

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ АНТИТЕЛА К ЭРИТРОПОЭТИНУ СВЯЗАНЫ СО СНИЖЕНИЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ РЕКОМБИНАТНЫМИ ЭРИТРОПОЭТИНАМИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

**Назаров В.Д.¹, Лапин С.В.¹, Добронравов В.А.¹, Смирнов К.А.¹,
Майер Д.А.¹, Мужецкая Т.О.¹, Тотолян Арег А.^{1,2}**

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) обладают свойством иммуногенности, т.е. способностью вызывать иммунный ответ организма по отношению к молекулам препарата. Последствием данного ответа может быть синтез антител к ГИБП, которые способны изменять фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Целью данного исследования была оценка содержания циркулирующих антител к препаратам рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) и их взаимосвязи с неэффективностью проводимой терапии у пациентов на хроническом гемодиализе. На базе научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ имени акад. И.П.Павлова нами были отобраны 37 пациентов с ХБП 5 стадии, длительное время находящихся на гемодиализе и получающих различные типы препаратов рЭПО. Для сравнительного анализа все пациенты были разделены на две группы: первая группа со сниженным ответом на терапию (СОТ) – 21 пациент; вторая группа – группа с нормальным ответом на терапию (НОТ), 16 пациентов. Иммунологическим контролем послужили образцы крови здоровых доноров, никогда не получавших препараты ЭПО (n = 35). Концентрация антител была измерена с помощью методики дот-блоттинга. Верхний порог значений у 35 здоровых доноров крови был определен путем измерения концентрации антител в серии пошаговых разведений (от 1:10 до 1:200) донорских сывороток. Определенный нами верхний порог нормальных значений связывающих антител составил 20,27 мкг/мл (95 СІ% ± 0,43). Из 37 пациентов с ХБП, получавших препараты рЭПО, у 20 (54,05%) концентрация антител к рЭПО была выше установленного порога значений. Обнаружена статистически значимая обратная корреляция между концентрацией анти-рЭПО и средними уровнями гемоглобина и эритроцитов за 12 месяцев ($r = -0,368$, $p = 0,025$ и $r = -0,336$, $p = 0,042$ соответственно). У пациентов группы СОТ концентрация антител к рЭПО и средние дозы рЭПО, применявшиеся в течение 1 года, были достоверно выше по сравнению с группой НОТ ($p = 0,0019$). Полученные данные указывают на значительную частоту выявления анти-рЭПО и их ассоциацию со снижением терапевтической эффективности препаратов рЭПО.

Ключевые слова: эритропоэтин, анемия, иммуногенность, антитела

Адрес для переписки:

Назаров Владимир Дмитриевич
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого,
6-8, корпус 28.
Тел.: 8 (812) 499-71-94.
E-mail: nazarov19932@mail.ru

Address for correspondence:

Nazarov Vladimir D.
First St. Petersburg Pavlov State Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg,
L. Tolstoy str., 6-8, bldg 28.
Phone: 7 (812) 499-71-94.
E-mail: nazarov19932@mail.ru

Образец цитирования:

В.Д. Назаров, С.В. Лапин, В.А. Добронравов, К.А. Смирнов, Д.А. Майер, Т.О. Мужецкая, Арег А. Тотолян «Циркулирующие антитела к эритропоэтину связаны со снижением эффективности лечения анемии рекомбинатными эритропоэтинами у пациентов на гемодиализе» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 1. С. 129-134. doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-129-134
© Назаров В.Д. и соавт., 2018

For citation:

V.D. Nazarov, S.V. Lapin, V.A. Dobronravov, K.A. Smirnov, D.A. Mayer, T.O. Muzhetskaya, Areg A. Totolian "Circulating antibodies to erythropoietin are associated with lower efficacy of recombinant epoetin treatment in patients undergoing haemodialysis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 1, pp. 129-134. doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-129-134
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-129-134

CIRCULATING ANTIBODIES TO ERYTHROPOIETIN ARE ASSOCIATED WITH LOWER EFFICACY OF RECOMBINANT EPOETIN TREATMENT IN PATIENTS UNDERGOING HAEMODIALYSIS

