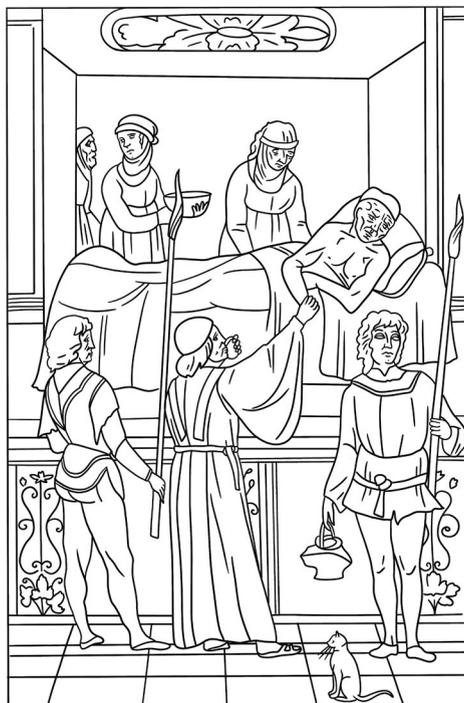


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
6.2021

CONSILIUM
MEDICUM

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

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index – RSCI), Web of Science
Core Collection (Science Citation Index Expanded),
MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef,
DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's
Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публика-
ция основных результатов диссертационных ис-
следований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

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

**CONSILIUM
MEDICUM**

Коммерческий отдел:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
i.agafonova@omnidocor.ru

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное вос-
произведение материалов, опубликованных в жур-
нале, допускается только с письменного разрешения
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 24.06.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

6.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

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.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), 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),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),

М. LEJA (Рига, Латвия)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)
is a peer-reviewed medical scientific
and practical Journal.
Published 12 times a year.
Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation
Index, Web of Science (Current Contents Connect,
BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index –
RSCI), Web of Science Core Collection (Science
Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed,
Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index
Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

**By the decision of Higher Attestation Commission of
the Russian Ministry of Education and Science the
Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) in-
cluded in the List of Leading Peer-reviewed Scien-
tific Journals published in the Russia Federation in
which publishing the main results of dissertation re-
search for scientific degrees of Candidate of Sciences
and Doctor of Sciences is recommended.**

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum
Publisher’s address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)
j.agafonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:
31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

For publications:
therarchive@hpmp.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of ad-
vertising materials. The author’s point of view may not
coincide with the opinion of the editorial board. Only
articles prepared in accordance with the rules for authors
are accepted for publication. By sending an article to the
editor, the authors accept the terms of the public offer
agreement. The rules for authors and the public offer
agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru.
Full or partial reproduction of materials published in the
Journal is allowed only with the written permission of
the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”
43069 for individual subscribers

Signed to print: 24.06.2021
Format 60×90 1/8. The total circulation
is 10 000 copies.
Free price

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 93

6.2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of nephrology

EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of RAS**

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.G. SAVCHENKO, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.I. CHAZOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), V.P. ZAITSEV (Moscow),

R.S. KARPOV (Tomsk), V.N. KOVALENKO (Kiev),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

Yu.P. NIKITIN (Novosibirsk), A.I. PALTSEV (Novosibirsk),

E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),

M. LEJA (Riga, Latvia)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова, М.И. Секачева
Поражение почек, ассоциированное с противоопухолевой терапией: фокус на нежелательные явления современных иммуноонкологических препаратов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

К.С. Гречухина, Н.В. Чеботарева, Л.Г. Жукова, Т.Н. Краснова
Клинико-лабораторные признаки и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов

Г.О. Исаев, О.Ю. Миронова, В.В. Фомин
Оценка влияния различных факторов на риск развития новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших контрастиндуцированное острое повреждение почек

В.В. Рамеев, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, А.В. Новиков, М.В. Барсук
Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению

Л.Ю. Милованова, В.Д. Бекетов, С.Ю. Милованова, М.В. Таранова, В.В. Козлов, А.И. Пасечник, В.А. Решетников, Т.В. Андросова, М.В. Калашников
Влияние активаторов рецепторов витамина D на сывороточный уровень белка Клото у пациентов с хронической болезнью почек: проспективное рандомизированное исследование

К.А. Демьянова, Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева, С.В. Апресян, Л.П. Рылцева, Г.В. Усатенко, А.О. Луговой, М.А. Воробьева, Т.В. Бондаренко, А.В. Беспалова, О.А. Волкова
Анализ течения и исходов беременности у пациенток с поздними стадиями хронической болезни почек

С.А. Бабанов, Р.А. Бараева, Л.А. Стрижаков, С.В. Моисеев, В.В. Фомин
Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии

Е.С. Саганова, И.М. Зубина, Е.О. Богданова, О.В. Галкина, В.Г. Сиповский, А.В. Смирнов
Диагностическое значение экскреции биомаркеров в оценке морфологических повреждений при первичных гломерулопатиях

В.А. Добронравов, О.Б. Быстрова, З.Ш. Кочоян, Е.Н. Фомичева
Новый подход к быстрой индукции ремиссии у больных при мембранозной нефропатии

М.М. Батюшин
Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек: результаты исследования DAPA-CKD

EDITORIAL ARTICLE

649 Elena. S. Kamyshova, Irina N. Bobkova, Marina I. Sekacheva
Kidney injury associated with antitumor therapy: focus on the adverse events of modern immuno-oncological drugs

ORIGINAL ARTICLES

661 Katerina S. Grechukhina, Natalia V. Chebotareva, Liudmila G. Zhukova, Tatiana N. Krasnova
Clinical and laboratory signs and risk factors or nephrotoxicity, associated with antiangiogenic drugs

667 Georgy O. Isaev, Olga Iu. Mironova, Viktor V. Fomin
Assessment of the influence of different factors on the risk of the development of a new coronavirus infection in patients with contrast induced acute kidney injury

672 Vilen V. Rameev, Lidiia V. Kozlovskaya, Anna S. Rameeva, Aleksandr V. Novikov, Mariia V. Barsuk
The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment

679 Ludmila Yu. Milovanova, Vladimir D. Beketov, Svetlana Yu. Milovanova, Marina V. Taranova, Vasilii V. Kozlov, Anastasiia I. Pasechnik, Vladimir A. Reshetnikov, Tatiana V. Androsova, Mikhail V. Kalashnikov
Effect of vitamin D receptor activators on serum Klotho levels in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: a prospective randomized study

685 Kseniia A. Demyanova, Natalia L. Kozlovskaya, Yuliia V. Korotchaeva, Sergei V. Apresyan, Lidiia P. Rylceva, Galina V. Usatenko, Artem O. Lugovoj, Mariia A. Vorobyeva, Tatiana V. Bondarenko, Anna V. Bespalova, Olga A. Volkova
Analysis of the course and outcomes of pregnancy in patients with advanced stages chronic kidney disease

693 Sergei A. Babanov, Rimma A. Baraeva, Leonid A. Strizhakov, Sergei V. Moiseev, Viktor V. Fomin
The state of cytokine regulation and endothelial dysfunction in the combined course of vibration disease and arterial hypertension

699 Elena S. Saganova, Irina M. Zubina, Evdokiia O. Bogdanova, Olga V. Galkina, Vasilii G. Sipovskii, Aleksei V. Smirnov
Diagnostic value of urinary biomarkers excretion in estimation of morphological lesions in patients with primary glomerulopathies

706 Vladimir A. Dobronravov, Olga B. Bystrova, Zinaida Sh. Kochoyan, Evgeniya N. Fomicheva
A novel approach to rapid induction of remission in primary membranous nephropathy

713 Mikhail M. Batyushin
The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease: results of the DAPA-CKD study

ОБЗОРЫ

С.В. Гуляев, Л.А. Стрижаков, Н.В. Чеботарева, С.В. Моисеев

Роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-нефропатии

Н.А. Михайлова

Значение малобелковой диеты и препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот в контроле над карбамилрованием белков и токсическими эффектами мочевины при хронической болезни почек

Г.М. Галстян, А.А. Масчан, Е.Е. Клебанова, И.И. Калинина

Лечение приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

А.С. Панферов, О.В. Благова

Научная деятельность и судьба печатных работ профессора Григория Антоновича Захарьина

REVIEWS

724 *Sergei V. Guliaev, Leonid A. Strizhakov, Natalia V. Chebotareva, Sergei V. Moiseev*
Role of the intestinal MALT in pathogenesis of the IgA-nephropathy

729 *Nataliia A. Mikhailova*
The value of a low-protein diet and ketoanalogues of essential amino acids in the control of protein carbamylation and toxic effects of urea in chronic kidney disease

736 *Gennadii M. Galstyan, Alexei A. Maschan, Elizaveta E. Klebanova, Irina I. Kalinina*
Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

HISTORY OF MEDICINE

746 *Aleksandr S. Panferov, Olga V. Blagova*
Scientific activity and the fate of print works of Professor G.A. Zakhar'in

Поражение почек, ассоциированное с противоопухолевой терапией: фокус на нежелательные явления современных иммуноонкологических препаратов

Е.С. Камышова✉, И.Н. Бобкова, М.И. Секачева

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

Аннотация

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), в том числе антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA-4), рецептор запрограммированной гибели 1 (programmed death 1 – PD-1) и его лиганд 1 (PD-ligand-1 – PD-L1), представляют собой иммуноонкологические препараты нового поколения, которые к настоящему времени продемонстрировали эффективность при ряде злокачественных новообразований. Механизм действия ингибиторов ИКТ заключается в потенцировании иммунного ответа за счет устранения тормозящего влияния опухолевых клеток на активацию Т-лимфоцитов. Однако чрезмерная активация иммунной системы может стать причиной развития особого класса иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) со стороны ряда органов и систем, в том числе почек. Несмотря на то, что иммуноопосредованное поражение почек на фоне терапии ингибиторами ИКТ развивается относительно редко, оно может быть серьезным и определять прогноз пациента, что обуславливает необходимость ранней диагностики и своевременного начала лечения. В связи с этим приобретает особую актуальность информированность о проявлениях иоНЯ со стороны почек на фоне иммунотерапии не только онкологов и нефрологов, но и врачей других специальностей. В настоящем обзоре описаны основные варианты иммуноопосредованного поражения почек, обусловленного терапией ингибиторами ИКТ, обсуждены возможные предикторы и механизмы их развития, рассмотрены общие принципы диагностики и ведения пациентов с учетом степени тяжести иоНЯ.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек, антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4, рецептор запрограммированной гибели 1, лиганд рецептора запрограммированной гибели 1, иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны почек

Для цитирования: Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Секачева М.И. Поражение почек, ассоциированное с противоопухолевой терапией: фокус на нежелательные явления современных иммуноонкологических препаратов. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 649–660. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200860

EDITORIAL ARTICLE

Kidney injury associated with antitumor therapy: focus on the adverse events of modern immuno-oncological drugs

Elena S. Kamysheva✉, Irina N. Bobkova, Marina I. Sekacheva

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

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs), including cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed death protein 1 (PD-1) or its ligand (PD-L1), are a new generation of immuno-oncological drugs that to date have demonstrated efficacy in a number of malignancies. The mechanism of ICT inhibitors action consist in the potentiation of the immune response by eliminating the tumor cells inhibitory effect on the T-lymphocytes activation. However, excessive immune system activation can cause the development of a special class of immune-related adverse events (irAEs) involved a wide variety of organs and systems, including the kidneys. Despite the fact that immuno-mediated kidney injury caused by ICI therapy develops quite rarely, it can be serious and determine the patient's prognosis, which necessitates early diagnosis and timely start of treatment. In this regard, awareness of the manifestations of ICI-associated renal irAEs is particularly relevant not only for oncologists and for nephrologists, but for doctors of other specialties. In this review, we elucidated the main variants of immuno-mediated kidney injury caused by ICI therapy, discussed possible predictors and mechanisms of their development, and considers the general principles of diagnosis and management of patients according to the severity of irAEs.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, programmed death protein 1, programmed cell death 1 ligand 1, renal immune-related adverse events

For citation: Kamysheva ES, Bobkova IN, Sekacheva MI. Kidney injury associated with antitumor therapy: focus on the adverse events of modern immuno-oncological drugs. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh). 2021; 93 (6): 649–660. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200860

По мере увеличения заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые противоопухолевые препараты, которые более специфично воздействуют на злокачественные клетки и более эффективны по сравнению с препаратами прошлых поколений.

Установление роли иммунных контрольных точек (ИКТ) в регуляции противоопухолевой активности Т-лимфоцитов и создание моноклональных антител, селективно блокирующих ИКТ, обусловили новый подход к иммунотерапии опухолей,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Камышова Елена Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(916)344-48-38; e-mail: kamysheva-es@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

✉ **Elena S. Kamysheva.** E-mail: kamysheva-es@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Irina N. Bobkova. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, дир. Института персонализированной онкологии. ORCID: 0000-0003-0015-7094

Marina I. Sekacheva. ORCID: 0000-0003-0015-7094

благодаря которому значительно улучшился прогноз для многих онкологических пациентов [1]. Однако уникальный механизм действия этих препаратов предполагает и особый профиль нежелательных явлений (НЯ). Ингибиторы ИКТ устраняют тормозящие эффекты опухолевых клеток на активацию Т-лимфоцитов, потенцируя таким образом противоопухолевый иммунный ответ. В то же время избыточная активация иммунной системы может привести к развитию особого класса НЯ – иммуноопосредованных НЯ (иоНЯ), которые возникают в результате аутоиммунного поражения различных тканей и органов и часто ограничивают дальнейшие возможности терапии.

В настоящем обзоре представлены основные иоНЯ со стороны почек, ассоциированные с терапией ингибиторами ИКТ, обсуждены возможные предикторы и механизмы их развития, рассмотрены общие принципы диагностики и ведения пациентов с учетом степени тяжести иоНЯ.

Механизмы противоопухолевого действия ингибиторов ИКТ

Онкогенез сопровождается накоплением в опухолевой ткани большого числа соматических мутаций с последующей экспрессией неоантигенов – антигенов, обнаруживаемых в ткани опухоли и отсутствующих в нормальных тканях [2]. Данные неоантигены, презентруемые опухолевыми клетками на своей поверхности в составе главного комплекса гистосовместимости [2], распознаются антигенпрезентирующими клетками, которые затем представляют их Т-лимфоцитам в периферических лимфоидных органах. В результате цитотоксические Т-лимфоциты активируются, мигрируют в опухолевую ткань, инфильтрируя ее, распознают злокачественные клетки и уничтожают их [3]. Для индукции цитотоксического Т-клеточного ответа необходимо два сигнала: первым является связывание Т-клеточного рецептора с главным комплексом гистосовместимости. Второй сигнал обеспечивается взаимодействием расположенного на Т-лимфоцитах рецептора CD28 с костимулирующими молекулами семейства B7 (CD80 и CD86), экспрессирующимися антигенпрезентирующими клетками [4, 5]. В то же время для предупреждения избыточного провоспалительного ответа Т-лимфоциты экспрессируют ингибирующие рецепторы, связывание с которыми тормозит Т-клеточный ответ, обеспечивая толерантность к собственным антигенам [6]. Эти рецепторы получили название ИКТ. Среди них наиболее изучены антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA-4), рецептор запрограммированной гибели 1 (programmed death 1 – PD-1) и его лиганд 1 (PD-ligand-1, PD-L1) [7, 8]. CTLA-4 относится к тому же семейству, что и CD28, и регулирует активацию Т-клеток в лимфатических узлах. При активации Т-клеточного рецептора CTLA-4 перемещается на поверхность клетки и конкурирует с рецептором CD28 за его лиганды (молекулы CD80 или CD86), но с гораздо более высокой аффинностью, приводя к инактивации Т-лимфоцитов [9]. Рецептор PD-1 представляет собой коингибирующую молекулу, которая экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов, НК-клетках. Связываясь со своими лигандами (PDL-1 и PDL-2), PD-1 снижает эффекторную активность иммунных клеток в периферических тканях, предотвращая развитие аутоиммунных реакций. Таким образом, активация Т-лимфоцитов – результат сбалансированного влияния костимулирующих и коингибирующих рецепторов/молекул.

В процессе роста опухоли и формирования уникального микроокружения злокачественные клетки способны

изменять свой фенотип, модифицируя и снижая экспрессию поверхностных опухолевых антигенов, что позволяет им избежать распознавания и уничтожения Т-лимфоцитами [10]. Более того, оказалось, что они могут повышать экспрессию на своей поверхности молекул ИКТ, инактивируя таким образом Т-лимфоциты и уклоняясь от иммунного надзора [11].

Ингибиторы ИКТ представляют собой моноклональные антитела, селективно блокирующие ИКТ. Это препараты нового поколения, которые характеризуются принципиально иным по сравнению со стандартной иммунотерапией механизмом действия. Они не стимулируют иммунный ответ, а, модулируя формирование второго сигнала, необходимого для активации Т-лимфоцитов, устраняют факторы, которые препятствуют его развитию [12]. Так, антитела к CTLA-4 блокируют связывание этого антигена с лигандами, устраняя ингибиторное влияние на Т-клетки. Аналогично, анти-PD-1-антитела и анти-PD-L1-антитела, взаимодействуя с соответствующими лигандами, «демаскируют» опухолевые клетки, позволяя цитотоксическим Т-лимфоцитам распознавать и уничтожать их.

К настоящему времени в нашей стране зарегистрированы к применению 6 препаратов, блокирующих ИКТ:

- 1) ингибитор CTLA-4 – ипилиумаб (Ервой®);
- 2) ингибиторы PD-1 – ниволумаб (Опдиво®) и пембролизумаб (Китруда®);
- 3) ингибиторы PD-L1 – атезолизумаб (Тецентрик®), авелумаб (Бавенсио®) и дурвалумаб (Имфинзи®).

Кроме того, проводятся клинические исследования ингибиторов ИКТ нового поколения, мишенями которых являются другие молекулы: ген активации лимфоцитов 3 (lymphocyte activation gene-3 – LAG-3), Т-клеточный иммуноглобулин и домен 3 муцина (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 – TIM-3) и т.д. [13, 14]. В связи с этим можно предположить, что по мере внедрения в клиническую практику новых препаратов и увеличения числа пациентов, получающих иммунотерапию, потенциально возрастет и число иоНЯ. Следовательно, о побочных эффектах иммуноонкологической терапии, методах их диагностики и лечения должны быть информированы не только онкологи, но и врачи других специальностей. Это обеспечит своевременное выявление и лечение иоНЯ, которые могут не только стать причиной отмены иммунотерапии, но и представлять угрозу для жизни пациента.

Иммуноопосредованное поражение почек на фоне применения ингибиторов ИКТ

Частота развития иоНЯ у пациентов, получающих лечение ингибиторами ИКТ, варьирует от 15 до 90% и зависит от типа препарата [15, 16]. Как правило, ингибиторы PD-1 характеризуются лучшей переносимостью и меньшей частотой иоНЯ по сравнению с ингибиторами CTLA-4 [1, 11, 17, 18]. Тяжелые проявления токсичности (иоНЯ 3–4-й степени тяжести) наблюдаются приблизительно у 20% больных и чаще ассоциированы с комбинированным применением блокаторов CTLA-4 и PD-1 [15, 19]. Иммуноопосредованные побочные эффекты обычно развиваются через несколько недель или месяцев от начала лечения, но могут возникать в любое время с момента назначения ингибиторов ИКТ (в том числе и после завершения терапии) [16]. Потенциально могут поражаться любые органы и ткани, однако чаще всего наблюдаются иоНЯ со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы [15].

Со стороны почек побочные эффекты ингибиторов ИКТ встречаются относительно редко [15, 20–25], но именно они, будучи серьезными и/или жизнеугрожающими, могут определять ближайший прогноз пациента. В **табл. 1** представ-

Таблица 1. Степень тяжести основных иоНЯ со стороны почек*
Table 1. A grading (severity) scale for main renal immune-related adverse events*

иоНЯ	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
ОПП	Повышение сКр на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или в 1,5–2 раза от исходного значения	Повышение сКр в 2–3 раза от исходного значения	Повышение сКр в 3 раза от исходного значения или >4 мг/дл; показана госпитализация	Жизнеугрожающее осложнение, показан диализ
Повышение сКр	>ВГН – 1,5×ВГН	1,5×ВГН – 3×ВГН	3×ВГН – 6×ВГН	>10×ВГН
ПУ	ПУ 1+; ОБ в моче <1 г/сут	Взрослые: ПУ 2+ и 3+; ОБ в моче от 1 до <3,5 г/сут Дети: отношение ОБ/Кр в моче 0,5–1,9	Взрослые: ОБ в моче >3,5 г/сут; ПУ 4+ Дети: отношение ОБ/Кр моче >1,9	–
Нефротический синдром	–	–	Не представляет непосредственную угрозу для жизни; показана госпитализация или продление текущей госпитализации; ограничение способности к самообслуживанию	Жизнеугрожающее осложнение; показано неотложное вмешательство
ГУ	Бессимптомная; наблюдение; вмешательство не показано	Сопровождается симптомами; показана установка мочевого катетера или промывание мочевого пузыря; ограничение повседневной жизнедеятельности	Макрогематурия; показано переливание компонентов крови, внутривенные инфузии лекарственных препаратов или госпитализация; показано плановое инвазивное вмешательство; ограничение способности к самообслуживанию	Жизнеугрожающее осложнение; показано неотложное инвазивное вмешательство
Хроническая болезнь почек	рСКФ или КлКр <НГН 60 мл/мин/1,73 м ² или наличие ПУ 2+; отношение белок/Кр в моче >0,5	рСКФ или КлКр 59–30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ или КлКр 29–15 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ или КлКр <15 мл/мин/1,73 м ² ; показан диализ или трансплантация почки

Примечание. КлКр – клиренс Кр; НГН – нижняя граница нормы; ОБ – общий белок; рСКФ – расчетная СКФ; *приведено с изменениями [26, 102].

лены основные иоНЯ со стороны почек и критерии оценки их степени тяжести согласно Общим терминологическим критериям НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, версия 5.0) [26].

По данным литературы, наиболее частым иоНЯ со стороны почек, ассоциированным с применением ингибиторов ИКТ, является острое повреждение почек (ОПП) [21, 24, 25, 27–29], поэтому указанная во многих работах частота иоНЯ фактически представляет собой частоту ОПП. В самых ранних исследованиях иоНЯ со стороны почек регистрировали приблизительно у 2% больных, получавших монотерапию ингибиторами ИКТ [21, 27, 28]. Так, в обобщенном анализе результатов рандомизированных клинических исследований II и III фазы, включавшем 3695 пациентов, получивших терапию ингибиторами ИКТ, ОПП выявлено в 2,2% случаев (из них доля ОПП 3–4-й степени тяжести составила 0,6%) [21]. Аналогичная частота ОПП наблюдалась в работах Н. Seethapathy и соавт.

[27] и S. Manohar и соавт. [28] (2,2 и 3% соответственно). Однако к настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие, что фактическая частота ОПП может быть выше, достигая 9,9–29% [30, 31].

Риск возникновения иммуноопосредованного поражения почек также зависит от применяемого препарата и режима терапии. Например, в исследовании F. Cortazar и соавт. [21] частота ОПП на фоне монотерапии ипилимумабом, ниволумабом или пембролизумабом составила 2,0, 1,9 и 1,4% соответственно и статистически значимо увеличилась на фоне комбинированного применения ипилимумаба и ниволумаба (4,9%). Аналогичная картина наблюдалась в отношении частоты развития ОПП 3–4-й степени тяжести: 0,9, 0,3 и 0% на фоне монотерапии ипилимумабом, ниволумабом или пембролизумабом соответственно по сравнению с 1,7% у пациентов, одновременно получавших ипилимумаб и ниволумаб [21]. В фармакоэпидемиологическом пострегистрационном исследовании ОПП при применении ингибиторов ИКТ,

включавшем 1444 пациента, наибольшее число сообщений о иоНЯ связано с ниволумабом (33,24%) и комбинированной терапией ниволумабом и ипилимумабом (23,55%) [32]. В то же время по данным анализа диспропорциональности наиболее сильная ассоциация с развитием иоНЯ выявлена для атезолизумаба [32]. Ранее высказанное предположение о том, что более высокие дозы и более частое введение препаратов могут способствовать повышению риска развития иоНЯ, в отношении ингибиторов PD-1 не подтвердилось. По данным метарегионального анализа, дозы ниволумаба и пембролизумаба не оказывали статистически значимого влияния на частоту развития ОПП [28].

Период времени с момента начала терапии ингибиторами ИКТ до развития иоНЯ со стороны почек широко варьирует. Описано развитие ОПП после введения первой дозы препарата [33, 34], но в большинстве случаев поражение почек развивается через несколько недель или месяцев после начала терапии [24, 25, 28, 29, 32, 35]. R. Wanchoo и соавт. [30] отметили тенденцию к более раннему развитию «почечных» иоНЯ у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4: в течение первых 3 мес терапии по сравнению с 3–12 мес на фоне ингибиторов PD-1/PD-L1. Сходные результаты получены при анализе пострегистрационного применения ингибиторов ИКТ [32]. Медиана (межквартильный размах) времени до выявления иоНЯ со стороны почек для ипилимумаба (ингибитор CTLA-4) составила 38 дней [26,75; 60], пембролизумаба – 40 [10; 86], ниволумаба – 51 [14; 139], атезолизумаба – 63 [20,5; 167,5] и дурвалумаба – 66 [11; 146,5] ($p=0,038$). В то же время у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба и монотерапию ниволумабом, медианы времени до развития иоНЯ не различались, как и у лиц, получавших пембролизумаб и ипилимумаб и монотерапию пембролизумабом [32].

Таким образом, поскольку в подавляющем большинстве исследований основным проявлением иммуноопосредованного повреждения почек являлось снижение функции почек, то при анализе частоты иоНЯ следует учитывать, что некоторые авторы используют термин *acute kidney injury* (ОПП) для обозначения состояния, которое не всегда соответствует содержанию понятия ОПП, определяемого согласно рекомендациям Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcome – KDIGO). В первую очередь это касается временных интервалов. Так, по определению KDIGO, ОПП диагностируют при повышении уровня креатинина (Кр) в сыворотке крови на 0,3 мг/дл и более (26,5 мкмоль/л и выше) в течение 48 ч, или в 1,5 раза и более от исходного значения (если известно или предполагается, что это произошло в течение 7 сут), или при снижении объема мочи ниже 0,5 мл/кг в час в течение 6 ч [36]. Тем не менее в некоторых исследованиях или описаниях случаев нарастание уровня Кр оценивалось за более продолжительное время или сроки повышения Кр не указаны/неизвестны. Например, ОПП, согласно STCAE, определяется как «состояние, характеризующееся острым снижением функции почек (в течение 2 нед)» [26], что по срокам также выходит за рамки определения ОПП, предложенного KDIGO. В этом случае повреждение почек скорее следует расценивать как острую болезнь почек [36, 37]. Необходимо также учитывать, что у онкологических пациентов в силу разных причин может быть снижена мышечная масса, соответственно, исходные уровни сывороточного Кр (сКр) будут ниже и даже при выраженном нарушении функции почек могут оставаться в пределах нормальных значений. В такой ситуации критерий нефротоксичности «повышение Кр», сравнивающий изменение уровней этого показателя с верхней границей нормы (ВГН),

будет неприменим [38]. Кроме того, необходимо исключить другие причины ОПП, в том числе вклад предшествовавшей или сопутствующей терапии (комбинированные режимы с химиотерапией или таргетными препаратами, применение нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП, ингибиторов протонной помпы – ИПП, антибиотиков и т.п.), которая может оказывать нефротоксическое действие, вызывая ОПП, которое трудно дифференцировать от ОПП, развившегося в результате применения ингибиторов ИКТ.

Другие проявления поражения почек, такие как лейкоцитурия – ЛУ (как правило, асептическая), протеинурия (ПУ) и гематурия (ГУ), у большинства пациентов сочетаются с изменением уровня Кр, поэтому их частоту отдельно не оценивали. Тем не менее к настоящему времени описаны единичные случаи возникновения ПУ/нефротического синдрома без нарушения функции почек у пациентов, получающих ингибиторы ИКТ [39]. Аналогично, опубликовано несколько сообщений о развитии дистального почечного канальцевого ацидоза как в сочетании с ОПП, так и у пациентов с сохранной функцией почек [40–42].

Морфологические изменения, выявляемые у пациентов с иммуноопосредованным поражением почек, затрагивают все почечные структуры (клубочки, интерстиций, каналцы, сосуды); **табл. 2** [21, 24, 29, 34, 35, 39, 43–74]. Однако наиболее частым вариантом поражения почек на фоне терапии ингибиторами ИКТ является острый интерстициальный/тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН). В первых опубликованных работах диагноз ОТИН морфологически подтвержден у 87,5–92,3% пациентов с ОПП [24, 21, 43, 48, 74]. В 2019 г. M. Perazella и соавт. [75] проанализировали основные клинико-лабораторные характеристики 47 пациентов, включенных в 4 наиболее крупных серии случаев (более 5 человек) [21, 24, 48, 64]. Преобладающим морфологическим вариантом стал ОТИН ($n=27$); в 9 случаях ОТИН сочетался с гломерулярной патологией, у 6 пациентов наблюдалось острое повреждение канальцев/острый канальцевый некроз, у 2 – болезнь минимальных изменений (БМИ) и 1 пациента – тромботическая микроангиопатия (ТМА). ОПП наблюдалось у 46 лиц, ПУ в большинстве случаев отсутствовала или являлась следовой ($n=22$), у 5 пациентов ОПП сочеталось с нефротическим синдромом, ЛУ и/или ГУ присутствовали у 34 человек. Внепочечные иоНЯ выявлялись у 19 больных, наиболее часто со стороны эндокринной системы ($n=12$) и желудочно-кишечного тракта ($n=5$) [75].

Годом позже F. Cortazar и соавт. [29] опубликовали результаты самого крупного на сегодняшний день многоцентрового исследования, которое включало 138 пациентов с ОПП, ассоциированным с терапией ингибиторами ИКТ, и контрольную группу пациентов с сохранной функцией почек ($n=276$). ОПП 2 и 3-й степени наблюдалось у 43 и 57% пациентов соответственно; 9% пациентов нуждались в заместительной почечной терапии. Отношение белок/Кр в моче составляло 0,3 г/г и более в 71% случаев, примерно у 1/2 пациентов при исследовании с помощью тест-полосок определялась ЛУ. У большинства пациентов (79%) эозинофилия отсутствовала. Частота морфологически верифицированного ОТИН составила 93% (у 56 из 60 пациентов, которым выполнена нефробиопсия); у оставшихся 4 пациентов выявлены БМИ в сочетании с ОТИН, АНЦА-негативный малоиммунный гломерулонефрит (ГН) с полулуниями и С3-нефропатия [29].

Таким образом, несмотря на явную ассоциацию ингибиторов ИКТ с тубулоинтерстициальными изменениями, у части пациентов также наблюдается гломерулярное поражение, которое крайне разнообразно и включает пролиферативные формы ГН, подоцитопатии, а также

Таблица 2. Ингибиторы ИКТ и ассоциированные с их применением морфологические варианты повреждения почек**Tabl 2. Immune checkpoint inhibitors and associated morphological variants of kidney injury**

Препарат	Морфологический вариант
	<i>Ингибиторы CTLA-4</i>
Ипилимумаб	ОТИН [21] Гранулематозный ОТИН [43, 44] Острое повреждение канальцев [35] Васкулит с гранулематозом [45] Волчаночный нефрит [46] ТМА [21] БМИ [39] БМИ+ОТИН [47]
Тремелимумаб	Малоиммунный ГН+ОТИН [24]
	<i>Ингибиторы PD-1</i>
Ниволумаб	ОТИН [21, 24, 34, 48–57] Гранулематозный ОТИН [35, 58] Острое повреждение канальцев [56] Имуноглобулин А-нефропатия [59, 60] Имуноглобулин А-нефропатия с полулуниями + острое повреждение канальцев [61] Малоиммунный ГН/локально-почечный васкулит [29] Малоиммунный ГН+ОТИН [24] Локально-почечный васкулит [62] Локально-почечный васкулит + ОТИН [62] Локально-почечный васкулит + гранулематозный ОТИН [62] Мембранозная нефропатия + ОТИН [24] ФСГС [24, 63]
Пембролизумаб	ОТИН [21, 24, 35, 48, 49, 56, 64–66] Острое повреждение канальцев [56, 64] Имуноглобулин А-нефропатия + ОТИН [24, 67] Малоиммунный ГН/локально-почечный васкулит [62] С3-нефропатия + гранулематозный ОТИН [24] БМИ [33, 64, 70] БМИ + острое повреждение канальцев [39, 64] АА-амилоидоз [24]
	<i>Ингибиторы PD-L1</i>
	<i>Атезолизумаб</i>
Комбинированная терапия Ипилимумаб + ниволумаб	ОТИН [24] ОТИН [56, 71, 72] Гранулематозный ОТИН [21, 73] Острое повреждение канальцев [56] Имуноглобулин А-нефропатия + ОТИН [24] Гранулематозный некротизирующий васкулит [24] Малоиммунный ГН/локально-почечный васкулит [24, 73] Анти-БМК-нефрит [74]
Ипилимумаб + пембролизумаб	ОТИН [56]

Примечание. БМК – базальная мембрана клубочков.

ТМА и АА-амилоидоз (см. табл. 2). В 2020 г. опубликован первый систематический обзор и метаанализ, обобщивший практически все описанные на тот момент случаи ($n=45$) морфологически подтвержденных гломерулярных заболеваний, развившихся на фоне терапии ингибиторами ИКТ [76]. Большинство пациентов получали ингибиторы PD-1/PD-L1; медиана времени с начала терапии ингибиторами ИКТ до развития иоНЯ составила 93 дня (межквартильный размах 44; 212). Наиболее частыми вариантами явились малоиммунный ГН/локально-почечный васкулит (26,7%), БМИ (20%) и С3-нефропатия (11%); другие формы включали АА-амилоидоз (8,9%), иммуноглобулин А-нефропатию (8,9%), ГН, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-БМК-нефрит; 6,7%), фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС (4,4%), иммунокомплексный ГН (4,4%), ТМА (4,4%), волчаночноподобный нефрит (2,2%) и мембранозную нефропатию (2,2%). Обращало на себя внимание частое сочетание гломерулярных изменений с ОТИН (у 40,5% пациентов), что, по-видимому, вносило вклад в высокую частоту ОПП. Так, несмотря на исходно сохранную в целом по группе функцию почек (медиана сКр 0,95 мг/дл), у большинства пациентов развилось ОПП II–III стадии (из них 10 пациентам потребовалась заместительная почечная терапия), причем нарушение функции почек наблюдалось практически при всех морфологических вариантах, в том числе почти у 1/2 пациентов с подоцитопатиями (БМИ и ФСГС).

Эти наблюдения подчеркивают гетерогенность гистологических изменений, развивающихся на фоне терапии ингибиторами ИКТ, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики ОПП на фоне иммунотерапии.

Механизмы развития иоНЯ со стороны почек

Механизмы нарушения структуры и функции почек в результате применения ингибиторов ИКТ изучены недостаточно. Предполагается, что ингибирование CTLA-4 и PD-1 приводит к «перепрограммированию» иммунной системы и потере толерантности с образованием аутоантител к эндогенным антигенам, представленным на эпителиальных клетках канальцев, мезангиоцитах и подоцитах [77–79]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют как экспериментальные данные (развитие волчаночноподобного ГН и деструктивного артрита у мышей, «нокаутированных» по гену PD-1 [80]), так и отдельные клинические наблюдения (появление антител к двуспиральной ДНК и антиядерных антител в сочетании с поражением почек, сходным с волчаночным нефритом, на фоне терапии ипилимумабом [81, 82]).

К настоящему времени наиболее изучен патогенез ОТИН, обусловленного ингибиторами PD-1/PD-L. Показано, что клетки эпителия почечных канальцев постоянно экспрессируют молекулы МНС класса II и способны презентировать пептидные антигены CD4+ Т-лимфоцитам [83] и таким образом активировать их. Сигналы PD1/PD-L1 способствуют поддержанию периферической иммунной толерантности Т-лимфоцитов [84], в частности клетки почечных канальцев экспрессируют PD-L1, который защищает их от иммунопосредованного повреждения [85]. Следовательно, блокада PD-1/CTLA-4 приводит к потере периферической толерантности аутореактивных Т-лимфоцитов [86], миграции и активации эффекторных Т-лимфоцитов в ткани почек с последующим привлечением других иммунных клеток, высвобождением провоспалительных цитокинов и

выработкой аутоантител, непосредственно повреждающих почки [86, 87].

Еще одним возможным механизмом развития ОТИН, ассоциированного с ингибиторами ИКТ, является гаптенизация – процесс, при котором низкомолекулярные лекарственные препараты связываются, например, с канальцевыми антигенами, образуя гаптеносовые комплексы, которые способны индуцировать опосредованный Т- и В-лимфоцитами иммунный ответ [88], причем утрата периферической толерантности на фоне терапии ингибиторами ИКТ потенциально может стимулировать развитие типичной лекарственно-опосредованной реакции гиперчувствительности (теория «второго удара»). В пользу этой гипотезы могут свидетельствовать случаи ассоциированного с иммунотерапией ОТИН у пациентов, которые ранее уже подвергались воздействию других лекарственных средств, вызывающих развитие ОТИН, таких как ИПП или НПВП.

Клеточно-молекулярные механизмы повреждения клубочков, ассоциированного с ингибиторами ИКТ, еще продолжают расшифровываться, но уже становится очевидным, что ряд из них реализуется через общие процессы. Так, ингибирование CTLA-4 может быть причиной опосредованной Т-лимфоцитами персистирующей продукции провоспалительных цитокинов, способствующих повреждению подоцитов с «распластыванием» их межклубочковых отростков и развитием массивной ПУ, как это наблюдается при БМИ [89]. Развитие АНЦА-ассоциированного васкулита может быть обусловлено способностью CD8+ Т-лимфоцитов активировать полиморфно-ядерные лейкоциты с экспрессией на их поверхности антигенов протеиназы-3 и миелопероксидазы, которые будут распознаваться антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [90]. Полагают, что формирование С3-нефропатии может быть обусловлено вырабатываемыми на фоне терапии ингибиторами ИКТ аутоантителами к компонентам комплемента, которые действуют подобно С3-нефритическому фактору [76]. Кроме того, оказалось, что при ингибировании PD-L1 существенно увеличивается продукция С5а, что может способствовать гломерулярному воспалению [91].

Гломерулярное и интерстициальное поражение почек, обусловленное иммунотерапией, необходимо дифференцировать со спектром паранеопластических нефропатий, нередко развивающихся у пациентов с солидными и гематологическими опухолями, схемы лечения которых включают ингибиторы ИКТ. В частности, БМИ часто развивается у пациентов с лимфомой Ходжкина (до 42%), иммуноглобулин А-нефропатия выявляется при почечно-клеточном раке, мембранозная нефропатия – при раке желудка, вариантами паранеопластического поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях могут быть С3-нефропатия, ТМА, ОТИН [92, 93].

Поскольку патогенез иоНЯ со стороны почек на сегодняшний день малоизучен, необходимы дальнейшие исследования, направленные на идентификацию тонких механизмов гломерулярного и интерстициального повреждения.

Факторы риска развития иоНЯ со стороны почек

На сегодняшний день хорошо изучена нефротоксичность, обусловленная применением традиционных противоопухолевых средств (соединений платины, алкилирующих препаратов, антимаботов, ингибиторов микротрубочек, противоопухолевых антибиотиков, таргетных препаратов и т.д.) [37]. Как правило, она зависит от дозировки, пути введения и длительности применения препарата. Дополнительный вклад также вносят факторы как со стороны

пациента (в том числе пожилой возраст, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия), так и со стороны опухоли (например, обструкция мочевыводящих путей за счет опухолевого роста или увеличения лимфатических узлов).

Однако надежные предикторы развития иоНЯ со стороны почек на фоне терапии ингибиторами ИКТ до сих пор не установлены. Тем не менее многие исследователи обращали внимание на то, что пациенты, у которых развилось иоНЯ, чаще принимали препараты с потенциально нефротоксическим действием (НПВП, ИПП, антибиотики и т.д.), кроме того, у них чаще использовались комбинированные режимы иммунотерапии, а также снижена исходная функция почек [21, 27–29, 48]. F. Cortazar и соавт. [29] оценили вклад этих факторов в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании и установили, что каждый из них независимо ассоциирован с развитием ОПП, причем наибольшая вероятность ОПП наблюдалась при комбинированной терапии ингибиторами ИКТ (скорректированное отношение шансов 3,88; 95% доверительный интервал 2,21–6,81). Авторы делают оговорку, что поскольку по данным фармакокинетических исследований ингибиторы ИКТ не экскретируются почками, а подвергаются неспецифической протеолитической деградации в плазме и периферических тканях [75, 94], а значит, при дисфункции почек риск нефротоксичности при применении этих препаратов не должен увеличиваться (в отличие от ряда других противоопухолевых препаратов), низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ), по-видимому, является не фактором риска нефротоксичности *per se*, а скорее отражает уменьшение почечного резерва, когда становится заметным даже незначительное изменение СКФ [29, 88]. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований по изучению применения ингибиторов ИКТ при тяжелом нарушении функции почек, накапливаются данные о возможности безопасного применения этих препаратов у пациентов, получающих диализную терапию, без необходимости коррекции дозы [95, 96]. Тем не менее для получения более полного представления об эффективности, безопасности и переносимости ингибиторов ИКТ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью необходимы хорошо организованные рандомизированные исследования.

В качестве других потенциальных факторов, предрасполагающих к развитию иоНЯ, можно рассматривать наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний. В клинических исследованиях ингибиторов ИКТ наличие аутоиммунного заболевания являлось критерием исключения, поэтому в настоящее время доступны лишь ограниченные данные о применении этих препаратов у пациентов с аутоиммунной патологией, полученные в ретроспективных описаниях случаев. Показано, что у носителей гена *HLA DRB1* лечение ингибиторами ИКТ может провоцировать развитие воспалительных заболеваний суставов [97]. В ряде опубликованных серий случаев пациенты, у которых на фоне противоопухолевой иммунотерапии развились иоНЯ со стороны почек, также страдали аутоиммунными заболеваниями (псориазом, сахарным диабетом 1-го типа и т.д.) [35]. В то же время в работе L. Kennedy и соавт. [98], проанализировавших 8 серий случаев, включавших 337 пациентов с хорошо контролируемыми аутоиммунными заболеваниями (такими как ревматоидный артрит, псориаз, системная склеродермия, аутоиммунный тиреоидит, миастения гравис, узелковый полиартериит, системная красная волчанка, саркоидоз, воспалительные заболевания кишечника и т.д.), которые получали ингибиторы ИКТ по поводу онкологического заболевания (в основном меланомы и немелкоклеточного рака легкого), частота обострений аутоиммунного заболевания составила

от 6 до 75%, а частота иоНЯ, развившихся *de novo*, – от 16 до 50% [98]. Полученные авторами результаты позволяют сделать вывод, что наличие аутоиммунного заболевания не является абсолютным противопоказанием для применения ингибиторов ИКТ, но требует междисциплинарного подхода с всесторонним анализом пользы и риска такой терапии для конкретного пациента и последующим тщательным мониторингом его состояния [3, 75, 98].

