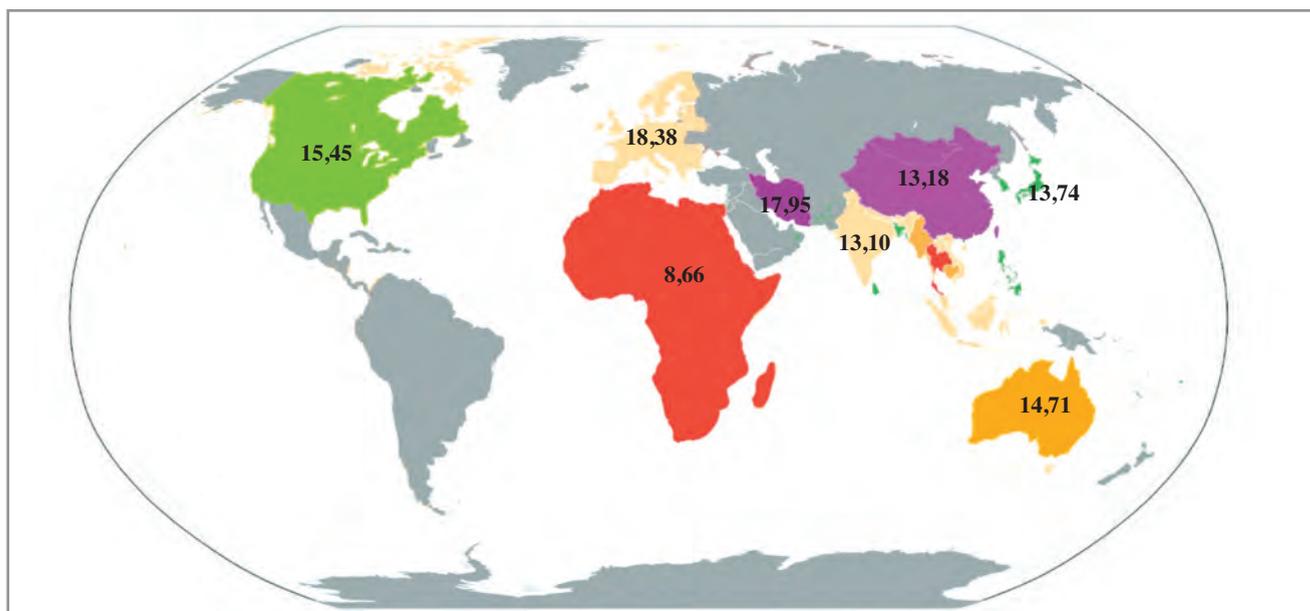


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей пациентки 2 на фоне терапии экулизумабом.

К статье А.В. Кузьминой. «Нутритивная поддержка пациентов с хронической болезнью почек додиализной стадии» (с. 117)



Карта распространности ХБП в мире (%) [4].

К статье *Л.И. Дворецкого и соавт.* «Случай гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита у больного саркоидозом легких» (с. 81)