Nazarov V.D.^a, Lapin S.V.^a, Dobronravov V.A.^a, Smirnov K.A.^a, Mayer D.A.^a, Muzhetskaya T.O.^a, Totolian Areg A.^b

^a First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia Federation

Abstract. Biological preparations (BP) obtained by gene engineering possess a special characteristic called immunogenicity, i.e. propensity of biological drugs to induce an undesired immune response associated with arising anti-drug antibodies. These antibodies can change BP pharmacokinetics and pharmacodynamics, and therapeutical efficacy. A significant proportion of hemodialysis patients with end-stage renal disease treated by recombinant erythropoietin (rEPO) have clinical features of resistance to such therapy. The aim of the study was to investigate whether anti-rEPO antibodies are associated with hemoglobin concentrations (Hb) and red blood cells counts (RBC) in hemodialysis patients, receiving long-term rEPO therapy. This research was performed at the Research Institute of Nephrology at the First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University.

Thirty-seven hemodialysis patients (pts) with end-stage renal disease and anemia treated with different rEPO formulations were included into the study. The patients were further divided into two groups: those with diminished and normal clinical response to rEPO therapy (DCR, n = 21 vs NCR group, n = 16, respectively).

To determine threshold levels of antibodies to rEPO-beta (Roche, Switzerland) we tested blood serum samples of 35 healthy blood donors who never received rEPO in the past. Concentration of antibodies was measured by means of dot-blot method. The threshold antibody concentrations were defined by measurement of anti-rEPO concentrations in 2-fold stepwise dilutions (1:10 to 1:200) of blood sera from 35 healthy donors. The threshold value for rEPO-binding antibodies was 20.27 µg/ml (95 CI%±0.43). Antibodies to rEPO were found in 54 % of serum samples in the patients. Anti-rEPO antibodies concentrations correlated with mean values of hemoglobin and erythrocyte counts over a period of 12-months for the entire group of hemodialysis patients (r = -0.368, p = 0.025 and r = -0.336, p = 0.042 respectively). Concentration of anti-rEPO antibodies, and the mean weekly rEPO dose were significantly higher in DCR group, compared to NCR group (p = 0.0019). In conclusion, higher levels of anti-rEPO binding antibodies seem to be associated with decreased therapeutic response to the clinically applied rEPO formulations.

Keywords: erythropoietin, anemia, immunogenicity, antibodies

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (соглашение № 16-15-00118).

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) представляют собой белковую фармакологическую субстанцию, для синтеза которой используется технология рекомбинантной ДНК [11]. Препараты данной группы обладают свойством иммуногенности – способности ГИБП вызывать иммунный ответ организма к рекомбинантному протеину. Последствием данного ответа может быть синтез антител к ГИБП, которые способны изменять фармакокинетику и фармакодинамику препарата, снижать или полностью блокировать его фармакологическую активность, вызывать аллергическую реакцию, а также перекрестно ингибировать активность эндогенного белка – прообразу генно-инженерной субстанции [14].

Анемия является закономерным симптомом при развитии и прогрессировании дисфункции почек, а один из основных патогенетических факторов связан с развитием относительного дефицита эндогенного эритропоэтина (эЭПО) ренального происхождения [1]. Рекомбинант-

ный человеческий (рЭПО) широко используется с 1989 года для лечения анемии, ассоциированной с хронической болезнью почек (ХБП). Применение рЭПО позволяет существенно повышать качество жизни больных с ренальной анемией за счет улучшения показателей красной крови и резко снижать потребность в гемотрансфузиях. Вместе с тем у 10-34% пациентов с ХБП 5 стадии, длительное время находящихся на гемодиализе и получающих препараты рЭПО, имеется та или иная степень резистентности к проводимой терапии [3, 11]. Клинически резистентность проявляется в виде необходимости применения более высоких доз рЭПО для достижения целевого уровня гемоглобина (110-120 г/л) или невозможностью достижения целевых значений уровня гемоглобина в течение нескольких месяцев, несмотря на проводимую терапию [15].