Обсуждается также потенциальное влияние на развитие иоНЯ других факторов, в частности уровня С-реактивного белка [99], вариантов гена *CTLA4*, кодирующего одноименный рецептор [100], уровней экспрессии *CTLA-4* [101] и интерлейкина-17 [100] в тканях, вклад микробиоты кишечника [15, 38].

Таким образом, несмотря на отсутствие в настоящее время четких критериев, позволяющих прогнозировать сроки развития, тип и степень тяжести иоНЯ, постепенно накапливаются данные, которые позволяют выделить особые группы пациентов, требующих как более тщательного обследования перед назначением ингибиторов ИКТ, так и более пристального контроля в период терапии.

Принципы диагностики и лечения иоНЯ со стороны почек

Подходы к лечению иоНЯ определяются их патогенезом: для подавления избыточной активации иммунной системы, обусловленной ингибиторами ИКТ, применяются иммунодепрессанты (в первую очередь глюкокортикостероиды – ГКС). Эффективность лечения иоНЯ зависит от своевременности диагностики и проводимых вмешательств, объем которых определяется степенью тяжести иоНЯ. Важную роль также играет информированность пациентов о возможных побочных эффектах иммунотерапии, так как это повышает вероятность своевременного выявления иоНЯ. Однако иоНЯ со стороны почек, как правило, протекают бессимптомно, клинически проявляясь при достижении значительной степени тяжести. Это подчеркивает актуальность регулярного обследования в процессе иммунотерапии, включающего наряду с мониторингом функции почек исследование мочи.

На сегодняшний день существует ряд рекомендаций по диагностике и лечению иоНЯ, однако предлагаемые в них подходы несколько различаются. Так, согласно руководству Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology), выполнение клинического анализа мочи в плановом порядке не рекомендуется, кроме случаев, когда необходимо исключить инфекцию мочевыводящих путей и прочее [102], что снижает вероятность своевременной диагностики поражения почек, особенно если оно не сопровождается нарушением их функции. В то же время в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями (2019 г.) общий анализ мочи предлагается выполнять перед каждым введением ингибиторов ИКТ наряду с оценкой функции почек и определением уровней электролитов [103].

При выявлении нарушения функции почек следует учитывать, что терапия ингибиторами ИКТ является лишь одной из целого ряда причин (и довольно редкой) ОПП у онкологических больных, поэтому обязательным считается уточнение этиологии ОПП с исключением наиболее очевидных факторов (таких как дегидратация, obstructивная уретопатия, воздействие рентгеноконтрастных веществ, химиотерапии и т.п.). Например, в исследовании N. Seethapathy и соавт. [27] из 110 эпизодов ОПП, развившихся у 82 пациентов на фоне применения ингибиторов ИКТ, только 30 случаев связаны

с иммунотерапией, в остальных причинами ОПП стали нарушения гемодинамики (57 эпизодов), обструкция мочевыводящих путей (3 эпизода), и в 9 случаях причину ОПП не удалось установить. В другой работе из 177 пациентов, получивших в период с 2014 по 2018 г. как минимум одну дозу ингибитора ИКТ, ОПП развилось у 36 (20,3%) пациентов, при этом только у 3 (1,7%) из них оно расценено как иоНЯ, у остальных 33 человек ОПП развилось вследствие дегидратации ($n=24$), сепсиса/острой сердечной недостаточности ($n=7$) и нарушения оттока мочи на фоне обструкции мочевыводящих путей ($n=2$) [25].

Поскольку наиболее частой причиной ОПП, ассоциированного с иммунотерапией, является ОТИН, некоторые руководства рекомендуют при подозрении на иоНЯ и после исключения других причин ОПП начинать иммуносупрессивную терапию ГКС без проведения биопсии почки [102], особенно при иоНЯ легкой степени тяжести [104]. Дополнительным аргументом в пользу отказа от морфологической верификации диагноза служит то, что при исключении альтернативных причин ОПП такой подход позволяет избежать потенциальных осложнений биопсии почки [29], в частности при наличии относительных противопоказаний (таких как единственная почка, невозможность отказа от антикоагулянтной терапии и т.п.). Кроме того, такой подход может быть оправдан у пациентов, нуждающихся в иммуносупрессивной терапии по поводу экстраренальных иоНЯ [88]. В то же время, поскольку идентифицировать вариант поражения почек только на основании клинико-лабораторных показателей часто невозможно, многие нефрологи склоняются в пользу необходимости нефробиопсии [75, 88, 105, 106], которая также позволит выявить предсказывающее заболевание почек и оценить прогноз в отношении восстановления их функции. Кроме того, следует рассматривать возможность морфологической верификации диагноза с целью предотвращения субоптимальной терапии злокачественного новообразования из-за необоснованной отмены ингибиторов ИКТ и/или назначения ГКС [106, 107].

На сегодняшний день при развитии иоНЯ со стороны почек ингибиторы ИКТ в большинстве случаев отменяют и назначают ГКС. По данным М. Perazella и соавт. [75], в 4 наиболее крупных сериях случаев частота отмены ингибиторов ИКТ составила примерно 90%, а назначения ГКС – 80%; при этом путь введения, дозировка и длительность применения ГКС широко варьировали. Обращает на себя внимание довольно низкая частота полного восстановления функции почек – у 15 из 46 больных; у 27 пациентов наблюдался частичный ответ, а 4 больных остались диализзависимыми [75]. Одним из факторов, влияющих на вероятность восстановления функции почек, может быть дозировка ГКС. Например, в работе S. Manohar и соавт. [108] пациенты, у которых функция почек полностью восстановилась, получали более высокие дозы ГКС, чем пациенты с частичной ремиссией (медиана 2,79 [1,45–3,2] мг/кг в месяц по сравнению с 1,74 [0,8–3,2] мг/кг в месяц). Однако не все пациенты способны переносить высокие дозировки ГКС в течение продолжительного времени. Кроме того, существует опасение, что ГКС могут ослабить действие ингибиторов ИКТ на опухоль. Таким образом, при выборе оптимальной тактики ведения пациентов с иоНЯ также следует учитывать факторы со стороны опухоли (ответ на иммунотерапию, последствия отмены ингибиторов ИКТ и т.п.).

В настоящее время наиболее распространен следующий подход к лечению иоНЯ [75, 87, 106]. При выявлении ОПП I стадии или незначительной ПУ допускается продолжение терапии ингибиторами ИКТ, одновременно проводится обследование, направленное на исключения других причин

поражения почек. При нарастании тяжести поражения почек или исходном выявлении ОПП II–III стадии и/или выраженной ПУ следует отменить ингибиторы ИКТ и направить пациента на консультацию нефролога для углубленного обследования. При выявлении нефротоксичности, не связанной с ингибиторами ИКТ, проводится соответствующая терапия, и после разрешения иоНЯ со стороны почек возможно возобновление терапии ингибитором ИКТ. У пациентов с сочетанием внепочечных иоНЯ и асептической ЛУ, особенно при невозможности проведения нефробиопсии, может быть оправдано эмпирическое назначение ГКС. Однако при отсутствии положительной динамики или нарастании изменений целесообразно возвращение к вопросу о возможности проведения биопсии почки.

При морфологическом подтверждении иммуноопосредованного повреждения почек рекомендуется отменить ингибиторы ИКТ, а также другие препараты с потенциальным нефротоксическим действием (ИПП, НПВП и т.д.) и начать лечение ГКС [75, 88]. В настоящее время единый подход к выбору доз ГКС отсутствует. В ряде работ назначение преднизолона в начальной дозе 0,8–1,0 мг/кг (или эквивалентной дозы другого ГКС), максимально 60–80 мг/сут, при ОПП I–II стадии способствовало хорошему ответу. При ОПП III стадии, как правило, проводят пульс-терапию ГКС с последующим переходом на пероральный прием преднизолона. Продолжительность терапии ГКС определяется длительным периодом полувыведения ингибиторов ИКТ, влияние которых на иммунный ответ может сохраняться в течение нескольких месяцев после прекращения терапии. Рекомендуется назначать ГКС не менее чем на 3 мес (некоторые авторы предлагают увеличить этот период до 6 мес) с медленным постепенным снижением дозы во избежание рецидива и регулярным контролем анализов крови и мочи [75, 88, 108].

Возможность возобновления терапии ингибиторами ИКТ после разрешения иоНЯ со стороны почек представляет собой серьезную проблему, поскольку повторные эпизоды ОПП могут привести к дальнейшему снижению функции почек, что повлияет на общий прогноз [109]. При ограниченных возможностях лечения онкологического заболевания предлагается оценить допустимость возобновления терапии ингибитором ИКТ в сочетании с низкими дозами ГКС или перехода на другой класс ингибиторов ИКТ для предотвращения повторного эпизода нефротоксичности, но этот подход недостаточно изучен [75]. В исследовании F. Cortazar и соавт. [29] возобновление терапии ингибиторами ИКТ привело к рецидиву ОПП у 7 из 31 пациентов (из них 3 продолжали получать ГКС), причем интервал времени между возобновлением иммунотерапии и рецидивом ОПП оказался короче, чем при первом эпизоде ОПП. Необходимо создание мультидисциплинарных команд с участием онкологов и нефрологов для принятия решения о возобновлении терапии ингибиторами ИКТ с учетом соотношения пользы и риска при повторном назначении этого класса препаратов у конкретного пациента.

Заключение

Ингибиторы ИКТ – новое поколение иммуноонкологических препаратов, доказавших свою эффективность при лечении злокачественных новообразований. Однако их уникальный механизм действия обуславливает изменение профиля НЯ с развитием иммуноопосредованного повреждения различных органов и тканей. Наиболее частым иоНЯ со стороны почек является ОПП в результате ОТИН и/или острого повреждения канальцев, однако возможно развитие целого спектра нарушений, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Кроме того, иоНЯ

необходимо дифференцировать от паранеопластических нефропатий, которые нередко развиваются как при солидных опухолях, так и при гемобластозах. Подход к терапии иоНЯ определяется их степенью тяжести и в случаях значимого нарушения функции почек заключается в отмене ингибитора ИКТ и назначении иммуносупрессивной терапии (в первую очередь ГКС). Необходимы дальнейшие исследования по установлению факторов риска, расшифровке механизмов развития иоНЯ со стороны почек, поиску биомаркеров раннего повреждения. Важное практическое значение будет иметь разработка единых рекомендаций (с привлечением онкологов

и нефрологов) по ведению пациентов с иоНЯ со стороны почек, развившихся на фоне терапии ингибиторами ИКТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №20-115-50341.

The reported study was funded by RFBR, project number 20-115-50341.

Список сокращений

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
БМИ – болезнь минимальных изменений
ВГН – верхняя граница нормы
ГН – гломерулонефрит
ГКС – глюкокортикостероиды
ГУ – гематурия
ИКТ – иммунная контрольная точка
иоНЯ – иммуноопосредованное нежелательное явление
ИПП – ингибиторы протонной помпы
КлКр – клиренс креатинина
Кр – креатинин
ЛУ – лейкоцитурия
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НЯ – нежелательное явление
ОБ – общий белок
ОПП – острое повреждение почек

ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит
ПУ – протеинурия
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
сКр – сывороточный креатинин
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4
KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
МНС (major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости
PD-1 (programmed death 1) – рецептор запрограммированной гибели 1
PD-L1 (PD-ligand-1) – лиганд рецептора запрограммированной гибели 1
TCR (T-cell receptor) – Т-клеточный рецептор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23. DOI:10.1056/NEJMoa1003466
- Tian T, Olson S, Whitacre JM, Harding A. The origins of cancer robustness and evolvability. *Integr Biol (Camb)*. 2011;3(1):17-30. DOI:10.1039/c0ib00046a
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10. DOI:10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Giancchetti E, Fierabracci A. Inhibitory Receptors and Pathways of Lymphocytes: The Role of PD-1 in Treg Development and Their Involvement in Autoimmunity Onset and Cancer Progression. *Front Immunol*. 2018;9:2374. Published 2018 Oct 17. DOI:10.3389/fimmu.2018.02374.
- Murakami N, Riella LV. Co-inhibitory pathways and their importance in immune regulation. *Transplantation*. 2014;98(1):3-14. DOI:10.1097/TP.0000000000000169
- Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *J Emerg Med*. 2018;55(4):489-502. DOI:10.1016/j.jemermed.2018.07.005
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-6. DOI:10.1126/science.271.5256.1734
- Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1767-78. DOI:10.1056/NEJMra1514296
- Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322(5899):271-5. DOI:10.1126/science.1160062
- Anari F, Ramamurthy C, Zibelman M. Impact of tumor microenvironment composition on therapeutic responses and clinical outcomes in cancer. *Future Oncol*. 2018;14(14):1409-21. DOI:10.2217/fon-2017-0585
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-82. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4358
- Харкевич Г.Ю., Орлова К.В. Иммуно-опосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа. *Практическая онкология*. 2016;17(2):110-8 [Kharkevich GYu, Orlova KV. Immunooposredovannyye nezhelatel'nyye yavleniya inhibitorov blokatorov immunnogo otveta. *Prakticheskaya onkologiya*. 2016;17(2):110-8 (in Russian)]. DOI:10.31917/1702110
- Qin S, Xu L, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Mol Cancer*. 2019;18(1):155. DOI:10.1186/s12943-019-1091-2
- Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, et al. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):39. DOI:10.1186/s13045-018-0582-8
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68. DOI:10.1056/NEJMra1703481
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74. DOI:10.1093/annonc/mdv623
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54. DOI:10.1056/NEJMoa1200690
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-48. DOI:10.1016/j.ejca.2015.11.016
- Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. Злокачественные опухоли. 2016(20):68-76 [Reutova EV, Laktionov KP, Breder VV, et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Malignant Tumours*. 2016(4):68-76 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2016-4-68-76
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*. 2013;8(1):e53745. DOI:10.1371/journal.pone.0053745
- Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90(3):638-47. DOI:10.1016/j.kint.2016.04.008
- Hofmann L, Forscheuer A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:190-209. DOI:10.1016/j.ejca.2016.02.025

23. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(8):2039-52. DOI:10.1681/ASN.2018050488
24. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):2. DOI:10.1186/s40425-018-0478-8
25. Patel V, Elias R, Formella J, et al. Acute interstitial nephritis, a potential predictor of response to immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001198. DOI:10.1136/jitc-2020-001198
26. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40. Accessed: 11.03.2021.
27. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(12):1692-700. DOI:10.2215/CJN.00990119
28. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(1):108-17. DOI:10.1093/ndt/gyf105
29. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(2):435-46. DOI:10.1681/ASN.2019070676
30. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-9. DOI:10.1159/000455014
31. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000467. DOI:10.1136/jitc-2019-000467
32. Chen G, Qin Y, Fan QQ, et al. Renal adverse effects following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A real-world pharmacoepidemiology study of post-marketing surveillance data. *Cancer Med.* 2020;9(18):6576-85. DOI:10.1002/cam4.3198
33. Glutsch V, Grän F, Weber J, Gesierich A, Goebeler M, Schilling B. Response to combined ipilimumab and nivolumab after development of a nephrotic syndrome related to PD-1 monotherapy. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):181. DOI:10.1186/s40425-019-0655-4
34. Okawa S, Fujiwara K, Shimonishi A, et al. Rapidly Progressive Acute Kidney Injury Associated with Nivolumab Treatment. *Case Rep Oncol.* 2020;13(1):85-90. DOI:10.1159/000505235
35. Belliere J, Meyer N, Mazieres J, et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer.* 2016;115(12):1457-61. DOI:10.1038/bjc.2016.358
36. Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138. DOI:10.1038/kisup.2012.1
37. Захарова Е.В., Остроумова О.Д. Онконефрология: поражения почек при использовании противоопухолевых препаратов. Нефрология и диализ. 2020;22(3):383-95 [Zakharova EV, Ostroumova OD. Onconephrology: Anticancer Drug-induced Kidney Damage. *Nephrology and Dialysis.* 2020;22(3):383-95 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2020-3-383-95
38. Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, et al. The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? *Front Immunol.* 2020;11:574271. DOI:10.3389/fimmu.2020.574271
39. Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, et al. Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(4):581-5. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.04.026
40. El Bitar S, Weerasinghe C, El-Charabaty E, Odaimi M. Renal Tubular Acidosis an Adverse Effect of PD-1 Inhibitor Immunotherapy. *Case Rep Oncol Med.* 2018;2018:8408015. DOI:10.1155/2018/8408015
41. Charmetant X, Teuma C, Lake J, et al. A new expression of immune checkpoint inhibitors' renal toxicity: when distal tubular acidosis precedes creatinine elevation. *Clin Kidney J.* 2019;13(1):42-5. DOI:10.1093/cjk/sfz051
42. Herrmann SM, Alexander MP, Romero MF, Zand L. Renal Tubular Acidosis and Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: An Immune-Related Adverse Event of PD-1 Inhibitor-A Report of 3 Cases. *Kidney Med.* 2020;2(5):657-62. DOI:10.1016/j.xkme.2020.05.015
43. Izzedine H, Gueutin V, Gharbi C, et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest New Drugs.* 2014;32(4):769-73. DOI:10.1007/s10637-014-0092-7
44. Thajudeen B, Madhira M, Bracamonte E, Cranmer LD. Ipilimumab granulomatous interstitial nephritis. *Am J Ther.* 2015;22(3):e84-e87. DOI:10.1097/MJT.0b013e3182a32ddc
45. Lemoine M, Dilly B, Curie A, et al. Ipilimumab-induced renal granulomatous arteritis: a case report. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):366. DOI:10.1186/s12882-019-1552-2
46. Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2009;361(2):211-2. DOI:10.1056/NEJMc0904283
47. Kidd JM, Gizaw AB. Ipilimumab-associated minimal-change disease. *Kidney Int.* 2016;89(3):720. DOI:10.1016/j.kint.2015.11.028
48. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(2):287-91. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.02.057
49. Escandon J, Peacock S, Trabolsi A, et al. Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer.* 2017;5:3. DOI:10.1186/s40425-016-0205-2
50. Bottlaender L, Breton AL, de Laforcade L, et al. Acute interstitial nephritis after sequential ipilimumab - nivolumab therapy of metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):57.0 DOI:10.1186/s40425-017-0261-2
51. Uchida A, Watanabe M, Nawata A, et al. Tubulointerstitial nephritis as adverse effect of programmed cell death 1 inhibitor, nivolumab, showed distinct histological findings. *CEN Case Rep.* 2017;6(2):169-74. DOI:10.1007/s13730-017-0269-y
52. Koda R, Watanabe H, Tsuchida M, et al. Immune checkpoint inhibitor (nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: a case report. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):48. DOI:10.1186/s12882-018-0848-y
53. Tabei A, Watanabe M, Ikeuchi H, et al. The Analysis of Renal Infiltrating Cells in Acute Tubulointerstitial Nephritis Induced by Anti-PD-1 Antibodies: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med.* 2018;57(21):3135-9. DOI:10.2169/internalmedicine.0444-17
54. Hattahara K, Yamasaki T, Sawada A, et al. *Hinyokika Kyo.* 2019;65(5):157-61. DOI:10.14989/ActaUroJap_65_5_157
55. Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Renal Toxicity: Illustrative Case and Review. *Oncologist.* 2019;24(6):735-42. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0764
56. Cassol C, Satoskar A, Lozanski G, et al. Anti-PD-1 Immunotherapy May Induce Interstitial Nephritis With Increased Tubular Epithelial Expression of PD-L1. *Kidney Int Rep.* 2019;4(8):1152-60. DOI:10.1016/j.ekir.2019.06.001
57. Irifuku T, Satoh A, Tani H, et al. Acute tubulointerstitial nephritis and IgM deposits on glomerular capillary walls after immunotherapy with nivolumab for metastatic renal cell carcinoma. *CEN Case Rep.* 2020;9(1):48-54. DOI:10.1007/s13730-019-00424-1
58. Nakatani Y, Kawakami H, Ichikawa M, et al. Nivolumab-induced acute granulomatous tubulointerstitial nephritis in a patient with gastric cancer. *Invest New Drugs.* 2018;36(4):726-31. DOI:10.1007/s10637-018-0596-7
59. Kishi S, Minato M, Saijo A, et al. IgA Nephropathy after Nivolumab Therapy for Postoperative Recurrence of Lung Squamous Cell Carcinoma. *Intern Med.* 2018;57(9):1259-63. DOI:10.2169/internalmedicine.9814-17
60. Tanabe K, Kanzaki H, Wada T, et al. Nivolumab-induced IgA nephropathy in a patient with advanced gastric cancer: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(21):e20464. DOI:10.1097/MD.00000000000020464
61. Jung K, Zeng X, Bilusic M. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):188. DOI:10.1186/s12882-016-0408-2
62. Gallan AJ, Alexander E, Reid P, et al. Renal Vasculitis and Pauci-immune Glomerulonephritis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(6):853-6. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.04.016

63. Daanen RA, Maas RJH, Koornstra RHT, et al. Nivolumab-associated Nephrotic Syndrome in a Patient With Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *J Immunother*. 2017;40(9):345-8. DOI:10.1097/CJI.000000000000189
64. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J*. 2019;12(1):81-8. DOI:10.1093/ckj/sfy100
65. Basnet S, Dhital R, Tharu B. Acute Tubulointerstitial Nephritis: A Case Report on Rare Adverse Effect of Pembrolizumab. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(5):176. DOI:10.3390/medicina55050176
66. Taki T, Oda N, Fujioka Y, et al. Successful Treatment of Non-small-cell Lung Cancer with Atezolizumab Following Tubulointerstitial Nephritis Due to Pembrolizumab. *Intern Med*. 2020;59(13):1639-42. DOI:10.2169/internalmedicine.4260-19
67. Oki R, Hirakawa Y, Kimura H, et al. Renal Effects after Pembrolizumab Treatment for Non-small Cell Lung Carcinoma. *Intern Med*. 2020;59(7):977-81. DOI:10.2169/internalmedicine.3928-19
68. Heo MH, Kim HK, Lee H, Ahn MJ. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Rapid Progressive Glomerulonephritis after Pembrolizumab Treatment in Thymic Epithelial Tumor: A Case Report. *J Thorac Oncol*. 2017;12(8):e103-e105. DOI:10.1016/j.jtho.2017.03.011
69. Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2162-70. DOI:10.1200/JCO.2017.77.3184
70. Bickel A, Koneth I, Enzler-Tschudy A, et al. Pembrolizumab-associated minimal change disease in a patient with malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer*. 2016;16:656. DOI:10.1186/s12885-016-2718-y
71. Murakami N, Borges TJ, Yamashita M, Riella LV. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma [published correction appears in *Clin Kidney J*. 2016 Aug;9(4):649]. *Clin Kidney J*. 2016;9(3):411-7. DOI:10.1093/ckj/sfw024
72. Gordon L, Dokouhaki P, Hagel K, Prasad B. Acute kidney injury from immune checkpoint inhibitor use. *BMJ Case Rep*. 2019;12(10):e231211. DOI:10.1136/bcr-2019-231211
73. Person F, Chahoud-Schriever T, Fehrl W, et al. Severe Acute Kidney Injury Due to Nivolumab/Ipilimumab-induced Granulomatosis and Fibrinoid Vascular Necrosis. *J Immunother*. 2020;43(1):29-31. DOI:10.1097/CJI.0000000000000296
74. Hultin S, Nahar K, Menzies AM, et al. Histological diagnosis of immune checkpoint inhibitor induced acute renal injury in patients with metastatic melanoma: a retrospective case series report. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):391. DOI:10.1186/s12882-020-02044-9
75. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int*. 2020;97(1):62-74. DOI:10.1016/j.kint.2019.07.022
76. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep*. 2020;6(1):66-77. DOI:10.1016/j.ekir.2020.10.002
77. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):936-42. DOI:10.1093/ndt/gfw382
78. Hu R, Chen M, Xu Y, et al. Renal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(6):305-11. DOI:10.1111/ajco.13387
79. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2919-27. DOI:10.1681/ASN.2006050418
80. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11(2):141-51. DOI:10.1016/s1074-7613(00)80089-8
81. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and Rheumatic Diseases Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of the Literature. *Curr Drug Saf*. 2018;13(3):150-64. DOI:10.2174/1574886313666180508122332
82. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS One*. 2016;11(7):e0160221. DOI:10.1371/journal.pone.0160221
83. Wuthrich RP, Glimcher LH, Yui MA, et al. MHC class II, antigen presentation and tumor necrosis factor in renal tubular epithelial cells. *Kidney Int*. 1990;37(2):783-92. DOI:10.1038/ki.1990.46
84. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010;236:219-42. DOI:10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x
85. Schoop R, Wahl P, Le Hir M, et al. Suppressed T-cell activation by IFN-gamma-induced expression of PD-L1 on renal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2713-20. DOI:10.1093/ndt/gfh423
86. Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(2):100-10. DOI:10.1016/j.crrprobcancer.2016.12.004
87. Marco T, Anna P, Annalisa T, et al. The mechanisms of acute interstitial nephritis in the era of immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919875549. DOI:10.1177/1758835919875549
88. Herrmann SM, Perazella MA. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Renal Events. *Kidney Int Rep*. 2020;5(8):1139-48. DOI:10.1016/j.ekir.2020.04.018
89. Kim SH, Park SJ, Han KH, et al. Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: an immunological concept. *Korean J Pediatr*. 2016;59(5):205-11. DOI:10.3345/kjp.2016.59.5.205
90. Jarrot PA, Kaplanski G. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: An update. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):704-13. DOI:10.1016/j.autrev.2016.03.007
91. Zha H, Han X, Zhu Y, et al. Blocking C5aR signaling promotes the anti-tumor efficacy of PD-1/PD-L1 blockade. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1349587. DOI:10.1080/2162402X.2017.1349587
92. Zakharova EV, Stolyarevich ES. Renal consequences of Lymphoproliferative Disorders and Monoclonal Gammopathy. *Urol Nephrol Open Access*. 2015;2(4):47-55.0 DOI:10.15406/unoaj.2015.02.00047
93. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Нефропатии при злокачественных новообразованиях (лекция). Альманах клинической медицины. 2014;30:108-16 [Kolina IB, Bobkova IN. Nephropathies in malignant tumors. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2014;30:108-16 (in Russian)].
94. Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(7):835-57. DOI:10.1007/s40262-019-00748-2
95. Hirsch JS, Wanchoo R, Ng JH, et al. Jhaveri Use of Immune Checkpoint Inhibitors in End Stage Kidney Disease Patients, Single Center Experience and Review of the Literature. *Kidney360*. 2020;1:399-402. DOI:10.34067/KID.0000422020
96. Tabei T, Natsume I, Kobayashi K. Successful treatment of metastatic clear cell carcinoma with nivolumab in a patient receiving dialysis treatment. *Int J Urol*. 2017;24(9):708-10. DOI:10.1111/iju.13420
97. Cappelli LC, Dorak MT, Bettinotti MP, et al. Association of HLA-DRB1 shared epitope alleles and immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(3):476-80. DOI:10.1093/rheumatology/key358
98. Kennedy LC, Bhatia S, Thompson JA, Grivas P. Preexisting Autoimmune Disease: Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Solid Tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(6):750-7. DOI:10.6004/jnccn.2019.7310
99. Abolhassani AR, Schuler G, Kirchberger MC, Heinzerling L. C-reactive protein as an early marker of immune-related adverse events. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(10):2625-31. DOI:10.1007/s00432-019-03002-1
100. Romo-Tena J, Gómez-Martín D, Alcocer-Varela J. CTLA-4 and autoimmunity: new insights into the dual regulator of tolerance. *Autoimmun Rev*. 2013;12(12):1171-6. DOI:10.1016/j.autrev.2013.07.002
101. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol*. 2016;186(12):3225-35. DOI:10.1016/j.ajpath.2016.08.020
102. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385

103. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли. 2019;3-S2:704-34 [Protsenko SA, Antimonik NYu, Bershteyn LM, et al. Prakticheskiye rekomendatsii po upravleniyu immunooposredovannymi nezhelatel'nymi yavleniyami. Zlokachestvennyye opukholi. 2019;3-S2:704-34 (in Russian)].
104. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(3):255-89. DOI:10.6004/jncn.2019.0013
105. Zheng K, Qiu W, Wang H, et al. Clinical recommendations on diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-induced renal immune-related adverse events. Thorac Cancer. 2020;11(6):1746-51. DOI:10.1111/1759-7714.13405
106. Sprangers B. Pembrolizumab-related renal toxicities: diagnosis first, treatment later. Clin Kidney J. 2019;12(1):78-80. DOI:10.1093/ckj/sfy114
107. Perazella MA, Sprangers B. AKI in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(7):1077-9. DOI:10.2215/CJN.02340219
108. Manohar S, Ghamrawi R, Chengappa M, et al. Acute interstitial nephritis and checkpoint inhibitor therapy. Single center experience of management and drug rechallenge. Kidney 360. 2020;1:16-24. DOI:10.34067/KID.0000152019
109. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S; Alberta Kidney Disease Network. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(2):194-202. DOI:10.2215/CJN.06480612

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-лабораторные признаки и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов

К.С. Гречухина^{✉1,2}, Н.В. Чеботарева³, А.Г. Жукова², 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

Обоснование. Антиангиогенные противоопухолевые препараты, направленные на блокирование сигнального пути сосудистого эндотелиального фактора роста, могут вызывать различные нежелательные явления, среди которых почечное повреждение. Оценка риска нефротоксичности позволяет разработать оптимальные подходы к лечению и обеспечить относительную безопасность терапии.

Цель. Оценить ранние клинико-лабораторные проявления и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 пациентов, получавших антиангиогенные препараты в составе противоопухолевой химиотерапии. Оценивали демографические показатели, индекс массы тела, цифры артериального давления, тип антиангиогенного препарата, сопроводительную терапию. До начала лечения и в динамике в течение 8 нед с помощью критерия Фридмана оценивали уровень гемоглобина, тромбоцитов, шисточитов, D-димера, лактатдегидрогеназы сыворотки крови, а также суточной протеинурии и креатинина сыворотки крови и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI. Для оценки факторов риска нефротоксичности и артериальной гипертензии (АГ) проводили линейный регрессионный анализ.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 46 [34–57] лет, 22 (44%) мужчины и 28 (56%) женщин. АГ развилась у 52%, снижение СКФ – у 42% наряду со снижением гемоглобина и повышением лактатдегидрогеназы на 2-й неделе терапии. Число шисточитов и тромбоцитов достоверно снизилось к 8-й неделе терапии. Факторами риска нарушения функции почек на фоне лечения антиангиогенными препаратами стали исходное снижение СКФ < 80 мл/мин, повышение D-димера, уменьшение гемоглобина к 8-й неделе лечения. Факторами риска формирования АГ на фоне терапии оказались исходное снижение расчетной СКФ < 80 мл/мин и отсутствие профилактической антикоагулянтной терапии.

Заключение. Ранними признаками нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов являлись снижение СКФ и развитие АГ. Независимыми факторами риска нефротоксичности стали исходное снижение СКФ, повышение D-димера и уменьшение гемоглобина на 8-й неделе лечения, в то же время профилактическое применение антикоагулянтной терапии снижало этот риск в нашем исследовании. Данные изменения можно рассматривать в рамках тромботической микроангиопатии.

Ключевые слова: нефротоксичность, антиангиогенная терапия, противоопухолевая терапия, нежелательные явления, тромботическая микроангиопатия

Для цитирования: Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Жукова А.Г., Краснова Т.Н. Клинико-лабораторные признаки и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 661–666.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200879

Введение

Антиангиогенные препараты обладают противоопухолевым действием, направленным на подавление неоангиогенеза в опухоли и уменьшение ее васкуляризации, что приводит к торможению пролиферации опухолевых клеток и их метастазирования. Действие препаратов направлено на блокирование самого сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или его рецепторов (VEGFR). Изоформа VEGF-A секретируется опухолями для стиму-

ляции пролиферации, миграции и выживания эндотелиальных клеток путем связывания и активации рецепторов VEGF, экспрессирующихся на эндотелиальных клетках [1]. Показаниями для применения антиангиогенных препаратов чаще всего являются метастатические формы различных злокачественных нозологий: колоректального рака, рака яичников, рака молочной железы, рака желудка, немелкоклеточного рака легких [2, 3]. Пациенты

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гречухина Катерина Сергеевна** – аспирант каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(495)304-30-35 (доб. 1234); e-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, 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

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

Краснова Татьяна Николаевна – зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7647-3942

✉ **Katerina S. Grechukhina.** E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Liudmila G. Zhukova. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Tatiana N. Krasnova. ORCID: 0000-0002-7647-3942

Clinical and laboratory signs and risk factors for nephrotoxicity, associated with antiangiogenic drugs

Katerina S. Grechukhina^{✉1,2}, Natalia V. Chebotareva³, Liudmila G. Zhukova², Tatiana N. Krasnova¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Anti-angiogenic anticancer drugs that block the vascular endothelial growth factor signaling pathway can cause renal damage. Assessment of the risk of nephrotoxicity allows developing optimal treatment approaches and ensuring the relative safety of therapy.

Aim. To assess early clinical and laboratory manifestations and risk factors for nephrotoxicity of antiangiogenic drugs.

Materials and methods. The study included 50 patients who received antiangiogenic drugs in different regimens of chemotherapy. Demographic factors, body mass index, blood pressure levels, type of antiangiogenic drug, and concomitant therapy were assessed. Before treatment and over a period of 8 weeks, the levels of hemoglobin, number of platelets and schistocytes, D-dimer levels, serum lactate dehydrogenase (LDH) levels, as well as daily proteinuria and serum creatinine and eGFRCKD-EPI were assessed. Linear regression analysis was performed to assess risk factors for nephrotoxicity and arterial hypertension (AH).

Results. The median age of patients was 46 [34–57] years, 22 (44%) men and 28 (56%) women. AH developed in 52%, a decrease in eGFR – in 42%, along with a decrease in hemoglobin levels and an increase in LDH levels – at 2 weeks of therapy. The numbers of schistocytes and platelets significantly decreased by 8 weeks of therapy. Risk factors for impaired renal function during treatment with antiangiogenic drugs were an initial decrease in GFR less than 80 ml/min/1.73 m², an increase in D-dimer levels, and a decrease in hemoglobin levels by 8 weeks of treatment. The risk factors for AH during therapy were the initial decrease in eGFR less than 80 ml/min/1.73 m² and no prophylactic anticoagulant therapy.

Conclusion. Early signs of nephrotoxicity of antiangiogenic anticancer drugs were a decrease in eGFR and AH. The independent risk factors for nephrotoxicity were the initial decrease in eGFR, an increase in D-dimer levels, and a decrease in hemoglobin levels at 8 weeks of treatment, while the prophylactic use of anticoagulant therapy reduced this risk in our study.

Keywords: nephrotoxicity, antiangiogenic therapy, antitumor therapy, adverse events, thrombotic microangiopathy

For citation: Grechukhina KS, Chebotareva NV, Zhukova LG, Krasnova TN. Clinical and laboratory signs and risk factors for nephrotoxicity, associated with antiangiogenic drugs. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 661–666. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200879

с солидными опухолями, которым показана терапия анти-VEGF- препаратами, – как правило, более старшего возраста, имеют множество сопутствующих заболеваний и, следовательно, высокий риск токсичности химиотерапии [4, 5]. Наиболее частыми нежелательными явлениями считают артериальную гипертензию (АГ) и протеинурию вследствие развития эндотелиальной дисфункции и повреждения подоцитов [6]. Тщательная оценка риска и пользы в каждом случае позволяет разработать оптимальные подходы к лечению и обеспечить относительную безопасность терапии. Оценка факторов риска, позволяющих выделять группу пациентов, наиболее подверженных развитию нежелательных явлений терапии, является актуальным направлением исследований в настоящее время. Своевременная оценка риска позволит скорректировать дозу препарата и продолжить антиангиогенную терапию, не допуская развития клинически значимых нежелательных явлений, что является крайне важным в условиях ограниченного количества линий противоопухолевого лечения.

Цель исследования – оценить ранние клинико-лабораторные признаки и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов.

Материалы и методы

В исследование вошли 50 пациентов, получавших химиотерапию антиангиогенными препаратами (бевацизумаб, афлиберцепт, рамудирумаб) либо в качестве монотерапии, либо в составе комбинированных схем, не обладающих нефротоксичностью. В исследование включались пациенты с различными локализациями опухолей (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра): колоректальный рак – 52% (26), рак яичников – 20% (10), рак молочной железы – 20% (10), рак желудка – 8% (4).

Критерий исключения – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² по СКД-EPI. Оценивали пол, возраст больных, индекс массы тела, наличие АГ до лечения, рассчитывали среднее артериальное давление

(АД), тип антиангиогенного препарата, прием антикоагулянтных (низкомолекулярный гепарин, ингибиторы Ха) и антигипертензивных препаратов.

Среди лабораторных параметров оценивали общий анализ крови (с определением гемоглобина, числа тромбоцитов и шистоцитов), уровень D-димера, креатинин сыворотки крови с расчетом СКФ (расчетная СКФ – рСКФ) по формуле СКД-EPI, уровень суточной протеинурии, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови. Показатели изучали до начала лечения и в динамике в следующих временных точках: 1, 2, 4, 8 нед от начала терапии.

Статистический анализ проводили с помощью программы Jamovi (версия 1.2.27). При анализе выборки в связи с ненормальным распределением показателей для статистической обработки использовали непараметрический критерий Фридмана. Для попарного анализа выборок использовали критерий Дарбина–Коновера. За статистически значимую разницу принимали значение $p < 0,005$.

Для оценки факторов риска снижения СКФ <80 мл/мин и развития АГ в результате проводимой терапии применили модель линейной регрессии, в которую включены следующие факторы: возраст, пол, индекс массы тела, курение, исходная рСКФ_{СКД-EPI} до начала терапии, наличие АГ до лечения, уровень протеинурии, тип применяемого препарата (бевацизумаб, афлиберцепт, рамудирумаб), прием антигипертензивных, антикоагулянтных, анальгетических препаратов до назначения антиангиогенных препаратов, а также уровень гемоглобина, ЛДГ, числа тромбоцитов и шистоцитов крови на 8-й неделе лечения. Рассчитывали площадь под кривой (AUC), 95% доверительный интервал (ДИ), а также показатели чувствительности и специфичности для факторов риска.

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 46 [34–57] лет, от 24 до 80 лет. В исследование вошли 22 (44%) мужчины

Таблица 1. Факторы риска снижения СКФ в процессе лечения (линейная регрессионная модель)
Table 1. Risk factors for glomerular filtration rate decline during treatment (linear regression model)

Факторы	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	<i>t</i>	Значимость	95,0% ДИ для <i>B</i>	
	<i>B</i>	Стандартная ошибка	β			Нижняя граница	Верхняя граница
D-димер, макс	0,315	0,134	0,167	2,349	0,023	0,045	0,585
СКФ до начала лечения	-0,018	0,003	-2,0	-5,534	0,0001	-0,025	-0,012
Гемоглобин на 8-й неделе лечения	0,021	0,003	2,707	7,479	0,0001	0,015	0,026

Таблица 2. Факторы риска развития АГ в процессе лечения (линейная регрессионная модель)
Table 2. Risk factors for arterial hypertension during treatment (linear regression model)

Факторы	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	<i>t</i>	Значимость	95,0% ДИ для <i>B</i>	
	<i>B</i>	Стандартная ошибка	β			Нижняя граница	Верхняя граница
Антикоагулянтная терапия	-0,320	0,154	-0,226	-2,077	0,043	-0,629	-0,010
рСКФ в начале лечения	-0,007	0,001	-0,857	-7,874	0,0001	-0,009	-0,005

и 28 (56%) женщин. Из 50 пациентов 17 (34%) получали монотерапию антиангиогенными препаратами, у 33 (66%) антиангиогенные препараты входили в состав комбинированных схем лечения. Из 50 пациентов 11 (22%) получали бевацизумаб, 29 (58%) – рамуцирумаб, 10 (20%) – афлиберцепт.

АГ с повышением среднего АД >130 мм рт. ст. развилась у 26 (52%) из 50 пациентов. Медиана среднего АД во всей выборке пациентов составила 128 [120–137] мм рт. ст. до начала терапии и 143 [132–153] мм рт. ст., при этом статистически значимое повышение АД отмечено через 4 нед с момента начала терапии ($p < 0,001$); **рис. 1, а**.

Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² на 8-й неделе лечения отмечено у 21 (42%) больных. Медиана рСКФ в группе составила 90 [76–95] мл/мин/1,73 м² до начала лечения и 65 [57–74] мл/мин/1,73 м² к 8-й неделе от начала терапии. При этом статистически значимое снижение рСКФ отмечено уже через 7 дней с момента начала терапии ($p < 0,001$); **рис. 1, б**.

Медиана суточной протеинурии во всей выборке пациентов составила: 0,002 [0,001–0,037] г/сут до начала лечения и 0,1 [0,048–0,1] г/сут – через 8 нед лечения. Статистически значимое увеличение суточной протеинурии выявлено уже через 7 дней от первого введения (**рис. 1, в**).

Анемия выявлена у всех 50 пациентов на 8-й неделе лечения антиангиогенными препаратами, при этом снижение гемоглобина ниже 105 г/л наблюдалось у 24 (48%) больных. Медиана гемоглобина во всей выборке пациентов составила 132 [129–136] г/л до начала лечения и 104 [99–107] г/л – через 8 нед лечения; достоверное снижение уровня гемоглобина наблюдалось через 2 нед терапии (**рис. 2, а**). Также мы наблюдали постепенное увеличение количества шистоцитов к 8-й неделе лечения, хотя их уровень оставался в пределах референсных значений (**рис. 2, б**). Медиана числа тромбоцитов во всей выборке пациентов составила

347 [292–429] × 10³/мкл до начала лечения и 276 [216–347] × 10³/мкл через 8 нед от первого введения антиангиогенного препарата, т.е. выявлено снижение на 21% от начального уровня. Отмечено постепенное повышение уровня D-димера, которое становилось статистически значимым на 8-й неделе терапии (**рис. 2, в**). Отмечалось также небольшое нарастание ЛДГ – 260 [202–296] Ед/л до начала лечения и 319 [259–390] Ед/л через 8 нед от первого введения антиангиогенного препарата. Достоверными изменения становились через 2 нед с момента начала терапии (**рис. 2, г**).