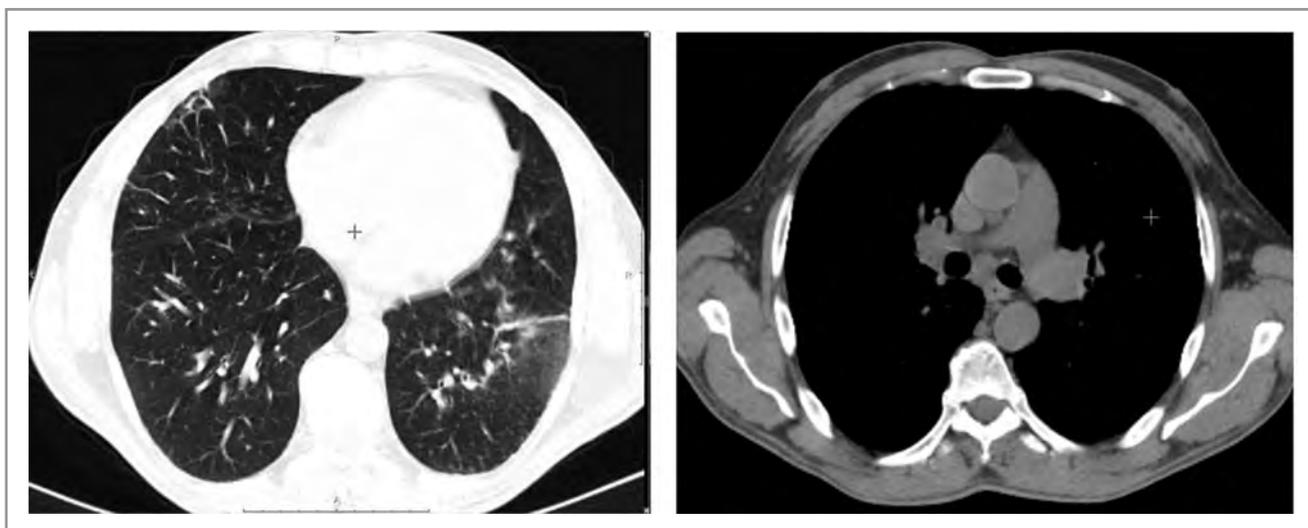


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки. Участок уплотнения легочной ткани IX сегмента справа по типу «матового стекла», неправильной формы, без четких контуров. Гиперплазия бифуркационных лимфоузлов и корня правого легкого.

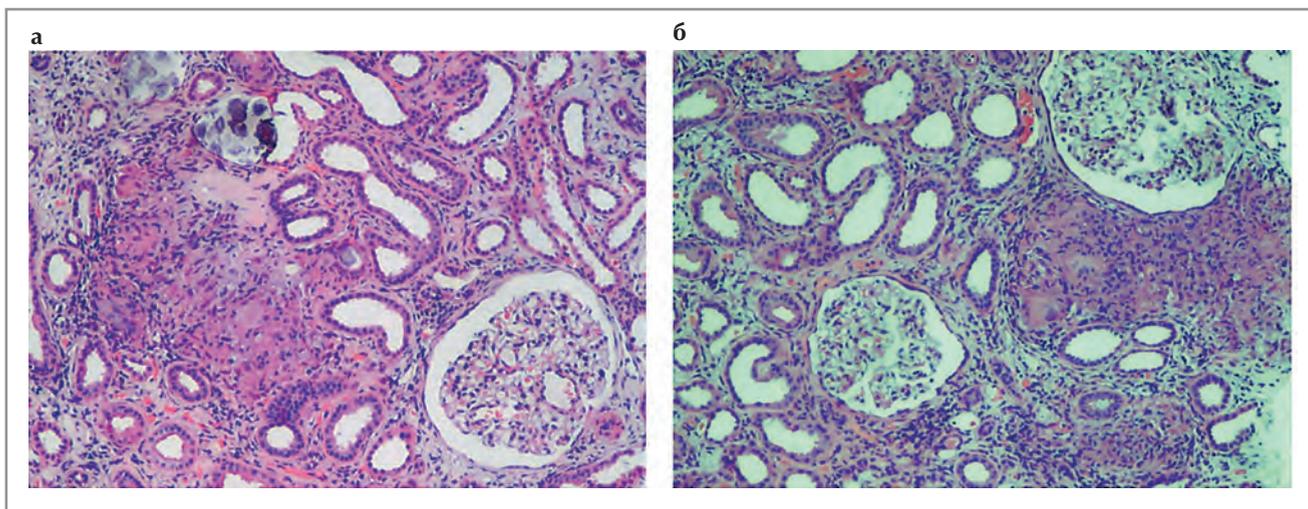


Рис. 2. Препарат почечного биоптата. Окраска гематоксин-эозином. Диффузно-очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты с формированием множества крупных гранул, состоящих из гигантских многоядерных и эпителиоидных клеток.