Рядом исследователей было обнаружено, что у большей части пациентов, долгое время получавших препараты рЭПО, синтезировались антитела (анти-рЭПО) против данного ГИБП [5, 6, 4]. Можно предположить, что анти-рЭПО

антитела способны снижать фармакологическую эффективность рекомбинантного белка. Целью представляемого пилотного исследования была оценка содержания циркулирующих антител к препаратам ЭПО и их вероятных ассоциаций с клиническими проявлениями анемии у пациентов на гемодиализе, получающих лечение препаратами рЭПО.

На базе научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова нами были отобраны 37 пациентов с ХБП 5 стадии, длительное время находящихся на гемодиализе и получающих различные типы препаратов рЭПО. Все пациенты в исследовании в тот или иной промежуток времени получали рЭПО-бета. Все пациенты подписали информированное согласие. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК). Анализировали следующие клинические данные: длительность терапии ЭПО, среднее количество эритроцитов за 12 месяцев, среднее значение гемоглобина за 12 месяцев, среднее количество тромбоцитов за 12 месяцев, среднее количество ретикулоцитов за 12 месяцев, средняя концентрация С-реактивного белка (СРБ) за год, среднее количество ферритина за 12 месяцев, концентрация антител к рЭПО-бета.

Для сравнительного анализа все пациенты были разделены на две группы по типу ответа на лечение рЭПО: группа со сниженным ответом на терапию (СОТ), который определяли как при среднем уровне гемоглобина за год < 110 г/л ($Hb < 110$ г/л) – 21 пациент; вторая группа – 16 пациентов, у которых средний уровень гемоглобина за год был более 110 г/л ($Hb \geq 110$ г/л). – группа с нормальным ответом на терапию (НОТ). Иммунологическим контролем послужила группа здоровых доноров, никогда не получавших препараты ЭПО ($n = 35$).

Концентрация антител была измерена с помощью методики дот-блоттинга, в которой препарат рЭПО-бета (Roche, Швейцария) в концентрации 1 мг/мл инкубировали на нитроцеллюлозной подкладке, после чего отмывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ) от излишка белка и блокировали буфером, содержащим 1% альбумин и 1% Tween 20. Затем сыворотку крови пациентов в разведении 1/100 инкубировали с мембраной, содержащей рЭПО, а после отмывания в ФСБ – с анти-Fc античеловеческими иммуноглобулинами типа G, меченных щелочной фосфатазой. Цветная реакция с использованием хромогена BCIP-NCT позволяла определить концентрацию связавшихся с рЭПО антител. Учет реакции проводили в условных единицах оптической плотности (ОП) путем денситометрии окрашенных участков мембраны. Для расчета точной концентрации антител была построена кривая разведений чистого IgG. Подготовка и окраска мембраны с чистым IgG проводили по протоколу, описанному выше. Используя формулу экс-

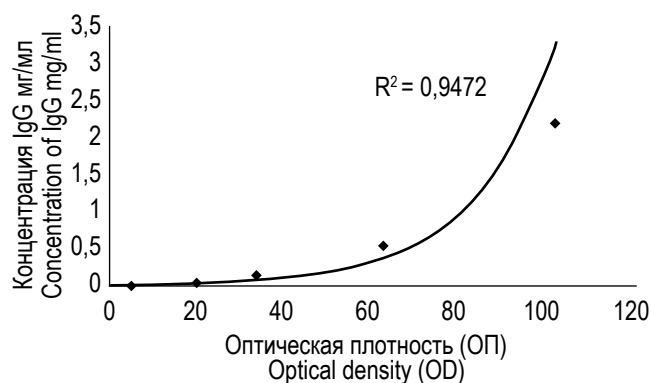


Рисунок 1. Кривая пошагового разведения IgG

Figure 1. Stepwise dilution curve for IgG

поненциальной кривой графика разведения иммуноглобулинов ($y = 0,0115e^{0,0554x}$), у каждого пациента рассчитывали концентрацию антител к эритропоэтину (мкг/мл) (рис. 1).