Факторы риска нарушения функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) к 8-й неделе лечения антиангиогенными препаратами в модели линейной регрессии – исходное снижение рСКФ <80 мл/мин (AUC 0,857 [0,742–0,781], $p < 0,001$ с чувствительностью 80% и специфичностью 90%), а также уменьшение уровня гемоглобина <105 г/л к 8-й неделе лечения (AUC 0,713 [0,570–0,857], $p < 0,05$ с чувствительностью 70% и специфичностью 67%) и повышение показателя D-димера (**табл. 1**). Факторами риска формирования АГ на фоне терапии антиангиогенными препаратами оказались также снижение рСКФ <80 мл/мин до начала терапии (AUC 0,644 [0,500–0,799], $p < 0,05$ с чувствительностью 61% и специфичностью 60%) и отсутствие антикоагулянтной терапии (AUC 0,611 [0,542–0,769]). При этом наличие АГ до начала терапии и прием какого-либо из трех вошедших в исследование антиангиогенных препаратов не имели достоверного влияния в многофакторном регрессионном анализе (**табл. 2**).

Обсуждение

Терапия антиангиогенными препаратами проводится пациентам с метастатическими прогрессирующими опухолями различной локализации. В соответствии с механизмом

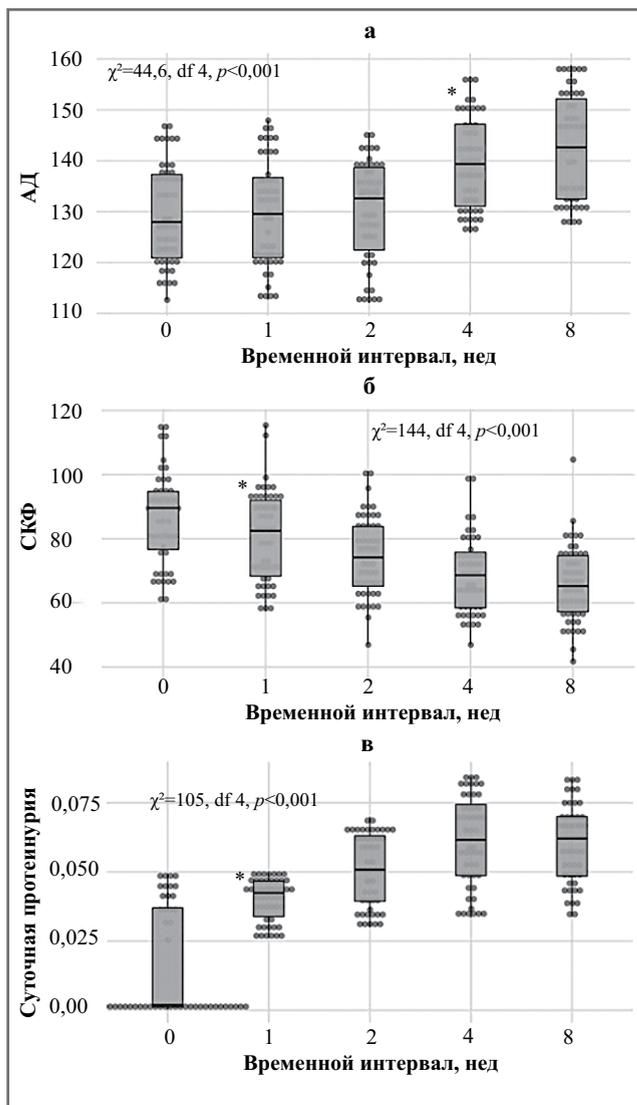


Рис. 1. Динамика АД, СКФ, протеинурии при лечении антиангиогенными препаратами.

Fig. 1. Blood pressure, glomerular filtration rates, proteinuria patterns during antiangiogenic treatment.

действия различают препараты, блокирующие сосудистый VEGF либо его рецепторы, в связи с чем они обладают разными нежелательными явлениями, в том числе нефротоксичностью. В наше исследование вошли пациенты, получающие терапию одним из трех антиангиогенных препаратов – бевацизумабом, афлиберцептом и рамуцирумабом.

Бевацизумаб относится к группе моноклональных антител, которые связываются с VEGF в плазме крови, а также ингибируют рецепторные сигнальные пути VEGFR1 и VEGFR2 [7]. Афлиберцепт – человеческий рекомбинантный белок, который подавляет неоангиогенез за счет связывания рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 [8]. Рамуцирумаб относится к моноклональным антителам IgG₁, специфически связывающим VEGFR2 [9]. Механизм противоопухолевого действия антиангиогенных препаратов основан на торможении процессов неоангиогенеза и уменьшении васкуляризации опухоли [10]. Однако нежелательные явления такой терапии связаны с формированием системной эндотелиальной дисфункции и подоцитопатии, клиническими эквивалентами которых являются АГ и протеинурия [2, 11].

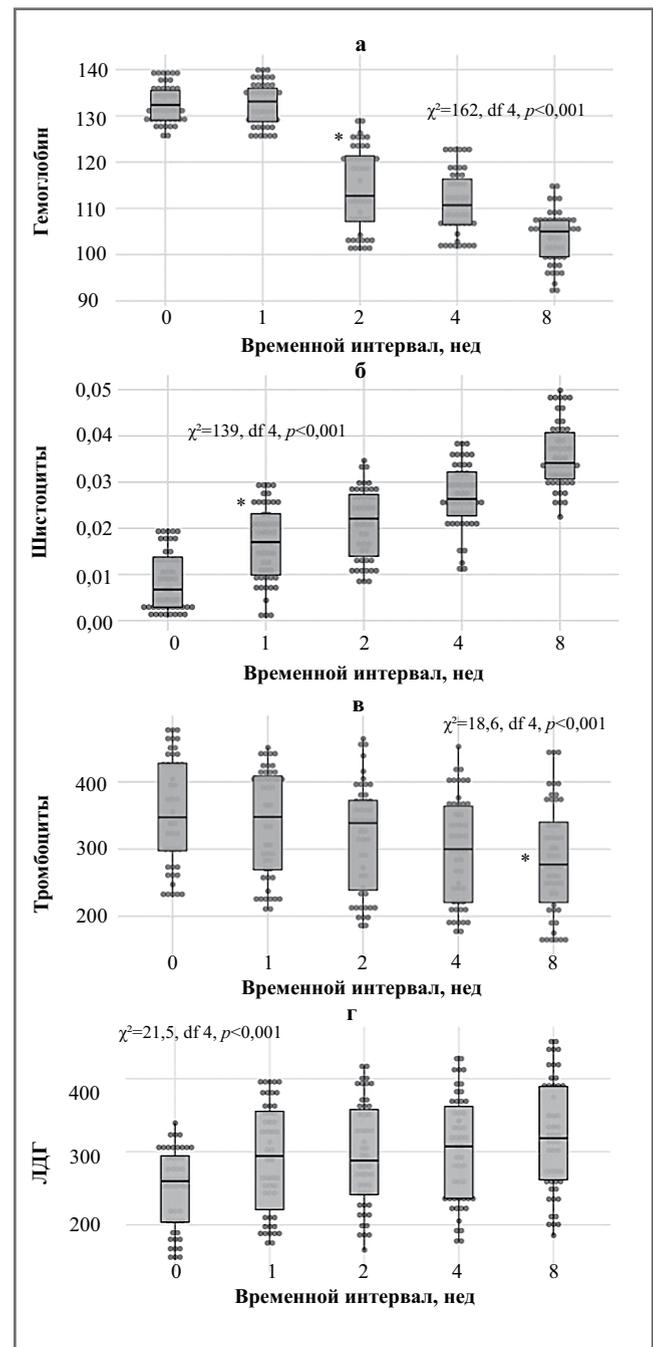


Рис. 2. Динамика гемоглобина, ЛДГ, числа тромбоцитов и шистоцитов при лечении антиангиогенными препаратами.

Fig. 2. Hemoglobin, lactate dehydrogenase, platelets and schistocytes patterns during antiangiogenic treatment.

По данным нашего исследования, повышение АД отмечено почти у 1/2 пациентов, что превышает показатели, приведенные в литературе. Так, по данным метаанализа [12], в котором оценивалась эффективность терапии бевацизумабом в нескольких исследованиях, частота АГ составила 23,6%, при этом тяжелая гипертензия 3–4-й степени наблюдалась у 7,9%. Примерно такая же частота АГ (21%) выявлена при лечении рамуцирумабом [13]. Наиболее часто АГ (42,4%) среди антиангиогенных препаратов вызывал афлиберцепт [14].

Второе место среди почечных побочных эффектов анти-VEGF-препаратов отводят протеинурии. Несмотря на высокую частоту, протеинурия редко превышает 2 г/сут, а значения более 3,5 г/сут и нефротический синдром можно выявить приблизительно у 6,5% пациентов [15, 16]. Среди обследованных нами пациентов в целом наблюдалась тенденция к повышению уровня протеинурии, однако клинического значения небольшие значения протеинурии в эти сроки не имели. К 8-й неделе лечения не выявлено ни одного случая высокой протеинурии или нефротического синдрома, что, возможно, связано с небольшим сроком наблюдения. Так, S. Wu и соавт. выявляли высокую протеинурию у пациентов, получавших антиангиогенные препараты, в первые 6 мес лечения [17]. Предиктором развития протеинурии в более крупном исследовании, включавшем 139 пациентов с раком толстой кишки, являлось число введенных бевацизумаба более 13 [18]. В исследовании 33 пациентов, получающих бевацизумаб, протеинурия 1+ или 2+ развилась в среднем через 23,7 и 31,9 мес терапии [19].

В почке VEGF-A продуцируется преимущественно подоцитами и в меньшей концентрации – тубулярными клетками [20]. Развитие протеинурии связывают с подавлением экспрессии рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 на эндотелиальных клетках клубочков, перитубулярных капиллярах и в небольших количествах на самих подоцитах [21]. Взаимодействие между VEGF и VEGFR2 на поверхности эндотелия и подоцитов необходимо для поддержания целостности гломерулярного фильтрационного барьера и внутрипочечного кровотока [22]. Лечение антиангиогенными препаратами приводит к нарушению функции VEGF с повышением фосфорилирования нефрина, его отщеплению от мембраны подоцита и возникновению дефектов щелевой диафрагмы и развитию протеинурии. Кроме того, нарушается путь паракринного воздействия VEGF на подоцит [23].

По нашим данным, более ранним признаком токсичности препарата, чем протеинурия, наряду с АГ оказалось снижение клубочковой фильтрации, которое развивалось начиная со 2-й недели лечения. К 8-й неделе лечения мы установили снижение СКФ < 60 мл/мин у 42% обследованных больных. Следует отметить, что антиангиогенные препараты назначали пациентам с сохранной функцией почек, однако даже небольшое исходное снижение СКФ < 80 мл/мин оказалось в нашем исследовании фактором риска нарушения функции почек. Другим фактором риска снижения СКФ в процессе лечения стали курение и уменьшение гемоглобина ниже 105 г/л и D-димера в динамике. Снижение гемоглобина сопровождалось уменьшением числа тромбоцитов, повышением D-димера, ЛДГ и количества шистоцитов. Отмечалась неуклонная отрицательная динамика этих показателей, и изменения являлись небольшими, но можно предполагать развитие начальных стадий микроангиопатического гемолиза и, по-видимому, тромботической микроангиопатии (ТМА).

Учитывая низкие показатели протеинурии и тяжесть состояния больных, мы не выполняли биопсию почки в данном исследовании. Однако, по данным литературы [24–27], при выполнении биопсии почки больным с токсичностью антиангиогенных препаратов выявляют ТМА микроциркуляторного русла почек: отмечают отек эндотелиальных

клеток с отслойкой от базальной мембраны, тромбы в сосудах почек, при длительном применении препарата – утолщение сосудистой стенки, фиброзную гиперплазию интимы, артерио- и артериолосклероз и организующиеся тромбы с реканализацией, что в итоге приводит к ишемической атрофии коркового слоя почек [15]. Клинически острая ТМА почек проявляется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, АГ, умеренным мочевым синдромом и нарушением функции почек [28]. Нарушения функции почек описаны при локальном введении антиангиогенных препаратов в стекловидное тело [29]. В частности, значительное снижение СКФ отмечалось у нескольких больных после интравитреального введения бевацизумаба и ранибизумаба (антитела к VEGF-A), которые потребовали проведения гемодиализа [30–33]. Следует отметить, что в нашем исследовании фактором риска развития АГ так же, как и нарушения функции почек, оказался исходный показатель СКФ < 80 мл/мин. Параллельное снижение гемоглобина, тромбоцитов, нарастание числа шистоцитов, показателя D-димера и ЛДГ являются признаками развивающейся ТМА сосудов и ишемии паренхимы почек.

Примечательно, что у пациентов, которым проводилась профилактическая терапия антикоагулянтами, АГ развивалась достоверно реже. Согласно одной из концепций сочетанное применение антиангиогенных и антикоагулянтных препаратов способствует уменьшению гиперкоагуляции, восстанавливает нормальную структуру сосудов опухоли, что обеспечивает лучшую доставку противоопухолевых агентов и лучший эффект терапии [34]. Проведение первичной профилактики тромбозов у пациентов, получающих терапию антиангиогенными препаратами, возможно у больных с высоким риском венозных тромботических событий и низким риском кровотечений [35, 36]. Для определения риска тромботических событий на фоне противоопухолевого лечения используется шкала Khorana. Кроме того, профилактическое назначение антикоагулянтной терапии может быть полезным для уменьшения нефротоксичности антиангиогенных препаратов, но для оценки безопасности такого сочетания необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Ранними признаками нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов являлись снижение СКФ и развитие АГ в сроки лечения до 8 нед. Показатель протеинурии имел менее важное клиническое значение. Сочетание АГ со снижением клубочковой фильтрации, прогрессирующей анемией, появлением маркеров гемолиза и тромбоцитопенией свидетельствует о развивающейся ТМА, что требует тщательного контроля.

Независимыми факторами риска нефротоксичности оказались исходное снижение СКФ, повышение D-димера и уменьшение гемоглобина на 8-й неделе лечения, в то же время профилактическое применение антикоагулянтной терапии снижало этот риск в нашем исследовании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТМА – тромботическая микроангиопатия

VEGF – эндотелиальный фактор роста

VEGFR – рецепторы эндотелиального фактора роста

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ferrara N, Gerber H, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003; 9:669-76. DOI:10.1038/nm0603-669
- Zirlik K, Duyster J. Anti-Angiogenics: Current Situation and Future Perspectives. *Oncol Res Treat*. 2018;41:166-17. DOI:10.1159/000488087
- Wang Z, Dabrosin C, Yin X, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin Cancer Biol*. 2015;35:S224-43. DOI:10.1016/j.semcancer.2015.01.001
- Balic M, Hilbe W, Gusel S, et al. Prevalence of comorbidity in cancer patients scheduled for systemic anticancer treatment in Austria. *Memo*. 2019;12:290-6. DOI:10.1007/s12254-019-00542-7
- Kelly C, Power D, Lichtman S. Targeted Therapy in Older Patients With Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):2635-42. DOI:10.1200/JCO.2014.55.4246
- Toriu A, Sekine A, Mizuno H, 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
- Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. *Практ. онкология*. 2010;11(3):143-50 [Tryakin AA. Targeted therapy for colorectal cancer, stomach cancer and pancreas. *Practical oncology*. 2010;11(3):143-50 (in Russian)].
- 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
- 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):e457-70. DOI:10.1016/j.clcc.2018.03.002
- Niu G, Chen X. Vascular Endothelial Growth Factor as an Anti-angiogenic Target for Cancer Therapy. *Curr Drug Targets*. 2010;11(8):1000-17. DOI:10.2174/138945010791591395
- 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
- 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
- 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
- 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
- Azad N, Posadas E, Kwitkowski V, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol*. 2008;26:3709-14. DOI:10.1200/JCO.2007.10.8332
- 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
- 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
- Kanbayashi Y, Ishikawa T, Tabuchi Y, et al. Predictive factors for the development of proteinuria in cancer patients treated with bevacizumab, ramucirumab, and aflibercept: a single-institution retrospective analysis. *Sci Rep*. 2020;10:2011. DOI:10.1038/s41598-020-58994-5
- Slusarz K, Merker V, Muzikansky A, et al. Long-term toxicity of bevacizumab therapy in neurofibromatosis 2 patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(6):1197-204. DOI:10.1007/s00280-014-2456-2
- 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
- Abrahamson D. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Semin Nephrol*. 1991;4(11):375-89.
- 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 Physiol*. 2007;106(2):32-7. DOI:10.1159/000101798
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Hanna R, Barsoum M, Arman F, 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
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, 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
- 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? *Curr Drug Saf*. 2014;9:156. DOI:10.2174/1574886309666140211113635
- Khneizer P, Gebran T, Al-Taei 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
- Morale E, Moliz C, Gutierrez E. Renal damage associated to intravitreal administration of ranibizumab. *Nefrologia (English Edition)*. 2017;37(6):653-5. DOI:10.1016/j.nefro.2017.10.007
- Wang J, Zhu C. Anticoagulation in combination with antiangiogenesis and chemotherapy for cancer patients: evidence and hypothesis. *Oncol Targets Ther*. 2016;9:4737-46. DOI:10.2147/OTT.S103184
- Frere C, Debourdeau P, Hij A, et al. Therapy for cancer-related thromboembolism. *Semin Oncol*. 2014;41(3):319-38. DOI:10.1053/j.seminoncol.2014.04.005
- Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3542. DOI:10.1200/JCO.2003.99.046

Статья поступила в редакцию /
The article received: 27.01.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оценка влияния различных факторов на риск развития новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших контрастиндуцированное острое повреждение почек

Г.О. Исаев[✉], О.Ю. Миронова, В.В. Фомин

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

Аннотация

Цель. Изучить влияние различных факторов риска на шанс развития новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших контрастиндуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП).

Материалы и методы. Исследование является ретроспективным наблюдательным нерандомизированным когортным. В работу включены 65 человек, перенесших КИ-ОПП после коронарографии и чрескожного коронарного вмешательства с введением контрастного вещества, проведенного в период с 2013 по 2017 г., 10 из них на ноябрь 2020 г. переболели новой коронавирусной инфекцией. КИ-ОПП определялось как повышение уровня сывороточного креатинина на 25% и больше от исходного либо на 0,5 мг/дл и более от исходного через 48 ч после введения контрастного вещества. Первичной конечной точкой являлось развитие новой коронавирусной инфекции.

Результаты. При сравнении групп пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и тех, кто ее не переносил, выявлена статистически значимая разница в распространенности аллергической реакции на йод в анамнезе ($p=0,0178$). Обнаружено различие при сравнении вторичных конечных точек, а именно: нахождение пациентов на заместительной почечной терапии ($p=0,0112$) и повторное коронарное вмешательство за последний год ($p=0,0112$). Также отмечалось различие в распространенности гипертонической болезни, стремящееся к статистической значимости ($p=0,0882$).

Заключение. У пациентов с КИ-ОПП в анамнезе, перенесших новую коронавирусную инфекцию, среди оцениваемых факторов риска аллергические реакции на йод встречались чаще, чем у тех, кто не переносил инфекцию COVID-19. Имеется тенденция к более частой встречаемости гипертонической болезни (значение p близко к статистической значимости). Остальные оцениваемые факторы риска не оказали значимого влияния на развитие новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших КИ-ОПП. При оценке вторичных конечных точек оказалось, что у группы пациентов, перенесших COVID-19, чаще зарегистрированы случаи повторного чрескожного коронарного вмешательства за последний год и нахождение на заместительной почечной терапии, чем у лиц, кто не болел коронавирусной инфекцией. Встречаемость остальных вторичных конечных точек одинакова в двух группах.

Ключевые слова: контрастиндуцированное острое повреждение почек, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, гипертоническая болезнь, коронарная ангиография, чрескожное коронарное вмешательство, аллергическая реакция на йод, контрастное вещество, заместительная почечная терапия

Для цитирования: Исаев Г.О., Миронова О.Ю., Фомин В.В. Оценка влияния различных факторов на риск развития новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших контрастиндуцированное острое повреждение почек. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 667–671. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200861

ORIGINAL ARTICLE

Assessment of the influence of different factors on the risk of the development of a new coronavirus infection in patients with contrast induced acute kidney injury

Georgy O. Isaev[✉], Olga Iu. Mironova, Viktor V. Fomin

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

Abstract

Aim. The main aim of our study was to assess the role of risk factors in patients with previous contrast induced acute kidney injury (CI-AKI) on a probability of a development of the new coronavirus infection.

Materials and methods. Our study includes 65 patients with the history of CI-AKI after coronary angiography from 2013 to 2017 years; 10 of them had a new coronavirus infection, which had developed before November 2020. CI-AKI was defined as an increase of 25% or more, or an absolute increase of 0.5 mg/dl or more in serum creatinine from baseline value, assessed at 48 hours following the administration of the contrast. The primary endpoint was the development of a new coronavirus infection.

Results. We found statistically significant difference in the prevalence of the allergic reaction to iodine ($p=0.0178$) between non-COVID and COVID-patients group. Also, there were statistically significant differences in the secondary endpoints: renal replacement therapy ($p=0.0178$) and repeated percutaneous coronary intervention in the last year ($p=0.0112$) were more common among patients with coronavirus. The difference in the prevalence of arterial hypertension was near to statistical significance ($p=0.0882$).

Conclusion. COVID-patients with CI-AKI had more allergic reactions to iodine than non-COVID patients. The trend of more common arterial hypertension between COVID-patients was found in our research. There were not any statistical significant differences in other risk factors. There were statistically significant difference in the secondary endpoints such as repeated percutaneous coronary intervention and renal replacement therapy. Other endpoints didn't show a statistically significant difference.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Исаев Георгий Олегович – клин. ординатор каф. факультетской терапии №1. Тел.: +7(499)248-64-79; e-mail: isago1804@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4871-8797

[✉]Georgy O. Isaev. E-mail: isago1804@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4871-8797

Миронова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Olga Iu. Mironova. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Viktor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Keywords: contrast induced acute kidney injury, new coronavirus infection, COVID-19, arterial hypertension, coronary angiography, percutaneous coronary intervention, allergic reaction to iodine, contrast

For citation: Isaev GO, Mironova Olu, Fomin VV. Assessment of the influence of different factors on the risk of the development of a new coronavirus infection in patients with contrast induced acute kidney injury. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 667–671.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200861

Введение

Согласно клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению контрастированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) КИ-ОПП – ятрогенное ОПП, возникающее после внутрисосудистого введения йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата, при исключении других альтернативных причин [1]. КИ-ОПП повышает риск развития терминальной болезни почек, смертности у пациентов, перенесших коронарное вмешательство, а также влияет на риск инсульта и инфаркта миокарда [2–5]. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции перенесенная КИ-ОПП может влиять на прогноз развития инфекции и тяжесть ее протекания.

В проводимом исследовании мы оценивали значимость различных факторов риска КИ-ОПП на шанс развития новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших КИ-ОПП во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, перенесшие КИ-ОПП вследствие ЧКВ, получавшие оптимальную медикаментозную терапию. В нашей работе оценивалось влияние нескольких факторов риска на вероятность развития новой коронавирусной инфекции, а именно: возраст, масса тела, пол, реакция на йод, наличие аллергий, сердечной недостаточности (СН), сахарного диабета (СД), заболеваний почек, протеинурии, гипертонической болезни (ГБ), анемии, уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до ЧКВ и после.

Также путем телефонного опроса пациента собирались данные о перенесенных после ЧКВ аортокоронарном шунтировании (АКШ), повторном ЧКВ, повторном остром инфаркте миокарда (ОИМ), остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК), желудочно-кишечном кровотечении (ЖКК), декомпенсации хронической СН (ХСН), нахождении на заместительной почечной терапии, а также перенесенной новой коронавирусной инфекции. Информация собиралась в конце октября – начале ноября 2020 г.

Проведенная работа относится к ретроспективным наблюдательным нерандомизированным когортным клиническим исследованиям.

Оценка развития КИ-ОПП проводилась в соответствии с рекомендациями KDIGO по ОПП, и оно и определялось как повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл), или на 25% от исходного в течение 48 ч после введения контрастного вещества [6]. Уровень сывороточного креатинина оценивался у всех больных непосредственно перед вмешательством и через 48 ч после эпизода введения контрастного вещества. СКФ определялась по формуле СКД-ЕРІ [6].

Наличие анемии оценивалось по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения как состояние, при котором происходит снижение уровня гемоглобина у мужчин ниже 13 г/дл и 12 г/дл у женщин [7].

ГБ определялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2018 г. как повышение систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст.

и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. при «офисном» измерении [8].

Протеинурия расценивалась как наличие белка в общем анализе мочи >150 мг.

СН рассматривалась как клинический синдром, сопровождаемый типичными симптомами и наличием признаков структурных и функциональных изменений сердца, которые приводят к снижению сердечного выброса, повышению давления внутри камер сердца в покое и при физической нагрузке [9].

СД устанавливался после консультации эндокринолога, если он не поставлен ранее, либо по данным анамнеза и предоставленной медицинской документации.

Характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. После исключения пациентов с недостающими данными, скончавшихся и отказавшихся принять участие в исследовании, остались 65 человек. Из них 66,1% пациентов – мужского пола, 80% страдали ГБ, избыточная масса тела отмечалась как в группе перенесших коронавирусную инфекцию, так и в группе без нее ($30,8 \pm 2,39$ и $29,40 \pm 4,98$ соответственно). Исследуемые группы оказались сопоставимы практически по всем показателям, что подтверждается данными 95% доверительного интервала (ДИ) и *p*, представленными в табл. 1.

Первичной конечной точкой являлось развитие у пациентов коронавирусной инфекции, подтвержденной данными мазков.

Статистическая обработка данных и построение диаграмм проводились с использованием программы GraphPad Prism 9.

В качестве описательной статистики применялись методы определения средних значений и стандартного отклонения, 95% ДИ, расчет отношения шансов, абсолютные и относительные частоты (проценты). Для оценки качественных переменных использовались методы, описывающие абсолютные и относительные частоты (проценты), вычисление отношения шансов.

С учетом малого объема выборки для оценки статистической значимости применялся точный тест Фишера. Логит-метод Вольфа применялся для оценки ДИ в таблице сопряженности.

Помимо прочего построена линейная регрессионная модель с использованием метода наименьших квадратов. Для оценки нормальности распределения переменных применялись методы Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и д'Агостино–Пирсона. Коэффициент детерминации R^2 использовался для оценки качества линейной регрессионной модели. Для выявления мультиколлинеарности просчитан фактор инфляции дисперсии – ФИД (VIF – variance inflation factor) у переменных, вошедших в линейную регрессионную модель. Также определены коэффициент детерминации и скорректированный коэффициент детерминации.

Результаты

Проанализированы данные 65 пациентов, имевших в анамнезе КИ-ОПП. Из них 10 перенесли новую коронавирусную инфекцию. Среди оцениваемых факторов наличие аллергической реакции на йод в анамнезе встречается

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование
Table 1. Clinical characteristic of the patients, included in the research

Фактор	Больные, перенесшие коронавирусную инфекцию ($M \pm SD$ для возраста, массы тела, ИМТ, креатинина, СКФ)	Больные, не перенесшие коронавирусную инфекцию ($M \pm SD$ для возраста, массы тела, ИМТ, креатинина, СКФ)	95% ДИ	<i>p</i>
Возраст	60,40±6,501	63,02±10,03	-9,217 до 3,981	0,4309
Мужской пол	8 (80%)	35 (63,36%)	-0,1640 до 0,4912	0,3220
Масса тела	90,1±12,22	82,82±14,20	-2,291 до 16,85	0,1335
ИМТ	30,8±2,39	29,40±4,98	-4,632 до 1,832	0,3900
СД	4 (40%)	10 (18,18%)	-0,06337 до 0,4997	0,1265
ГБ	10 (100%)	42 (76,36%)	-0,03634 до 0,5091	0,0882
СН	0 (0%)	3 (5,45%)	-0,2003 до 0,09122	0,4574
Протеинурия	1 (10%)	3 (5,45%)	-0,1218 до 0,2128	0,5891
Заболевания почек	1 (10%)	8 (14,54%)	-0,2862 до 0,1953	0,7072
Операции на почках	1 (10%)	1 (1,81%)	-0,03691 до 0,2005	0,1734
Реакция на йод	1 (10%)	0 (0%)	0,01789 до 0,1821	0,0178
Аллергии	3 (30%)	6 (16,6%)	-0,04526 до 0,4271	0,1112
Анемии	1 (10%)	4 (7,28%)	-0,1585 до 0,2131	0,7703
Креатинин после ЧКВ	110,1±37,96	104,9±25,45	-13,71 до 24,20	0,5823
СКФ после ЧКВ	58,20±29,68	62,76±15,74	-17,20 до 8,072	0,4731
Всего больных	10	55		

чаще среди группы пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, что подтверждается значениями *p* ($p=0,0178$). Среди вторичных конечных точек (табл. 2) перенесенное ЧКВ за последний год и нахождение на заместительной почечной терапии статистически значимо ($p=0,0112$, $0,0178$), однако малая выборка требует дополнительной проверки полученных результатов. Также близкими к достоверным оказались различия между встречаемостью ГБ в группах, переболевших COVID-19 и не переболевших ($0,0882$).

Построена модель множественной линейной регрессии. Основные факторы риска, предположительно влияющие на вероятность развития коронавирусной инфекции у больных с КИ-ОПП, вошедшие в модель, приведены в табл. 3.

В связи с небольшим количеством наблюдений в исследовании распределение не подчинялось нормальному закону по критериям Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова и д'Агостино–Пирсона.

При этом из перечисленных в табл. 3 факторов статистически значимым ($p=0,0454$) оказалось наличие ГБ, что соответствует данным, полученным при сравнении групп.

ФИД для большинства переменных (кроме массы тела и индекса массы тела – ИМТ) не превышал 4, что говорит о низкой вероятности мультиколлинерности модели.

Обсуждение

Нами не найдено ни одной работы, изучающей протекание коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших КИ-ОПП. Возможно, это связано с небольшой частотой встречаемости данного осложнения в связи с улучшением техники проведения вмешательств, появлением новых рентгеноконтрастных веществ и методов оценки осложнений [10, 11].

В проводимом исследовании отобраны всего 65 человек, перенесших КИ-ОПП, из которых на ноябрь 2020 г. 10 перенесли коронавирусную инфекцию. В связи с малой выборкой следует провести исследование на более крупной группе пациентов для подтверждения полученных результатов.

Обнаружено, что аллергические реакции на йод в анамнезе встречались чаще в группе перенесших новую коронавирусную инфекцию. Хотя взаимосвязи между аллергическими реакциями и коронавирусной инфекцией не обнаружено [12], у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 наблюдается тенденция к гиперэозинофилии [13]. Необходимо дальнейшее изучение возможного влияния гиперсенситизации к йоду у пациентов с КИ-ОПП на риск и тяжесть развития новой коронавирусной инфекции.

Также выявлена взаимосвязь между коронавирусной инфекцией и нахождением пациента на заместительной

Таблица 2. Сравнение групп по перенесенным событиям
Table 2. Groups comparison by past events

Событие	Больные, перенесшие коронавирусную инфекцию	Больные, не перенесшие коронавирусную инфекцию	95% ДИ	p
АКШ	1 (10%)	2 (3,63%)	-0,08190 до 0,2092	0,3855
Повторное ЧКВ	5 (50%)	18 (32,72%)	-0,1581 до 0,5035	0,3008
ОИМ	2 (20%)	7 (12,72%)	-0,1676 до 0,3130	0,5475
ОНМК	0 (%)	2 (3,63%)	-0,1565 до 0,08379	0,5475
СН	0 (%)	8 (14,54%)	-0,08085 до 0,3718	
	0,2037			
ЧКВ (2019, 2020 гг.)	2 (20%)	1 (1,81%)	0,04275 до 0,3209	0,0112
ОИМ (2019, 2020 гг.)	1 (10%)	1 (1,81%)	-0,2005 до 0,03691	0,1734
ЖКК (2019, 2020 гг.)	2 (20%)	3 (5,45%)	-0,3278 до 0,03685	0,1158
ОНМК (2019, 2020 гг.)	1 (10%)	1 (1,81%)	-0,03691 до 0,2005	0,1734
СН (2019, 2020 гг.)	2 (20%)	12 (21,8%)	-0,3050 до 0,2686	0,8996
Заместительная почечная терапия (2019, 2020 гг.)	1 (10%)	0 (0%)	-0,1821 до -0,01789	0,0178
Всего больных	10	55		

Таблица 3. Факторы риска, вошедшие в линейную регрессионную модель
Table 3. Risk factors, included linear regression model

Переменная	Стандартная ошибка	95% ДИ	t	p	ФИД
Возраст	0,005308	-0,01465 до 0,006621	0,7567	0,4525	1,229
Масса тела	0,006768	-0,01134 до 0,01579	0,3286	0,7437	4,315
ИМТ	0,02029	-0,04035 до 0,04096	0,01513	0,9880	4,314
Женский пол	0,1562	-0,4348 до 0,1915	0,7787	0,4395	2,639
ХСН	0,2735	-0,7093 до 0,3870	0,5890	0,5582	1,590
Заболевания почек	0,1603	-0,2961 до 0,3466	0,1575	0,8755	1,481
Артериальная гипертензия	0,1258	0,005405 до 0,5094	2,047	0,0454	1,222
Протеинурия	0,2034	-0,2440 до 0,5713	0,8044	0,4246	1,154
Анемия	0,1787	-0,2842 до 0,4321	0,4136	0,6808	1,095

Примечание. |t| – t-критерий Стьюдента.

почечной терапии. Данные пациенты имеют терминальную стадию хронической болезни почек (<15 мл/мин/1,73 м²), как правило, они коморбидны по многим другим патологиям, таким как диабет, ожирение, болезни сердечно-сосудистой системы и т.д. [14], что отмечалось и в нашей выборке. Кроме того, данная группа больных часто страдает от нарушений иммунитета [15]. В проведенных исследованиях обнаружено, что пациенты с терминальной хронической болезнью почек, находящиеся на заместительной почечной терапии, переносящие новую коронавирусную инфекцию, имеют более высокий риск смерти и более продолжительный срок госпитализации, однако сопоставимый с остальными риск необходимости механической вентиляции легких [14, 16].

Обнаружена связь между ГБ и новой коронавирусной инфекцией, подтвержденная также линейной регрессионной моделью. Полученные данные соотносятся с результатами многочисленных исследований о влиянии артериальной

гипертензии на риск и тяжесть развития коронавирусной инфекции [17–19].

Влияние повторного коронарного вмешательства на риск развития коронавирусной инфекции остается не до конца ясным. Нами не найдено работ, подтверждающих данную взаимосвязь. Возможно, более тяжелое состояние пациентов, требующее повторного коронарного вмешательства, наличие у них большего числа сопутствующих патологий и пребывание в стационаре оказали негативное влияние на иммунитет исследуемых, что сделало их более восприимчивыми к вирусной инфекции.

Тема нашего исследования требует дальнейшего изучения, особый интерес представляет связь аллергических реакций на йод, КИ-ОПП и новой коронавирусной инфекции, о которой не упоминается ни в одной из изученных нами работ. Требуется больший объем выборки пациентов, который будет более репрезентативен генеральной совокупности.

Заключение

У пациентов с КИ-ОПП в анамнезе, перенесших коронавирусную инфекцию, среди оцениваемых факторов риска аллергические реакции на йод ($p=0,0178$) встречались чаще, чем у тех, кто не переносил инфекцию COVID-19. Имеется тенденция к более частой встречаемости ГБ ($p=0,0882$). Остальные оцениваемые факторы риска, такие как возраст, масса тела, пол, СН, СД, заболевания почек, наличие протеинурии, анемии, уровень креатинина и СКФ до ЧКВ и после, не оказали значимого влияния на развитие новой коронавирусной инфекции у пациентов с КИ-ОПП.

При оценке вторичных конечных точек оказалось, что у группы пациентов, перенесших COVID-19, чаще зарегистрированы

случаи повторного коронарного вмешательства за последний год ($p=0,0112$) и нахождение на заместительной почечной терапии ($p=0,0178$), чем у тех, кто не болел коронавирусной инфекцией. Встречаемость остальных вторичных конечных точек (АКШ, повторный ОИМ, ОНМК, ЖКК, декомпенсация ХСН) одинакова в двух группах.

Требуется больший объем выборки пациентов для подтверждения полученных результатов и дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

ИМТ – индекс массы тела

КИ-ОПП – контрастиндуцированное острое повреждение почек

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

ФИД – фактор инфляции дисперсии

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Волгина Г.В., Козловская Н.Л., Щекочихин Д.Ю. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. *Научное общество нефрологов России*. 2013. Режим доступа: http://endovascular-society.ru/download/guidelines_2/CIN_rus.pdf [Volgina GV, Kozlovskaya NL, Schekochikhin DYU. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of contrast-induced nephropathy. *Scientific Society of Nephrologists of Russia*. 2013. Available at: http://endovascular-society.ru/download/guidelines_2/CIN_rus.pdf (in Russian)].
2. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):4-9. DOI:10.2215/CJN.05200709
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(5):930-6. DOI:10.1053/ajkd.2002.32766
4. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA*. 1996;275:1489-94. DOI:10.1001/jama.1996.03530430033035
5. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):812-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.10.051
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):3. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2157171615310406>. Accessed: 01.03.2012
7. Алиментарные анемии. Доклад научной группы ВОЗ. Женева, 1970 [Alimentary anemias. Report of the WHO scientific group. Geneva, 1970 (in Russian)].
8. Williams B, Mancia G, De Backer G, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2018;25(6):1105-87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200m. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
10. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *New Engl J Med*. 2019;380(22):2146-55. DOI:10.1056/nejmra1805256
11. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med*. 2008;168:1325-32. DOI:10.1001/archinte.168.12.1325
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648
13. Zhao L, Zhang Y, Yang X, Liu X. Eosinopenia is associated with greater severity in patients with coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2020. DOI:10.1111/all.14455
14. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(6):1530-9. DOI:10.1016/j.kint.2020.07.030
15. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1526-33. DOI:10.2215/CJN.00950208
16. Pranata R, Supriyadi R, Huang I, et al. The association between chronic kidney disease and new onset renal replacement therapy on the outcome of COVID-19 patients: a meta-analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:1179548420959165. DOI:10.1177/1179548420959165
17. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia GM. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens*. 2020;22(7):1120-6. DOI:10.1111/jch.13925
18. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(1):e84-6. DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.059
19. Roncon L, Zuin M, Zuliani G, Rigatelli G. Patients with arterial hypertension and COVID-19 are at higher risk of ICU admission. *Br J Anaesth*. 2020;125(2):e254-5. DOI:10.1016/j.bja.2020.04.056



Статья поступила в редакцию /
The article received: 26.01.2021 OMNIDOCTOR.RU

Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению

В.В. Рамеев✉, Л.В. Козловская, А.С. Рамеева, А.В. Новиков, М.В. Барсук

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

Аннотация

Цель. Изучить влияние изменившейся в настоящее время этиологической структуры АА-амилоидоза на тактику диагностики и лечения. **Материалы и методы.** У 110 больных АА-амилоидозом, прослеженных на протяжении всей длительности заболевания (1 мес – 29 лет), изучены этиология, клинические проявления и подходы к диагностике АА-амилоидоза, методом твердофазного иммуноферментного анализа оценены уровни белка-предшественника амилоида и маркера острой фазы воспаления SAA, а также маркера активности нейтрофила S100A12.

Результаты. Среди наиболее частых причин АА-амилоидоза на современном этапе кроме ревматоидного артрита (40,3%) существенное место занимает группа аутовоспалительных заболеваний, таких как периодическая болезнь, подагра, или заболеваний с преимущественно аутовоспалительным механизмом поражения (53,73%), например, болезнь Кастльмана. Для подтверждения аутовоспалительного механизма предрасполагающего заболевания рекомендуется исследовать высокочувствительный показатель – сывороточный белок S100A12. Чувствительным маркером риска прогрессирования АА-амилоидоза, в особенности у больных с субклинической активностью воспалительного заболевания, является высокий уровень продукции амилоидогенного белка-предшественника SAA.

Ключевые слова: АА-амилоидоз, SAA, ревматоидный артрит, аутовоспалительные заболевания, периодическая болезнь, болезнь Кастльмана, S100A12

Для цитирования: Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Новиков А.В., Барсук М.В. Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 672–678.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200851

ORIGINAL ARTICLE

The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment

Vilen V. Rameev✉, Lidiia V. Kozlovskaya, Anna S. Rameeva, Aleksandr V. Novikov, Mariia V. Barsuk
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To investigate an influence of the currently changed etiologic structure of AA-amyloidosis on the diagnosis and treatment tactics.

Materials and methods. In 110 patients with AA-amyloidosis followed during full disease duration (1 month – 29 years) etiology, clinical manifestations and approaches to diagnose and treatment of AA-amyloidosis were evaluated. With ELISA levels of amyloid precursor acute phase inflammation reactant SAA and neutrophil activity marker S100A12 were measured.

Results. Among the most common causes of AA-amyloidosis at the present stage, in addition to RA (40.3%), a significant place is occupied by a group of diseases with a predominantly autoinflammatory mechanism (53.73%). To confirm the autoinflammatory mechanism of the predisposing disease it is recommended to study a highly sensitive parameter serum protein S100A12. An effective marker of the risk of AA-amyloidosis progression, especially in patients with subclinical activity of inflammatory disease, is a high level of production of amyloidogenic protein-a precursor of SAA.

Keywords: AA-amyloidosis, SAA, rheumatoid arthritis, autoinflammatory diseases, Mediterranean fever, Castleman's disease, S100A12

For citation: Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, Novikov AV, Barsuk MV. The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 672–678.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200851

Введение

Вторичный АА-амилоидоз (АА) осложняет течение хронических воспалительных заболеваний и характеризуется отложением в тканях и органах амилоида – гликопротеида

фибрилярной структуры, специфическим свойством которого является способность к двойному лучепреломлению. Это свойство можно выявить при окраске пораженных

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рамеев Вилен Вилевич** – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(910)493-61-38; e-mail: vvrameev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4260-0226

✉ **Vilen V. Rameev.** E-mail: vvrameev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4260-0226

Козловская Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-1166-7308

Lidiia V. Kozlovskaya. ORCID: 0000-0002-1166-7308

Рамеева Анна Сергеевна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. E-mail: anna.rameeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1040-723X

Anna S. Rameeva. E-mail: anna.rameeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1040-723X

Новиков Александр Викторович – студент Международной школы «Медицина будущего». E-mail: gen.vkontakte@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9572-4818

Aleksandr V. Novikov. E-mail: gen.vkontakte@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9572-4818

Барсук Мария Вадимовна – студент Международной школы «Медицина будущего». E-mail: mashabarsuk@mal.ru; ORCID: 0000-0002-2186-978X

Mariia V. Barsuk. E-mail: mashabarsuk@mal.ru; ORCID: 0000-0002-2186-978X

тканей Конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете. В отличие от других вариантов амилоидоза при АА-амилоидозе ведущим амилоидообразователем является белок острой фазы воспаления SAA (serum amyloid A-protein, отсюда аббревиатура АА). Масса этого белка в фибриллах амилоида достигает 80%, в то время как при других вариантах амилоидоза амилоид образован другими белками – легкой цепи иммуноглобулинов, транстиретин и др. (более 30 белков). Обозначение такого белка-амилоидообразователя лежит в основе классификации амилоидоза и определяет дифференцированные подходы к лечению [1], направленные на прекращение продукции этого белка. Ключевой проблемой при вторичном АА-амилоидозе являются правильная диагностика и лечение воспалительного амилоидогенного заболевания, которое обеспечивает гиперпродукцию белка-предшественника амилоида SAA.