К статье К.С. Гречухиной и соавт. «Нефротоксичность, индуцированная антиангиогенными противоопухолевыми препаратами» (с. 93)

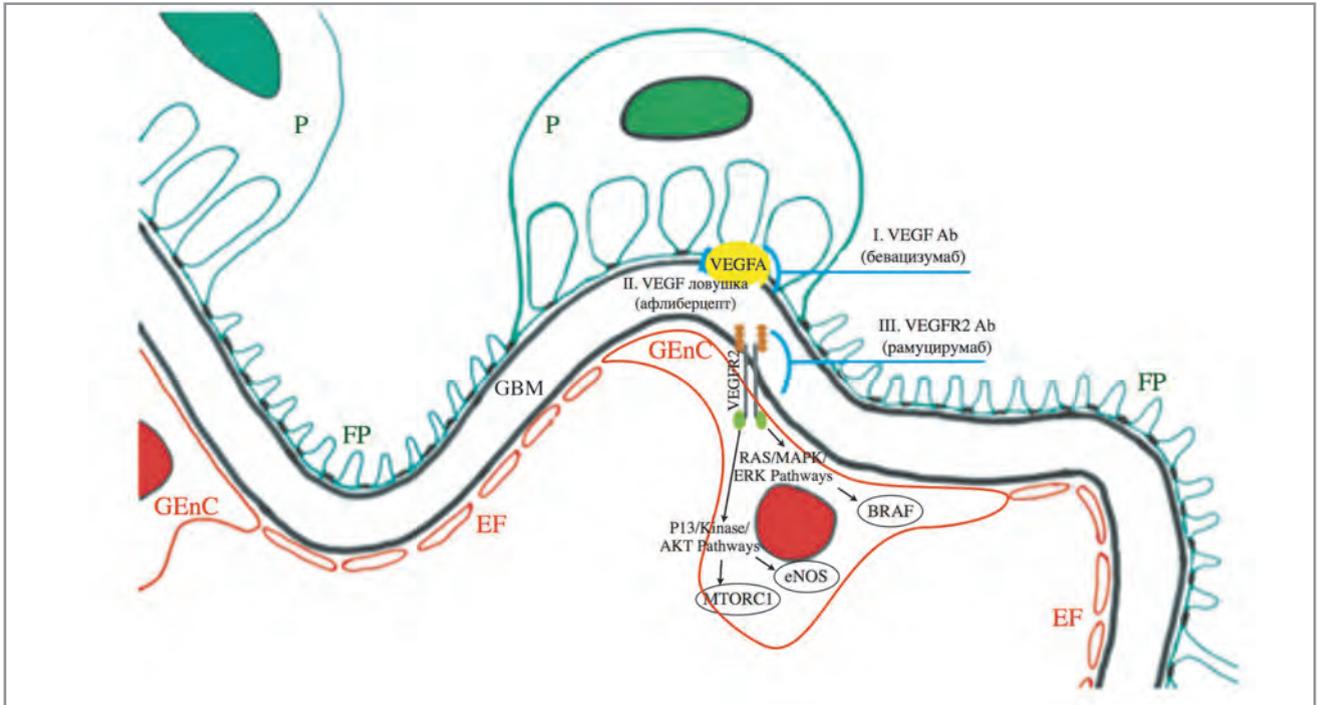


Рис. 1. Сигнальный путь VEGF-A-VEGFR2 и фармакологическая блокада. VEGF-A вырабатывается подоцитами и связывается с VEGFR2 на клетках эндотелия в клубочке. Бевацизумаб ингибирует VEGF-A и ангиогенез через взаимодействие IgG и всех изоформ VEGF-A (I). Афлиберцепт – рекомбинант из белка, ответственного за связывание VEGFR1 и VEGFR2, соединенного с IgG1 [Fc] (II). Рамуцирумаб – IgG1, специфически связывающий VEGFR2 через экстрацеллюлярный домен (III) [45].