Порог нормы и уровень разведения сывороток был определен путем измерения концентрации антител в серии пошаговых разведений (от 1:10 до 1:200) в сыворотках крови 35 доноров. Референтное значение ОП составило 20,27 мкг/мл (95 CI% $\pm 0,43$). Из 37 пациентов с ХБП, получавших препараты рЭПО, у 20 (54,05%) концентрация антител к рЭПО была выше установленных нормальных значений. Обнаружена статистически значимая обратная корреляция между концентрацией анти-рЭПО и средними уровнями гемоглобина и эритроцитов за 12 месяцев ($r = -0,368$, $p = 0,025$ и $r = -0,336$, $p = 0,042$ соответственно) (рис. 2А, Б). У пациентов группы СОТ концентрация антител к рЭПО и средние дозы рЭПО, применявшиеся в течение 1 года, были достоверно выше по сравнению с группой НОТ. Причем обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, концентрации ферритина и С-реактивного белка (рис. 3, табл. 1).

В основе механизмов синтеза антител к рЭПО лежит комплексный процесс, затрагивающий сегменты как врожденного, так и адаптивного иммунитета [2]. Основными причинами появления данных антител называют возможные различия в первичной, вторичной, третичной или четвертичной структуре лекарственного препарата и белка природного аналога, посттрансляционные изменения рекомбинантного препарата, формулировку лекарственного препарата – состав буфера, форма выпуска, наличие различных примесей (частицы силикона, кремния, мицеллы, белки экспрессионной линии), поверхности, с которыми соприкасается раствор с препаратом (силиконовое масло, выщелачиватели), использование альбумина в качестве эксципиента, образование высокомолекулярных агрегатов, подкожный путь введения рЭПО [3, 13].

Распространенность антител к препаратам рЭПО в рассмотренной нами группе сопоставима с данными, полученными рядом других авторов:

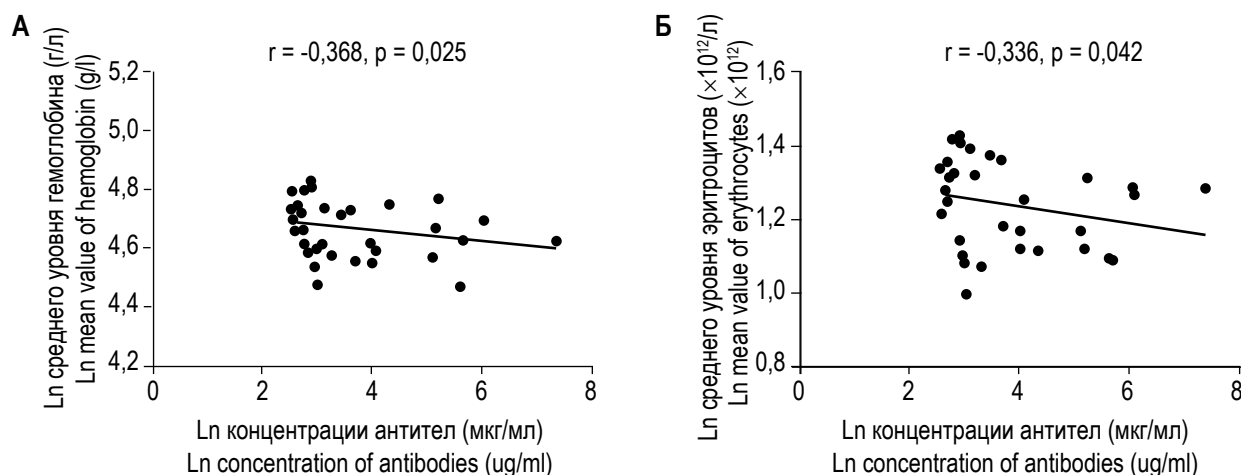


Рисунок 2. Взаимосвязи концентрации антител к рЭПО, средних значений гемоглобина (А) и эритроцитов (Б)
Figure 2. Correlations between anti-rEPO antibody concentrations, mean hemoglobin (A) and erythrocyte (B) levels

доля пациентов, положительных на анти-рЭПО, варьировала от 38,9 до 67% [6, 8]. Напротив, некоторые данные указывают на низкую распространенность анти-рЭПО антител у пациентов с ХБП, получавших гемодиализ (1,1%), что, возможно, объясняется гетерогенностью групп пациентов, этиологией ХБП, различиями в методике определения титра анти-рЭПО антител [5].