До середины XX в. наиболее известной и распространенной формой амилоидоза являлся вторичный амилоидоз, осложняющий течение тяжелых хронических заболеваний в тканях, таких как туберкулез, сифилис, остеомиелит [2]. В дальнейшем среди причин вторичного АА-амилоидоза отмечена очевидная тенденция к уменьшению частоты и тяжести этих заболеваний. Так, по данным прозектуры ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), в период 1948–1972 гг. [2] частота гнойно-деструктивных процессов среди причин амилоидоза достигала 61,7% (в том числе абсцессы легких и бронхоэктазии – у 48,6% больных, туберкулез – у 7,6%, остеомиелит – у 6,6%). В те годы частота ревматоидного артрита (РА) не превышала 11,1%. После внедрения в широкую практику антибиотиков к 1981 г., по данным Н.А. Мухина ($n=101$), частота хронических заболеваний среди причин вторичного амилоидоза снизилась в 2 раза (36,6%), в то время как РА стал причиной амилоидоза у 1/3 больных (31,7% [3]). Согласно более поздним данным от 2007 г. [4, 5], в Великобритании доля хронических инфекций не превышала 15% причин амилоидоза, в то время как РА – 33%.

Внедрение в 2000-х годах современных молекулярно-генетических методов существенно изменило диагностическую и терапевтическую тактику ведения больных с целым рядом воспалительных заболеваний, на примере модели семейных периодических лихорадок (СПЛ) стала активно развиваться новая концепция аутовоспалительных механизмов заболеваний (т.е. основанных исключительно на клеточных взаимодействиях в рамках врожденного иммунитета, без вовлечения Т- и В-лимфоцитов), которые затрагивают патогенез широкого круга распространенных заболеваний, таких как серонегативные полиартриты, и обосновывают применение современных антицитокиновых средств.

Настоящее исследование проведено с целью уточнения этиологии системного АА-амилоидоза на современном этапе и связанного с этим изменения тактики ведения больных АА-амилоидозом. В связи с этим мы изучали динамику изменения частоты и спектра причин системного АА-амилоидоза среди больных многопрофильного терапевтического стационара за последние 20 лет, уточняли принципы мониторинга течения реактивного АА-амилоидоза на современном этапе, оценивали ведущие факторы прогноза.

Материалы и методы

Из общего числа 140 больных АА-амилоидозом (84 женщины, 56 мужчин, средний возраст – 43 года, межквартильный размах – 26–57 лет) наиболее детально изучена группа 110 больных, прослеженных на протяжении всего периода течения заболевания (длительность наблюдения

составила 1 мес – 29 лет), в том числе достигших ремиссии. Диагноз амилоидоза у всех больных подтвержден гистологически с помощью окраски биоптатов Конго красным и последующей микроскопии в поляризованном свете.

С целью оценки субклинической воспалительной активности как фактора скрытого амилоидогенеза исследована концентрация в крови белка SAA у 43 больных с различными воспалительными заболеваниями: РА – 22, анкилозирующий спондилоартрит (АС) – 7, ювенильный хронический артрит – 5, псориатическая артропатия – 1, периодическая болезнь (ПБ) – 8, в том числе осложненных вторичным АА-амилоидозом (у 31). По степени активности воспалительного заболевания выделяли ремиссию, низкую, умеренную и высокую активность. Исследование SAA проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Степень участия системы врожденного иммунитета механизма амилоидогенного воспаления оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа по маркеру активности нейтрофилов кальгранулина С (S100A12) в дополнительной группе 98 больных (42 мужчин и 56 женщин) в возрасте от 3 до 77 лет, проходивших амбулаторное или стационарное лечение с различными аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями. Из них в 1-ю подгруппу включены 46 больных с аутовоспалительными заболеваниями (АВЗ) – 34 больных с ПБ и 12 больных с другими СПЛ – TRAPS ($n=4$), синдромом Макла–Уэллса ($n=6$) и NOMID/CINCA ($n=2$).

Диагноз ПБ и других СПЛ подтверждали молекулярно-генетическим методом. В связи с отсутствием общепринятых критериев активности АВЗ признаками активности ПБ считали воспалительную атаку в период обследования, недавно выявленную ПБ у больных, не получающих лечение колхицином, а также тяжелое или среднетяжелое течение болезни в соответствии с широко известными критериями А. Мог (учитывающими частоту и длительность приступов, распространенность артритов и серозитов, лечение колхицином [6]), сохраняющиеся приступы ПБ до 3–6 раз в год, несмотря на проводимое лечение. У больных, эффективно и регулярно леченных колхицином, у которых на протяжении 3 и более мес пароксизмы ПБ не развивались, диагностировали ремиссию заболевания.

При криопиринопатиях и TRAPS активность заболевания оценивали по наличию ведущих клинических проявлений: лихорадки, болей в животе, тошноты, рвоты, диареи, припухлости суставов, воспаления в глазах, головной боли, боли в конечностях и кожной сыпи в соответствии с результатами исследования рабочей группы EUROFEVER [7, 8].

Во 2-ю подгруппу включили 45 больных РА ($n=15$), ANCA-ассоциированными васкулитами ($n=24$, в том числе 20 гранулематозом с полиангиитом – Вегенера, 3 эозинофильным гранулематозом с полиангиитом – Черга–Страусс – и 1 микроскопическим полиангиитом) и аутоиммунным гепатитом – АИГ ($n=6$), в патогенезе которых доказана ключевая роль системы специфического иммунитета (Т- и В-лимфоциты).

Небольшую проверочную группу ($n=7$, в том числе 4 больных АС, 1 – интерстициальной болезнью легких, 1 – подагрой и 1 – болезнью Бехчета) составили больные так называемыми полигенными АВЗ, в развитии которых не доказано принципиальное значение специфических механизмов иммунитета. При этом в настоящее время многие исследователи предполагают [8], что эти заболевания развиваются при преимущественном участии аутовоспалительных механизмов.

Диагностику и оценку активности аутоиммунных и полигенных АВЗ проводили по общепринятым критериям:

РА – по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги – EULAR 2010 г. [9], ANCA-ассоциированных васкулитов – по критериям Американской коллегии ревматологов 1990 г. [10], АИГ – по Международной системе оценки для диагностики АИГ (IAIGH, 1999), АС – по модифицированным Нью-Йоркским критериям [11], болезни Бехчета – по Международным критериям диагностики болезни Бехчета (ISBD) [12], подагры – по рекомендациям EULAR 2006 г. [13]. Интерстициальная болезнь легких диагностирована на основании результатов гистологического исследования ткани легкого.

Критериями исключения из исследования являлись состояния с неспецифическим повышением концентрации провоспалительных белков: острые или обострения хронических инфекций, злокачественные новообразования, хирургические операции в течение последних 2 мес, сахарный диабет, выраженный атеросклероз аорты, сосудов сердца, головного мозга и ожирение (индекс массы тела более 35 кг/м²).

Результаты и обсуждение

Среди 110 больных основной группы исследования у 109 выявлялась нефропатия, которая являлась практически единственным проявлением амилоидоза. У 60% больных отмечалась протеинурия, в том числе у большинства (у 62 – 56,36%) – нефротического уровня. У 44 (40,37%) больных хроническая болезнь почек достигла почечной недостаточности (ПН). У 19 (17,43%) больных развитие ПН опережало формирование нефротического синдрома (НС), что мы связывали с высокой вероятностью сочетания амилоидоза с лекарственным тубулоинтерстициальным нефритом под влиянием нестероидных анальгетиков, которые вынуждены принимать большинство больных АА-амилоидозом вследствие широкой распространенности суставного воспалительного заболевания (у 78% больных) как причины АА.

Артериальная гипертензия разной степени выраженности наблюдалась у 1/2 больных, у большинства значительно предшествовала развитию амилоидоза и нередко – хроническому воспалительному заболеванию.

Как уже указывалось, основной тенденцией 2-й половины XX в. стало уменьшение доли септических состояний среди причин АА-амилоидоза. Среди наших больных (1995–2017 гг.) АА индуцирован хроническими инфекциями лишь у 8,96% (табл. 1, 2), что еще меньше, чем в результатах исследования Н.А. Мухина от 1981 г. [3]. Таким образом, эта тенденция сохраняется в настоящее время. Могут выявляться довольно редкие заболевания, осложняющиеся хроническим сепсисом, например, агаммаглобулинемия, однако ведущими причинами АА (см. табл. 1) по-прежнему остаются бронхоэктазии (у каждого 2-го) и остеомиелит (у каждого 4-го).

В отличие от предыдущих лет среди инфекционных причин АА в настоящее время преобладают не столько хронические гнойно-деструктивные процессы, сколько хронические инфекции с субклинической активностью (длительная персистенция маркеров воспаления: С-реактивного белка – СРБ, фибриногена, анемия хронического воспаления при отсутствии тяжелых гнойно-деструктивных изменений в органах), причинный очаг инфекции, как правило, не отвечал стандартным критериям для начала лечения, что создавало предпосылки для развития и прогрессирования амилоидоза.

После снижения частоты хронических инфекций в конце XX в. доминирующей причиной АА стал РА, который сохраняет это значение и сейчас (у 39,55% больных; см. табл. 2),

Таблица 1. Частота различных хронических инфекций у больных АА (n = 12)

Table 1. Frequency of chronic infections in patients with AA (n = 12)

Заболевание	Абсолютное число, n	Относительная частота, %	Шансы	Стандартные шансы
Бронхоэктазы	5	41,66667	5:7	1:1
Остеомиелит	3	25,00000	3:9	1:3
Бронхоэктазы. Рецидивирующая мочево-вая инфекция. Остеомиелит	1	8,33333	1:11	1:11
Хронический сепсис	1	8,33333	1:11	1:11
Агаммаглобулинемия	1	8,33333	1:11	1:11
Туберкулез	1	8,33333	1:11	1:11

поскольку в настоящее время большинство больных РА получают базисную терапию, чему способствовало появление современных средств антицитокиновой терапии. Так, доля РА среди причин АА снизилась с 48% в период до 2002 г. до 34% в последние годы, что мы связываем с началом широкого применения современных антицитокиновых препаратов после 2002 г., в первую очередь ингибиторов факторов некроза опухоли α.

Одновременно можно выделить другую противоположную тенденцию к увеличению среди причин АА частоты АВЗ (46% – до 2002 г. и 59% – после 2002 г.). Причем разделение АВЗ на СПЛ и полигенные аутовоспалительные процессы позволило выявить, что за последние годы сократилось число больных с СПЛ, осложненных АА, с 35 до 15% ($p=0,0148$), несмотря на то, что больные ПБ без АА обращаются к нам по-прежнему часто. При этом важнейшей особенностью современного этапа является возрастание доли (с 11 до 43%, $p=0,0004$) и абсолютного числа больных с полигенными АВЗ.

В статистике причин АА стало возрастать также число редких воспалительных заболеваний, в патогенезе которых также присутствует существенный аутовоспалительный компонент (см. табл. 2). Так, у 3 больных с локальной формой болезни Кастльмана уровень СРБ варьировал в диапазоне 80–100 мг/л (при норме 10 мг/л), и именно это обуславливает способность болезни Кастльмана осложняться АА-амилоидозом. У всех 3 больных хирургическое удаление локальной группы лимфоузлов привело к полной многолетней нормализации скорости оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ и других маркеров острой фазы воспаления и исчезновению НС и протеинурии в течение 2–4 лет, так как устраняло источник амилоидогенного воспаления. Только у 1 пациента, обратившегося на стадии продвинутой ПН (креатинин 400 мкмоль/л), несмотря на исчезновение НС, продолжилось прогрессирование хронической ПН.

Еще у 2 пациентов АА осложнил течение хронического саркоидоза. Неясность этиологии этого заболевания, высокая частота саркоидоподобных реакций делают диагностическую концепцию саркоидоза как причину АА аморфной. Однако важно отметить, что ключевым субъектом формирования эпителиоидноклеточной саркоидной гранулемы является макрофаг – клетка аутовоспалительной

Таблица 2. Частота хронических воспалительных заболеваний-причин АА-амилоидоза (n = 134)
Table 2. Frequency of chronic inflammatory diseases causing AA-amyloidosis (n = 134)

Причина АА-амилоидоза	Заболевание	Число больных		Относительная частота, %
		N	по группам, n	по группам, %
Аутоиммунные заболевания, в том числе	РА	53	54	39,55224
	Системная красная волчанка	1		0,74627
Полигенные АВЗ	АС	13	31	23,8806
	Псориагическая артропатия	6		
	Ювенильный хронический артрит	4		
	Болезнь Стилла	1		
	Хронический язвенный колит	3		
	Болезнь Крона	4		
СПЛ	ПБ	24	28	20,89552
	Синдром Макла–Уэллса	2		
	TRAPS	2		
Хронические нагноения	Бронхоэктазии	6	12	8,95522
	Остеомиелит	3		
	Хронический сепсис	1		
	Агаммаглобулинемия	1		
	Туберкулез	1		
Другие причины	Болезнь Кастльмана	3	9	6,71643
	Саркоидоз	2		
	Аортоартериит Такаюсу	3		
	РА и остеомиелит	1		

триады – нейтрофила, макрофага, дендритной клетки. В общепринятую классификацию аутовоспалительных синдромов наследственный саркоидоз детей также включен под названием синдрома Блау. Сходные рассуждения относятся и к неспецифическому аортоартерииту Такаюсу.

Таким образом, совокупная группа заболеваний с преимущественно аутовоспалительным механизмом (53,7%, включая болезнь Кастльмана, саркоидоз и аортоартериит Такаюсу) в настоящее время является доминирующей среди причин АА.

Эти больные составляют важнейшую целевую группу диагностики и лечения с точки зрения предотвращения прогрессирования амилоидоза. Это можно проиллюстрировать показателями смертности у больных с АВЗ в сравнении с больными РА. Число летальных исходов среди АА составило 22 из 110 больных основной группы исследования. При этом все больные СПЛ и полигенными АВЗ умирали в условиях сформировавшейся уремии, в то время как только у 3 из 8 больных РА летальный исход наступил при уже сформировавшейся уремии, больные РА умирали преимущественно

от сердечно-сосудистых и иных внепочечных осложнений. Отношение шансов летального исхода от уремии у больных РА значительно меньше единицы (0,044, доверительный интервал 0,004–0,484), в то время как вероятность летального исхода от сердечно-сосудистых осложнений возрастала в 4 раза (отношение шансов 4,16, доверительный интервал 0,6–26,29).

Анализ кривых почечной выживаемости (рис. 1) также показывает, что приблизительно 70% больных РА, осложненным амилоидозом, так и не достигают уремии в отличие от больных с АВЗ. К 14 годам от начала амилоидоза только 16,6% больных РА нуждаются в начале гемодиализа, в то время как среди больных с АВЗ гемодиализ к этому сроку необходим 53%. К 20–25 годам от начала амилоидоза доля больных с уремией составляет 31,73% среди больных РА, но 71,92% – у больных с АВЗ.

Изучение почечной выживаемости больных с СПЛ и полигенными АВЗ по отдельности в сравнении с больными РА (рис. 2) показывает, что почечная выживаемость у больных с СПЛ гораздо лучше по сравнению с полигенными АВЗ



Рис. 1. Численность групп составила 57 (АВЗ) и 41 (РА). F-критерий Кокса (10,52) = 4,467338; $p = 0,00015$.

Fig. 1. Kaplan–Meiers curves of survival times before uremia in AA-amyloidotic patients with different types of inflammatory diseases. Numeracy of groups is 57 (autoinflammatory diseases) and 41 (rheumatoid arthritis). Cox F-criterion (10,52) = 4,467338; $p = 0,00015$.

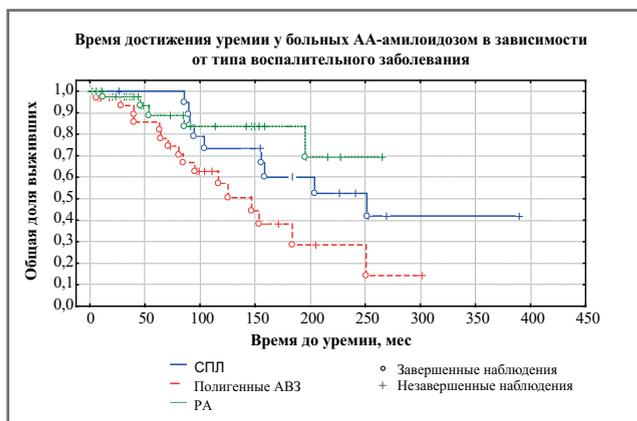


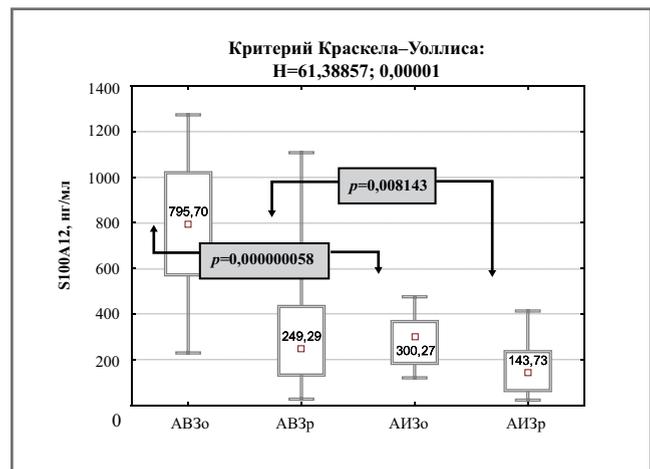
Рис. 2. Кривые почечной выживаемости больных РА, с СПЛ и полигенными АВЗ, $\chi^2 = 6,71914$, $df = 2$, $p = 0,03476$.

Fig. 2. Kaplan–Meyer curves of renal survival rate in patients with rheumatoid arthritis, familial periodic fevers and polygenic autoinflammatory diseases, $\chi^2 = 6,71914$, $df = 2$, $p = 0,03476$

и на начальном этапе даже лучше, чем у больных РА. Различия между кривыми почечной выживаемости у больных РА, с СПЛ и полигенными АВЗ в первую очередь связаны с низкой почечной выживаемостью больных с полигенными АВЗ ($p = 0,03476$).

По всей видимости, более глубокое и быстрое прогрессирование амилоидной нефропатии, основного проявления АА, у больных с полигенными АВЗ обусловлено менее широким применением у них методов базисной терапии (у 12 из 31 – 38,71%) до диагностики АА, в то время как больные РА получали базисное лечение в 55% случаев (у 22 из 40).

Причиной менее активного лечения больных с полигенными АВЗ, вероятно, являются аморфность диагностических критериев большинства из этих заболеваний, их сходство с реактивным артритом, при котором всегда остается надежда на самостоятельное наступление устойчивой ремиссии артрита. При полигенных АВЗ нередко в течение длительного времени отмечается мягкое течение артрита без формирования суставных деструкций, что также способствует выбору выжидательной тактики без назначения активной терапии. В этой связи необходимо отметить, что риск АА связан не столько с клиническими проявлениями



Примечание. АВЗо – обострение АВЗ, АВЗр – ремиссия АВЗ, АИЗо – обострение аутоиммунных заболеваний, АИЗр – ремиссия аутоиммунных заболеваний.

Рис. 3. Сывороточная концентрация S100A12 у больных с обострением и ремиссией аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Fig. 3. S100A12 concentration in serum in patients with activity and patients with remission of autoinflammatory or autoimmune diseases

активности воспаления, сколько с содержанием и амилоидогенностью белка-предшественника – SAA. В нашем исследовании концентрация SAA коррелировала (табл. 3) со многими клиническими параметрами активности полиартритов – функциональным индексом Ли, индексами HAQ, Ричи, EULAR, числом припухших суставов, продолжительностью утренней скованности, уровнями СОЭ, гемоглобина. Однако в подавляющем большинстве случаев величина коэффициентов корреляции соответствовала уровню косвенной связи, т.е. уже при небольшом увеличении значения клинического параметра достигались максимальные значения SAA, что указывало на низкую чувствительность клинических параметров для суждения об истинной амилоидогенности воспалительного заболевания.

Наиболее тесная взаимосвязь наблюдалась между уровнями SAA и СРБ (коэффициент корреляции Спирмена 0,759226 б; $p < 0,05$), что позволяет использовать показатель СРБ для косвенной оценки вероятного уровня SAA. Однако и в этом случае зависимость носит нелинейный характер с тенденцией к началу экспоненциального роста СРБ уже при значительных достигнутых уровнях SAA (превышение нормального значения СРБ в среднем отмечалось при уровне SAA 267,4 мг/л – 27 норм), что указывает на более высокую чувствительность SAA в диагностике активности воспаления, чем уровень СРБ и клинических проявлений полиартрита.

У больных с ремиссией или низкой активностью полиартрита уровень SAA существенно ниже (73,89 мг/л, $U = 47$, $p = 0,001021$), чем у больных с высокой активностью (217,66 мг/л), однако даже в ремиссии его уровень не снижался ниже 50 мг/л при норме 10, что указывает на сохраняющуюся амилоидогенность субклинического воспаления и, соответственно, риск прогрессирования амилоидоза. При значениях SAA 80 мг/л и более (у 26 больных против 9 больных с более низким уровнем) снижался показатель выживаемости ($F = 3,162584$; $p = 0,03625$). Таким образом, профилактика и лечение амилоидоза предполагают назначение активной базисной терапии независимо от исходной клинической активности воспаления с целью прекращения продукции белка-пред-

Таблица 3. Корреляции между белками острой фазы воспаления и клиническими параметрами активности артритов. Коэффициенты корреляции, не обладающие уровнем значимости менее 5%, указаны в уменьшенном формате

Table 3. Correlations between acute phase reactants and clinical activity of arthritis. Correlation coefficients with significance level less than 5% have been given by decreased font

	Утренняя скованность	Число припухших суставов	Функциональная недостаточность суставов	СОЭ	Гемоглобин	Индексы			
						Лн	Ричи	HAQ	EULAR
SAA, мг/л	0,464365	0,263416	0,463697	0,39	-0,37	0,44	0,44	0,42	0,49
СРБ, мг/л	0,258349	0,374280	0,253678	0,37	-0,34	0,41	0,54	0,35	0,56
СРБ, кач.	0,470751	0,140826	0,042995	0,34	-0,4	0,24	0,47	0,33	0,55

шественика амилоида. В настоящее время эта задача более успешно решается в случае РА, у больных с полигенными АВЗ необходима пропаганда более активного подхода к терапии.

Возвращаясь к причинам высокого риска уремии у больных АА, осложнившим течение АВЗ, следует отметить, что в отличие от больных с полигенными АВЗ показатели почечной выживаемости у больных с СПЛ заметно выше (Критерий Гехана–Уилкоксона=2,618256, $p=0,00884$; см. рис. 2), несмотря на то, что эффективное лечение эти пациенты до установления диагноза, как правило, тоже не получали (21 из 23 – 91,3%). По-видимому, эффективная терапевтическая стратегия в отношении ПБ уже после установления диагноза позволяет оборвать тенденцию к прогрессированию у больных с ПБ. Существенные успехи достигнуты также в диагностике и лечении более редких СПЛ.

Важность диагностики АВЗ и профилактики АА при них ставит задачу точной диагностики аутовоспаления. Одним из таких параметров может быть кальгранулин С (S100A12), показатель активности ключевой клетки аутовоспаления нейтрофила. Наиболее высокие уровни этого параметра выявлялись у больных с ПБ в фазу активного течения – 969,34 нг/мл (788,45–1122,35), что почти в 3 раза превышало ($p=0,000059$) значения S100A12 у больных в ремиссии (331,95 нг/мл (258,65–530,4). Поскольку нормальное значение S100A12 составляет 120 нг/мл, можно констатировать, что даже в условиях клинической ремиссии S100A12 эффективно выявляет субклиническую активность воспаления.

Концентрация S100A12 у больных с криопиринопатиями и TRAPS в период активности (471,45 нг/мл (413,136–761,8) также выше ($p=0,00085$) по сравнению с ремиссией (156,65 нг/мл (99,1664–391,994). Более высокая концентрация S100A12 у больных с ПБ ($Z=3,72$, $p=0,00014$), по всей видимости, обусловлена доминирующей ролью нейтрофила в патогенезе ПБ, в то время как при криопиринопатиях и TRAPS имеют значение в большей степени макрофаги и дендритные клетки.

Анализ значений S100A12 в сыворотке у больных с полигенными АВЗ показал результаты, сопоставимые с группой криопиринопатий и TRAPS. Так, концентрация S100A12 во время обострения заболеваний составила в среднем 518,28 нг/мл (428,52–649,47), что заметно выше ($Z=-2,12$; $p=0,0034$), чем в ремиссию, – 116,02 нг/мл (110,03–139,59). Эти уровни не отличались от соответствующих значений у больных с криопиринопатиями и TRAPS (в период активности: $z=0,71$; $p=0,48$ – и в фазу ремиссии: $z=0,53$; $p=0,63$).

В то же время концентрация S100A12 у больных с полигенными АВЗ в период обострения выше ($z=2,04$; $p=0,022$) по сравнению с обострением у больных с аутоиммунными болез-

нями. Объединение полигенных АВЗ и СПЛ в одну группу АВЗ в противопоставлении аутоиммунным позволило выявить очевидную разницу между ними по уровню S100A12 как в период обострения, так и в ремиссию (рис. 3). Эти данные согласуются с концепцией о смешанном и преимущественно аутовоспалительном характере АС, болезни Бехчета и др. Таким образом, S100A12 является эффективным маркером АВЗ, позволяющим отличать их от аутоиммунных механизмов воспаления.

Заключение

Проведенное исследование охватило большое число наблюдений системного амилоидоза, сравнимое также с наиболее крупными выборками в иностранных публикациях. Несмотря на существенные успехи, связанные с повышением эффективности лечения предрасполагающих к АА-амилоидозу заболеваний, необходимо учитывать ниже следующее.

Среди наиболее частых причин АА-амилоидоза на современном этапе кроме РА и других полиартритов аутоиммунной природы (40,3%) важное место занимает группа заболеваний с преимущественно аутовоспалительным механизмом (53,73%), что обосновывает необходимость оценки маркеров аутовоспаления, включая высокочувствительный показатель – сывороточный белок S100A12; своевременная динамическая оценка которых является главным условием эффективного мониторинга течения АА-амилоидоза. К ведущим факторам прогноза АА-амилоидоза относятся тяжесть повреждения почек как основного органа-мишени, величина продукции амилоидогенного белка-предшественника SAA, ответ на терапию предрасполагающего заболевания.

У больных АА для подтверждения аутовоспалительного механизма предрасполагающего заболевания необходимо помимо оценки маркеров острой фазы воспаления исследовать высокочувствительный показатель – сывороточный белок S100A12; оценка изменения этого показателя в динамике является чувствительным маркером эффективной профилактики и мониторинга течения АА-амилоидоза. Важным фактором оценки риска развития и течения АА-амилоидоза, особенно у больных с субклинической активностью предрасполагающего воспалительного заболевания, является исследование величины продукции амилоидогенного белка-предшественника SAA.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АВЗ – аутовоспалительные заболевания
АИГ – аутоиммунный гепатит
АС – анкилозирующий спондилоартрит
ПБ – периодическая болезнь
ПН – почечная недостаточность

РА – ревматоидный артрит
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПЛ – семейные периодические лихорадки
СРБ – С-реактивный белок
EULAR – Европейская антиревматическая лига

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-13. DOI:10.1080/13506129.2016.1257986
2. Серов В.В., Шамов И.А. Амилоидоз. М.: Медицина, 1977 [Serov VV, Shamov IA. *Amyloidosis*. Moscow: Medicine, 1977 (in Russian)].
3. Мухин Н.А. Амилоидоз почек: вопросы клиники и патогенеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1981; с. 41 [Mukhin NA. *Amiloidoz pochetk: voprosy kliniki i patogeneza: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk*. Moscow: 1981; p. 41 (in Russian)].
4. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-71. DOI:10.1056/NEJMoa070265
5. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013;161:525-32. DOI:10.1111/bjh.12286
6. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван: Айастан, 1982 [Ayvazyan AA. *Periodic illness*. Yerevan: Hayastan, 1982 (in Russian)].
7. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2168-73. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203666
8. Kuemmerle-Deschner JB, Tyrrell PN, Koetter I, et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):840-9. DOI:10.1002/art.30149
9. Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):37-42. DOI:10.1002/art.30100
10. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-32. DOI:10.1136/ard.2008.101279
11. Martins NA, Furtado GE, Campos MJ, et al. Exercise and ankylosing spondylitis with New York modified criteria: a systematic review of controlled trials with meta-analysis. *Acta Reumat Port*. 2014;39(4):298-308
12. Direskeneli H, Gül A. ISBD basic research perspectives. A preliminary "outline" for basic research workshop studies. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:293-99. DOI:10.1007/0-306-48382-3_59
13. Mourgues C, Pereira B, Vorilhon P, et al. 2012 American guidelines for the management of gout as seen by general practitioners. Comment on GOSPEL 3: Management of gout by primary-care physicians and office-based rheumatologists in France in the early 21st century – comparison with 2006 EULAR Recommendations. *Joint Bone Spine*. 2018;1:1297-319. DOI:10.1016/j.jbspin.2018.09.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Влияние активаторов рецепторов витамина D на сывороточный уровень белка Клото у пациентов с хронической болезнью почек: проспективное рандомизированное исследование

Л.Ю. Милованова^{✉1}, В.Д. Бекетов¹, С.Ю. Милованова¹, М.В. Таранова¹, В.В. Козлов¹, А.И. Пасечник², В.А. Решетников¹, Т.В. Андросова¹, М.В. Калашников¹

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

Обоснование. Высокий риск сердечно-сосудистых событий остается одной из ведущих причин смертности у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В то же время установлено, что циркулирующая форма белка Клото обладает выраженными кардио- и нефропротективными свойствами.

Цель. Оценить влияние активаторов рецепторов витамина D (АРВД) на сывороточный уровень Клото у пациентов с ХБП стадии 3b–4.

Материалы и методы. В исследование включены 90 пациентов с ХБП стадии 3b–4, имеющих на момент скрининга повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ). Из них 47 пациентов (1-я группа) начали лечение селективным АРВД (Земплар 1 мкг/сут), а 43 пациента (2-я группа) – неселективным АРВД (альфакальцидол 0,25 мкг/сут). Исходно и через 12 мес, в дополнение к обычному обследованию при ХБП, изучали уровни Клото в сыворотке крови и провели расширенное сердечно-сосудистое обследование.

Результаты. Пациенты, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень ПТГ, имели более высокие уровни Клото в сыворотке крови ($p=0,037$). Пациенты группы 1 значительно чаще достигали целевого уровня ПТГ ($p=0,032$), имели более высокие уровни Клото ($p=0,037$) и расчетной скорости клубочковой фильтрации ($p=0,048$), чем пациенты группы 2. Кроме того, у пациентов, получавших альфакальцидол более 6 мес, чаще наблюдались гиперкальциемия ($p=0,047$) и гиперфосфатемия ($p=0,035$), а также кальцификация клапанов сердца ($p=0,048$), увеличение скорости пульсовой волны ($p=0,024$), индекса массы миокарда левого желудочка ($p=0,033$) и частоты развития гипертрофии левого желудочка ($p=0,048$).

Заключение. У пациентов с ХБП, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень ПТГ в крови, наблюдались более высокие уровни Клото. Использование селективных АРВД связано как с более высокой частотой достижения целевых уровней ПТГ в сыворотке, так и с более высокими уровнями Клото, чем использование неселективных АРВД.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, Клото, активаторы рецепторов витамина D

Для цитирования: Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю., Таранова М.В., Козлов В.В., Пасечник А.И., Решетников В.А., Андросова Т.В., Калашников М.В. Влияние активаторов рецепторов витамина D на сывороточный уровень белка Клото у пациентов с хронической болезнью почек: проспективное рандомизированное исследование. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 679–684.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.000854

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Милованова Людмила Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)164-14-00; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Бекетов Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6377-0630

Милованова Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2687-6161

Таранова Марина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7363-6195

Козлов Василий Владимирович – доц. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2389-3820

Пасечник Анастасия Игоревна – ординатор каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7544-3696

Решетников Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2987-7995

Ludmila Yu. Milovanova. E-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Vladimir D. Beketov. ORCID: 0000-0002-6377-0630

Svetlana Yu. Milovanova. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Marina V. Taranova. ORCID: 0000-0002-7363-6195

Vasilii V. Kozlov. ORCID: 0000-0002-2389-3820

Anastasiia I. Pasechnik. ORCID: 0000-0002-7544-3696

Vladimir A. Reshetnikov. ORCID: 0000-0002-2987-7995

Effect of vitamin D receptor activators on serum Klotho levels in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: a prospective randomized study

Ludmila Yu. Milovanova^{✉1}, Vladimir D. Beketov¹, Svetlana Yu. Milovanova¹, Marina V. Taranova¹, Vasilii V. Kozlov¹, Anastasiia I. Pasechnik², Vladimir A. Reshetnikov¹, Tatiana V. Androsova¹, Mikhail V. Kalashnikov¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Background. High risk of cardiovascular events is among leading problems in chronic kidney disease (CKD). Serum Klotho is supposed to be cardio- and nephroprotective; modification of its levels may be important in CKD.

Aim. To evaluate the impact of vitamin D receptor activators (VDRA) on Klotho serum levels in CKD 3b–4 stages patients.

Materials and methods. Study included 90 CKD 3b–4 stages patients who had elevated serum levels of parathyroid hormone (PTH). From them, 47 patients (group 1) started to treat with the selective VDRA (zemplar 1 mcg/day), and 43 patients (group 2) started to treat with non-selective VDRA (alfacalcidol 0.25 mcg/day). At baseline and after 12 months we conducted routine examination, serum Klotho measurement, and broad cardiovascular examination.

Results. The patients who managed to maintain a target serum PTH level, had higher Klotho serum level ($p=0.037$) at the end of the study. Patients who used selective VDRA significantly more often reached the target PTH level ($p=0.032$), had higher serum Klotho levels ($p=0.037$), and glomerular filtration rate (eGFR) level ($p=0.048$) than patients who used non-selective VDRA. In addition, patients treated with alfacalcidol more than 6 months, more often had hypercalcemia ($p=0.047$) and hyperphosphatemia ($p=0.035$). Group 2 showed higher: pulse wave velocity ($p=0.051$), left ventricular myocardial mass index ($p=0.033$), and more advanced heart valve calcification ($p=0.038$).

Conclusion. Successful parathyroid hormone level control with vitamin D receptor activators was associated with higher serum Klotho, selective agents having shown greater effect. Long-term treatment with selective vitamin D receptor activators may contribute to cardiovascular calcification prevention by modifying Klotho levels.

Keywords: chronic kidney disease, Klotho, vitamin D, receptor activator

For citation: Milovanova LYu, Beketov VD, Milovanova SYu, Taranova MV, Kozlov VV, Pasechnik AI, Reshetnikov VA, Androsova TV. Effect of vitamin D receptor activators on serum Klotho levels in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: a prospective randomized study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 679–684. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.000854

Введение

Высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) остается одной из ведущих проблем для нефрологов в мире, учитывая растущее число пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, позднюю диагностику ХБП, высокую смертность от сердечно-сосудистых причин, в том числе и среди молодых пациентов [1, 2].

В то же время установлено, что циркулирующая форма морфогенетического белка Клото является важным гуморальным фактором, защищающим сердечно-сосудистую систему [3–5]. Дефицит Клото вызывает развитие множественных системных проявлений (в рамках синдрома преждевременного старения), неотъемлемой частью которых являются тяжелые сердечно-сосудистые нарушения [6].

В настоящее время ХБП рассматривают как модель ускоренного старения организма в связи с прогрессивным снижением уровня Клото в сыворотке крови, сопровождающим развитие нефросклероза [7].

У пациентов с ХБП дефицит Клото способствует высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Клото является очень чувствительным маркером – снижение сывороточного уровня Клото при ХБП может быть обнаружено уже на стадии 2, а в мочевых тестах может выявляться на стадии 1 [6].

Исследования *in vitro* показали, что наряду с увеличением фосфатурии, стабилизацией скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и регуляцией проницаемости эндотелия сосудов сывороточный Клото подавляет Na-зависимый захват фосфора эндотелием и гладкомышечными клетками сосудов (ГМКС) и предотвращает остеогенную дифференцировку ГМКС и минерализацию, индуцированную гиперфосфатемией [6, 8]. В эксперименте сверхэкспрессия Клото замедляет прогрессирование ХБП, улучшает метаболизм фосфатов и защищает сердце и сосуды от кальцификации [8].

Клинические исследования подтверждают экспериментальные данные о кардиопротективной роли Клото. У пациентов с ХБП стадии 3 изменения соотношения FGF23/Клото коррелировали с изменениями массы левого желудочка (ЛЖ) [9]. У пациентов, находящихся на гемодиализе, низкие уровни Клото связаны с сердечно-сосудистыми событиями независимо от других факторов минерально-костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП) [10]. Согласно исследованию KNOW-CKD сывороточный Клото продемонстрирован как независимый биомаркер индекса массы ЛЖ у пациентов с ХБП [11].

F. Li и соавт. обнаружили, что пациенты с кальцинированными аортальными клапанами имеют более низкие уровни Клото и лечение рекомбинантным Клото снижает

Андросова Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9951-126X

Калашников Михаил Владиславович – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4828-6338

Tatiana V. Androsova. ORCID: 0000-0002-9951-126X

Mikhail V. Kalashnikov. ORCID: 0000-0003-4828-6338

высокую фосфатиндуцированную остеогенную активность в интерстициальных клетках аортального клапана человека [12]. Другое исследование показало, что введение Клото уменьшило тяжесть индуцированного высоким содержанием фосфата почечного и сердечного фиброза и улучшило функцию почек и сердца (при отсутствии предшествующего заболевания почек) [13].

Учитывая имеющиеся экспериментальные и клинические данные, можно предположить, что устранение дефицита Клото при ХБП может подавлять прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений.

В связи с этим поиск терапевтических подходов, которые могут отсрочить снижение уровня Клото по мере прогрессирования ХБП и замедлить развитие сердечно-сосудистых осложнений, является приоритетом для улучшения прогноза этой когорты пациентов.

Цель исследования – оценить влияние активаторов рецепторов витамина D (РВД) на уровень Клото в сыворотке крови у пациентов с ХБП стадии 3b–4.

Материалы и методы

В исследование включены 90 пациентов с ХБП стадии 3b–4 (из 215 с ХБП стадии 3b–4, скринированных), 46 мужчин и 44 женщины, средний возраст 44,9±9,5 года, у которых на момент скрининга выявлен повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ). Все пациенты набраны из амбулаторного отделения университетской клиники. Из них 47 пациентов (1-я группа) начали лечение селективным активатором РВД (Земплар 1 мкг/сут), а 43 пациента (2-я группа) – неселективным активатором РВД (альфакальцидол 0,25 мкг в день). Пациенты включались в исследование, если у них устанавливался диагноз ХБП стадии 3b–4 согласно KDIGO 2012 г. [14]. Расчетная СКФ рассчитывалась по уравнению СКД-ЕРІ. Критериями исключения стали следующие: сахарный диабет, возраст менее 18 или более 65 лет, тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III–IV класс NYHA), стенокардия (III–IV класс CCS) или острый коронарный синдром, онкология, системное аутоиммунное заболевание, инфекции, артериальная гипертензия (>160/100 мм рт. ст.), гемоглобин <110 г/л, протеинурия >1 г в день, беременность, трансплантация почки, применение иммуносупрессивных препаратов, некомплаентность к малобелковой диете. В дополнение к обычному обследованию при ХБП у всех пациентов изучали уровни Клото в сыворотке крови (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies, IBL – Takara 27998-96 Well). Кроме того, исследованы артериальное давление (АД), включая центральное (аортальное) давление, скорость пульсовой волны (СПВ) на аппарате Sphygmocor (Австралия), а также проведены электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ).

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) оценивали с помощью ЭхоКГ. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) диагностировалась, если ИММЛЖ >95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г. [15].

Кальцификация клапанов сердца оценивалась с помощью полуколичественной балльной шкалы согласно рекомендациям KDIGO 2012 г. и Национальным рекомендациям по МКН-ХБП [16, 17].

Образцы крови исследованы на момент рандомизации и спустя 12 мес наблюдения. Образцы крови центрифугированы в течение 15 мин при 3000 об/мин, полученная сыворотка заморожена и хранилась при температуре -80°C.

Нормальный сывороточный уровень Клото исследован у 40 здоровых добровольцев сопоставимого возраста и пола.

Все пациенты наблюдались в динамике через 1 год. Все пациенты дали письменное информированное согласие.

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), №06-17, 16.06.2017. Все описываемые процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Статистический анализ. Характеристики пациентов в начале и в конце исследования оценивали по методам стандартной описательной статистики – медианам и межквартильным интервалам, средним значениям ± стандартное отклонение и частотам n (%). Для оценки статистически значимой разницы показателей между группами использовали критерий χ^2 (для качественных переменных) и U -критерий Манна–Уитни (для количественных переменных). Количественные показатели представлены в виде медиан и квартилей, качественные – в процентах. Для выявления и оценки силы связи между двумя количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при двустороннем p -значении <0,05. Статистический анализ провели с помощью программы SPSS, версия 21.0 (Чикаго, США).

Результаты

Пациенты, которым удалось поддерживать целевой уровень ПТГ, имели более высокие уровни Клото в сыворотке крови ($p=0,037$) в конце исследования (рис. 1).

Пациенты, которые использовали селективные активаторы РВД, значительно чаще достигали целевого уровня ПТГ ($p=0,032$) и имели более высокие уровни Клото в сыворотке ($p=0,037$) и уровень расчетной СКФ ($p=0,048$), чем пациенты, которые использовали неселективные активаторы РВД в тех же дозах (табл. 1).

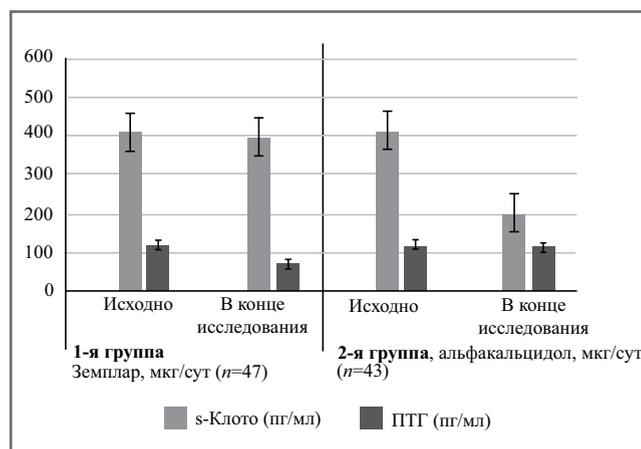


Рис. 1. Динамика средних уровней Клото и ПТГ в сыворотке у больных с ХБП на фоне терапии активаторами РВД в течение периода наблюдения (U-критерий Манна–Уитни). Пациенты 1-й группы имели статистически значимо ниже уровни ПТГ ($p=0,032$) и выше уровень Клото ($p=0,037$) на момент окончания исследования по сравнению с пациентами 2-й группы.