Примечание. Аб – антитело; EF – фенестры между эндотелиоцитами; FP – ножковые отростки; GBM – базальная мембрана клубочков/гломерулярная базальная мембрана; GEnC – эндотелиоцит клубочков; P – подоцит.

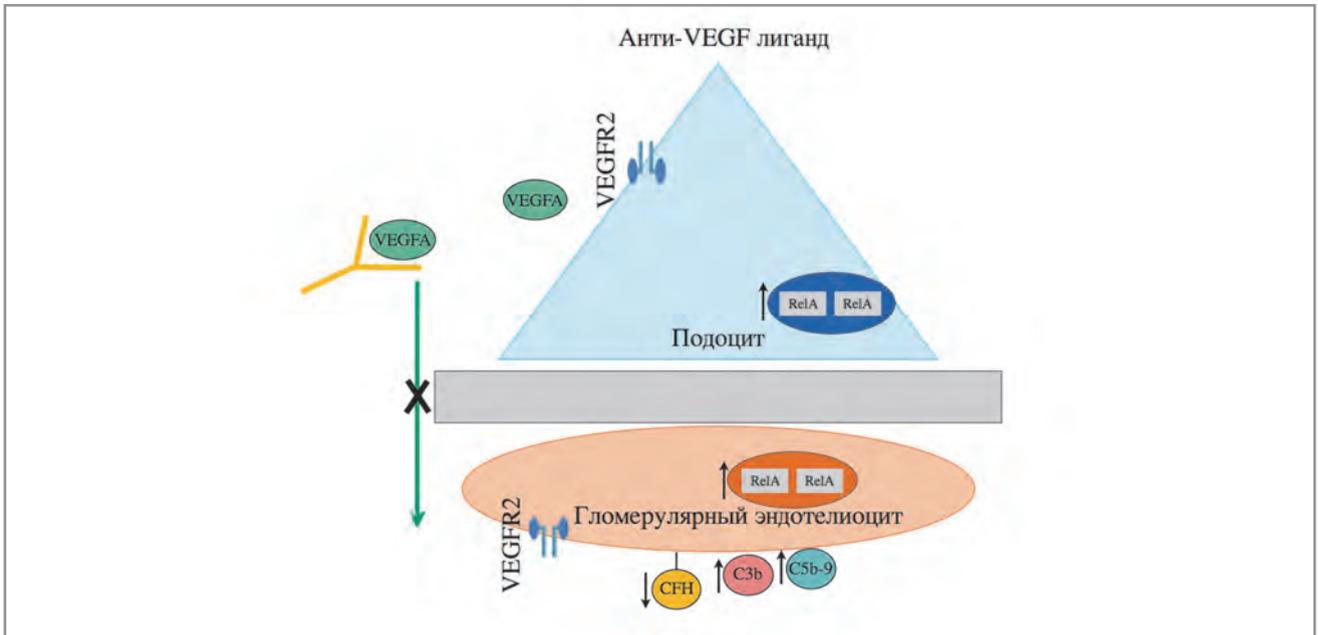


Рис. 2. Ингибирование VEGFA-VEGFR2 сигнального пути.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар против боли и воспаления