Полученные данные о более высокой концентрации анти-рЭПО в группе пациентов СОР и обратной связи между их концентрацией и средними значениями гемоглобина и эритроцитов могут косвенно указывать на влияние этих иммуноглобулинов на терапевтическую активность стимулирующих гемопоэз препаратов. Теоретически связывающие антитела могут изменять фармакокинетику препаратов эритропоэтина, ускоряя клиренс лекарственного средства и его разрушение клетками моноцитарного ростка, что было ранее показано для других ГИБП, таких как моноклональные терапевтические ан-

тител [7]. Редким, но угрожающим осложнением терапии рЭПО является парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА), которая вызывается нейтрализующими анти-рЭПО, нарушающими связывание рЭПО и эндогенного эритропоэтина со своим рецептором [9, 10]. Не исключено, что общий пул выявляемых связывающих антител может содержать небольшое количество иммуноглобулинов с нейтрализующей активностью, недостаточное для развития ПККА, но приводящее к снижению эффективности терапии рЭПО и необходимости повышения доз последнего.

У пациентов группы СОР средняя доза препаратов была значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина ($p = 0,0059$). Это позволяет предположить снижение костномозгового ответа на рЭПО в присутствии анти-рЭПО. С другой стороны, увеличение количества вводимого рЭПО, а, следовательно, и антигенной нагрузки может быть дополнительным фактором стимуляции образования анти-рЭПО антител.

Полученные нами данные о взаимосвязи концентрации антител к рЭПО и лабораторных маркеров анемии подтверждают наблюдения Howman и Kulkarni (2007), которые обнаружили, что концентрация антител к препаратам рЭПО обратно коррелирует с уровнем гемоглобина и эритроцитов ($r = -0,341$, $r = -0,280$ соответственно) [10]. Несмотря на это, существует ряд работ, которые не смогли найти статистически значимых различий между уровнем анти-рЭПО антител у пациентов с нормальным и сниженным ответом на терапию [12]. Вероятными объяснениями могут быть особенности использованных методов детекции анти-рЭПО и гетерогенностью пациентов в относительно небольших по объему выборках.

Таким образом, полученные данные указывают на значительную частоту выявления анти-рЭПО и их ассоциацию со снижением терапевтической эффективности препаратов рЭПО.

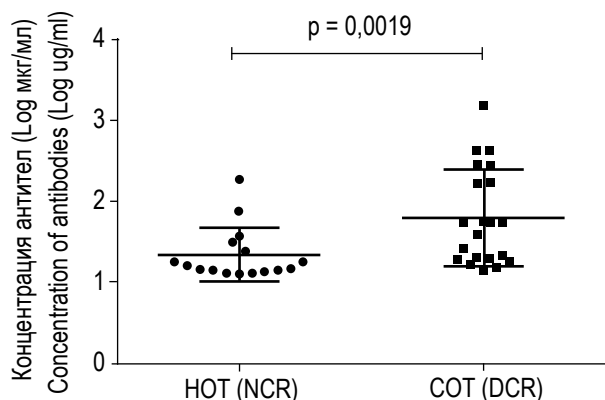


Рисунок 3. Концентрация антител к препаратам рЭПО у пациентов группы СОР и НОР. СОР – сниженный ответ на терапию ($Hb < 110$ г/л); НОР – нормальный ответ на терапию ($Hb \geq 110$ г/л)

Figure 3. Concentrations of anti-rEPO antibodies in the patients from low-responding (COT) and normally-responding groups (HOT)

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНЫМ И СНИЖЕННЫМ ОТВЕТОМ НА рЭПО