Fig. 1. Dynamics of mean serum levels of Klotho and PTH in patients with CKD on the vitamin D receptor activator therapy during the observation period (Mann–Whitney U-test). Group 1 patients had statistically significantly lower PTH levels ($p=0.032$) and higher Klotho levels ($p=0.037$) at the end of the study compared with group 2.

Таблица 1. Лабораторные и клинические результаты обследования больных на момент начала и конца исследования в обеих группах**Table 1. Laboratory and clinical results at baseline and at the follow-up visit in both study groups**

Показатели		1-я группа, Земплар, мкг/сут (n=47)	2-я группа, альфакальцитрол, мкг/сут (n=43)	p
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	35,1 [19,8; 43,4]	34,9 [20,1; 44,1]	0,571
	В конце исследования	30,7 [16,6; 40,1]	26,5 [14,7; 39,9]	0,048
Центральное систолическое АД, мм рт. ст.	Исходно	115,0 [109,5; 130,0]	113,0 [107,0; 129,5]	0,632
	В конце исследования	118,0 [115,0; 133,3]	131,0 [117,5; 146,5]	0,039
Препараты, n (%)				
Антигипертензивные препараты	Исходно	39 (83,3)	36 (84,1)	0,571
	В конце исследования	41 (88,0)	43 (100)	0,051
Фосфатсвязывающие препараты	Исходно	8 (16,2)	7 (16,4)	0,944
	В конце исследования	10 (21,4)	19 (43,2)	0,024
Лабораторные показатели (в сыворотке)				
Фосфор, ммоль/л	Исходно	1,41 [1,21; 1,55]	1,39 [1,2; 1,58]	0,824
	В конце исследования	1,44 [1,22; 1,57]	1,59 [1,39; 1,87]	0,037
Общий кальций, ммоль/л	Исходно	2,27 [2,19; 2,37]	2,29 [2,21; 2,36]	0,713
	В конце исследования	2,40 [2,28; 2,51]	2,58 [1,9; 2,67]	0,047
ПТГ, пг/мл	Исходно	125,7 (65,0–134,6)	127,1 (55,5–127,6)	0,631
	В конце исследования	75,0 [59,6; 132,4]	119,0 [72,0; 295,0]	0,032
Клото, пг/мл	Исходно	429,9 [368,5; 517,1]	433,2 [373,2; 534,2]	0,814
	В конце исследования	418,1 [351,3; 498,2]	221,7 [198,4; 316,7]	0,037

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: результаты представлены как медианы (межквартильный интервал) или частоты n (%). Значение p отражает значимость между группами по U-критерию Манна–Уитни или критерию χ^2 в зависимости от случая; значения $p < 0,05$ выделены жирным шрифтом как статистически значимые.

Кроме того, у пациентов, получавших альфакальцитрол более 6 мес, чаще наблюдались гиперкальциемия ($p=0,047$) и гиперфосфатемия ($p=0,037$); см. табл. 1.

У пациентов 2-й группы СПВ ($p=0,051$) и кальцификация клапанов сердца ($p=0,048$), а также ИММЛЖ ($p=0,033$) и степень ГЛЖ ($p=0,048$) стали выше в конце исследования (табл. 2).

Обсуждение

Прогрессирование ХБП, повышение уровня FGF-23 и гиперфосфатемия сопровождаются снижением синтеза витамина D в почках, что приводит к гипокальциемии и активации синтеза ПТГ с развитием вторичного гиперпаратиреоза [7].

Активаторы РВД в настоящее время одобрены для лечения вторичного гиперпаратиреоза, но, как показано, их связь с улучшением выживаемости не зависит от уровней ПТГ [18], что позволяет предположить наличие и других, плейотропных, эффектов активаторов РВД.

Как один из таких эффектов обсуждается влияние активаторов РВД на сывороточный уровень белка Клото [18]. Однако имеющиеся в литературе данные неоднозначны, особенно в отношении роли неселективных активаторов

РВД [18–20]. Так, помимо положительных плейотропных эффектов высокие дозы кальцитриола могут быть связаны с гиперкальциемией и с кальцификацией сосудов (КС), как показано в некоторых моделях на животных [21, 22].

Данные *in vitro* также противоречивы; кальцитриол, как показано, увеличивает кальцификацию ГМКС в некоторых исследованиях [23, 24], но не в других [25, 26]. Парикальцитрол [(19-нор-1 α , 25(ОН)2D₂)] является аналогом кальцитриола, который реже вызывает гиперкальциемию [27] и может иметь преимущество в выживаемости по сравнению с кальцитриолом [28]. Данные исследований на грызунах неоднозначны, но предполагают положительный эффект активаторов РВД, особенно парикальцитрола, на КС [22, 26, 28–30]. Несмотря на имеющиеся клинические и экспериментальные данные, указывающие на преимущества терапии активаторов РВД, лежащие в основе механизмы еще предстоит выяснить.

Экспериментальные данные свидетельствуют о протективном влиянии витамина D на функцию эндотелия, связанном со снижением окислительного стресса и повышением уровней эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Эти результаты коррелируют с эффектами Клото на сосуды и согласуются с результатами нескольких рандомизированных клинических исследований, которые продемонстрировали

Таблица 2. Результаты инструментальных методов исследования исходно и через 12 мес
Table 2. Results of instrumental assessment at baseline and follow-up visit at 12 months in both study groups

Показатели		1-я группа, Земплар, мкг/сут (n=47)	2-я группа, альфа-кальцидол, мкг/сут (n=43)	p
Индекс аугментации, %	Исходно	19,7 [16,0; 25,0]	19,4 [15,4; 25,0]	0,734
	В конце исследования	21,2 [17,5; 27,0]	29,9 [19,5; 36,9]	0,034
СПВ, м/с	Исходно	10,2 [8,8–12,3]	9,8 [8,5–12,7]	0,078
	В конце исследования	10,9 [8,9–12,8]	11,9 [8,7–13,1]	0,051
<i>Степень кальцификации структур сердца, n (%)</i>				
0 баллов	Исходно	8 (16,6)	6 (13,5)	0,593
	В конце исследования	6 (11,9)	0 (0)	0,048
0,5–1 балл	Исходно	35 (73,8)	34 (78,3)	0,384
	В конце исследования	35 (73,8)	36 (83,7)	0,263
>1,5 балла	Исходно	5 (9,5)	3 (8,1)	0,738
	В конце исследования	6 (14,3)	7 (16,2)	0,676
<i>Ремоделирование миокарда</i>				
ИММЛЖ, кг/м ²	Исходно	111 [100; 116]	109 [95; 119]	0,590
	В конце исследования	113 [102; 117,5]	118 [100; 124]	0,033
ГЛЖ, n (%)	Исходно	26 (54,8)	24 (56,8)	0,582
	В конце исследования	29 (61,9)	35 (81,1)	0,048

Примечание. Значения $p < 0,05$ определены как статистически значимые, выделены жирным шрифтом.

положительное влияние добавок витамина D или парикальцитола на функцию эндотелия на стадии 3–4 ХБП [31, 32]. Исследования показали и другие положительные эффекты приема витамина D на маркеры воспаления, молекулы вну-

триклеточной адгезии, молекулы адгезии сосудистых клеток, ПТГ, E-селектин и жесткость артерий [7, 32].

При этом нельзя исключить, что коррекция жесткости/КС может быть связана с замедлением снижения уровня Клото в сыворотке крови на фоне лечения селективными активаторами РВД [18].

Исследования на специально разработанной мышинной модели показали, что целенаправленная делеция гена РВД увеличивает размер кардиомиоцитов и массу ЛЖ без фиброза [33], что также наблюдается при дефиците Клото [34, 35].

Аналогичным образом показано наличие связи между дефицитом витамина D и повышенным содержанием коллагена в миокарде, нарушением сократительной способности сердца и увеличением массы ЛЖ [36].

В то же время предположено, что добавление витамина D может защитить сердечно-сосудистую систему за счет модуляции ренин-ангиотензиновой системы [37, 38]. Y. Li и соавт. [39, 40] установили, что витамин D является негативным эндокринным регулятором биосинтеза ренина *in vivo*, поскольку уровни мРНК ренина в почках мышей с блокировкой РВД и мышей с блокировкой 25-гидроксивитамин D1 α -гидроксилазы оказались значительно более высокими. Более того, замечено, что у мышей с блокировкой РВД развивались гипертензия и гипертрофия сердца в результате нарушения регуляции ренин-ангиотензиновой системы [39, 41]. Результаты многочисленных исследований позволяют предполагать, что 1,25-дигидроксивитамин D₃ подавляет экспрессию гена ренина, и этот эффект не зависит от влияния витамина D на метаболизм кальция [39, 41]. В то же время между сывороточным уровнем Клото и уровнем ренина и ангиотензина II также выявлена обратная взаимосвязь [42].

Обобщая имеющиеся литературные данные и результаты нашего исследования, нельзя исключить, что благоприятные эффекты активаторов РВД, особенно селективных активаторов РВД, могут быть связаны с их влиянием на сывороточный уровень белка Клото. Для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Заключение

У пациентов с ХБП, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень ПТГ в сыворотке крови с помощью применения активаторов РВД, наблюдались более высокие уровни Клото в сыворотке. Использование селективных активаторов РВД связано как с более высокой частотой достижения целевых уровней ПТГ в сыворотке, так и с более высокими уровнями Клото, чем использование неселективных активаторов РВД. Продолжительная терапия селективными активаторами РВД в адекватных дозах может помочь защитить сердечно-сосудистую систему от кальцификации путем влияния на уровень белка Клото.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 КС – кальцификация сосудов
 ЛЖ – левый желудочек

ПТГ – паратиреоидный гормон
 РВД – рецепторы витамина D
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СПВ – скорость пульсовой волны
 ХБП – хроническая болезнь почек

АИТЕПАТҮПА/REFERENCES

- 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
- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. 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
- Grabner A, Faul C. The Role of FGF23 and Klotho in Uremic Cardiomyopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:314-24. DOI:10.1097/MNH.0000000000000231.5
- Neyra JA, Hu MC. Potential application of Klotho in human chronic kidney disease. *Bone*. 2017;100:41-9. DOI:10.1016/j.bone.2017.01.017
- Xie J, Yoon J, An SW, et al. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1150-60. DOI:10.1681/ASN.2014040325
- Kuro-o M. Klotho and chronic kidney disease – Whats new? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1705-8. DOI:10.1093/ndt/gfp069
- Carracedo J, Alique M, Vida C, et al. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:185. DOI:10.3389/fcell.2020.00185
- Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:503-33. DOI:10.1146/annurev-physiol-030212-183727
- Seifert ME, De Las Fuentes L, Ginsberg C, et al. Left ventricular mass progression despite stable blood pressure and kidney function in stage 3 chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2014;39:392-9. DOI:10.1159/000362251
- Memmos E, Sarafidis P, Pateinakis P, et al. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019;11:217. DOI:10.1186/s12882-019-1391-1
- Kim HJ, Kang E, Oh YK, et al. The association between soluble Klotho and cardiovascular parameters in chronic kidney disease: Results from the KNOW-CKD study. *BMC Nephrol*. 2018;5:51. DOI:10.1186/s12882-018-0851-3
- Li F, Yao Q, Ao L, et al. Klotho suppresses high phosphate-induced osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells through inhibition of Sox9. *J Mol Med*. 2017;95:739-51. DOI:10.1007/s00109-017-1527-3
- Hu MC, Shi M, Gillings N, et al. Recombinant α -Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int*. 2017;91:1104-14. DOI:10.1016/j.kint.2016.10.034
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO. 2012 clinical practice guideline-line for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.73
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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(28):2159-219. DOI:10.1093/eurheartj/ehf151
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evolution, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;76:S1-130
- Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010 г.). *Нефрология и диализ*. 2011;13(1):33-51 [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 (in Russian)]
- Lau WL, LeafEM, Hu MC, et al. Vitamin D receptor agonists increase Klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int*. 2012;82(12):1261-70. DOI:10.1038/ki.2012.322
- Naves-Díaz M, Alvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008;74:1070-8. DOI: 10.1038/ki.2008.343
- Becker LE, Koleganova N, Piecha G, et al. Effect of paricalcitol and calcitriol on aortic wall remodeling in uninephrectomized ApoE knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300:F772-82. DOI: 10.1152/ajprenal.00042.2010
- Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;73:300-7. DOI: 10.1038/sj.ki.5002675
- Cardús A, Panizo S, Parisi E, et al. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res*. 2007;22:860-6. DOI: 10.1359/jbmr.070305
- Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation*. 1998;98:1302-6. DOI: 10.1161/01.cir.98.13.1302
- Li X, Speer MY, Yang H, et al. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:321-6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.196576
- Wu-Wong JR, Noonan W, Ma J, et al. Role of phosphorus and vitamin D analogs in the pathogenesis of vascular calcification. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318:90-8. DOI: 10.1124/jpet.106.101261
- Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med*. 2002;139:279-84. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid573.x
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:446-56. DOI: 10.1056/NEJMoa022536
- Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1509-19. DOI: 10.1681/ASN
- Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int*. 2007;72:709-15. DOI: 10.1038/sj.ki.5002406
- Kumar V, Yadav AK, Singhal M, et al. Vascular function and cholecalciferol supplementation in CKD: A self-controlled case series. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;180:19-22. DOI:10.1016/j.jsmb.2018.01.001
- Chitalia N, Ismail T, Tooth L, et al. Impact of Vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS ONE*. 2014;9:e91363. DOI:10.1371/journal.pone.0091363
- Lundwall K, Jacobson SH, Jörneskog G, Spaak J. Treating endothelial dysfunction with Vitamin D in chronic kidney disease: A metaanalysis. *BMC Nephrol*. 2018;19:247. DOI:10.1186/s12882-018-1042-y
- Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the Vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2011;124:1838-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680
- Olejnik A, Franczak A, Krzywonos-Zawadzka A, et al. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *Biomol Res Int*. 2018;2018:5171945. DOI:10.1155/2018/5171945
- Buchanan S, Combet E, Stenvinkel P, Shiels PG. Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:560. DOI:10.3389/fendo.2020.00560
- Weishaar RE, Simpson RU. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. *J Clin Invest*. 1987;79:1706-12. DOI:10.1172/JCI113010
- Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A, et al. Impact of Vitamin D on the Cardiovascular System in Advanced Chronic Kidney Disease (CKD) and Dialysis Patients Nutrients. 2018;10(6):709. DOI:10.3390/nu10060709
- Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int*. 2005;68:1973-81. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00651.x
- Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110:229-38. DOI:10.1172/JCI0215219
- Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem*. 2003;88:327-31. DOI:10.1002/jcb.10343
- Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: Role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:E125-32. DOI:10.1152/ajpendo.00224.2004
- Zhou L, Mo H, Miao J, et al. Klotho Ameliorates Kidney Injury and Fibrosis and Normalizes Blood Pressure by Targeting the Renin-Angiotensin System. *Am J Pathol*. 2015;185(12):3211-23. DOI:10.1016/j.ajpath.2015.08.004

Статья поступила в редакцию /
The article received: 02.03.2021 OMNIDOCTOR.RU

Анализ течения и исходов беременности у пациенток с поздними стадиями хронической болезни почек

К.А. Демьянова^{1,2}, Н.Л. Козловская^{1,2}, Ю.В. Коротчаева^{2,3}, С.В. Апресян^{1,2}, Л.П. Рыльцева¹, Г.В. Усатенко², А.О. Луговой², М.А. Воробьева^{1,2}, Т.В. Бондаренко², А.В. Беспалова², О.А. Волкова²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Беременность у пациенток с поздними стадиями хронической болезни почек (ХБП) сопряжена с высоким риском неблагоприятных исходов для матери и плода, однако данные об особенностях течения беременности у этих женщин ограничены.

Цель. Проанализировать течение и исходы беременности у пациенток с ХБП стадий 3а–4.

Материалы и методы. Включены 35 беременных с ХБП стадий 3–4: со стадией 3а – 12 (34,3%) пациенток, стадией 3б – 10 (28,6%), стадией 4 – 13 (37,1%).

Результаты. Исследованы в динамике протеинурия (ПУ), креатинин крови, артериальное давление (АД), наличие физиологического ответа почек на беременность. Ведение беременности включало в себя коррекцию АД, антианемическую, антиагрегантную, антикоагулянтную терапию, профилактику и лечение мочевой инфекции, коррекцию метаболических нарушений. Все беременные имели ПУ различной выраженности, которая увеличилась к концу беременности. У 17 (51,5%) пациенток отмечена АГ, успешно скорректированная антигипертензивными препаратами. Средний срок родоразрешения составил 34,6 нед. Преэклампсия (ПЭ) развилась у 14 (42,4%) пациенток. Обнаружена обратная связь между наличием физиологического ответа и ПЭ ($p=0,009$; $rs=-0,463$). Все дети родились живыми и жизнеспособными. После родоразрешения у пациенток с ХБП 3а показатели креатинина крови вернулись на догестационный уровень, у пациенток со стадиями 3б и 4 отмечалось прогрессирование ХБП.

Заключение. Благоприятный исход беременности у женщин с поздними стадиями ХБП возможен при постоянном наблюдении мультидисциплинарной командой врачей с обязательным контролем показателей функции почек, ПУ, АД, коагулограммы, маркеров ПЭ и показателей состояния плода. Предлагается рассматривать физиологический ответ на беременность как предиктор благоприятного исхода.

Ключевые слова: беременность, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность

Для цитирования: Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Апресян С.В., Рыльцева Л.П., Усатенко Г.В., Луговой А.О., Воробьева М.А., Бондаренко Т.В., Беспалова А.В., Волкова О.А. Анализ течения и исходов беременности у пациенток с поздними стадиями хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 685–692. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200867

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of the course and outcomes of pregnancy in patients with advanced stages chronic kidney disease

Kseniia A. Demyanova^{1,2}, Natalia L. Kozlovskaya^{1,2}, Yuliia V. Korotchaeva^{2,3}, Sergei V. Apresyan^{1,2}, Lidia P. Rylceva¹, Galina V. Usatenko², Artem O. Lugovoj², Mariia A. Vorobyeva^{1,2}, Tatiana V. Bondarenko², Anna V. Bepalova², Olga A. Volkova²

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Pregnancy in patients with advanced chronic kidney disease (CKD) is associated with a high risk of adverse outcomes for the mother and the fetus, but data on the characteristics of the course of pregnancy in these women is limited.

Aim. To analyse of the course and outcomes of pregnancy in patients with CKD stages 3a–4.

Materials and methods. Thirty five pregnant women with CKD stages 3–4 were included: 3a – 12 (34.3%) patients, stage 3b – 10 (28.6%), stage 4 – 13 (37.1%).

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Демьянова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН, врач-нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». Тел.: +7(906)753-11-61; e-mail: ksedem@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8927-5841

✉ Kseniia A. Demyanova. E-mail: ksedem@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8927-5841

Козловская Наталья Львовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН, рук. Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-4275-0315

Natalia L. Kozlovskaya. ORCID: 0000-0002-4275-0315

Коротчаева Юлия Вячеславовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-0880-6346

Yuliia V. Korotchaeva. ORCID: 0000-0002-0880-6346

Results. Proteinuria, serum creatinine, blood pressure in dynamics, the presence of a physiological response were investigated. Pregnancy management included blood pressure correction, antianemic, antiplatelet, anticoagulant therapy, prevention and treatment of urinary infection, correction of metabolic disorders. All pregnant women had proteinuria of varying severity, which increased towards the end of pregnancy. Seventeen (51.5%) patients had hypertension, successfully corrected with antihypertensive drugs. The average delivery term was 34.6 weeks. Preeclampsia developed in 14 (42.4%) cases, an inverse relationship was found between the presence of a physiological response and preeclampsia ($p=0.009$; $rs=-0.463$). All children were born alive and viable. After delivery in patients with CKD 3a creatinine values returned to the pre-gestational level, in patients with grade 3b and 4 progression of CKD was noted.

Conclusion. A favorable pregnancy outcome in women with late stages of CKD is possible with constant monitoring by a multidisciplinary team of doctors with mandatory monitoring of renal function, proteinuria, blood pressure, coagulation, markers of preeclampsia and indicators of fetal health. It was proposed to consider the physiological response of the kidneys to pregnancy as a predictor of a favorable outcome.

Keywords: pregnancy, chronic kidney disease, chronic kidney failure

For citation: Demyanova KA, Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Apresyan SV, Rylceva LP, Usatenko GV, Lugovoj AO, Vorobyeva MA, Bondarenko TV, Beshpalova AV, Volkova OA. Analysis of the course and outcomes of pregnancy in patients with advanced stages chronic kidney disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 685–692. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200867

Введение

Углубленные исследования влияния заболеваний почек на течение и исход беременности и, напротив, беременности на прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) повсеместно начались в последней четверти XX в. Оказалось, что прогноз беременности ухудшают артериальная гипертензия (АГ), нарушение функции почек и протеинурия (ПУ), превышающая 1 г/сут [1–5]. Резистентная АГ и продвинутая ХБП ассоциированы с повышенным риском преэклампсии (ПЭ), преждевременных родов, задержкой внутриутробного развития, прогрессирования нефропатии. Риск ухудшения функции почек возрастает от стадии 1 к 4 ХБП [2, 4]. Несмотря на это, гестационный процесс у пациенток с ХБП может развиваться благоприятно при четком контроле артериального давления (АД), ПУ и состояния функции почек и в 85% случаев завершается рождением живого и жизнеспособного ребенка [1], что позволяет женщинам с ХБП вынашивать беременность под наблюдением в том числе и нефролога. Это особенно важно для пациенток с поздними стадиями ХБП, поскольку уровень креатинина в сыворотке крови (СКр) более 200 мкмоль/л является противопоказанием для сохранения беременности. При стадиях 1–2 ХБП 98% пациенток успешно вынашивают беременность, и прогрессирование нефропатии после родов наблюдается редко [6, 7]. Но начиная со стадии 3 ХБП резко возрастает число осложнений беременности: частота преждевременных родов составляет 75%, причем 1/2 приходится на гестационный срок до 34 нед [7, 8]. Однако до

настоящего времени количество публикаций, посвященных беременности при поздних стадиях ХБП, невелико, в связи с чем каждый случай такой беременности превращается в проблему для женщины и врачей, ведущих ее.

Цель исследования – анализ течения и исходов беременности у пациенток с ХБП стадий 3а–4.

Материалы и методы

Проведен анализ течения беременности у 35 женщин с поздними стадиями ХБП, наблюдавшихся в Центре помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» г. Москвы с апреля 2018 по декабрь 2020 г. Пациентки разделены на группы в соответствии со стадией ХБП. Группу ХБП стадии 3а (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 59–45 мл/мин) составили 12 (34,3%) пациенток, ХБП стадии 3б (44–30 мл/мин) – 10 (28,6%), ХБП стадии 4 (СКФ 15–29 мл/мин) – 13 (37,1%) пациенток (табл. 1). Функцию почек оценивали по уровню СКр крови и расчетной СКФ по формуле СКД-ЕРИ, поскольку в нашем лечебном учреждении не используется клиренсовый метод оценки СКФ (проба Реберга–Тареева).

У 31 пациентки с известными догестационными значениями СКр оценен физиологический ответ на беременность, под которым понимали стойкое снижение СКр не менее чем на 10 мкмоль/л от исходного значения. При наличии

Апресян Сергей Владиславович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-7310-974X

Рыльцева Лидия Павловна – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-6153-360X

Усатенко Галина Валентиновна – зав. отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0003-4057-0190

Луговой Артем Олегович – зав. отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-3344-7891

Воробьева Мария Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН, врач-терапевт ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-6932-2054

Бондаренко Татьяна Витальевна – зав. отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0003-0701-1805

Беспалова Анна Владимировна – врач-нефролог ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-6993-6291

Волкова Ольга Александровна – врач-нефролог ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0002-1996-2133

Sergei V. Apresyan. ORCID: 0000-0002-7310-974X

Lidiia P. Rylceva. ORCID: 0000-0001-6153-360X

Galina V. Usatenko. ORCID: 0000-0003-4057-0190

Artem O. Lugovoj. ORCID: 0000-0002-3344-7891

Mariia A. Vorobyeva. ORCID: 0000-0002-6932-2054

Tatiana V. Bondarenko. ORCID: 0000-0003-0701-1805

Anna V. Beshpalova. ORCID: 0000-0002-6993-6291

Olga A. Volkova. ORCID: 0000-0002-1996-2133

Таблица 1. Характеристика пациенток
Table 1. Patient characteristics

Характеристики	n (%)
Число пациенток	35
Возраст, лет, M (SD)	32,57 (4,8)
ХБП, абс. (%)	3а 12 (34,3)
	3б 10 (28,6)
	4 13 (37,1)
Количество беременностей, Me	2,39 [1; 7]
Срок начала наблюдения нед, M (SD)	15,32 (8,9)
Срок родоразрешения, M (SD)	34,67 (4,1)

Таблица 2. Причины ХБП у беременных
Table 2. Causes of chronic kidney disease (CKD) in pregnant women

Диагноз, n (%)	ХБП			ХБП 3а-4 (n=35)
	3а (n=12)	3б (n=10)	4 (n=13)	
ХГН	7 (58,4)	5 (50)	4 (30,7)	16 (45,7)
ХТИН	3 (25)	3 (30)	4 (30,7)	10 (28,6)
ДН	1 (8,3)	0	2 (15,5)	3 (8,6)
Поликистоз почек	1 (8,3)	0	1 (7,7)	2 (5,7)
Аномалия МВП, n (%)	0	1 (10)	1 (7,7)	2 (5,7)
АФС, n (%)	0	1 (10)	1 (7,7)	2 (5,7)

Примечание. ХГН – хронический гломерулонефрит, ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ДН – диабетическая нефропатия, МВП – мочевыводящие пути, АФС – антифосфолипидный синдром.

противопоказаний к пролонгированию беременности в соответствии с приказом Минздрава России №736 от 03.12.2007 проводился общепольничный консилиум, на котором после объяснения рисков осложнений и неблагоприятного исхода беременности для женщины и плода пациенткам предлагалось ее прерывание. В случае несогласия с решением консилиума все женщины подписывали информированный отказ от прерывания беременности.

Средний возраст пациенток составил 32,6 года, медиана начала наблюдения – 15 нед гестации, средний срок родоразрешения – 34,6 нед (см. табл. 1). У 20 женщин роды своевременные, у 15 – преждевременные (до 37 нед гестации). Ведение беременности включало в себя антигипертензивную, антианемическую терапии, лечение мочевой инфекции, назначение антикоагулянтов по показаниям, профилактику ПЭ препаратами, содержащими ацетилсалициловую кислоту, мониторинг ангиогенных факторов (PIGF, sFlt1, sFlt1/PIGF) в динамике и в случае необходимости – коррекцию кальций-фосфорных нарушений [4].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился при помощи программы SPSS Statistics Version 26, IBM, США. Соответствие вида распределения признака закону нормальности

Таблица 3. Лабораторные показатели и АД на момент первой консультации нефролога
Table 3. Laboratory indicators and blood pressure at the first consultation with a nephrologist

Показатели, M (SD)	ХБП 3а (n=12)	ХБП 3б (n=10)	ХБП 4 (n=13)
ПУ, г/л	0,9 (1,1)	0,5 (0,6)	1,2 (0,7)
Общий белок, г/л	64,2 (11,5)	66,8 (6,6)	62,5 (6,3)
Альбумин, г/л	33,6 (12,1)	33,7 (2,6)	31,7 (4,8)
Мочевая кислота, мкмоль/л	493,5 (27,5)	385,2 (28,9)	550,1 (37,3)
СКр, мкмоль/л	110,2 (8,1)	159,6 (24,9)	214,1 (48,8)
АД, мм рт. ст.	141/84	160/100	140/86
Мах АД, мм рт. ст.	200/100	180/100	160/90

проведено с помощью теста Колмогорова–Смирнова и критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от соответствия данных нормальному распределению использованы следующие расчетные показатели: Me – медиана [min; max] при распределении данных, отличающихся от нормального, либо M – среднее арифметическое (SD – стандартное отклонение) при нормальном распределении данных. Для проверки согласия наблюдаемых и ожидаемых частот вычислен критерий хи-квадрат (χ^2). При сравнении групп пациентов для признаков, имеющих нормальное распределение, использовался T-критерий для двух независимых выборок, при распределении, отличным от нормального, использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Оценка связей между показателями проводилась при помощи вычисления ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5% ($p=0,05$).

Результаты

С апреля 2018 по декабрь 2020 г. проконсультированы всего 3867 беременных женщин с патологией почек и мочевыводящих путей, у 35 из них диагностирована ХБП стадий 3а–4. Таким образом, распространенность поздних стадий ХБП у женщин репродуктивного возраста составила 0,9%. Средний возраст пациенток – 32,6 года. У 62,8% женщин настоящая беременность стала повторной, у 54,5% отягощен акушерский анамнез. Анализ причин ХБП в разных группах существенных отличий не выявил (табл. 2).

С установленным нефрологическим диагнозом под наше наблюдение поступили 26 (74,3%) пациенток. Несмотря на это, 10 (38,4%) из них не наблюдались у нефролога и не знали о необходимости подготовки к беременности. У 6 (17,1%) женщин заболевание почек манифестировало во время предыдущей беременности, у 3 (8,6%) – во время настоящей беременности.

Лабораторные данные оценивали на момент первого осмотра нефрологом и далее в динамике в каждом триместре. Клинико-лабораторная характеристика пациенток на момент первой консультации нефролога представлена в табл. 3.

В момент первого визита к нефрологу выраженность ПУ у пациенток всех 3 групп оказалась умеренной и значимо

Таблица 4. Средние значения ПУ по триместрам у беременных с ХБП**Table 4. Mean proteinuria values by trimester in pregnant women with CKD**

ПУ г/л, М (SD)	ХБП 3а (n=12)	ХБП 3б (n=10)	ХБП 4 (n=13)
I триместр	0,9 (1,1)	0,5 (0,6)	1,2 (0,7)
II триместр	2,1 (2,7)	0,6 (0,9)	1,8 (1,0)
III триместр	2,6 (1,2)	1,2 (1,3)	1,9 (1,4)

Таблица 5. Показатели АД по триместрам у беременных с ХБП**Table 5. Blood pressure by trimester in pregnant women with CKD**

АД, мм рт. ст.	ХБП 3а (n=12)	ХБП 3б (n=10)	ХБП 4 (n=13)
I триместр	140/84	160/100	140/86
II триместр	134/82	132/89	128/82
III триместр	122/78	122/75	127/80

Таблица 6. Антигипертензивная терапия у беременных с ХБП**Table 6. Antihypertensive therapy in pregnant women with CKD**

ХБП, n (%)	АГ			
	Стадии 3а–4	Стадия 3а	Стадия 3б	Стадия 4
	17/35 (51,5)	7/12 (58,3)	4/10 (40)	6/13 (54,5)
<i>Антигипертензивная терапия</i>				
Метилдопа, n (%)	14 (82,4)	6	4	4
Метилдопа + нифедипин, n (%)	1 (5,9)	1		
Бисопролол, n (%)	1 (5,9)			1
Метопролол, n (%)	1 (5,9)			1
<i>Срок начала антигипертензивной терапии, нед</i>				
	12,81	10,71	10,00	16,67

не различалась. Белковые показатели крови соответствовали норме. Нефротический синдром имелся лишь у 1 пациентки. При наблюдении в динамике по мере прогрессирования беременности ПУ нарастала во всех 3 группах (рис. 1, табл. 4). Увеличение ПУ отмечено вне зависимости от развития ПЭ, однако у пациенток с развившейся впоследствии ПЭ нарастание ПУ во II триместре более бурное: 1,1 г/л без ПЭ vs 2,5 г/л с ПЭ, $p=0,032$ (рис. 2).

АГ зарегистрирована у 17 (51,5%) пациенток по группе в целом. Оказалось, что практически весь I триместр АД не контролировалось должным образом (см. табл. 3, рис. 3), а регулярная антигипертензивная терапия начиналась лишь с 13-й недели гестации (табл. 5).

Таблица 7. Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов беременным с ХБП
Table 7. Antiplatelet and anticoagulant treatment for pregnant women with CKD

ХБП	Вся ХБП 3а–4	Стадия 3а	Стадия 3б	Стадия 4
<i>Антикоагулянтная терапия НМГ, n (%)</i>				
Проводилась	22/35 (62,9)	4/12 (33,3)	7/10 (70)	11/13 (84,6)
<i>Срок начала лечения НМГ, нед</i>				
	19,81	23,75	13,00	22,09
<i>Антиагрегантная терапия, n (%)</i>				
Проводилась	11/35 (28,6)	3/12 (25)	4/10 (40)	3/13 (23,1)
<i>Срок начала приема препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, нед</i>				
	16,56	18,33	16,33	15,00

Таблица 8. Связь наличия физиологического ответа на беременность с развитием ПЭ**Table 8. Relationship of the physiological response to pregnancy with the development of preeclampsia**

Беременные с ХБП стадии 3а–4 (n=31)	Физиологический ответ на беременность, абс (%)	
	Нет	Да
ПЭ	Нет	3 (27)
	Да	8 (73)
	Всего	11 (35,5)
	Нет	15 (75)
	Да	5 (25)
	Всего	20 (64,5)

У большинства пациенток монотерапия метилдопой в дозах от 500 до 2000 мг/сут оказалась эффективной, в 2 случаях назначалась монотерапия β -адреноблокаторами из-за непереносимости метилдопы (табл. 6).

Подобранная терапия хорошо корригировала АД, цифры которого за время наблюдения оставались стабильными на верхней границе гестационной нормы без значимых различий в группах (рис. 4). Несмотря на развитие ПЭ у части женщин, систолическое (САД) и диастолическое АД в среднем снижались к III триместру до нормальных значений во всех 3 группах (см. табл. 5).

У 31 пациентки известен догестационный уровень СКр, что позволило оценить наличие у них физиологического ответа. Оказалось, что в I и II триместрах у 20 (64,5%) беременных с равной частотой при любой стадии ХБП ($p=0,936$) значения СКр снижались (рис. 5): в группе ХБП 3а – у 8 (66,7%) из 12 женщин, ХБП 3б – у 6 (66,7%) из 9 и ХБП стадии 4 – у 6 (60%) из 10. Медиана снижения СКр по группе в целом составила 18,13 мкмоль/л [10; 86] и достоверно не различалась между разными стадиями ХБП, увеличиваясь от стадии 3а к 4 и составляя при стадии 3а 12,5 мкмоль/л [10; 50], 3б – 15,5 мкмоль/л [13; 21], стадии 4 – 19,5 мкмоль/л [10; 86].

У пациенток со стадией 3а на момент вступления в беременность СКр в среднем составлял $119,5 \pm 11,6$ мкмоль/л (см. рис. 5), за время беременности азотемия не нарастала, несколько увеличиваясь сразу после родов и оставаясь стабильно сниженной через 3–6 мес, не достигнув догестационного уровня

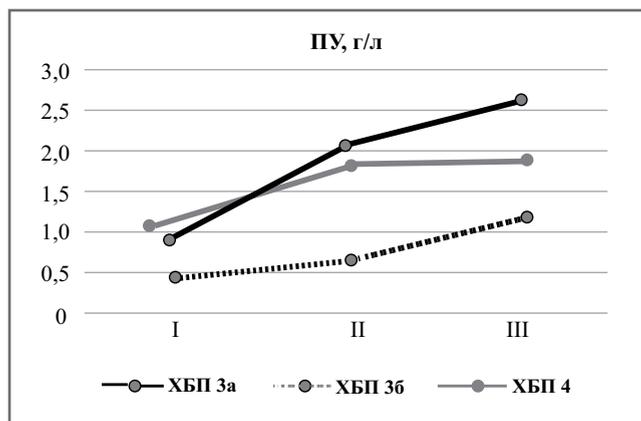


Рис. 1. ПУ у женщин с разными стадиями ХБП по триместрам.

Fig. 1. Proteinuria in women with different stages of CKD by trimester.

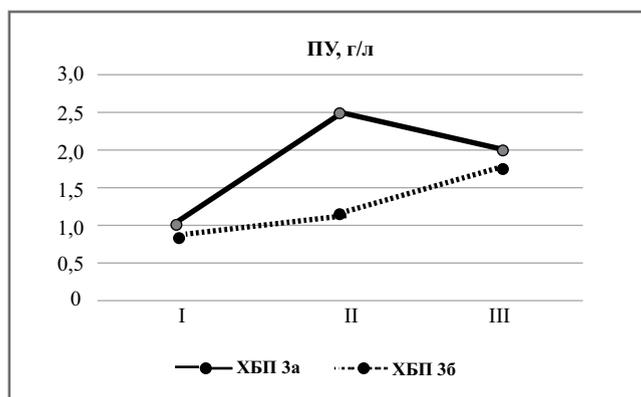


Рис. 2. ПУ у женщин с ПЭ и без таковой.

Fig. 2. Proteinuria in women with and without preeclampsia.

(129,4±10,2 мкмоль/л). У пациенток со стадией 3б в течение всего периода гестации уровень СКр оставался стабильным, нарастая после родов и сохраняясь выше исходных значений через 3–6 мес после родов – МЕ 177,0 мкмоль/л [160; 270]. В группе пациенток со стадией 4 СКр постепенно нарастал со 185,5±8,6 мкмоль/л на начальном сроке до 243,4±37,8 мкмоль/л в раннем послеродовом периоде и продолжал увеличиваться при дальнейшем наблюдении. Через 6 мес после вторых родов пациентки из группы ХБП стадии 4 достигли терминальной хронической почечной недостаточности, в связи с чем начата заместительная почечная терапия программным гемодиализом. Одной из них к настоящему моменту уже выполнена успешная трансплантация почки.

С целью профилактики ПЭ всем женщинам с ХБП поздних стадий назначали препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту, или дипиридамолом в случае отказа от приема ацетилсалициловой кислоты или ее непереносимости (табл. 7). В нескольких случаях назначали комбинированную терапию минимальными дозами ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут) и дипиридамола (75 мг/сут). Всем женщинам с ХБП стадии 3б и 4 и ПУ более 1 г/сут назначали низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактических дозах.

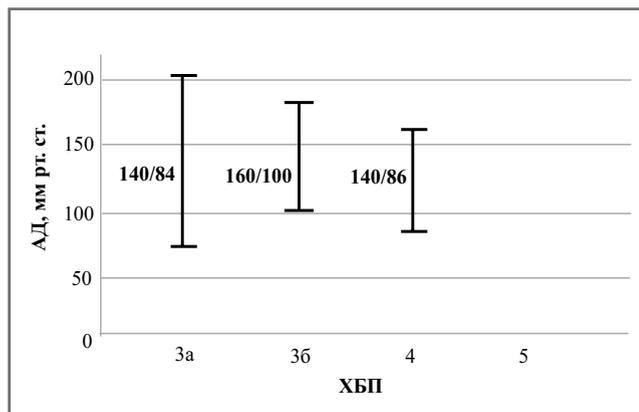


Рис. 3. АД на момент первой консультации нефролога.

Fig. 3. Blood pressure at the first nephrologist consultation.

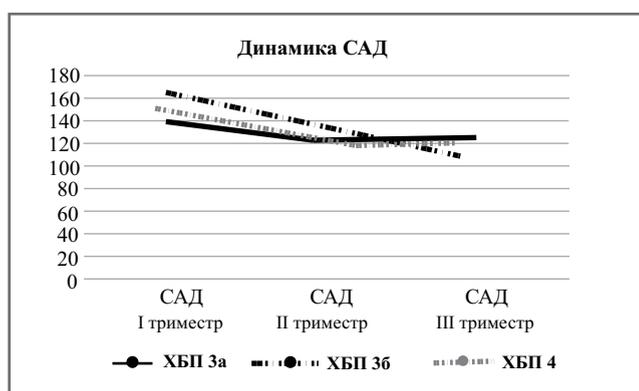


Рис. 4. Динамика САД за время беременности у женщин с ХБП.

Fig. 4. Systolic blood pressure dynamics during pregnancy in women with CKD.

ПЭ развилась у 14 (42,4%) женщин с равной частотой при разных стадиях ХБП: при стадии 3а – у 4 (33,3%) пациенток, 3б – у 5 (50%), стадии 4 – у 5 (38,4%) женщин. В 10 (71,4%) случаях диагностирована ранняя, до 34 нед, ПЭ. Ее диагностику при поздних стадиях ХБП затрудняло сходство клинических проявлений прогрессирования ХБП и ПЭ, особенно в отсутствие значимого нарастания ПУ и стабильных цифр АД в результате тщательно подобранной антигипертензивной терапии. Мы ориентировались по неуклонному нарастанию в динамике ангиогенного коэффициента (sFlt-1/PlGF), позволявшего подтвердить диагноз ПЭ. Мониторирование маркеров ПЭ проводилось всем женщинам ежемесячно, а также дополнительно при появлении отклонений в других анализах. Анализ связи ПЭ с наличием или отсутствием физиологического ответа на беременность (табл. 8) показал, что независимо от стадии ХБП у пациенток, имевших такой ответ, ПЭ развилась в 25% случаев vs 75% у женщин с отсутствием снижения уровня СКр в начале гестационного процесса ($p=0,009$; $rs=-0,463$).