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E₂



**Boehringer
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

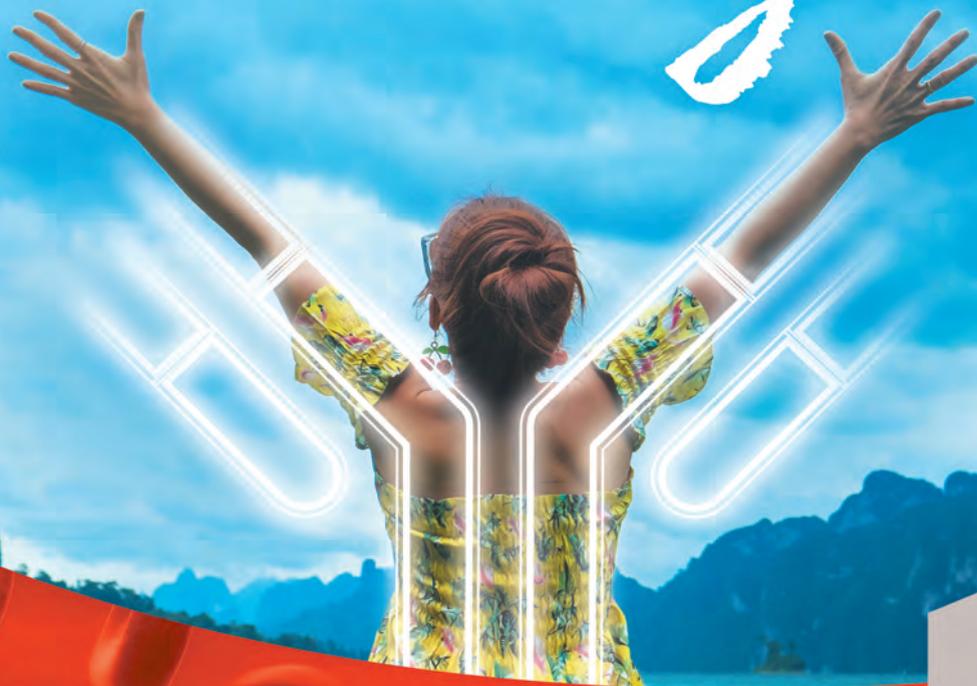
Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. Лекарственная форма: таблетки (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: остеоартрит (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. **Противопоказания:** гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных переносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание печени; активное неконтролируемое СС-заболевание; беременность; грудное вскармливание; непереносимость галактозы (таблетки); не рекомендуется: таблетки – детям до 12 лет, раствор для в/м введения – до 18 лет; сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). **С осторожностью:** заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. **Побочное действие:** анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный медуллярный некроз; нефротический синдром. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.

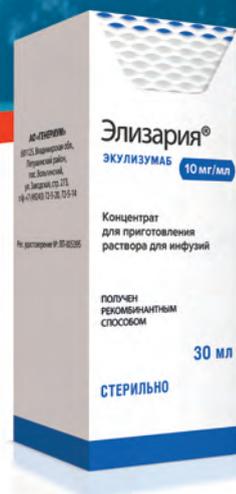
Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. PC-RU-100423, ноябрь, 2019

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба*
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента*
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией*
- Улучшает качество жизни пациентов*



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляцию активности комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекции. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с: пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе; атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомячков или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом является головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Волгинский, ул. Заводская, стр. 273, 1/ф +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, pv@generium.ru.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
*Отчет о клиническом исследовании III фазы, N° ECU-PNH-III, 2018. – 285 с.
Реклама

АО «ГЕНЕРИУМ». 123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, подъезд 2
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94, www.generium.ru

 **Generium**
Pharmaceutical



Кетостерил® Новая упаковка

Новый взгляд
на оригинальный препарат.
Производится в России.

Компания «Фрезениус Каби» всегда идет в ногу со временем, создавая современный дизайн для своих препаратов.

Представляем Вашему вниманию обновленную упаковку Кетостерил®. Кетостерил® после десятилетий успешного применения по-прежнему пользуется доверием специалистов здравоохранения во всем мире как оригинальный препарат кетоаналогов незаменимых аминокислот, помогающий в безопасном и эффективном лечении пациентов с ХБП.



ООО «Фрезениус Каби»
125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
Т.: (495) 988-4578. Ф.: (495) 988-4579
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com
www.fresenius-kabi.ru

Представленный материал предназначен исключительно для Специалистов Здравоохранения, не может использоваться иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения о применении указанной в материале Продукции Компании. Продукция, указанная в данном материале, является лекарственным средством, имеет противопоказания к применению и использованию. Перед употреблением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

Реклама
KET-2019-NOV-85 07.11.2019



**FRESENIUS
KABI**

caring for life