TABLE 1. COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY DATA FOR THE GROUPS WITH NORMAL RESPONSE TO ERYTHROPOIETIN THERAPY AND DECREASED RESPONSE TO ERYTHROPOIETIN THERAPY

Параметры Parameters	Исследуемые группы Groups under study		P
	СОТ (n = 21) Normal response to erythropoietin therapy	НОТ (n = 16) Decreased response to erythropoietin therapy	
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	99,0±6,0	115,0±4,4	< 0,001
Длительность терапии гемодиализом (месяцы) Hemodialysis terms (months)	46,0 (24,0;88,0)	56,5 (48,5; 140,5)	НД n/a
Средняя доза ЭПО за год (МЕ) Mean doses of erythropoietin per year (ME)	9330,0±4322,0	6000,0±1570,0	0,017
Среднее количество эритроцитов в анализе крови в течение года (× 10 ¹² /л) Mean erythrocyte counts per year (× 10 ¹² /L)	3,3±0,3	3,7±0,3	< 0,001
Среднее количество тромбоцитов в анализе крови в течение года (× 10 ⁹ /л) Mean platelet counts per year (× 10 ⁹ /L)	238,0±94,0	219,0±45,0	НД n/a
Среднее количество ретикулоцитов в анализе крови в течение года (%) Mean reticulocyte counts per year (%)	1,5 (1,2; 1,6)	1,4 (1,2; 1,6)	НД n/a
Средний уровень ферритина в анализе крови в течение года (мкг/л) Mean concentration of serum ferritin per year (µg/L)	322,1 (66,5; 499,4)	200,6 (74,5; 332,5)	НД n/a
Средняя концентрация антител к препаратам ЭПО (мкг/мл) Mean concentration of antibodies to erythropoietin (µg/ml)	54,3 (19,4; 222,0)	15,4 (13,6; 29,7)	0,002
Средний уровень СРБ в анализе крови в течение года (мг/л) Mean concentration of C-reactive protein per year (mg/L)	5,6 (2,9; 11,9)	5,45 (3,3; 15,5)	НД n/a

Список литературы / References

1. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Безруких А.М., Быстрова Н.Н., Дроздова Ю.В., Орлова С.А. Анемия и предиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска // Нефрология, 2006. Т. 10, № 3. С. 7-13. [Dobronravov V.A., Smirnov A.V., Bezrukikh A.M., Byistrova N.N., Drozdova Yu.V., Orlova S.A. Anemia and pre-dialysis stages of chronic kidney disease: clinical significance, incidence and risk factors. *Nefrologiya = Nephrology*, 2006, Vol. 10, no. 3, pp. 7-13. (In Russ.)]
2. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая диагностика поражений почек при васкулитах // Нефрология, 2003. Т. 7, № 1. С. 109-119. [Lapin S.V., Totolian A.A. Immunological diagnosis of lesions to the kidneys with vasculites. *Nefrologiya = Nephrology*, 2003, Vol. 7, no. 1, pp. 109-119. (In Russ.)]
3. Назаров В.Д., Лапин С.В., Мазинг А.В., Евдошенко Е.П., Тотолян А.А. Проблема иммуногенности генно-инженерных лекарственных препаратов интерферона-бета // Биохимия, 2016. Т. 81, вып. 11. С. 1658-1664. [Nazarov V.D., Lapin S.V., Mazing A.V., Evdoshenko E.P., Totolian A.A. Immunogenicity of human recombinant interferon-beta. *Biohimiya = Biochemistry*, 2016, Vol. 81, Iss. 11, pp. 1658-1664. (In Russ.)]
4. Alqahwaji D.B., Shubair M.E., Sirdah M. Detection of anti-erythropoietin antibodies among hemodialyzed patients treated with recombinant human-erythropoietin. *Sky Journal of Medicines and Medical Sciences*, 2014, Vol. 2, no. 4, pp. 016-020.
5. Alves M.D., Simone S. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, 2015, Vol. 37, no. 3, pp. 190-197.
6. Castelli G., Famularo A., Semino C., Machi A.M., Ceci A., Cannella G., Melioli G. Detection of anti-erythropoietin antibodies in haemodialysis patients treated with recombinant human-erythropoietin. *Pharmacological Research*, 2000, Vol. 41, no. 3, pp. 313-318.
7. Colombel J.F., Feagan B.G., Sandborn W.J., van Assche G., Robinson A.M. Therapeutic Drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2012, Vol. 18, no. 2, pp. 349-358.
8. El-Din M., Attia F., Labib S., Omar W. Detection of circulating antierythropoietin antibodies in patients with end stage renal disease on regular hemodialysis. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2010, Vol. 32, no. 3, pp. 336-343.
9. Howman R., Kulkarni H. Antibody-mediated acquired pure red cell aplasia (PRCA) after treatment with darbepoetin. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Vol. 22, no. 5, pp. 1462-1464.