У 26 (78,8%) пациенток родоразрешение осуществлено оперативным путем из-за развития ранней ПЭ и/или ухудшения функции почек и/или появления признаков страдания плода. Средний срок родов по группе в целом составил

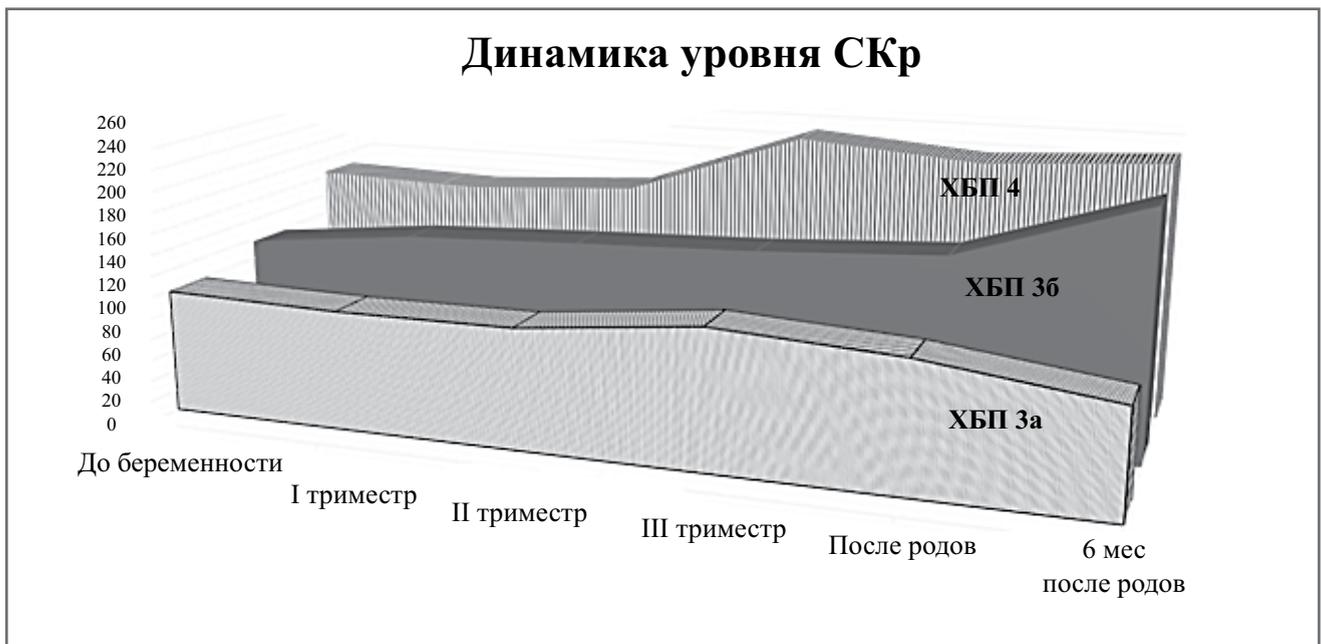


Рис. 5. Динамика уровня СКр у женщин с ХБП.

Fig. 5. Dynamics of serum creatinine level in women with CKD.

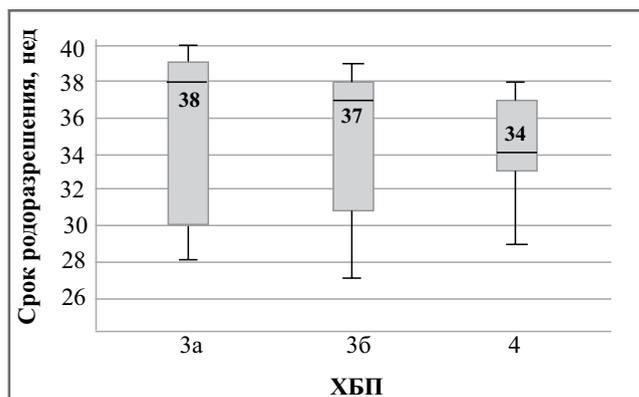


Рис. 6. Срок родоразрешения при разных стадиях ХБП.
Fig. 6. Delivery time at different stages of CKD.

34,6 нед. При стадии 3 ХБП беременность завершена в доношенном сроке: медиана срока родов при стадии 3а составила 38 нед, а 3б – 37 нед (рис. 6). В группе ХБП стадии 4 гестационный срок при рождении – 34 нед, но без статистической значимости (см. рис. 6).

Всего от 35 беременностей родились 39 живых жизнеспособных детей (4 двойни). Средняя масса тела новорожденных по группе в целом составила $2262,3 \pm 952,9$ г. Медиана массы тела новорожденных значительно меньше в группе ХБП стадии 4 (рис. 7).

Обсуждение

Настоящее работа представляет собой первое в отечественной нефрологической практике исследование особенностей течения и исходов беременности у пациенток с ХБП стадий 3а–4. Малое число публикаций, посвященных этой проблеме, связано с отсутствием четких представлений о распространенности ХБП среди беременных женщин. По современным данным, частота ранних стадий ХБП среди женщин репродуктивного возраста составляет около 3% [5, 9].

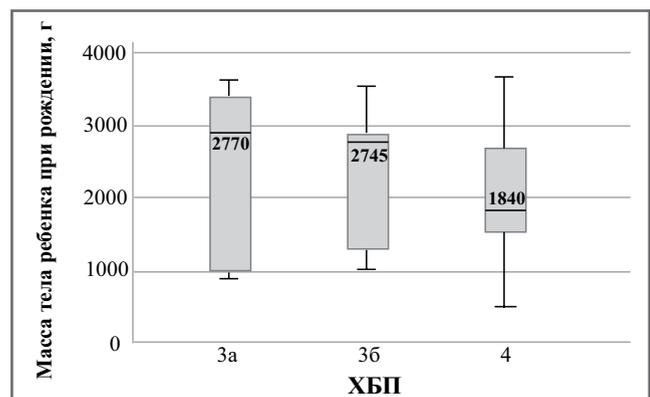


Рис. 7. Масса тела детей при рождении у пациенток с разными стадиями ХБП.

Fig. 7. Birth weight of children in patients with different stages of CKD.

Данные о распространенности ХБП стадии 3–5 в этой популяции крайне скудны, что обусловлено сниженной фертильностью и высокой частотой ранних потерь плода. В нашей когорте из наблюдавшихся во время беременности 3867 пациенток с патологией почек ХБП стадии 3а–4 диагностирована у 35 (0,9%). Очевидно, этот показатель не отражает истинную распространенность поздних стадий ХБП среди беременных с патологией почек и обусловлен спецификой нашего центра и более старшим возрастом пациенток (средний возраст – 32,6 года).

Известно, что основными факторами, обеспечивающими нормальное течение и благоприятный исход беременности у женщин с патологией почек, являются ПУ < 1 г/сут, стабильное состояние функции почек и нормализация АД [3, 4]. В связи с этим мы провели анализ показателей ПУ, СКр и АД в динамике. Оказалось, что уже в I триместре средние значения ПУ во всех группах ХБП превышали 0,5 г/л, причем в группе ХБП стадии 4 более 1 г/л, и нарастали по мере увеличения срока гестации (см. табл. 4). Величина ПУ

не зависела от причины ХБП. Частично этот феномен можно объяснить присоединением ПЭ у 42,4% беременных, однако у большинства пациенток ПУ нарастала и без нее. Определенный вклад в нарастание ПУ может внести адаптивное гестационное увеличение СКФ, однако оно, начинаясь практически с момента зачатия, к концу II триместра достигает максимальных значений, и СКФ стабилизируется. Кроме того, известно, что у пациенток с ХБП нарушена адаптация почек к процессу гестации [4]. Поэтому мы полагаем, что основная причина нарастающей по мере прогрессирования беременности ПУ у пациенток с ХБП стадии 3–4 заключается в развитии ишемии ткани почек вследствие гломерулярного эндотелиоза. Еще в 2003 г. Н. Strevens и соавт. обнаружили гистологические признаки эндотелиоза, свойственные ПЭ, не только у пациенток с этим осложнением, но и у беременных с гестационной гипертензией, и даже у 7 из 12 здоровых беременных и предположили, что эндотелиоз, возможно, присущ не только ПЭ, но и беременности вообще, а нарастание его частоты и выраженности, достигающих максимума у пациенток с ПЭ, свидетельствует о существовании континуума эндотелиального поражения как симптома нарушения адаптации к беременности у пациенток, имеющих «скрытое» заболевание почек [9]. Очевидно, у пациенток с ХБП больше оснований для развития гломерулярного эндотелиоза по сравнению со здоровыми женщинами, поскольку повреждение и дисфункция эндотелия характерны для поздних стадий ХБП. У беременных с ХБП гломерулярный эндотелиоз, вероятно, формируется с начала гестации и в отсутствие лечения усугубляется по мере течения беременности, приводя к развитию клинических проявлений ПЭ, чем объясняется высокая ее частота, нарастающая по мере прогрессирования ХБП. Мы полагаем, что по крайней мере у части пациенток назначение препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, и антикоагулянтов могло предотвратить нарастание и, таким образом, избежать развития ПЭ. Тем не менее эндотелиоз сохранялся, что нашло отражение в постепенном увеличении ПУ и косвенно подтверждается быстрым регрессом ПУ после родов даже при ХБП стадии 4.

При первой консультации в Центре пациентки с ХБП имели более высокие цифры АД, но тщательно подобранная антигипертензивная терапия уже во II триместре стабилизировала АД на референсных для физиологического течения беременности значениях независимо от стадии ХБП, которые и в дальнейшем у большинства пациенток оставались нормальными. Возможно, тщательный контроль АД стал фактором более редкого развития ПЭ в нашей когорте беременных по сравнению с данными других авторов: частота ПЭ в нашем исследовании составила при ХБП 3а 33,3%, ХБП 3б – 50%, ХБП 4 – 38,4%, тогда как по данным литературы при соответствующих стадиях ХБП составляет 60–87% [11, 12].

Поскольку с момента зачатия происходит увеличение почечного кровотока, это приводит к возрастанию СКФ у здоровых женщин в среднем на 50% уже в I триместре [5]. Анализ значений СКР и расчетной СКФ у 1931 здоровой беременной показал, что лучшие акушерские исходы наблюдаются у женщин с СКФ 120–150 мл/мин [12]. Отталкиваясь от этой работы, мы предположили возможность развития физиологического ответа на беременность у беременных с ХБП, хотя по данным некоторых авторов у этих женщин не происходит увеличения СКФ [13]. В итоге мы выявили этот феномен у 64% пациенток по группе в целом: при ХБП стадий 3а и 3б он составил 66,7%, а при стадии 4 – 60%.

Интересно, что у женщин с ХБП стадии 4 при регулярном медицинском наблюдении и своевременном назначении необходимого лечения происходит более выраженное снижение СКР, чем при ХБП 3а. В нашей работе не только впервые отмечен факт снижения СКР при наступлении беременности у женщин с ХБП, но и продемонстрировано его прогностическое значение. Выявлена достоверная обратная связь между наличием физиологического ответа функции почек на процесс гестации и частотой развития ПЭ: последняя развивалась втрое реже у пациенток со снизившимся СКР по сравнению с теми, кто такого снижения не имел. Мы предлагаем использовать этот простой и доступный метод оценки изменения функции почек у беременных с поздними стадиями ХБП как еще один предиктор благоприятного исхода беременности, а отсутствие физиологического ответа, напротив, – как предиктор ПЭ.

Оценивая процент развития осложнений у беременных, необходимо отметить меньшую частоту развития ПЭ у наших пациенток (42,4% при ХБП стадий 3а–4 в целом), большие срок беременности при родоразрешении (в среднем 34,6 нед) и массу тела новорожденных по сравнению с теми же показателями в предшествующих исследованиях [11, 12]. Примечательно, что в группах пациенток со стадиями 3а и 3б срок родов соответствовал доношенной беременности, составляя 38 и 37 нед соответственно, что нечасто отмечается при поздних стадиях ХБП, и только при ХБП стадии 4 оказался меньшим. Наши данные отличаются от результатов исследования G. Riscoli и соавт., в котором средний срок завершения беременности составил $34,5 \pm 2,3$ нед в общей группе из 17 беременных с ХБП стадии 3 и $32 \pm 3,2$ нед – в группе из 4 пациенток с ХБП стадии 4 [5]. Мы полагаем, что такие исходы беременности у женщин с ХБП стадий 3а–4 в нашей работе связаны с четким следованием существующим рекомендациям по ведению беременности при ХБП [14, 15] и согласованными действиями команды акушеров-гинекологов и нефрологов.

Заключение

Распространенность ХБП поздних стадий (3а–4) среди беременных с поражением почек составляет около 1%. Для своевременной диагностики ХБП у беременной женщины при постановке на учет в женской консультации обязательны исследование показателей азотемии (СКР, мочевины, мочевого азота) и в случае превышения ими референсных значений – направление пациентки на консультацию нефролога. При поздних стадиях ХБП возможен физиологический ответ на беременность, который является предиктором благоприятного исхода. Отсутствие физиологического ответа ассоциировано с более частым развитием ПЭ. Нарастание ПУ по мере прогрессирования беременности отмечается у всех женщин с ХБП стадий 3а–4 независимо от нозологического диагноза и не всегда связано с развитием ПЭ. Благоприятный исход беременности у женщин с поздними стадиями ХБП возможен при постоянном наблюдении мультидисциплинарной командой врачей. Подходы к ведению таких беременностей хотя и трудно стандартизировать из-за необходимости практически в каждом случае принимать персонализированные решения, обязательно должны включать контроль АД, ПУ, показателей функции почек, коагулограммы, маркеров ангиогенеза и показателей состояния плода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 НМГ – низкомолекулярные гепарины
 ПУ – протеинурия
 ПЭ – преэклампсия

САД – систолическое артериальное давление
 СКр – креатинин в сыворотке крови
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тареева И.Е., Рогов В.А. Нефрит и беременность. *Новый мед. журн.* 1996;1:14. [Tareeva IE, Rogov VA. Jade and pregnancy. *New medical journal.* 1996;1:14 (in Russian)].
2. Рогов В.А., Шилов Е.М., Козловская Н.Л., и др. Хронический гломерулонефрит и беременность. *Терапевтический архив.* 2004;76(9):71-6 [Rogov VA, Shilov EM, Kozlovskaya NL, et al. Chronic glomerulonephritis and pregnancy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2004;76(9):71-6 (in Russian)].
3. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:753-62. DOI:10.1053/j.ajkd.2007.03.022
4. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the Kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(1):14-22. DOI:10.1681/ASN.2008050493
5. Piccoli GB, Conijn A, Attini R, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for a common language. *J Nephrol.* 2011;24(3):282-99. DOI:10.5301/JN.2011.7978
6. Bar J, Ben-Rafael Z, Padoa A, et al. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol.* 2000;53(6):437-44. DOI: 10.1097/00006254-200103000-00004
7. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2011-22. DOI:10.1681/ASN.2014050459
8. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91:1047-56. DOI:10.1016/j.kint.2016.10.045; PMID: 28209334.
9. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG.* 2003;110(9):831-6. DOI:10.1046/j.1471-0528.2003.00074.x
10. Wiles K, Bramham K, Seed PT, et al. Diagnostic indicators of superimposed preeclampsia in women with CKD. *Kidney Int Rep.* 2019;4:842-53. DOI:0.1016/j.ekir.2019.03.012
11. Никольская И.Г., Прокопенко Е.И., Новикова С.В., и др. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности. *Альманах клинической медицины.* 2015;(37):52-69 [Nikol'skaya IG, Prokopenko EI, Novikova SV, et al. Complications and outcomes of pregnancy in chronic kidney disease. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;(37):52-69 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2015-37-52-69
12. Park S, Lee SM, Park JS, et al. Midterm eGFR and Adverse Pregnancy Outcomes: The Clinical Significance of Gestational Hyperfiltration. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(7):1048-56. DOI:10.2215/CJN.12101116
13. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ.* 2008;336(7637):211-5. DOI:10.1136/bmj.39406.652986.BE
14. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease. A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(11):1862-72. DOI:10.2215/CJN.00130117
15. Wiles K, Chappell L, Clark K, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):401. DOI:10.1186/s12882-019-1560-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU



Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии

С.А. Бабанов¹, Р.А. Бараева², Л.А. Стрижаков^{✉3}, С.В. Моисеев³, В.В. Фомин³

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №5 Кировского района», Самара, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В статье представлены данные о состоянии цитокиновой регуляции, показателях эндотелиального повреждения при воздействии промышленной вибрации (локальной – ЛВ, общей – ОВ) и при наличии коморбидного течения артериальной гипертензии (АГ). **Цель.** Улучшить качество ранней диагностики и профилактики ВБ при изолированном течении и ее сочетании с АГ на основании изучения цитокинового профиля, биомаркеров эндотелиальной дисфункции при данной патологии.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 84 пациентов с изолированной ВБ, связанной с воздействием ЛВ, ОВ 1, 2-й степени, и 61 пациента с сочетанным течением ВБ, связанной с воздействием ЛВ, ОВ 2-й степени и АГ, 30 человек контрольной группы, не имеющих контакта с промышленной вибрацией и признанных здоровыми по данным медицинского осмотра. Определены уровни провоспалительных (интерлейкина – ИЛ-1 β , ИЛ-8, фактора некроза опухоли α – ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), биомаркеров эндотелиального повреждения (эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β_1 , фактора роста эндотелия А, тромбоцитарного фактора роста ВВ, фибронектина, фактора Виллебранда) с помощью иммуноферментного метода.

Результаты. Реакция иммунной системы на воздействие производственной вибрации характеризуется цитокиновым дисбалансом – повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α) и снижением уровня противовоспалительного цитокина (ИЛ-4). При сочетании течения ВБ и АГ цитокиновый дисбаланс характеризуется еще более значимым повышением сывороточной концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α и снижением сывороточной концентрации ИЛ-4. Эндотелиальная дисфункция при ВБ, связанной с воздействием как ЛВ, так и ОВ, при наличии коморбидного течения АГ характеризуется достоверным повышением содержания в сыворотке крови эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β_1 , фактора роста эндотелия А, тромбоцитарного фактора роста ВВ, фибронектина, фактора Виллебранда.

Заключение. Изучение цитокинового профиля, биомаркеров повреждения сосудистого эндотелия при данной патологии позволит проводить раннюю диагностику сосудистых нарушений и оптимизировать профилактические мероприятия у работников виброопасных производств.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, цитокины, эндотелиальная дисфункция

Для цитирования: Бабанов С.А., Бараева Р.А., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Цитокиновая регуляция и эндотелиальная дисфункция при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 693–698.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200880

Введение

Вибрационная болезнь (ВБ) в настоящее время является одной из наиболее распространенных профессиональных болезней от воздействия физических факторов в России [1, 2]. ВБ возникает при многолетнем (более 10–15 лет) действии вибрации в промышленности и сельском хозяйстве, отличается многоплановостью патогенетических механизмов,

полиморфностью клинической картины, наличием коморбидной патологии, прежде всего артериальной гипертензии (АГ). Длительно текущая ВБ является причиной снижения трудоспособности работников, работающих в условиях воздействия вибрации, что и определяет медико-социальное значение данной патологии [3, 4]. Ведущую роль в развитии

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Стрижаков Леонид Александрович** – д-р мед. наук, рук. Центра профессиональной патологии, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: 8(499)246-88-02; e-mail: strizhakov76@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2291-6453

✉ **Leonid A. Strizhakov.** E-mail: strizhakov76@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2291-6453

Бабанов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии им. засл. деят. науки РФ проф. В.В. Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ. ORCID: 0000-0002-1667-737X

Sergei A. Babanov. ORCID: 0000-0002-1667-737X

Бараева Римма Анатольевна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром ГБУЗ СО СМЧЧ №5. ORCID: 0000-0002-4502-4140

Rimma A. Baraeva. ORCID: 0000-0002-4502-4140

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7232-4640

Sergei V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1, дир. Клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Viktor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

The state of cytokine regulation and endothelial dysfunction in the combined course of vibration disease and arterial hypertension

Sergei A. Babanov¹, Rimma A. Baraeva², Leonid A. Strizhakov^{✉3}, Sergei V. Moiseev³, Viktor V. Fomin³

¹Samara State Medical University, Samara, Russia;

²Samara Medical and Sanitary Unit №5 of the Kirovsky District, Samara, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. The article presents data on the state of cytokine regulation, indicators of endothelial damage when exposed to industrial vibration (general, local) and in combination with arterial hypertension.

Aim. To improve the quality of early diagnosis and prevention of vibration disease in an isolated course and its combination with arterial hypertension based on a study of the cytokine profile, biomarkers of endothelial dysfunction in this pathology.

Materials and methods. A comprehensive survey of 84 patients with isolated vibration disease from the effects of local, general, first, second degree and 61 patients with a combined course of vibration disease from the effects of local, general second degree vibration and arterial hypertension, 30 people in the control group without contact with industrial vibration and found healthy by medical examination. The levels of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-8, TNF- α) and anti-inflammatory cytokines (IL-4), biomarkers of endothelial damage (EDN-1, TGF- β_1 , VEGF-A, PDGF-BB, fibronectin, Willebrand factor) were determined using the enzyme immunoassay method.

Results. The response of the immune system to the effects of industrial vibration is characterized by a cytokine imbalance – an increase in the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8, TNF- α) and a decrease in the level of anti-inflammatory cytokine (IL-4). With a combined course of vibratory disease and arterial hypertension, the cytokine imbalance is characterized by an even more significant increase in serum IL-1 β , IL-8, TNF- α and a decrease in serum IL-4 concentration. Endothelial dysfunction with WB from the action of both local and general vibration in combination with hypertension is characterized by a significant increase in serum EDN-1, TGF- β_1 , VEGF-A, PDGF-BB, fibronectin, Willebrand factor.

Conclusion. The study of the cytokine profile, biomarkers of damage to the vascular endothelium in this pathology will allow for the early diagnosis of vascular disorders and to optimize preventive measures for workers in vibration-hazardous industries.

Keywords: vibration disease, arterial hypertension, cytokine profile, endothelial dysfunction

For citation: Babanov SA, Baraeva RA, Strizhakov LA, Moiseev SV, Fomin VV. The state of cytokine regulation and endothelial dysfunction in the combined course of vibration disease and arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 693–698.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200880

и прогрессировании ВБ играет дисфункция эндотелия, которая при развитии коморбидных форм ВБ (ее сочетании с АГ) сопровождается повышением уровня вазоактивных веществ в сыворотке крови больных, в первую очередь эндотелина-1 (EDN-1) – полипептида-вазоконстриктора. При этом механизмы эндотелиальных нарушений при ВБ и ее сочетании с АГ изучены недостаточно [5]. Таким образом, изучение патогенеза ВБ, связанной с воздействием вибрации (локальной – ЛВ, общей – ОВ), и ее коморбидного течения с АГ, разработка и внедрение в практическое здравоохранение мероприятий по прогнозированию, выявлению и профилактике иммунных, сосудистых нарушений у рабочих виброопасных профессий являются актуальными задачами в настоящее время в современной медицине [6].

Цель исследования – улучшение качества ранней диагностики и профилактики ВБ при изолированном течении и ее сочетании с АГ на основании комплексного изучения цитокинового профиля, биомаркеров эндотелиальной дисфункции при данной патологии.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 84 пациентов-мужчин с изолированным течением ВБ, связанной с воздействием ЛВ, ОВ 1 и 2-й степени, и 61 пациента-мужчины с коморбидным течением ВБ от воздействия ЛВ, ОВ 2-й степени и АГ, 30 мужчин контрольной группы, не имеющих контакта с промышленной вибрацией. Гендерная и возрастная характеристика представлена в **табл. 1**.

В исследование включались пациенты с установленным диагнозом ВБ, связанной с воздействием ЛВ и ОВ 1 и 2-й степени, в соответствии с перечнем профессиональных заболеваний, утвержденным приказом Минздрава России №417н от 27 апреля 2012 г. «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»; пациенты с ВБ, связанной с воздействием ЛВ, ОВ 2-й степени в коморбидном течении АГ 1–2-й степени, риск 2–3 согласно клиническим рекомен-

дациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 г.), нерегулярно принимающие антигипертензивные средства из группы антагонистов кальция дигидропиридиновой группы (не принимающих препараты, относящихся к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторов, антагонистов рецепторов ангиотензина II), не достигшие целевых уровней артериального давления (АД), возраст от 39 до 60 лет, мужской пол, наличие добровольного информированного согласия на включение в исследование.

Критерии исключения из исследования – наличие вторичной АГ, ишемической болезни сердца, стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей, ожирения, сахарного диабета 1 и 2-го типов, онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, заболеваний опорно-двигательного аппарата с признаками активности воспалительного процесса, клинически выраженных заболеваний печени и почек, тяжелых форм бронхолегочной патологии с явлениями дыхательной недостаточности.

Табакокурению подвержены 41,8 и 43,47% больных ВБ, связанной с воздействием ЛВ 1 и 2-й степени (ВБ1, ВБ2) соответственно; 50 и 53,8% больных ВБ1 и ВБ2, связанной с воздействием ОВ соответственно. При ВБ2, связанной с воздействием ЛВ при наличии коморбидного течения АГ, табакокурение встречалось в 46,6% случаев, у больных ВБ2, связанной с воздействием ОВ при наличии коморбидного течения АГ, – 54,8%. Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у обследованных представлены в **табл. 2**.

Достоверных различий по возрасту в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

При анализе статистически выраженных различий по уровню индекса массы тела (ИМТ) между группами ВБ1, связанной с воздействием ЛВ, ВБ2, связанной с воздействием ЛВ, ВБ2, связанной с воздействием ОВ при наличии коморбидного течения АГ, выявлены достоверные различия только между 2, 4-й группой с контрольной группой – КГ ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-4} < 0,01$).

Таблица 1. Возрастно-половая характеристика и стаж контакта с вибрацией обследованных лиц ($M \pm m$)
Table 1. Age and gender characteristics and experience of contact with vibration of the examined persons ($M \pm m$)

Группа	Клинический диагноз	Возраст	Стаж контакта с вибрацией	Всего
1-я	КГ	50,27±0,90	–	30
2-я	ВБ1, связанная с воздействием ЛВ	49,00±2,24	17,88±0,98	17
3-я	ВБ2, связанная с воздействием ЛВ	52,13±1,15	23,35±2,07	23
4-я	ВБ2, связанная с воздействием ЛВ при наличии коморбидного течения АГ	55,28±1,29	27,42±2,16	30
5-я	ВБ1, связанная с воздействием ОВ	53,67±1,19	21,27±0,94	18
6-я	ВБ2, связанная с воздействием ОВ	53,65±1,11	25,96±1,39	26
7-я	ВБ2, связанная с воздействием ОВ при наличии коморбидного течения АГ	56,12±1,43	29,13±1,54	31

При анализе статистически выраженных различий по уровню систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) между группами ВБ1, связанной с воздействием ЛВ, ВБ2, связанной с воздействием ЛВ, ВБ2, связанной с воздействием ЛВ при наличии коморбидного течения АГ, выявлены достоверные различия не только между 2, 3, 4-й группой с КГ ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,05$, $p_{1-4}<0,001$), но и внутригрупповые различия ($p_{2-4}<0,05$, $p_{3-4}<0,05$).

При анализе статистически выраженных различий по уровню общего холестерина (ОХС) между группами ВБ1, связанной с воздействием ЛВ, ВБ2, связанной с воздействием ЛВ при наличии коморбидного течения АГ, выявлены достоверные различия не только между 2, 3, 4-й группой с КГ ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,01$, $p_{1-4}<0,001$), но и внутригрупповые различия ($p_{2-4}<0,05$, $p_{3-4}<0,05$).

При анализе статистически выраженных различий по уровню толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) внутренней сонной артерии (ВСА) между группами ВБ1, связанной с воздействием ЛВ, ВБ2, связанной с воздействием ЛВ при наличии коморбидного течения АГ, выявлены достоверные различия не только между 2, 3, 4-й группой с КГ ($p_{1-2}<0,01$, $p_{1-3}<0,001$, $p_{1-4}<0,001$), но и внутригрупповые различия ($p_{2-4}<0,05$, $p_{3-4}<0,05$).

При анализе статистически выраженных различий по уровню ИМТ между группами ВБ1, связанной с воздействием ОВ, ВБ2, связанной с воздействием ОВ, ВБ2,

связанной с воздействием ОВ при наличии коморбидного течения АГ, выявлены достоверные различия только между 7-й группой и КГ ($p_{1-7}<0,05$).

При анализе статистически выраженных различий по уровню САД и ДАД между группами ВБ1, связанной с воздействием ОВ, ВБ2, связанной с воздействием ОВ, ВБ2, связанной с воздействием ОВ при наличии коморбидного течения АГ, выявлены достоверные различия не только между 5, 6, 7-й группой с КГ ($p_{1-5}<0,05$, $p_{1-6}<0,05$, $p_{1-7}<0,001$), но и внутригрупповые различия ($p_{2-7}<0,05$, $p_{3-7}<0,05$, $p_{5-7}<0,05$, $p_{6-7}<0,05$).

При анализе статистически выраженных различий по уровню ОХС между группами ВБ1, связанной с воздействием ОВ, ВБ2, связанной с воздействием ОВ, ВБ2, связанной с воздействием ОВ при наличии коморбидного течения АГ, выявлены достоверные различия не только между 5, 6, 7-й группой с КГ ($p_{1-5}<0,05$, $p_{1-6}<0,05$, $p_{1-7}<0,001$), но и внутригрупповые различия ($p_{5-7}<0,05$, $p_{6-7}<0,05$).

При анализе статистически выраженных различий по уровню ТИМ ВСА между группами ВБ1, связанной с воздействием ОВ, ВБ2, связанной с воздействием ОВ, ВБ2, связанной с воздействием ОВ при наличии коморбидного течения АГ, выявлены достоверные различия не только между 5, 6, 7-й группой с КГ ($p_{1-5}<0,001$, $p_{1-6}<0,001$, $p_{1-7}<0,001$), но и внутригрупповые различия ($p_{2-7}<0,05$, $p_{3-7}<0,05$, $p_{5-7}<0,05$, $p_{6-7}<0,05$).

Уровни цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови определяли при помощи иммуноферментного анализа. Определение содержания EDN-1, трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1), фактора роста эндотелия А (VEGF-A) в сыворотке крови, ТФР- β_1 , VEGF-A, тромбоцитарного фактора роста ВВ (PDGF-BB), фибронектина проводили иммуноферментным методом на планшетном фотометре-анализаторе Expert Plus (Biochrom, Великобритания); определение фактора Виллебранда в плазме крови – набором реагентов НПО-РЕНАМ.

Статистическая обработка. Для обработки численного материала использовались математические методы: дескриптивная статистика, однофакторный дисперсионный анализ [7]. Статистическая обработка данных проведена на ПК с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, статистического пакета Statistica 7.0 (StatSoft inc, США).

Результаты

Концентрация ИЛ-1 β повышена при изолированном течении ВБ1, связанной с воздействием ЛВ, – 47,59±1,70 пг/мл ($p<0,001$), при ВБ2, связанной с воздействием ЛВ, – 93,22±1,72 пг/мл ($p<0,001$), при сочетании ВБ2, связанной с воздействием ЛВ и АГ, – 110,29±1,64 пг/мл ($p<0,001$).

При изолированном течении ВБ1, связанной с воздействием ОВ, концентрация ИЛ-1 β оказалась еще выше и составила 246,22±9,25 пг/мл ($p<0,001$), при 2-й степени – 478,19±18,09 пг/мл ($p<0,001$). При сочетании ВБ2, связанной с воздействием ОВ и АГ, определено наибольшее числовое значение показателя – 512,16±8,36 пг/мл ($p<0,001$).

При ВБ, связанной с воздействием ЛВ, концентрация ИЛ-4 достоверно снижена: при 1-й степени до 20,88±0,48 пг/мл ($p<0,001$); при 2-й степени до 21,30±0,23 пг/мл ($p<0,001$), при сочетании ВБ2, связанной с воздействием ЛВ и коморбидным течением АГ, концентрация ИЛ-4 снижена более значительно до 18,70±0,29 пг/мл ($p<0,001$).

Еще более значимым стало снижение концентрации ИЛ-4 у больных ВБ, связанной с воздействием ОВ: при 1-й степени – 19,67±0,30 пг/мл ($p<0,001$), при 2-й степени – 17,38±0,22 пг/мл ($p<0,001$), при сочетании ВБ2, связанной с воздействием ОВ и коморбидным течением АГ, – 14,14±0,28 пг/мл ($p<0,001$).

Таблица 2. Основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у обследованных больных и контрольной группы**Table 2. The main risk factors for cardiovascular diseases in the examined patients and the control group**

Показатели	Контроль (n=30), 1-я группа	ВБ1, связанная с воздействием ЛВ (n=17), 2-я группа	ВБ2, связанная с воздействием ЛВ (n=23), 3-я группа	ВБ2, связанная с воздействием ЛВ при наличии коморбидного течения АГ (n=30), 4-я группа	ВБ1, связанная с воздействием ОВ (n=18), 5-я группа	ВБ2, связанная с воздействием ОВ (n=26), 6-я группа	ВБ2, связанная с воздействием ОВ при наличии коморбидного течения АГ (n=31), 7-я группа
ИМТ, кг/м ²	23,94±0,39	27,56±1,68*	25,69±0,93	29,88±1,46**	26,39±0,99	26,44±0,97	27,64±0,97*
САД, мм рт. ст.	121,67±2,12	130,50±2,15*	134,35±2,02*	146,12±1,96***	133,76±2,05*	135,50±3,03*	148,16±2,98***
				$p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$			$p_{2-7}<0,05$ $p_{3-7}<0,05$ $p_{5-7}<0,05$ $p_{6-7}<0,05$
ДАД, мм рт. ст.	76,17±1,39	82,17±1,82*	84,48±1,31*	100,48±1,18***	84,29±1,82*	86,27±1,73*	102,27±1,88***
				$p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$			$p_{2-7}<0,05$ $p_{3-7}<0,05$ $p_{5-7}<0,05$ $p_{6-7}<0,05$
ОХС, ммоль/л	4,38±0,10	4,64±0,20*	4,99±0,14**	5,21±0,09***	5,12±0,20**	5,03±0,20**	5,27±0,19***
				$p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$			$p_{5-7}<0,05$ $p_{6-7}<0,05$
ТИМ ВСА, мм	0,74±0,01	0,88±0,03**	1,10±0,02***	1,21±0,04***	1,02±0,03***	1,08±0,02***	1,22±0,07***
				$p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$			$p_{2-7}<0,05$ $p_{3-7}<0,05$ $p_{5-7}<0,05$ $p_{6-7}<0,05$

Здесь и далее в табл. 3, 4: *достоверность различий показателей с КГ ($p<0,05$); **достоверность различий показателей с КГ ($p<0,01$); ***достоверность различий показателей с КГ ($p<0,001$).

Таблица 3. Показатели иммунологического профиля и эндотелиальной дисфункции при изолированном течении ВБ, связанной с воздействием ЛВ и коморбидном течении с АГ**Table 3. Indicators of the immunological profile and endothelial dysfunction in the isolated course of vibration disease associated with exposure to local vibration and comorbid course with hypertension**

Показатели	Контроль (n=30)	ВБ1, связанная с воздействием ЛВ (n=17)	ВБ2, связанная с воздействием ЛВ (n=23)	ВБ2, связанная с воздействием ЛВ при коморбидном течении АГ (n=30)
ИЛ-1 β , пг/мл	30,73±0,47	47,59±1,70***	93,22±1,72***	110,29±1,64***
ИЛ-4, пг/мл	26,27±0,48	20,88±0,84***	21,30±0,23***	18,70±0,29***
ИЛ-8, пг/мл	16,05±1,01	61,71±1,77***	21,30±0,66***	71,12±0,84***
ФНО- α , пг/мл	2,63±0,08	7,48±0,13***	7,40±0,19***	7,62±0,17***
ТФР- β 1, нг/мл	28,4±2,7	36,2±1,4*	44,5±4,6**	52,4±3,1***
VEGF-A, пг/мл	47,9±5,7	118,6±9,8*	149,7±11,8**	167,2±7,3***
PDGF-BB, пг/мл	189,7±21,34	232,8±22,67*	256,6±24,82*	287,4±12,38**
Фактор Виллебранда в плазме, %	89,9±2,9	108,0±3,2	129,3±2,4*	154,1±1,9**
EDN-1, фмоль/мл	0,25±0,04	0,36±0,03**	0,44±0,04***	0,56±0,02***

Таблица 4. Показатели иммунологического профиля и эндотелиальной дисфункции при изолированном течении ВБ, связанной с воздействием ОБ и коморбидном течении с АГ**Table 4. Indicators of the immunological profile and endothelial dysfunction in an isolated course of vibration disease associated with exposure to general vibration and a comorbid course with arterial hypertension**

Показатели	Контроль (n=30)	ВБ1, связанная с воздей- ствием ОБ (n=17)	ВБ2, связанная с воздей- ствием ОБ (n=23)	ВБ2, связанная с воз- действием ОБ при коморбидном течении с АГ (n=30)
ИЛ-1β, пг/мл	30,73±0,47	246,22±9,25***	478,19±18,09***	512,16±8,36***
ИЛ-4, пг/мл	26,27±0,48	19,67±0,30***	17,38±0,22***	14,14±0,28***
ИЛ-8, пг/мл	16,05±1,01	60,50±0,63***	84,38±1,06***	99,13±0,96***
ФНО-α, пг/мл	2,63±0,08	7,40±0,15***	7,86±0,19***	8,24±0,14***
ТФР-β1, г/мл	28,4±2,7	43,9±2,8*	56,9±3,2***	62,3±2,1***
VEGF-A, пг/мл	47,9±5,7	138,4±12,1**	184,5±13,2***	222,13±8,3***
PDGF-BB, пг/мл	189,7±21,34	290,43±28,72**	320,14±26,64***	347,1±19,72***
Фактор Виллебранда в плазме, %	89,9±2,9	134,4±3,5*	162,3±4,7***	189,2±2,9***
EDN-1, фмоль/мл	0,25±0,04	0,34±0,04**	0,47±0,03***	0,59±0,04***

При изолированной ВБ1, связанной с воздействием ЛВ, отмечалось более значимое повышение концентрации ИЛ-8 ($p<0,001$), чем при ВБ2, связанной с воздействием ЛВ ($p<0,01$). При сочетании ВБ2, связанной с воздействием ЛВ и коморбидным течением АГ, концентрация ИЛ-8 оказалась еще более высокой и составила $71,12\pm0,84$ пг/мл ($p<0,001$).

При ВБ1, связанной с воздействием ОБ, концентрация ИЛ-8 повышена до $60,50\pm0,63$ пг/мл ($p<0,001$), при 2-й степени – $84,38\pm1,06$ пг/мл ($p<0,001$), при сочетании ВБ2, связанной с воздействием ОБ и коморбидным течением АГ, – $89,13\pm0,96$ пг/мл ($p<0,001$).

Концентрация ФНО-α достоверно повышена при изолированном течении ВБ независимо от характера вибрации (ЛВ, ОБ), тяжести заболевания и наличия коморбидной АГ ($p<0,001$).

В крови у больных ВБ выявлено достоверно значимое повышение концентрации EDN-1 как при действии ЛВ, так и при действии ОБ, и особенно – при наличии коморбидного течения АГ. При ВБ2, связанной с воздействием ЛВ при наличии коморбидного течения с АГ, уровень EDN-1 составил $0,56\pm0,02$ фмоль/мл ($p<0,001$); при ВБ2, связанной с воздействием ОБ при наличии коморбидного течения с АГ, уровень EDN-1 составил $0,59\pm0,04$ фмоль/мл ($p<0,001$). При изолированном течении ВБ2, связанной с воздействием локальной (общей) вибрации, также определено статистически значимое повышение концентрации EDN-1 по сравнению с КГ ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно).

Содержание VEGF-A повышено как при 1-й ($p<0,05$), так и при 2-й ($p<0,01$) степени ВБ, связанной с воздействием ЛВ, а также при сочетанном течении ВБ2, связанной с воздействием ЛВ при коморбидной АГ ($p<0,001$). Высокие уровни VEGF-A определены при ВБ, связанной с воздействием ОБ: ВБ1 ($p<0,01$), ВБ2 ($p<0,001$) и при течении ВБ2 с коморбидной АГ ($p<0,001$).

Уровень ТФР-β1 достоверно повышен в группах больных ВБ независимо от степени тяжести и вида действующей вибрации и, особенно – при сочетании ВБ2 с коморбидной АГ по сравнению с КГ. Наибольшие значения концентрации ТФР-β1 наблюдались при ВБ2, связанной с воздействием ОБ ($p<0,001$), а также при ВБ2 при наличии коморбидного течения АГ независимо от действующей вибрации – ЛВ или ОБ ($p<0,001$).

Уровень PDGF-BB повышен в группе больных ВБ, связанной с воздействием ЛВ: ВБ1 ($p<0,05$), при ВБ2 ($p<0,05$), при наличии коморбидного течения АГ ($p<0,01$). В группе больных ВБ, связанной с воздействием ОБ, определено более значимое повышение уровня PDGF-BB как при ВБ1, так и при ВБ2 ($p<0,001$) и при наличии коморбидного течения АГ ($p<0,001$).

Концентрация фибронектина достоверно повышена при ВБ2, связанной с воздействием ЛВ ($p<0,05$), и при наличии коморбидного течения АГ ($p<0,01$). При ВБ, связанной с воздействием ОБ, концентрация фибронектина повышена как при 1-й ($p<0,01$), так и при 2-й степени ($p<0,001$) и при наличии коморбидного течения АГ ($p<0,001$).

Уровень фактора Виллебранда достоверно повышен в группе больных как с 1-й ($p<0,05$), так и 2-й степенью ВБ, связанной с воздействием ОБ ($p<0,001$), и при наличии коморбидного течения АГ ($p<0,001$). Менее значимое отличие по сравнению с КГ выявлено при ВБ2, связанной с воздействием ЛВ ($p<0,05$) и при наличии коморбидного течения АГ ($p<0,01$). Показатели представлены в табл. 3, 4.

Обсуждение

Реакция иммунной системы на воздействие ЛВ и ОБ характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α – и снижением уровня противовоспалительного цитокина: ИЛ-4. При ВБ, связанной с воздействием ЛВ и ОБ при наличии коморбидного течения с АГ, изменения в цитокиновом профиле характеризуются еще более значимым повышением сывороточной концентрации ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α и снижением сывороточной концентрации ИЛ-4.

Степень выраженности эндотелиальной дисфункции при изолированном течении ВБ, связанной с воздействием как ЛВ, так и ОБ, определяется повышением содержания в сыровотке крови EDN-1, а также факторов роста: ТФР-β1, VEGF-A, повышением уровня показателей гемостаза – PDGF-BB, фибронектина, фактора Виллебранда.

Выявленные изменения приводят к повышению мембранной активации эндотелиоцитов, тромбоцитов, инициации механизмов тромбоза и ангиогенеза, являются ранними биомаркерами эндотелиальной дис-

функции, а также могут быть рассмотрены в качестве прогностических показателей при развитии сосудистых осложнений, степени тяжести и исхода при изолированном течении ВБ и при наличии коморбидного течения с АГ.

Полученные результаты по изучению иммунологических показателей и маркеров дисфункции эндотелия позволяют

выделить клинико-патогенетические варианты ВБ и выбрать наиболее оптимальную тактику лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВБ – вибрационная болезнь

ВСА – внутренняя сонная артерия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КГ – контрольная группа

ЛВ – локальная вибрация

ОВ – общая вибрация

ОХС – общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление

ТИМ – толщина комплекса интима–медиа

ТФР- β_1 – трансформирующий фактора роста β_1

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

EDN-1 – эндотелин-1

PDGF-BB – тромбоцитарный фактор роста ВВ

VEGF-A – фактор роста эндотелия А

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Измеров Н.Ф., Сквирская Г.П. Условия труда как фактор риска развития заболеваний и преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2003;5:11-5 [Izmerov NF, Skvirskaya GP. Working conditions as a risk factor for the development of diseases and premature death from cardiovascular pathology. *Disease prevention and health promotion*. 2003;5:11-5 (in Russian)].
2. Профессиональные болезни. Под ред. Н.А. Мухина, С.А. Бабанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Occupational diseases. Ed. NA Mukhin, SA Babanov. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
3. Bovenzi M. Vibration induced white finger and cold response of digital arterial vessels in occupational groups with various patterns of exposure to hand transmitted vibration. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24(2):138-44
4. Бодиенкова Г.М., Иванская Т.И., Лизарев А.В. Иммунопатогенез ВБ. *Бюл. Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. 2006;49(3):72-7 [Bodyenkova GM, Ivanskaya TI, Lizarev AV. Immunopathogenesis of WB. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;49(3):72-7 (in Russian)].
5. Потеряева Е.Л. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе вибрационных микроангиопатий. *Бюл. Сибирского отделения РАМН*. 2004;4(114):52-3 [Poteryaeva EL. The role of disorders of vascular-platelet hemostasis in the pathogenesis of vibration microangiopathies. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2004;4(114):52-3 (in Russian)].
6. Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Вакурова Н.В., Бараева Р.А. Вибрационная болезнь. *Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий*. М.: Вузовский учебник. Инфра-М, 2016 [Babanov SA, Azovskova TA, Vakurova NV, Baraeva RA. *Vibration disease. Optimization of diagnostic and therapeutic measures*. Moscow: University textbook. Infra-M, 2016 (in Russian)].
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2003 [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica software package. Moscow: Mediasfera, 2003 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Диагностическое значение экскреции биомаркеров в оценке морфологических повреждений при первичных гломерулопатиях

Е.С. Саганова✉, И.М. Зубина, Е.О. Богданова, О.В. Галкина, В.Г. Сиповский, А.В. Смирнов
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Аннотация

Цель. Изучить диагностическую значимость биомаркеров в оценке степени выраженности склеротических и атрофических процессов в почечной паренхиме при первичных гломерулопатиях.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов. В 9 (9%) случаев выявлена болезнь минимальных изменений, в 28 (28%) – фокально-сегментарный гломерулосклероз, в 26 (26%) – мембранозная нефропатия, в 37 (37%) – иммуноглобулин А-нефропатия. Проведены оценка клинического течения нефропатии, стандартные лабораторные исследования, определена суточная экскреция с мочой цистатина С, α_1 -микроглобулина, β_2 -микроглобулина и липокалина, ассоциированного с желатинозой нейтрофилов (NGAL). Степень выраженности гломерулосклероза оценивалась количественно, тубулоинтерстициального склероза и атрофии канальцев – полуколичественно.

Результаты. По результатам как линейного корреляционного, так и ROC-анализа экскреции цистатина С и α_1 -микроглобулина с мочой обладали диагностической значимостью в отношении ранних признаков тубулоинтерстициального склероза (пороговые уровни 319,9 и 10,94 мг/сут соответственно). Экскреция β_2 -микроглобулина отражала начальные проявления атрофии эпителия канальцев при пороговом значении 0,224 мкг/сут, а также склероз тубулоинтерстиция различной степени выраженности (пороговый уровень 0,224 и 0,240 мкг/сут). NGAL мочи являлся единственным маркером ранних проявлений гломерулосклероза при его экскреции более 1445,4 нг/сут и атрофии эпителия канальцев выраженностью 50% и более (пороговый уровень 4897,8 нг/сут).

Заключение. Комплексная оценка наличия склеротических и атрофических повреждений в почечной паренхиме может проводиться с использованием набора традиционных (скорость клубочковой фильтрации, уровень суточной протеинурии) и специфических биомаркеров (α_1 -, β_2 -микроглобулины, цистатин С, NGAL). Кроме того, оценка панели различных маркеров может быть использована и в тех клинических ситуациях, когда проведение нефробиопсии затруднено.

Ключевые слова: биомаркеры, протеинурия, цистатин С, α_1 -микроглобулин, β_2 -микроглобулин, NGAL, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Саганова Е.С., Зубина И.М., Богданова Е.О., Галкина О.В., Сиповский В.Г., Смирнов А.В. Диагностическое значение экскреции биомаркеров в оценке морфологических повреждений при первичных гломерулопатиях. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (6): 699–705. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200850

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic value of urinary biomarkers excretion in estimation of morphological lesions in patients with primary glomerulopathies

Elena S. Saganova✉, Irina M. Zubina, Evdokiia O. Bogdanova, Olga V. Galkina, Vasilii G. Sipovskii, Aleksei V. Smirnov

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

Abstract

Aim. To investigate the diagnostic value of biomarkers in assessing the severity of sclerotic and atrophic lesions in primary glomerulopathies.

Materials and methods. One hundred patients were included in the study, according to the results of kidney biopsy in 9 (9%) cases minimal change disease was diagnosed, in 28 (28%) – focal segmental glomerulosclerosis, in 26 (26%) – membranous nephropathy and in 37 (37%) – IgA nephropathy. The clinical course of nephropathy was evaluated, standard laboratory tests were performed, and urinary excretions of cystatin C, α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin and NGAL were measured. The degree of glomerulosclerosis was assessed quantitatively, tubulointerstitial sclerosis and tubular atrophy – semiquantitatively.

Results. According to the results of linear correlations and ROC-analysis, urinary excretion of cystatin C and α_1 -microglobulin had diagnostic value for early degree of tubulointerstitial sclerosis (cut-off value 319.9 and 10.94 mg/day, respectively). Urinary excretion of β_2 -microglobulin reflected the initial degree of tubular atrophy (cut-off value of 0.224 mcg/day), as well as tubulointerstitial sclerosis of various degrees of severity (cut-off value 0.224 and 0.240 mkg/day). NGAL urinary excretion was the only marker of early degree of glomerulosclerosis with its excretion of more than 1445.4 ng/day and tubular atrophy, with a severity of 50% or more (cut-off value 4897.8 ng/day).

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саганова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, врач-нефролог. Тел.: +7(952)237-72-01; e-mail: nephrolog1985@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9850-1107

Зубина Ирина Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Богданова Евдокия Олеговна – канд. биол. наук, науч. сотр. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Галкина Ольга Владимировна – канд. биол. наук, зав. лаб. биохимического гомеостаза. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Сиповский Василий Георгиевич – канд. мед. наук, зав. лаб. морфологии и клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-1512-8037

Смирнов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф., дир. ORCID: 0000-0001-7863-9080

✉ Elena S. Saganova. E-mail: nephrolog1985@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9850-1107

Irina M. Zubina. ORCID: 0000-0001-8491-7016

Evdokiia O. Bogdanova. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Olga V. Galkina. ORCID: 0000-0001-7265-7392

Vasilii G. Sipovskii. ORCID: 0000-0002-1512-8037

Aleksei V. Smirnov. ORCID: 0000-0001-7863-9080

Conclusion. A comprehensive assessment of sclerotic and atrophic lesions in the renal parenchyma, can be performed using a panel of traditional (GFR, proteinuria) and specific biomarkers (α_1 -, β_2 -microglobulins, cystatin C, NGAL) to implement a comprehensive, personalized approach, as well as to assess the prognosis of nephropathy. In addition, the evaluation of the panel of different biomarkers can be used in those clinical situations where kidney biopsy can not be performed.

Keywords: biomarkers, proteinuria, cystatin C, α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin NGAL, chronic kidney disease

For citation: Saganova ES, Zubina IM, Bogdanova EO, Galkina OV, Sipovskii VG, Smirnov AV. Diagnostic value of urinary biomarkers excretion in estimation of morphological lesions in patients with primary glomerulopathies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 699–705. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200850

Введение

Основным методом диагностики при первичной гломерулярной патологии, позволяющим не только установить характер и выраженность морфологических изменений, но и оценить активность заболевания, прогноз течения нефропатии, скорость прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), в настоящее время является нефробиопсия. Однако нефробиопсия является инвазивной процедурой, имеющей, хоть и в небольшом проценте случаев, серьезные осложнения. Она отражает патоморфологические изменения лишь в ограниченном объеме почечной паренхимы, не позволяет оценивать динамику патологического процесса, за редким исключением выполнения повторных биопсий [1, 2]. Чаще всего в клинической практике ориентируются на суррогатные показатели (скорость клубочковой фильтрации – СКФ, величина протеинурии и др.). Однако традиционные маркеры могут оставаться в пределах нормы и ориентировать врача на благоприятное течение болезни, в то время как гистологически отмечается развитие склеротических и атрофических процессов почечной паренхимы [3, 4].

В настоящее время все больше исследований направлено на поиск неинвазивных диагностических методик, позволяющих оценивать не только прогноз течения нефропатии, развитие терминальной почечной недостаточности, но характер и выраженность морфологических изменений в почечной паренхиме. Так, наиболее активно изучаемым направлением является оценка белкового профиля мочи («жидкостная биопсия»), основанная на применении протеомного анализа. Согласно ряду работ показано, что белковый состав мочи пациентов с ХБП значимо отличается от здоровых лиц, а также тесно ассоциирован с величиной СКФ, прогрессией ХБП, а в ряде случаев позволяет проводить дифференциальную диагностику заболеваний [5, 6]. Протеомный анализ также является основным источником новых белковых молекул, претендующих на роль биомаркеров [7, 8]. В то же время применение протеомного анализа в рутинной клинической практике затруднительно ввиду трудоемкости и дороговизны методики. Следует отметить, что исследований, которые бы связывали валидность того или иного маркера непосредственно с конкретными морфологическими изменениями, а не со скоростью прогрессирования ХБП, в особенности у пациентов с первичной гломерулярной патологией, крайне мало, а их результаты зачастую носят противоречивый характер.

В нашей работе мы остановили свое внимание на исследовании экскреции некоторых протеинов, продемонстрировавших свое диагностическое и прогностическое значение в ряде других клинических ситуаций (например, при остром повреждении почек), а также достаточно доступных для применения в рутинной клинической практике, таких как: цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), α_1 -микроглобулин и β_2 -микроглобулин.

Цель исследования – изучить диагностическую значимость данных показателей в оценке степени выраженности склеротических и атрофических процессов в почечной паренхиме при первичных гломерулопатиях.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, находящиеся в клинике НИИ нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», с подтвержденным по данным нефробиопсии диагнозом первичной гломерулярной патологии.

Оценивался клинический вариант течения нефропатии, выполнялись стандартные клинические лабораторные и инструментальные методы обследования согласно стандартам для пациентов с заболеваниями почек.

Исследование уровня биомаркеров проводилось в моче, собранной за сутки накануне выполнения нефробиопсии. Биоматериал собран согласно стандартной методике. Определялись суточные экскреции с мочой цистатина С, α_1 -микроглобулина, β_2 -микроглобулина – на автоматическом биохимическом анализаторе Furuno CA-90 (Furuno Electric Co., Ltd., Япония) методом иммунотурбидиметрии – и NGAL (методом иммуноферментного анализа).

Анализ морфологических данных проводился с использованием светооптического, иммунофлуоресцентного, а также ультраструктурного исследований [9]. Патоморфологические изменения оценивались количественно (общий гломерулосклероз) и полуколичественно (тубулоинтерстициальный склероз и атрофия эпителия канальцев). Исследования проводились на базе НИЛ клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» (заведующий лабораторией – кандидат медицинских наук В.Г. Сиповский).

Полный статистический анализ проведен с использованием статистических программ Statistica v.12 (Statsoft Inc., США) и MedCalc Statistical Software v.15.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Бельгия). Для оценки различий между двумя независимыми группами использовался U-критерий Манна–Уитни. Для оценки корреляций между количественными переменными вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Оценка диагностической значимости маркеров проводилась в два этапа. На I этапе анализа данных для проведения ROC-анализа, а также для выявления различий в уровне мочевой экскреции маркеров в зависимости от выраженности морфологических изменений все пациенты разделены на подгруппы по степени выраженности морфологических изменений (общего гломерулосклероза, склероза тубулоинтерстиция, атрофии эпителия канальцев): 0 – соответствовало наличию <25% исследуемых морфологических изменений биоптате; 1 – соответствовало $\geq 25\%$ исследуемых морфологических изменений биоптата. На II этапе разделение пациентов на подгруппы проводилось по сходной методике, степень выраженности данных морфологических изменений соответствовала менее или более 50% выраженности.

Для качественной оценки значимости биомаркеров в диагностике морфологических изменений проводился ROC-анализ. ROC-кривые строились отдельно для каждого показателя биомаркеров относительно морфологических показателей (гломерулосклероза, тубулоинтерстициального склероза и атрофии эпителия канальцев). Опре-

Таблица 1. Основные лабораторные показатели
Table 1. Baseline laboratory characteristics

Показатель	БМИ (N=9)	ФСГС (N=28)	МН (N=26)	IgA-нефропатия (N=37)	Общая группа (N=100)	Межгрупповые различия <i>p</i>
	1	2	3	4		
Общий белок сыворотки крови, г/л	39	54	50	65	57	<i>p</i> (1/4)<0,001
<i>Me</i> (25–75%)	(37; 51)	(38,5; 64,5)	(41; 60)	(58; 70)	(44; 66)	<i>p</i> (2/4)=0,001 <i>p</i> (3/4)<0,001
Альбумин сыворотки крови, г/л	11,8	26	23,5	35	29,1	<i>p</i> (1/2)=0,018
<i>Me</i> (25–75%)	(9,6; 19)	(14,05; 33)	(16; 32,5)	(30; 38)	(17; 35,8)	<i>p</i> (1/3)=0,018 <i>p</i> (1/4)<0,001 <i>p</i> (2/4)<0,001 <i>p</i> (3/4)<0,001
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	11,61	7,83	8,08	5,45	7,02	<i>p</i> (1/3)=0,030
<i>Me</i> (25–75%)	(7,38; 14,33)	(6,71; 10,22)	(6,16; 10,65)	(4,98; 6,84)	(5,55; 9,00)	<i>p</i> (1/4)<0,001 <i>p</i> (2/4)<0,001 <i>p</i> (3/4)=0,001
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,063	0,115	0,102	0,092	0,101	<i>p</i> (1/2)=0,005
<i>Me</i> (25–75%)	(0,055; 0,086)	(0,083; 0,160)	(0,075; 0,114)	(0,077; 0,150)	(0,076; 0,129)	<i>p</i> (1/3)=0,015 <i>p</i> (1/4)=0,005
СПБ, г/сут	9,54	7,20	5,59	2,30	4,82	<i>p</i> (1/3)=0,029
<i>Me</i> (25–75%)	(5,76; 13,00)	(3,89; 15,23)	(3,43; 12,00)	(1,22; 3,92)	(1,82; 10,86)	<i>p</i> (1/4)<0,001 <i>p</i> (2/4)<0,001 <i>p</i> (3/4)=0,008
СКФ (СКД-EPICr-2009), мл/мин	120,00	61,28	70,99	72,07	72,99	<i>p</i> (1/2)=0,002
<i>Me</i> (25–75%)	(88,00; 128,72)	(38,27; 86,39)	(51,01; 95,97)	(50,96; 90,24)	(50,13; 95,83)	<i>p</i> (1/3)=0,004 <i>p</i> (1/4)=0,001

Примечание. *Me* (25–75%) – медиана и межквартильный размах.

деление оптимального порога отсечения (cut-off value) проводилось на основании критериев требования максимальной суммарной чувствительности и специфичности с учетом индекса Йодена. Окончательно на основании полученных результатов с учетом исследовательского характера данной работы значения $p < 0,05$ принимались статистически значимыми.

Результаты

В исследуемую группу вошли 100 человек с первичной гломерулярной патологией: болезнь минимальных изменений – БМИ ($n=9$), идиопатический фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС ($n=28$), мембранозная нефропатия – МН ($n=26$) и иммуноглобулин А-нефропатия (IgA-нефропатия) ($n=37$). Среди них 48 (48%) женщин

и 52 (52%) мужчины, 34% составили пациенты молодого возраста (от 20 до 30 лет), минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 83 года, медиана – 39 лет.

Пациенты с МН – более старшего возраста ($Me=56$) по сравнению с группами больных с ФСГС ($Me=36$; $p=0,030$) и IgA-нефропатией ($Me=33$; $p<0,001$). Продолжительность заболевания одинакова среди групп пациентов с БМИ и МН и оказалась значимо меньше при МН ($Me=12$ мес) при сравнении с ФСГС ($Me=29$; $p=0,027$) и IgA-нефропатией ($Me=48$; $p<0,001$). На момент включения в исследование у 51 (51%) пациента диагностирован нефротический синдром (НС), у 49 (49%) – он отсутствовал. Группу с НС преимущественно – 44 (44%) человека – составили больные с непролиферативными гломерулопатиями (БМИ, ФСГС, МН), причем среди данных морфологических форм НС отмечался чаще у пациентов с БМИ.

Таблица 2. Диагностическая значимость экскреции биомаркеров с мочой в оценке морфологических повреждений**Table 2. Diagnostic value of various urinary biomarkers excretions in assessment of morphological lesions**

	Суточная протеинурия, г/сут									
	ПЗ СПБ	ЧВ, %	СП, %	ДТ, %	AUC	ППЦ	ОПЦ	ПОП	ООП	<i>p</i>
ТИ склероз 25%	1,82	81,8	48,4	70,3	0,684	75,4	57,7	1,58	0,38	0,002
Атрофия канальцев 50%	6,10	51,4	73,2	64,8	0,626	54,5	70,7	1,92	0,66	0,036
<i>Суточная экскреция цистатина С с мочой, мг/сут</i>										
ТИ склероз 25%	319,9	65,0	74,9	68,1	0,662	83,0	52,3	2,52	0,47	0,005
<i>Суточная экскреция NGAL с мочой, нг/сут</i>										
Гломерулосклероз 25%	1445,4	90,6	56,3	73,4	0,743	67,40	85,7	2,07	0,17	<0,001
Атрофия канальцев 50%	4897,8	81,8	64,3	70,3	0,739	54,5	87,1	2,29	0,28	<0,001
<i>Суточная экскреция α₁-микроглобулина с мочой, мг/сут</i>										
ТИ склероз 25%	10,94	66,7	77,4	70,3	0,763	85,1	54,5	2,95	0,43	<0,001
<i>Суточная экскреция β₂-микроглобулина с мочой, мкг/сут</i>										
ТИ склероз 25%	0,224	60,0	84,0	68,2	0,691	87,8	52,0	3,72	0,48	<0,001
Атрофия канальцев 25%	0,224	51,3	92,3	58,3	0,695	97,6	24,0	6,67	0,53	0,002
Гломерулосклероз 50%	0,224	89,5	66,7	71,5	0,760	41,5	96,0	2,68	0,16	<0,001
ТИ склероз 50%	0,240	69,2	66,2	67,0	0,668	45,0	84,3	2,05	0,47	0,011

Примечание. ТИ – тубулоинтерстициальный склероз, СПБ – суточная потеря белка, г/сут, *p* – уровень статистической значимости, ПЗ – пороговое значение показателя, ЧВ – чувствительность, СП – специфичность, ДТ – диагностическая точность, AUC – площадь под ROC-кривой, ПОП – положительное отношение правдоподобия, ООП – отрицательное отношение правдоподобия, ППЦ – положительная прогностическая ценность, ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность.

У пациентов с БМИ ($p < 0,001$), ФСГС ($p < 0,001$), МН ($p = 0,001$) при сравнении с IgA-нефропатией выявлены более высокие уровни холестерина, суточной протеинурии и более низкие значения общего белка и альбумина сыворотки, что объяснялось преобладанием в этих группах пациентов с НС (табл. 1).

Уровень креатининемии выше в группах с ФСГС ($p = 0,005$), МН ($p = 0,015$), IgA-нефропатией ($p = 0,005$), чем при БМИ, что подтверждает представление о благоприятном течении БМИ в отношении развития и прогрессирования почечной дисфункции. Различия между морфологическими формами гломерулярной патологии по величине СКФ соответствовали результатам сравнения между группами по уровню креатинина сыворотки (т.е. величина СКФ выше при БМИ, чем при других нозологиях).

В исследуемой группе преобладали пациенты с ранними стадиями ХБП (ХБП стадии 1–2) – 65 (65%) человек. Поздние же стадии ХБП (стадии 4–5) диагностированы только в 13 (13%) случаях.

Статистически значимые прямые корреляции получены между экскрецией с мочой цистатина С ($p < 0,001$, $r = 0,44$), α₁- и β₂-микроглобулинов ($p < 0,001$, $r = 0,33$ и $p < 0,001$, $r = 0,56$ соответственно), NGAL ($p < 0,001$, $r = 0,46$) и суточной протеинурией. В свою очередь, уровень СКФ обратно коррелировал с концентрацией в моче цистатина С ($p = 0,009$, $r = -0,26$), β₂-микроглобулина ($p < 0,001$, $r = -0,35$) и NGAL ($p < 0,001$, $r = -0,53$).

Величина суточной протеинурии ассоциирована только с выраженностью тубулоинтерстициального склероза ($r = 0,24$,

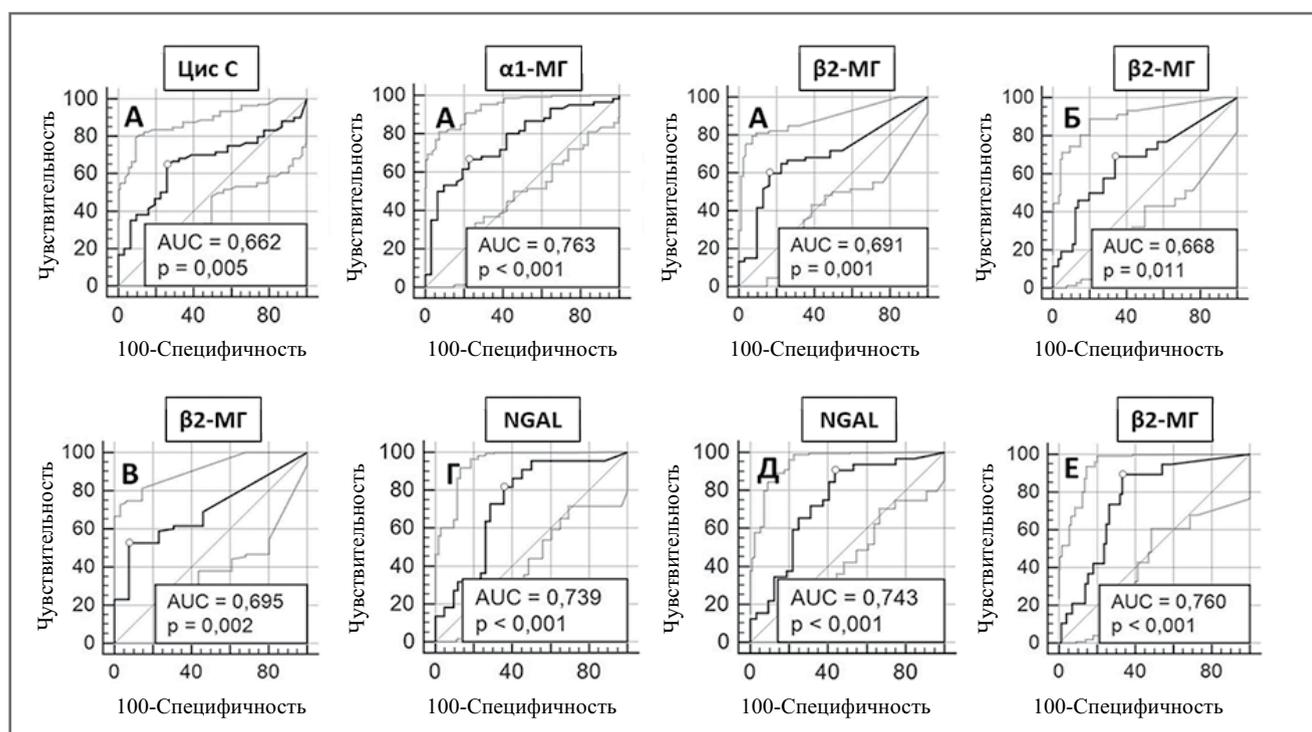
$p = 0,024$). При проведении ROC-анализа подтверждено, что суточная экскреция белка с мочой не отражает выраженность гломерулосклероза, а может свидетельствовать о начальных проявлениях тубулоинтерстициального склероза выраженностью до 25% и продвинутых стадий (выраженностью 50% и более) атрофии канальцевого эпителия при пороговых значениях 1,82 и 6,10 г/сут соответственно (табл. 2).

По результатам линейного корреляционного анализа выявлены следующие ассоциации между величиной экскреции биомаркеров и морфологическими изменениями:

- экскреция цистатина С с мочой коррелировала с выраженностью тубулоинтерстициального склероза ($p = 0,024$, $r = 0,24$);
- экскреция α₁-микроглобулина с мочой – с выраженностью тубулоинтерстициального склероза ($p < 0,001$, $r = 0,37$);
- экскреция β₂-микроглобулина с мочой – с выраженностью гломерулосклероза ($p = 0,001$, $r = 0,34$), тубулоинтерстициального склероза ($p = 0,001$, $r = 0,33$) и атрофией эпителия канальцев ($p = 0,002$, $r = 0,32$);
- экскреция NGAL с мочой – с выраженностью гломерулосклероза ($p < 0,001$, $r = 0,48$) и атрофией эпителия канальцев ($p = 0,002$, $r = 0,39$).

Анализ диагностической значимости исследуемых биомаркеров в отношении предикции морфологических изменений представлен в табл. 2 и на рис. 1.

При проведении ROC-анализа установлено, что цистатин С и α₁-микроглобулина мочи обладают диагностической ценностью только в отношении тубулоинтерстициального склероза. При нарастании экскреции цистатина С более 319,9 мг/сут, а α₁-микроглобулина – более 10,94 мг/сут



Примечание. А – тубулоинтерстициальный склероз выраженностью 25%, Б – тубулоинтерстициальный склероз выраженностью 50%, В – атрофия эпителия канальцев выраженностью 25%, Г – атрофия эпителия канальцев выраженностью 50%, Д – гломерулосклероз выраженностью 25%, Е – гломерулосклероз выраженностью 50%.

Рис. 1. ROC-кривые с 95% доверительным интервалом (пунктирные линии) для различных биомаркеров относительно морфологических изменений.

Fig. 1. ROC-curves with 95% confidence interval of AUC of various biomarkers in prediction of morphological lesions.

можно с достаточно высокой вероятностью говорить о наличии склероза тубулоинтерстиция в нефробиоптате 25% выраженности и более. Экскреция β_2 -микроглобулина, равная 0,224 мкг/сут, обладала предиктивной способностью в отношении гломерулосклероза выраженностью 50%, тубулоинтерстициального склероза и атрофии канальцев выраженностью 25%, а при нарастании экскреции более 0,240 мкг/сут данный маркер свидетельствовал о наличии тубулоинтерстициального склероза выраженностью 50%.

По результатам ROC-анализа NGAL мочи не обладал прогностической ценностью в отношении тубулоинтерстициального склероза, но являлся высокочувствительным маркером гломерулосклероза в 25% (экскреция NGAL менее 1445,4 нг/сут с достаточно высокой достоверностью может свидетельствовать об отсутствии в нефробиоптате гломерулосклероза выраженностью 25%). В случае экскреции NGAL менее 4897,9 нг/сут можно говорить об отсутствии в биоптате атрофии канальцев 50% выраженности.

Обсуждение

В настоящее время накоплена доказательная база в отношении ряда биомаркеров (NGAL, α_1 -, β_2 -микроглобулины, цистатин С, уромодулин и др.), использующихся в ранней диагностике ХБП, а также в отношении возможности применения данных показателей в качестве прогностических параметров, позволяющих оценить течение нефропатии и ее исходы [10–17]. В то же время основным суррогатным показателем, относительно которого построена основная часть таких работ, являются величина СКФ и динамика ее снижения. Однако в ряде клинических ситуаций темпы

снижения СКФ «запаздывают» по отношению к тем необратимым морфологическим изменениям, которые уже имеются в почечной паренхиме. Это происходит вследствие того, что оставшиеся неповрежденными клубочки берут на себя функцию «погибших» нефронов, что приводит к развитию гиперфильтрации в каждом отдельно взятом клубочке, и тем самым общее функциональное состояние почек, оцененное по СКФ, остается в пределах нормы.

Согласно результатам исследований, установлено, что высокий уровень протеинурии ассоциирован с более выраженными морфологическими повреждениями при IgA-нефропатии, а в настоящее время данный тезис превратился в аксиому, которую практический врач использует в клинике не только для IgA-нефропатии, но и в отношении других видов гломерулярной патологии [15, 18]. В то же время существует мнение о том, что традиционные маркеры, в том числе суточная протеинурия, СКФ, могут оставаться в пределах нормы и свидетельствовать о благоприятном течении болезни, тогда как гистологически при этом формируются склеротические изменения как гломерул, так и тубулоинтерстиция [3].

Данные обстоятельства послужили основанием для использования в нашей работе несколько иного подхода, а именно оценке валидности ряда биомаркеров в отношении развития склеротических и атрофических процессов в почечной паренхиме, лежащих в основе прогрессирования ХБП.

Анализ полученных нами данных показал, что уровень суточной протеинурии обладал весьма умеренной диагностической значимостью в отношении начальных проявлений тубулоинтерстициального склероза и поздних проявлений

атрофии канальцевого эпителия, что позволяет использовать ее в качестве скринингового теста на начальном этапе обследования пациента с первичной гломерулярной патологией для суждения о наличии данных морфологических изменений.

Среди большого числа исследований, посвященных исследованию предикторной роли экскреции с мочой α_1 - β_2 -микроглобулинов, а также цистатина С, показано, что данные маркеры могут выступать надежными показателями прогрессирования почечной дисфункции лишь при МН [13, 19–21]. В отношении же предикции морфологических изменений существуют единичные работы, указывающие на возможную ассоциацию экскреции α_1 - и β_2 -микроглобулинов и тубулоинтерстициального повреждения [20, 21]. Во то же время у пациентов с IgA-нефропатии данные факты не подтверждены [14, 22].

По результатам проведенного нами исследования показано, что α_1 -микроглобулин и цистатин С ассоциированы с начальными признаками тубулоинтерстициального склероза. Наиболее универсальным маркером оказался β_2 -микроглобулин, позволяющий оценить не только склероз тубулоинтерстиция различной степени выраженности, но и отражающий начальные проявления атрофии канальцевого эпителия. Тесная взаимосвязь между увеличением экскреции данных низкомолекулярных белков с состоянием тубулоинтерстициального компартмента нефрона, вероятнее всего, может быть объяснена существующим патофизиологическим представлением о непосредственном участии клеток эпителия проксимальных канальцев в реабсорбции α_1 - β_2 -микроглобулинов и цистатина С посредством кубин-мегаиноспредованного эндоцитоза [23].

Традиционно принято считать, что экскреция NGAL с мочой является предиктором прогрессирования ХБП и развития терминальной почечной недостаточности [11, 24, 25]. Также в единичных работах продемонстрирована связь NGAL с морфологическими повреждениями, характеризующими хронические изменения, прежде всего тубулоинтерстициальный склероз и тубулярную атрофию [26, 27].

В одной из наших ранних работ мы подчеркивали выявленную на меньшей группе пациентов связь экскреции NGAL с мочой с выраженностью гломерулосклероза [28]. Данное обстоятельство подтверждено и в настоящем исследовании.

Так, NGAL мочи оказался единственным из исследованных нами маркеров, обладающим диагностической значимостью в отношении ранних признаков гломерулосклероза при пороговом значении 1445,4 нг/сут, а нарастание его концентрации в моче более 4897,8 нг/сут свидетельствовало о продвинутой степени атрофии эпителия канальцев. Если принимать во внимание сложную кинетику NGAL, повышение его концентрации в моче может быть обусловлено как нарушением его реабсорбции, так и непосредственным увеличением продукции в дистальном отделе нефрона. Полученные нами данные об ассоциации гломерулосклероза, атрофии канальцевого эпителия и экскреции NGAL с мочой позволяют предполагать, что нарушение реабсорбции NGAL в эпителиоцитах проксимальных канальцев, обусловленное ишемией данного отдела нефрона из-за прогрессирующего гломерулосклероза, играет ключевую роль в увеличении экскреции данного пептида с мочой. В пользу данного обстоятельства говорят также и результаты экспериментальных работ, свидетельствующие о снижении продукции мРНК NGAL в почках по мере формирования фиброза тубулоинтерстиция и атрофии эпителиоцитов [29].

Заключение

Полученные результаты исследования позволяют говорить о том, что комплексная оценка наличия склеротических и атрофических изменений в почечной паренхиме, в том числе при динамическом наблюдении пациента с первичной гломерулярной патологией, может проводиться с использованием как набора традиционных (СКФ, уровень суточной протеинурии), так и экскреции специфических биомаркеров (α_1 - β_2 -микроглобулины, цистатин С, NGAL) с целью осуществления всестороннего персонализированного подхода, а также оценки прогноза течения нефропатии. Кроме того, оценка панели различных маркеров может быть использована и в тех клинических ситуациях, когда проведение нефробиопсии затруднено.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

БМИ – болезнь минимальных изменений
МН – мембранозная нефропатия
НС – нефротический синдром
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
ХБП – хроническая болезнь почек
IgA – иммуноглобулин А
NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3):404-15. DOI:10.1053/j.ajkd.2018.10.011
- Glasscock RJ. Con: Kidney biopsy: an irreplaceable tool for patient management in nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):528-31. DOI:10.1093/ndt/gfv044
- Tan M, Li W, Zou G, et al. Clinicopathological features and outcomes of IgA nephropathy with hematuria and/or minimal proteinuria. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(2):200-6. DOI:10.1159/000368495
- Ren H, Shen P, Li X, et al. Treatment and prognosis of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Contrib Nephrol.* 2013;181:109-18. DOI:10.1159/000348468
- Mischak H, Delles C, Vlahou A, Vanholder R. Proteomic biomarkers in kidney disease: issues in development and implementation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(4):221-32. DOI:10.1038/nrneph.2014.247
- Siwy J, Zürbig P, Argiles A, et al. Noninvasive diagnosis of chronic kidney diseases using urinary proteome analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(12):2079-89. DOI:10.1093/ndt/gfw337
- Good DM, Zürbig P, Argiles A, et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics.* 2010;9(11):2424-37. DOI:10.1074/mcp.M110.001917
- Gold L, Ayers D, Bertino J, et al. Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery. *PLoS One.* 2010;5(12):e15004. DOI:10.1371/journal.pone.0015004
- Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В., и др. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиназой, при первичных гломерулопатиях. *Терапевтический архив.* 2013;85(6):10-6 [Proletov IYu, Saganova ES, Galkina OV, et al. Diagnostic value of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in primary glomerulopathies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(6):10-6 (in Russian)].

10. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int.* 2011;80(8):806-21. DOI:10.1038/ki.2011.198
11. Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):337-44. DOI:10.2215/CJN.03530708
12. Смирнов А.В., Хасун М., Каюков И.Г., и др. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями. *Нефрология.* 2015;19(2):49-54 [Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG, et al. Uromodulin and severity of tubulointerstitial lesions in patients with nephropathies. *Nephrology.* 2015;19(2):49-54 (in Russian)].
13. van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JFM. Low-molecular-weight proteins as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(12):2846-53. DOI:10.2215/CJN.04020411
14. Peters HPE, van den Brand JA, Wetzels JFM. Urinary excretion of low-molecular-weight proteins as prognostic markers in IgA nephropathy. *Neth J Med.* 2009;67(2):54-61
15. Kee YK, Yoon C-Y, Kim SJ, et al. Determination of the optimal target level of proteinuria in the management of patients with glomerular diseases by using different definitions of proteinuria. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(44):e8154. DOI:10.1097/MD.00000000000008154
16. Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. Цистатин С в диагностике преклинического поражения почек у больных с подагрой. *Нефрология.* 2018;22(1):75-82 [Kushnarenko NN, Medvedeva TA, Govorin AV, Mishko MY. Cystatin c in the diagnosis of pre-clinical kidney injury in patients with gout. *Nephrology.* 2018;22(1):75-82 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-1-75-82
17. Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., и др. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы). *Нефрология.* 2018;22(4):50-6 [Eremeeva AV, Dlin VV, Korsunsky AA, et al. Clinical significance of determination of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in patients with chronic kidney disease (literature review). *Nephrology.* 2018;22(4):50-6 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56
18. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-83. DOI:10.1681/ASN.2007050526
19. Bazzi C, Rizza V, Casellato D, et al. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness. *BMC Nephrol.* 2014;15:74. DOI:10.1186/1471-2369-15-74
20. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary excretion of IgG and alpha(1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(2):240-8. DOI: 10.1053/ajkd.2001.26080
21. Branten AJW, Du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):169-74. DOI:10.1681/ASN.2004040287
22. Shin JR, Kim SM, Yoo JS, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin as a prognostic marker in immunoglobulin A nephropathy. *Korean J Intern Med.* 2014;29(3):334-40. DOI:10.3904/kjim.2014.29.3.334
23. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. *Kidney Int.* 2016;89(1):58-67. DOI:10.1016/j.kint.2015.11.007
24. Patel ML, Sachan R, Verma A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2016;26(2):125-30. DOI:10.4103/0971-4065.157799
25. Patel ML, Sachan R, Misra R, et al. Prognostic significance of urinary NGAL in chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2015;8:139-44. DOI:10.2147/IJNRD.S87423
26. Nickolas TL, Forster CS, Sise ME, et al. NGAL (Lcn2) monomer is associated with tubulointerstitial damage in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;82(6):718-22. DOI:10.1038/ki.2012.195
27. Ding H, He Y, Li K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy. *Clin Immunol.* 2007;123(2):227-34. DOI:10.1016/j.clim.2007.01.010
28. Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В., и др. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями. *Нефрология.* 2013;17(1):60-9 [Proletov Y, Saganova ES, Galkina OV, et al. The role of several biomarkers in estimation of kidney injury in patients with primary glomerulopathies. *Nephrology.* 2013;17(1):60-9 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2013-17-1-60-69
29. Rhee H, Shin N, Shin MJ, et al. High serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are independent predictors of renal progression in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Korean J Intern Med.* 2015;30(3):354-61. DOI:10.3904/kjim.2015.30.3.354

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2020



OMNIDOCTOR.RU

Новый подход к быстрой индукции ремиссии у больных при мембранозной нефропатии

В.А. Добронравов✉, О.Б. Быстрова, З.Ш. Кочоян, Е.Н. Фомичева

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

Аннотация

Цель. Оценить эффективность нового подхода – многоцелевой комбинированной терапии ритуксимабом (RTX), циклофосфамидом (ЦФ) и стероидами (С) для индукции ремиссии первичной мембранозной нефропатии (ПМН) в сравнении со стандартной иммуносупрессивной терапией.

Материалы и методы. В открытое проспективное сравнительное исследование включены 56 пациентов с диагнозом ПМН в возрасте 18–70 лет с нефротическим синдромом и повышением уровня антител к рецептору фосфолипазы A₂ (анти-PLA₂R) в циркуляции (средний возраст 51±12 лет, мужчин – 70%). Регистрировали демографические и клинические показатели на момент биопсии почки, данные свет-топического и иммуноморфологического исследований. Все пациенты получали стабильные дозы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Сравнивали эффективность лечения в отношении развития клинических и иммунологических ремиссий в группе пациентов, получивших экспериментальное лечение RTX, ЦФ и стероидами (группа RTX+ЦФ+С, n=14), и двух контрольных групп: высокодозной терапии RTX (группа RTX, n=12), циклоспорина и стероидов (группа циклоспорина А+С, n=30).

Результаты. В группе RTX+ЦФ+С ремиссия достигнута в 100% случаев (из них полная ремиссия – 21,4%). Медиана периода времени до развития ремиссии составила 2,5 [1,0; 3,5] мес и достоверно меньше в сравнении с контрольными группами: RTX (8,7 [6,6; 14,0] мес, p=0,005) и циклоспорина А+С (12,4 [6,5; 19,9] мес, p<0,001). Кумулятивная частота развития клинических и иммунологических ремиссий также достоверно выше в группе RTX+ЦФ+С (p<0,001) и не отличается в контрольных группах. Аналогичные результаты получены при сравнительных анализах в тех же группах терапии ПМН, подобранных по индексу соответствия. Кумулятивная частота достижения клинических и иммунологических ремиссий в группе RTX+ЦФ+С выше, чем в объединенной группе пациентов, получивших другую терапию (p<0,001). Частота серьезных нежелательных явлений оказалась низкой и не отличалась в сравниваемых группах.

Заключение. Применение многоцелевой комбинированной терапии RTX, ЦФ и стероидами является эффективным подходом для быстрой индукции ремиссии ПМН и предупреждения осложнений нефротического синдрома.

Ключевые слова: первичная мембранозная нефропатия, антитела к рецептору фосфолипазы A₂ М-типа, лечение, ритуксимаб, стероиды, циклофосфамид, циклоспорин, ремиссия, иммунологическая ремиссия

Для цитирования: Добронравов В.А., Быстрова О.Б., Кочоян З.Ш., Фомичева Е.Н. Новый подход к быстрой индукции ремиссии у больных при мембранозной нефропатии. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 706–712. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200865

ORIGINAL ARTICLE

A novel approach to rapid induction of remission in primary membranous nephropathy

Vladimir A. Dobronravov✉, Olga B. Bystrova, Zinaida Sh. Kochoyan, Evgeniya N. Fomicheva

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

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of a novel multi-targeted treatment approach including rituximab (RTX), cyclophosphamide (CPH) and steroids (S) to the induction of remission in patients with primary membranous nephropathy (PMN) compared to standard immunosuppression (IST).

Materials and methods. An open-label prospective comparative study included 56 PMN patients (pts) with nephrotic syndrome (NS) and high serum level of antibodies to the phospholipase A₂ receptor – anti-PLA₂R (mean age 51±12 years, men – 70%). We recorded demographic and clinical parameters at the time of kidney biopsy, data from light-optical and immunomorphological studies. All pts were on stable doses of the renin-angiotensin systems blockers. We compared the effectiveness of different treatments in the inductions of clinical and immunological remissions in pts who received experimental treatment with RTX, CPH and S (RTX+CPH+S group, n=14) and two control groups: high-dose RTX therapy (group RTX, n=12), cyclosporine and steroids (group CsA+S, n=30).

Results. In the RTX+CPH+S group, remission was achieved in 100% of cases (of which complete remissions – CR in 21.4%). The median time-to-remission (2.5 [1.0; 3.5] months) was significantly lower compared to both control groups: RTX (8.7 [6.6; 14.0] months, p=0.005) and CsA+S (12.4 [6.5; 19.9] months, p<0.001). The cumulative incidence of clinical and immunological remissions was also significantly higher in the RTX+CPH+S group than in the control groups. These results were confirmed in comparative analyzes in the same treatment groups after propensity score matching. The cumulative incidence of clinical and immunological remissions in the RTX+CPH+S group was higher than in the combined group of patients who received other therapies (p<0.001). The incidence of serious adverse events was low and did not differ between groups.