10. Praditpornsilpa K., Tiranathanagul K., Kupatawintu P., Jootar S., Intragumtornchai T., Tungsanga K., Teerapornlertratt T., Lumlertkul D., Townamchai N., Susantitaphong P., Katavetin P., Kanjanabuch T., Avihingsanon Y., Eiam-Ong S. Biosimilar recombinant human erythropoietin induces the production of neutralizing antibodies. *Kidney Int.*, 2011, Vol. 80, no. 1, pp. 88-92.
11. Rader R. Redefining biopharmaceutical. *Nat. Biotechnol.*, 2008, Vol. 26, no. 7, pp. 743-751.
12. Öztürk S., Gümüş A., Memili V., Düz M.E., Cebeci E., Koldaş M., Kazancıoğlu R. Antierythropoietin antibodies in hemodialysis patients treated with recombinant erythropoietin. *The Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*, 2014, Vol. 23, no. 2, pp. 125-130.
13. van Beers M.M.C., Bardor M. Minimizing immunogenicity of biopharmaceuticals by controlling critical quality attributes of proteins. *Biotechnol. J.*, 2012, Vol. 7, pp. 1473-1484.
14. Wadhwa M., Knezevic I., Kang H.N., Thorpe R. Immunogenicity assessment of biotherapeutic products: An overview of assays and their utility. *Biologicals*, 2015, Vol. 43, no. 5, pp. 298-306.
15. Zoccali C., Abramowicz D., Cannata-Andia J.B., Cochat P., Covic A., Eckardt K.U., Fouque D., Heimbürger O., McLeod A., Lindley E., Locatelli F., Spasovski G., Tattersall J., van Biesen W., Wanner C., Vanholder R. European Best Practice Guidelines; European Renal Best Practice. European best practice quo vadis? From European best practice guidelines (EBPG) to European renal best practice (ERBP). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008, Vol. 23, no. 7, pp. 2162-2166.

Авторы:

Назаров В.Д. — сотрудник лаборатории диагностик и аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине Министерства здравоохранения РФ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Лапин С.В. — к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине Министерства здравоохранения РФ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Добронравов В.Д. — д.м.н., профессор, заместитель директора по науке, Научно-исследовательский институт нефрологии Министерства здравоохранения РФ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Смирнов К.А. — сотрудник, Научно-исследовательский институт нефрологии Министерства здравоохранения РФ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Майер Д.А. — сотрудник, Научно-исследовательский институт нефрологии Министерства здравоохранения РФ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Мужеицкая Т.О. — сотрудник, Научно-исследовательский институт нефрологии Министерства здравоохранения РФ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Nazarov V.D., Research Associate, Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Center for Molecular Medicine, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Lapin S.V., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Center for Molecular Medicine, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Dobronravov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director, Research Institute of Nephrology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Smirnov K.A., Research Associate, Research Institute of Nephrology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Mayer D.A., Research Associate, Research Institute of Nephrology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Muzhetskaya T.O., Research Associate, Research Institute of Nephrology, First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 30.06.2017

Отправлена на доработку 13.07.2017

Принята к печати 29.09.2017

Received 30.06.2017

Revision received 13.07.2017

Accepted 29.09.2017