Conclusion. The use of multi-targeted therapy with rituximab, cyclophosphamide, and steroids seems to be an effective approach for the rapid induction of PMN remission and prevention of NS complications.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Добронравов Владимир Александрович** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе НИИ нефрологии, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней с клиникой. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru; ORCID: 0000-0002-7179-5520

Быстрова Ольга Борисовна – врач-нефролог нефрологического отделения №2 НИИ нефрологии. E-mail: bystr.ol@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6527-6962

Кочоян Зинаида Шахроевна – клин. ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней. E-mail: zinshak@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8433-876X

Фомичева Евгения Николаевна – врач-нефролог нефрологического отделения №2 НИИ нефрологии. ORCID: 0000-0001-5725-8254

✉ **Vladimir A. Dobronravov.** E-mail: dobronravov@nephrolog.ru; ORCID: 0000-0002-7179-5520

Olga B. Bystrova. E-mail: bystr.ol@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6527-6962

Zinaida Sh. Kochoyan. E-mail: zinshak@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8433-876X

Evgeniya N. Fomicheva. ORCID: 0000-0001-5725-8254

Keywords: primary membranous nephropathy, anti-PLA2R antibodies, treatment, rituximab, steroids, cyclophosphamide, cyclosporine, clinical remission, immunological remission

For citation: Dobronravov VA, Bystrova OB, Kochoyan ZSh, Fomicheva EN. A novel approach to rapid induction of remission in primary membranous nephropathy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 706–712. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200865

Введение

Первичная мембранозная нефропатия (ПМН) протекает с образованием иммунных комплексов *in situ*, в состав которых у большинства пациентов входят иммуноглобулины класса G 4-го типа (IgG₄) к подоцитарному трансмембранному рецептору секретируемой фосфолипазы A₂ M-типа (анти-PLA₂R), регистрируемые в циркуляции [1–3]. Иммунокомплексное и комплементопосредованное поражение подоцитов и структуры гломерулярной базальной мембраны в большинстве случаев приводят к развитию выраженной протеинурии и нефротического синдрома (НС) [4, 5]. Последний сопровождается резким увеличением риска жизнеугрожающих осложнений – тромбозов, инфекционных, метаболических. Для их профилактики, торможения прогрессирования болезни и улучшения прогноза критически важным является быстрое достижение ремиссии ПМН. Применение иммуносупрессивной терапии (ИСТ), направленной на контроль аутоиммунной реакции, снижение образования аутоантител, предупреждение образования и клиренс иммунных комплексов являются основным инструментом индукции ремиссии исходя из представлений о ПМН как аутоиммунном процессе.

Вместе с тем к недостаткам известных способов ИСТ ПМН относятся довольно низкая частота достижения ремиссий и длительные сроки лечения, необходимые для их достижения. По данным рандомизированных клинических исследований и их метаанализов, суммарная частота полных и частичных ремиссий составляет от 20 до 68% в течение первых 2 лет лечения без существенных различий между отдельными методами по эффективности и побочным действиям [6–10]. Сопоставимые данные о частоте ремиссий ПМН получены в Российской Федерации [11]. В результате у существенной доли пациентов в течение длительного периода сохраняются высокие риски осложнений персистирующего НС и прогрессирования болезни.

Цель исследования – разработка и оценка эффективности нового подхода к индукционной терапии ПМН в сравнении со стандартной ИСТ.

Материалы и методы

Пациенты

В открытое проспективное исследование в параллельных группах вошло 56 случаев с установленным клинико-морфологическим диагнозом ПМН в клинике НИИ нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» в период 2012–2020 гг. Для диагностики ПМН использовали результаты стандартных светооптического, иммуноморфологического и электронно-микроскопического исследований. Данные трансмиссионной электронной микроскопии использовали для определения стадий мембранозной нефропатии [12]. Основные критерии включения: возраст 18–70 лет, наличие НС, повышение уровня анти-PLA₂R в циркуляции, отсутствие противопоказаний к проведению ИСТ. Все пациенты получали стабильные дозы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (БРАС).

Клинические данные

Регистрировали следующие показатели на момент установления диагноза ПМН и после проведенного лечения: пол,

возраст, суточную потерю белка (СПБ), альбумин сыворотки крови, креатинин сыворотки крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ_{СКД-EP1}) [13], систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). Наличие НС определяли при СПБ > 3,5 г/сут/1,73 м² и снижении концентрации альбумина в сыворотке крови < 30 г/л. Титр анти-PLA₂R определяли в разведениях сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием клеточной линии, трансфицированной геном PLA₂R человека производства Euroimmun AG (Германия) и технологии BIOCHIP (норма < 1:10).

Группы сравнения и протоколы лечения

Основная группа многоцелевой индукционной терапии ритуксимабом – RTX, циклофосфамидом – ЦФ и стероидами – С (группа RTX+ЦФ+С) представлена 14 пациентами, которые получили лечение в соответствии с нижеприведенным протоколом. **RTX** вводили однократно внутривенно в виде длительной инфузии, введение в дозе 375 мг/м² (день 0); если уровень CD19-лимфоцитов в периферической крови ≥ 1% через 4 и/или 24 нед, осуществляли повторное введение RTX в той же дозе. **Стероиды:** метилпреднизолон в дозе 500 мг назначали внутривенно однократно (день 0), далее преднизолон назначали внутрь в дозе 1 мг/кг массы тела, но не более 60 мг/сут (1-я неделя) со снижением на 10 мг каждую следующую неделю до достижения дозы 10 мг/сут, которую пациент получал в течение 2 нед. Начиная с 8-й недели до 1 года все пациенты получали поддерживающую дозу 5 мг/сут. Для случаев с начальной дозировкой преднизолона < 60 мг/сут снижение доз предусмотрено в тех же пропорциях (от предшествующей суточной дозы): на 15% (2-я неделя), на 20% (3-я неделя); на 25% (4-я неделя), на 30% (5-я неделя); на 50% (6–7-я неделя); на 50% (начиная с 8-й недели до завершения терапии). ЦФ вводили внутривенно в дозе 7,5 мг/кг 4 раза (1 раз в каждые 2 нед: 1, 3, 5, 7-я недели).

В 1-ю группу сравнения включены пациенты на высокодозной терапии RTX (группа RTX, n=12): в виде монотерапии (n=5); в комбинации со стероидами (n=3), в комбинации с циклоспорином А (ЦсА)±С (n=3), в комбинации с ЦФ (n=1). В индукционной фазе RTX назначали по 375 мг/м² 4-кратно с недельным интервалом или по 1000 мг дважды через 2 нед.

Во 2-ю группу сравнения включены случаи, получавшие лечение ЦсА в комбинации с кортикостероидами (группа ЦсА+С, n=30). ЦсА применяли в средних индукционных дозах 3,0–5,0 мг/кг в сутки внутрь в 2 приема в течение как минимум 6 мес с регулярным контролем концентрации и целевым значением по нулевой точке 125–200 нг/мл с допустимым изменением показателя в зависимости от клинических условий; при достижении клинической ремиссии дозы и концентрации ЦсА снижали на 25–50%. У большинства преднизолон применяли в стабильно низких дозах – 0,15 мг/кг в сутки (около 10 мг/сут) в течение всего времени лечения ЦсА (n=23). В некоторых случаях в индукционной фазе начинали лечение высокодозными стероидами внутривенно (400–1000 мг метилпреднизолона) с последующим пероральным приемом в постепенно снижающихся дозировках до достижения поддерживающей – 0,15 мг/кг в сутки (n=7).

Таблица 1. Основные клинические параметры больных с мембранозной нефропатией на момент биопсии почки**Table 1. Basic clinical parameters at the time of kidney biopsy**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Название группы (n)	RTX+ЦФ+C (n=14)	RTX (n=12)	ЦсА+C (n=30)
Возраст, лет	51±13	54±15	49±16
Мужской пол, %	62	77	76
Рост, см	176 [165; 176]	174 [165; 176]	176 [170; 182]
Масса тела, кг	82 [72; 93]	87 [78; 97]	91 [84; 105]
Исходная СПБ, г	10,2 [6,9; 15,2]	13,5 [6,3; 19,0]	12,4 [7,0; 18,6]
Альбумин сыворотки крови, г/л	23±5	24±5	21±8
рСКФ _{СКД-ЕР1} , мл/мин/1,73 м ²	84 [73; 105]	82 [39; 106]	87 [71; 106]
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	4 [2; 7]	2 [1; 4]	4 [2; 10]
САД, мм рт. ст.	140 [130; 145]	136 [127; 147]	135 [120; 150]
ДАД, мм рт. ст.	88 [80; 90]	88 [80; 92]	84 [80; 90]
Исходные анти-PLA ₂ R, титр ¹	160 [80; 160]	80 [80; 160]	80 [40;160] ^A
Предшествующая ИСТ, n (%)	2 (14)	5 (42)	5 (17)
БРАС, %	100	100	100
Стадия ПМН 1/2/3, n/n/n	5/7/2	3/8/2	7/13/10

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД; значения представлены как доли/проценты, или как среднее значение с его стандартным отклонением ($M\pm SD$), или как медиана с межквартильным интервалом [Me (25%;75%)]; ^A $p=0,020$ в сравнении с группой RTX+ЦФ+C; другие межгрупповые различия недостоверны.

Период наблюдения и оценка эффектов лечения

Медиана периода наблюдения составила 27 [14; 51] мес. Пациентов наблюдали проспективно не менее 3 мес после начала лечения и не реже 1 раза в 2 мес в течение первого года, затем ежеквартально.

Первичными критериями эффективности стали минимальный период времени от начала лечения до достижения ремиссии, как правило, частичной, а также кумулятивная частота ремиссий. Полную ремиссию (ПР) определяли при СПБ<0,5 г; частичную (ЧР) – при снижении протеинурии на 50% от исходного уровня при условии регресса НС (абсолютных значениях протеинурии <3,5 г/сут/1,73 м² и/или альбумина крови >30 г/л). Вторичные критерии: развитие иммунологической ремиссии (ИР), определяемой по нормализации анти-PLA₂R, кумулятивная частота достижения ИР, динамика анти-PLA₂R на фоне терапии.

Регистрировали серьезные нежелательные явления (СНЯ), ассоциированные с лечением по рекомендациям Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и включающие летальный исход и состояния, требующие госпитального лечения или его продления или приведшие к нарушениям жизнедеятельности/нарушениям качества жизни [14].

Статистический анализ

Описательные статистики и тесты сравнения. Для описательной статистики использовали частоты (доли, %), средние величины и их стандартные отклонения ($\pm SD$), медианы и интерквартильный размах (25%; 75%) или 95% доверительные интервалы. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменной и характера распределения оценивали при помощи Т-критерия Стьюдента, U-теста

Манна-Уитни, χ^2 -критерия Пирсона. Кумулятивные доли рассчитывали по методу Каплана–Мейера с оценкой межгрупповых различий тестом Манталя–Кокса. Различия считали достоверными при значении $p<0,05$.

Псевдорандомизация. Для проверки устойчивости полученных результатов все сравнительные анализы также выполнены повторно в подгруппах, сформированных после применения методологии псевдорандомизации (подбора групп по индексу соответствия, propensity score matching – PSM) [15], для минимизации вероятного конфаундинга в условиях нерандомизированного исследования. В результате PSM подгруппы сравнения (RTX и ЦсА+C) имели одинаковые вероятности назначения исследуемой терапии (RTX+ЦФ+C), определенные с учетом возраста, протеинурии, рСКФ_{СКД-ЕР1} и морфологической стадии ПМН. Такой же подход применен для сравнения группы RTX+ЦФ+C с объединенной группой, включавшей пациентов на RTX и ЦсА+C.

Для всех статистических процедур использовали пакет прикладных программ SAS Statistical Software version 9.2 (SAS Institute Inc, США).

Результаты

В группу пациентов, получивших экспериментальное лечение (группа RTX+ЦФ+C), вошло 14 случаев, группа ЦсА+C включала 30 пациентов, а группа RTX – 12. В соответствии с критериями включения все группы характеризовались высокой протеинурией, гипоальбуминемией и высокой иммунологической активностью по уровню циркулирующих анти-PLA₂R. Достоверных различий между группами по исходным клиническим и демографическим показателям не выявлено за исключением более низкого уровня анти-PLA₂R в группе ЦсА+C (табл. 1).

Таблица 2. Показатели эффективности и безопасности лечения
Table 2. Indices of the treatment efficacy and safety

Показатель	Группа RTX+ЦФ+С	Группа RTX	Группа ЦсА+С
<i>n</i>	14	12	30
Период наблюдения, мес	13,1 [3,5; 21,0]	30 [17,0; 45,3]	31,6 [23,6; 61,8]
Ранние ремиссии ^а (полные ремиссии), %	100 (21,4)	75,0 (0)	80,0 (16,7)
Период времени до ранней ремиссии, мес*	2,5 [1,0; 3,5] ^{А,В}	8,7 [6,6; 14,0]	12,4 [6,5; 19,9]
Снижение СПБ в раннем периоде, %	-82,8 [-87,0; -76,8]	-78,6 [-89,6; -74,1]	-85,5 [-96,4; -66,7]
Ремиссии на момент завершения периода наблюдения ^а (полные ремиссии), %	92,9 (42,9)	69,2 (23,1)	67,7 (30,0)
Снижение СПБ при последующем наблюдении ^а , %	-95,4 [-100,0; -88,2]	-91,5 [-97,6; -77,2]	-91,5 [-96,4; -55,5]
Анти-PLA ₂ R после лечения, титр ⁻¹	0 [0; 0]	0 [0; 0]	20 [0; 80]
Нормализация анти-PLA ₂ R после лечения, %	79,6	83,3	46,7
Период времени до ИР, мес**	3,1 [2,0; 6,9] ^{А,В}	9,9 [4,7; 26,0]	21,3 [10,7; 27,1]
СНЯ всего, <i>n</i>	1	2	10

Примечание. *Для случаев с ПР/ЧР, **для случаев с ИР; ^А $p=0,005$ в сравнении со 2-й группой, ^В $p<0,001$ в сравнении с 3-й группой; значения представлены как *n* или доли/проценты или как медиана с межквартильным интервалом *Me* (25%; 75%).

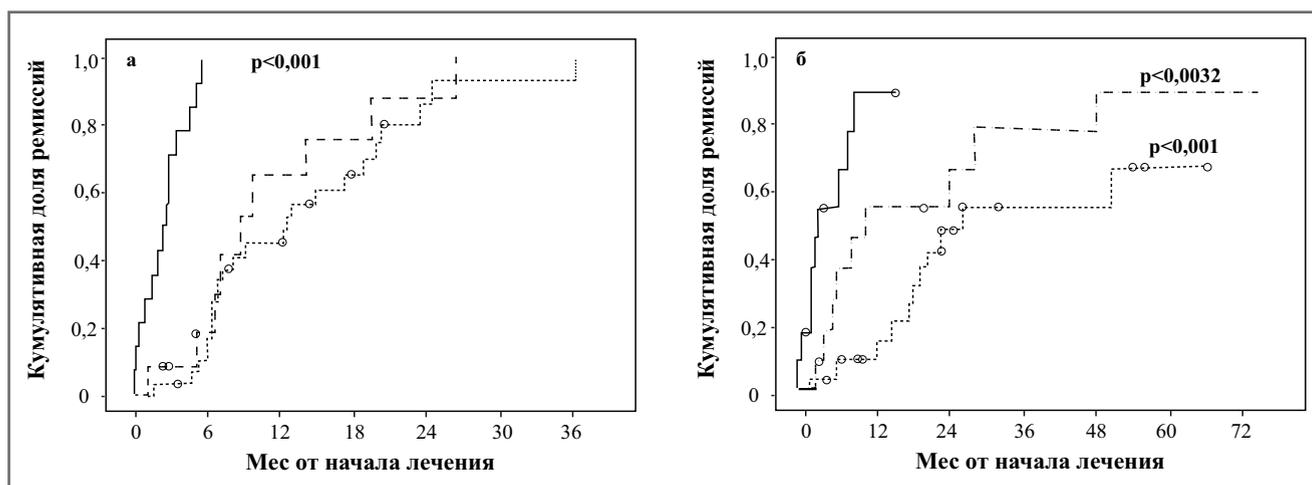


Рис. 1. Кумулятивные частоты полных и частичных клинических ремиссий (а) и иммунологических ремиссий (б) при различных типах индукционной терапии (сплошная линия – группа RTX+ЦФ+С; пунктир – группа RTX; точечная линия – группа ЦсА+С); кружки – цензурированные наблюдения, приведены значения *p* для межгрупповых различий (в сравнении с группой RTX+ЦФ+С).

Fig. 1. Cumulative rates of complete and partial clinical remissions (a) and immunologic remissions (b) in different induction therapies (solid line – rituximab + cyclophosphamide + steroids; broken line – rituximab; dotted line – cyclosporine A + steroids); circles – censored cases; *p*-values are indicated (in compare to rituximab + cyclophosphamide + steroids group).

На фоне проведенного лечения в общей группе ремиссия достигнута в 83,6% случаев (из них ПР в 14,5%) в пределах периода наблюдения. Не выявлено достоверных межгрупповых различий по степени снижения протеинурии и частоте достижения ремиссий. Вместе с тем в группе RTX+ЦФ+С ремиссию наблюдали в 100% случаев (из них ПР – 21,4%) и в значительно более короткий период времени в сравнении

с контрольными группами (табл. 2). Кумулятивная частота развития ремиссий достоверно выше в группе RTX+ЦФ+С в сравнении с контрольными группами, но не различалась в последних (рис. 1, а).

В период последующего наблюдения ремиссии сохранялись у 76% пациентов в общей группе и у всех пациентов из группы RTX+ЦФ+С (за исключением 1 пациента, имевшего откло-

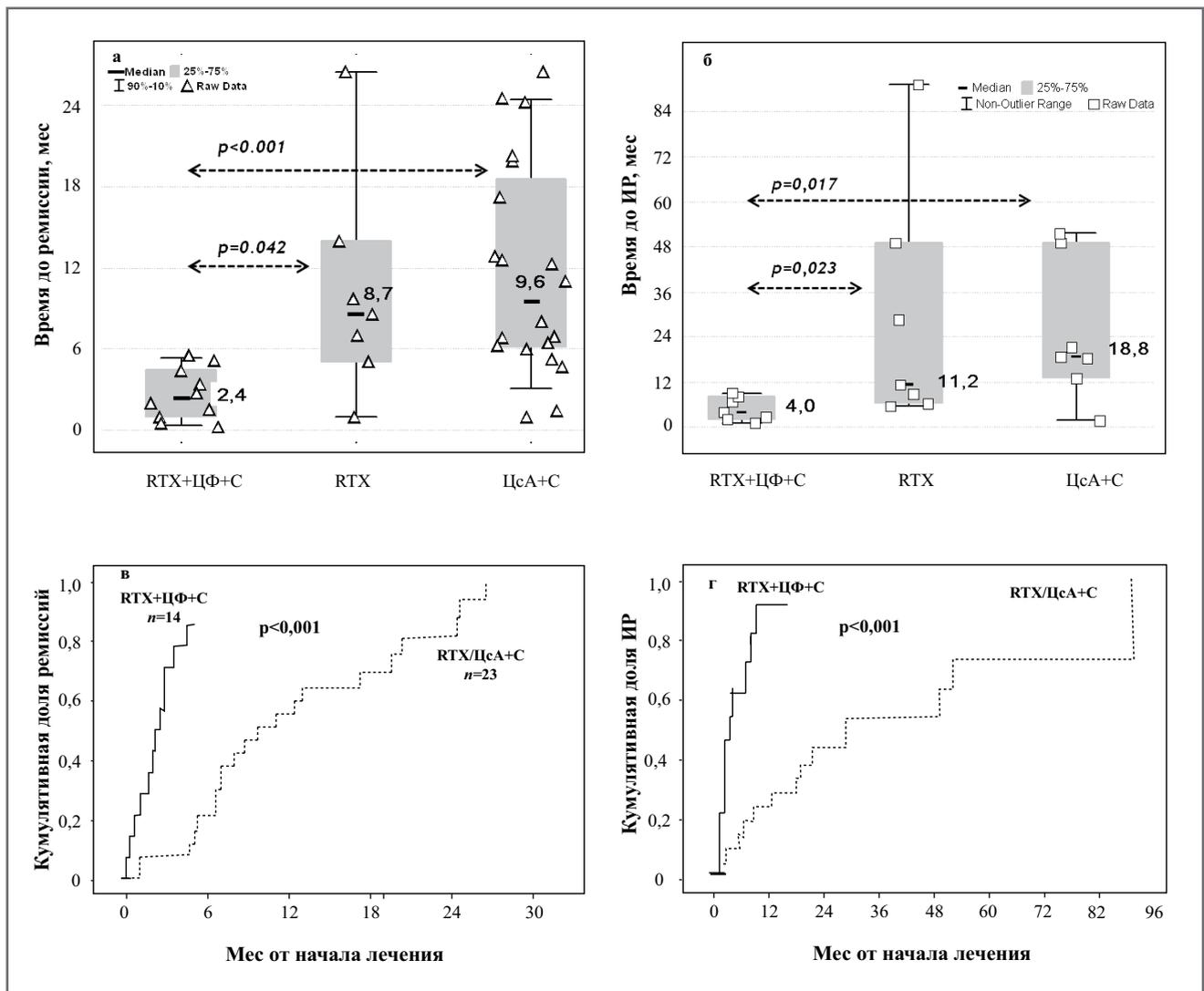


Рис. 2. Сравнительный анализ эффективности различного лечения в группах, подобранных при PSM: **а** – период до развития клинической ремиссии; **б** – период до развития иммунологической ремиссии; **в** – кумулятивная частота достижения клинической ремиссии; **г** – кумулятивная частота достижения иммунологической ремиссии; **а–г** – приведены значения p для межгрупповых различий (в сравнении с группой RTX + ЦФ + С); **а, б** – цифры обозначают значение медианы времени до ремиссии.

Fig. 2. Comparative analysis of treatment efficacy in propensity score matched groups: **a** – the period to the clinical remission; **b** – the period to the immunological remission; **c** – cumulative rate of clinical remissions; **d** – cumulative rate of immunological remissions; **a–d** – p values for differences between groups (in comparison with the RTX + cyclophosphamidum + steroids group); **a, b** – the numbers indicate the median time to remission.

нения от протокола лечения). В этой группе также отмечено увеличение доли случаев ПР в 2 раза. Пропорция случаев с ПР/ЧР численно ниже в контрольных группах, хотя эти различия не достигали выбранного уровня достоверности (см. табл. 2).

Пациенты в обеих группах, получавших RTX, имели более отчетливый регресс иммунологической активности как минимум с 2-кратным снижением титра анти-PLA₂R во всех случаях и нормализацией анти-PLA₂R в большинстве случаев. В группе RTX+ЦФ+С развитие полной ИР наблюдали в гораздо более короткие сроки после начала индукционной терапии ПМН (см. табл. 2). Кумулятивная частота развития ИР также достоверно выше в основной группе (рис. 1, б).

Уровни анти-PLA₂R в конце периода наблюдения не имели достоверных различий между тремя сравниваемыми группами (см. табл. 2), но очевидны при сравнении пациентов на лечении ЦсА+С с объединенной группой случаев

на терапии RTX ($p=0,046$). Частота ИР в последней существенно выше (81% vs 47%, $p=0,011$).

В группе RTX+ЦФ+С зарегистрировано 1 СНЯ на 15,7 пациенто-лет (в виде повышения трансаминаз в индукционной фазе лечения, потребовавшее увеличения сроков госпитализации). В группах сравнения RTX и ЦсА+С СНЯ выявлены в 2 (1 СНЯ на 19,1 пациенто-лет) и 10 случаях (1 СНЯ на 20,1 пациенто-лет) соответственно.

Сравнительный анализ в подгруппах разной терапии после PSM

Аналогичные сравнения выполнены в тех же группах терапии ПМН, сформированных после PSM (подбора парных случаев по индексам соответствия с учетом возраста, СПБ, рСКФ_{СКД-EP1} и морфологической стадии болезни). В группу RTX+ЦФ+С вошло 10 наблюдений, в группу RTX – 10 (1:1), в группу ЦсА+С – 23 (~1:2).

Получены аналогичные результаты по первичным критериям эффективности: пациенты группы RTX+ЦФ+С имели значительно более высокую кумулятивную частоту развития клинической ремиссии ($p < 0,001$, данные не представлены) и более короткий период до развития ремиссии в сравнении группами RTX и ЦсА+С (рис. 2, а). Сроки достижения ИР также достоверно меньше в группе RTX+ЦФ+С vs. RTX vs. ЦсА+С (рис. 2, б).

Кумулятивная частота достижения клинических и ИР в группе RTX+ЦФ+С выше, чем в объединенной группе пациентов, получивших другую терапию и подобранных по индексу соответствия ($n=14$ и $n=23$ соответственно); рис. 2, в, г.

Обсуждение

Известные подходы к ИСТ, наиболее часто применяемые при ПМН в соответствии с текущими рекомендациями, включают применение ЦФ в комбинации со стероидами, циклоспорина в комбинации со стероидами и моноклональных антител к CD20 – RTX [16, 17].

К разработке нового подхода к лечению ПМН, планированию и реализации пилотного исследования оценки его эффективности нас побудила неудовлетворительно низкая частота и длительные сроки достижения ремиссий болезни при применении стандартной терапии. Так, при применении ЦФ частота полных или частичных ремиссий в среднем составляет 60% (95% доверительный интервал 46–77%) в сроки от 6 до 120 мес при более чем 4-кратном увеличении риска прекращения лечения или госпитализации из-за побочных эффектов терапии [6]. Исследования, касавшиеся оценки эффективности монотерапии RTX при ПМН, показали, что ремиссии в течение 2 лет наблюдают в 56–68% случаев, среди них полные – в 15–26% [7, 8, 18]. Существенно не отличаясь от другого лечения ПМН по эффективности снижения протеинурии, применение RTX, однако, ассоциировано с увеличением вероятности ПР и более глубокой деплеции анти-PLA₂R [8, 10]. По данным недавнего сравнительного исследования, частота ремиссий в течение 12 мес лечения ЦсА составила 52%, что сопоставимо по эффективности с лечением ЦФ и RTX [6, 9, 10].

При разработке концепции лечения мы исходили из предположения, что многоцелевое воздействие на иммунные механизмы болезни может определять значительно более высокую терапевтическую эффективность лечения в отношении быстрой индукции клинико-иммунологической ремиссии ПМН. Новый метод лечения ПМН от стандартных подходов отличает то, что он основан на принципе синергизма коррекции иммунных нарушений с применением в индукционной фазе одновременного воздействия тремя иммуносупрессивными препаратами – RTX, стероидами и ЦФ. Вероятные механизмы действия такого лечения заключаются в деплеции В-клеток и снижении образования специфических аутоантител; снижении числа активированных Т- и В-лимфоцитов; контроле Th-опосредованного гуморального/клеточного иммунного ответа.

Полученные данные убедительно продемонстрировали преимущество нового подхода перед стандартным лечением по выбранным первичным и вторичным критериям эффективности – срокам достижения клинических и иммунологических ремиссий и их кумулятивной частоте. Применение RTX+ЦФ+С позволило достичь 100% результата в индукции ремиссий при значительном сокращении сроков их достижения и может быть клиническим инструментом

предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений длительно персистирующего НС, улучшения прогноза болезни. Примечательно, что полученные результаты достигнуты в наиболее сложной категории пациентов с выраженной клинической и иммунологической активностью болезни и значительно более низкой вероятностью ремиссии на фоне любой ИСТ или спонтанно [19, 20]. Мы не обнаружили публикаций с использованием подобного подхода к терапии ПМН. Обнадеживающие результаты также получены при применении комбинированной терапии RTX и ЦсА, косвенно подтверждая правильность концепции одновременного воздействия на В- и Т-клеточные механизмы аутоиммунитета для достижения ремиссии ПМН [21].

Другим ключевым отличием нового подхода является применение всех компонентов ИСТ в сниженных кумулятивных дозах с укорочением периода интенсивной лекарственной нагрузки, что позволяет обеспечивать необходимый профиль безопасности и существенную экономию ресурсов. В частности, это касается: возможности 2–4-кратного снижения доз RTX; снижения нагрузки стероидами и вероятности развития их типичных осложнений за счет быстрого перехода к поддерживающим дозам; низких кумулятивных доз ЦФ в сравнении со стандартными схемами его применения с уменьшением рисков миело- и гонадотоксичности и других побочных эффектов препарата.

Полученные данные также в целом свидетельствуют о преимуществах применения RTX как терапии 1-й линии перед ЦсА. Эти преимущества заключаются в возможности более глубокого ответа со стороны циркулирующих анти-PLA₂R – основного патогенетического механизма ПМН, что подтверждает результаты ранее проведенных исследований [8, 10].

Представленное исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, полученные данные касаются только пациентов с высокой клинико-иммунологической активностью ПМН и не могут быть распространены на другие варианты течения болезни. Во-вторых, небольшое число наблюдений и отсутствие рандомизации требуют подтверждения более крупными исследованиями соответствующего дизайна. Отчасти проблема конфаундинга в оценке эффективности лечения преодолена дополнительным межгрупповым сравнительным анализом с применением методов псевдорандомизации, который полностью подтвердил основные результаты исследования, повысив степень их надежности. Также нами не проведен анализ сравнительной эффективности нового подхода и стандартной терапии с применением ЦФ, что объясняется низкой частотой его применения в реальной практике клиники из-за высокого риска побочных эффектов и отмены лечения [6, 22, 23].

Заключение

Применение комбинации RTX, ЦФ и стероидов, назначаемых в сниженных кумулятивных дозах, является эффективным и безопасным подходом для быстрой индукции ремиссий у пациентов с высокой клинической и иммунологической активностью ПМН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 анти-PLA₂R – антитела к рецепторам фосфолипазы А₂ М-типа
 ИР – иммунологическая ремиссия
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия
 НС – нефротический синдром
 ПМН – первичная мембранозная нефропатия
 ПР – полная ремиссия
 pСКФ_{СКД-ЕР1} – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 С – стероиды

СНЯ – серьезные нежелательные явления
 СПБ – суточная потеря белка
 ЦсА – циклоспорин А
 ЦФ – циклофосфамид
 ЧР – частичная ремиссия
 PSM (propensity score matching) – подбор групп по индексу соответствия
 RTX – ритуксимаб

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Glassock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50-year odyssey. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:157-67. DOI:10.1053/j.ajkd.2010.01.0082
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;361:11-21. DOI:10.1056/NEJMoa0810457
3. Schlumberger W, Hornig N, Lange S, et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1. *Autoimmun Rev.* 2014;13:108-13. DOI:10.1038/srep08803
4. Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2013; 33:6:531-42. DOI:10.1016/j.semnephrol.2013.08.004
5. Passerini P, Ponticelli C. Membranous nephropathy. In: Treatment of Primary Glomerulonephritis. Eds. C Ponticelli, R Glassock. 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009; p. 261-312. DOI:10.1093/med/9780199552887.001.0001
6. Chen Y, Schieppati A, Chen X, et al. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD004293. DOI:10.1002/14651858.CD004293.pub3
7. Zou PM, Li H, Cai JF, et al. Therapy of Rituximab in Idiopathic Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chin Med Sci J.* 2018;33(1):9-19. DOI:10.24920/21803
8. Lu W, Gong S, Li J, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(16):e19804. DOI:10.1097/MD.000000000019804
9. Ren S, Wang Y, Xian L, et al. Comparative effectiveness and tolerance of immunosuppressive treatments for idiopathic membranous nephropathy: A network meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184398. DOI:10.1371/journal.pone.0184398
10. 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
11. Добронравов В.А., Майер Д.А., Бережная О.В., и др. Мембранозная нефропатия в российской популяции. *Терапевтический архив.* 2017;89(6):21-9 [Dobronravov VA, Majer DA, Berezhnaja OV, et al. Membranous nephropathy in a Russian population. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(6):21-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789621-29
12. Churg J, Ehrenreich T. Membranous nephropathy. *Perspect Nephrol Hypertens.* 1973;1:443-8
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
14. U.S. Food and Drug Administration What is a Serious Adverse Event? Available at: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>. Accessed: 04.03.2021.
15. 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
16. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(2):186-97. DOI:10.1038/kisup.2012.20
17. KDIGO Clinical Practice Guideline On Glomerular Diseases. Public Review Draft. June 2020. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GN-GL-Public-Review-Draft_1-June-2020.pdf. Accessed: 04.07.2020.
18. Huang L, Dong QR, Zhao YJ, et al. Rituximab for the management of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2021;53(1):111-9. DOI:10.1007/s11255-020-02633-5
19. Wu W, Shang J, Tao C, et al. The prognostic value of phospholipase A2 receptor autoantibodies on spontaneous remission for patients with idiopathic membranous nephropathy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(23):e11018. DOI:10.1097/MD.000000000011018
20. Dong D, Fan TT, Wang YY, et al. Relationship between renal tissues phospholipase A2 receptor and its serum antibody and clinical condition and prognosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):444. DOI:10.1186/s12882-019-1638-x
21. 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
22. Liu D, Yang Y, Kuang F, et al. Risk of infection with different immunosuppressive drugs combined with glucocorticoids for the treatment of idiopathic membranous nephropathy: A pairwise and network meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2019;70:354-61. DOI:10.1016/j.intimp.2019.03.002
23. Zheng Q, Yang H, Liu W, et al. Comparative efficacy of 13 immunosuppressive agents for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(9):e030919. DOI:10.1136/bmjopen-2019-030919

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек: результаты исследования DAPA-CKD

М.М. Батюшин✉

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель. Представить основные результаты рандомизированного двойного слепого параллельного группового плацебо-контролируемого исследования DAPA-CKD.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) и возможностью применения дапаглифлозина в дозировке 10 мг 1 раз в день в сравнении с плацебо. В исследовании приняли участие 386 центров из 21 страны мира. Всего в исследование включены 4304 пациента, средний возраст составил 61,8 года, преобладали мужчины, 2906 (67,5%) человек имели исходный диагноз «сахарный диабет 2-го типа». Включались пациенты с диабетической и недиабетической ХБП, расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² и отношением альбумин/креатинин мочи от 200 до 5000 мг/г.

Результаты. Продемонстрировано, что первичная композитная конечная точка (время до снижения рСКФ \geq 50% по сравнению с исходным уровнем, время до терминальной стадии болезни почек, определенное как рСКФ $<$ 15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе или трансплантации почки, время до почечной или сердечно-сосудистой смерти) встречалась в 9,2% случаев у больных, получавших дапаглифлозин, и у 14,5% лиц, получавших плацебо. Также на терапии дапаглифлозином реже отмечалась встречаемость такой вторичной конечной точки, как сочетание снижения рСКФ \geq 50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти. Реже в группе дапаглифлозина наблюдались сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, а также смерть от любой причины.

Заключение. Таким образом, дапаглифлозин продемонстрировал способность в сравнении с плацебо снижать первичную композитную точку и ряд вторичных композитных точек у больных с ХБП как диабетического, так и недиабетического генеза.

Ключевые слова: дапаглифлозин, исследование DAPA-CKD, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Батюшин М.М. Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек: результаты исследования DAPA-CKD. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 713–723. DOI: 10.26442/00403660.2021.6.200891

ORIGINAL ARTICLE

The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease: results of the DAPA-CKD study

Mikhail M. Batyushin✉

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. The article presents the main results of a randomized, double-blind, parallel, placebo – controlled trial of DAPA-CKD.

Materials and methods. The study included patients with chronic kidney disease (CKD) and the possibility of using dapagliflozin at a dose of 10 mg once a day compared with placebo. The study involved 386 centers from 21 countries. A total of 4304 patients were included in the study, the average age was 61.8 years, men predominated, 2906 (67.5%) patients had an initial diagnosis of type 2 diabetes. Patients with diabetic and non-diabetic CKD were included with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 25 to 75 ml/min/1.73 m² and a urinary albumin/creatinine ratio of 200 to 5000 mg/g.

Results. The primary composite endpoint (time to eGFR reduction of 50% or more compared to baseline, time to end-stage renal disease defined as eGFR $<$ 15 ml/min/1.73 m², need for chronic dialysis or kidney transplantation, time to renal or cardiovascular death) was shown to occur in 9.2% of patients treated with dapagliflozin and in 14.5% of patients treated with placebo. Also, dapagliflozin therapy was less likely to have a secondary endpoint, such as a combination of a decrease in eGFR by 50% or more, end-stage kidney disease, or renal death. Less frequently, the dapagliflozin group experienced cardiovascular death or hospitalization for heart failure, as well as death from any cause.

Conclusion. Thus, dapagliflozin demonstrated the ability, in comparison with placebo, to reduce the primary composite point and a number of secondary composite points in patients with both diabetic and non-diabetic CKD.

Keywords: dapagliflozin, DAPA-CKD study, chronic kidney disease

For citation: Batyushin MM. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease: results of the DAPA-CKD study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021; 93 (6): 713–723. DOI: 10.26442/00403660.2021.6.200891

Введение

Мотивацией для проведения исследования «Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек» (The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease trial – DAPA-CKD, NCT03036150) явилась способность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) реализовывать кардио- и ренопротективное действие в отношении больных, страдающих сахарным диабетом (СД) 2-го типа

[1–4]. В исследовании CREDENCE продемонстрировано, что канаглифлозин, а в исследовании EMPA-REG OUTCOME – эмпаглифлозин улучшают исходы течения СД 2-го типа в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП) [1, 4]. В исследовании CANVAS канаглифлозин продемонстрировал способность снижения альбуминурии на 27% (отношение рисков – ОР 0,73, доверительный интервал – 95% ДИ 0,67–0,79) в сравнении с плацебо и снижения компо-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Батюшин Михаил Михайлович – проф. каф. внутренних болезней №2. Тел.: +7(863)201-44-23; e-mail: batyushin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2733-4524

Mikhail M. Batyushin. E-mail: batyushin-m@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2733-4524

Таблица 1. Основные критерии включения и исключения из исследования DAPA-CKD
Table 1. Main criteria for inclusion and exclusion from the DAPA-CKD study

Критерии включения
18 лет и старше
рСКФ от 25 до 75 мл/мин/1,73 м ² включительно при скрининге
ОАКМ от 200 до 5000 мг/г включительно при скрининге
Стабильная и для пациента максимально переносимая маркированная дозировка ИАПФ или БРА в течение не менее 4 нед до скрининга, если нет медицинских противопоказаний
Критерии исключения
СД 1-го типа
Аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный поликистоз почек, волчаночный нефрит или АНЦА-ассоциированный васкулит
Получение цитотоксической терапии, иммуносупрессивной терапии или другой иммунотерапии при первичном или вторичном заболевании почек в течение 6 мес до включения в исследование
Застойная СН класса IV по NYHA на момент включения в исследование
Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 8 нед до включения в исследование
Коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование) или восстановление/замена клапана в течение 8 нед до включения в исследование
Любое состояние за пределами области исследования почек и сердечно-сосудистой системы с ожидаемой продолжительностью жизни менее 2 лет на основании клинического заключения исследователя
Печеночная недостаточность (уровни аспартатаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы, более чем 3-кратно превышающие верхнюю границу нормы или уровень общего билирубина, более чем 2-кратно превышающий верхнюю границу нормы на момент включения в исследование)

Примечание. АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов, NYHA – классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации.

зитной почечной точки (уменьшение расчетной скорости клубочковой фильтрации – рСКФ более чем на 40%, старт заместительной почечной терапии или смерть от почечных причин) у больных СД 2-го типа с высоким сердечно-сосудистым риском [2]. В исследовании DECLARE-TIMI дапаглифлозин продемонстрировал способность снижать риск наступления почечной комбинированной точки (более чем 40% снижение рСКФ до значений менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела, терминальная стадия болезни почек или смерть от почечных или кардиоваскулярных причин) на 24% (ОР – 0,76, 95% ДИ 0,67–0,87) у больных СД 2-го типа с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) либо риском его развития [3]. Предполагается о том, что дапаглифлозин способен оказывать ренопротективное и кардиопротективное действие не только в условиях диабетической ХБП при СД 2-го типа, но и при недиабетических формах ХБП, легло в основу исследования DAPA-CKD.

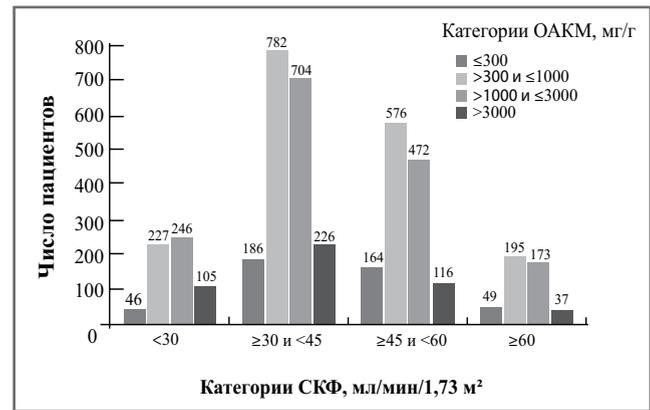


Рис. 1. Доля пациентов в категориях рСКФ и ОАКМ.
Fig. 1. The proportion of patients in the eGFR and ACR categories.

Дизайн

Исследование DAPA-CKD является рандомизированным двойным слепым параллельным групповым плацебо-контролируемым с включением пациентов с ХБП и возможностью применения дапаглифлозина в дозировке 10 мг 1 раз в день в сравнении с плацебо [5].

Критерии включения и исключения представлены в **табл. 1** [6].

Включение в исследование проходило независимо от того, вызвана ХБП СД 2-го типа или нет. Ограничения при рандомизации касались формирования подгрупп, в частности минимум 30% пациентов должны были быть отнесены либо к подгруппе с диабетической либо недиабетической ХБП, также доля пациентов с рСКФ 60–75 мл/мин/1,73 м² составляла не более 10%.

После рандомизации пациенты посещали центры через 2 нед, 2, 4 и 8 мес, а затем через 4-месячные интервалы. При каждом последующем посещении собирались данные о достижении конечных точек, возникновении нежелательных явлений (НЯ), приверженности исследуемому препарату или использованию иных методов лечения. Также регистрировались нежелательные события и осуществлялся анализ лабораторных проб крови и мочи [6].

В ходе исследования оценивались конечные точки, представленные в **табл. 2** [6].

Почечная смерть определялась как смерть по причине терминальной стадии болезни почек, когда диализ намеренно приостановлен (диализ не начат или прекращен) по какой-либо причине.

Результаты

В исследовании приняли участие 386 центров из 21 страны мира. Всего в исследование включены 4304 пациента, средний возраст составил 61,8 года, преобладали мужчины (**табл. 3**) [5].

По условиям включения пациентов исходно рСКФ должна была колебаться от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² включительно, отношение альбумин/креатинин мочи (ОАКМ) – от 200 до 5000 мг/г включительно. Наибольшее число больных имели значения рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² и ОАКМ от 300 до 1000 мг/г (**рис. 1**). Вместе с тем наблюдалась категория больных с уровнем ОАКМ <300 мг/г и рСКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Из 4304 рандомизированных пациентов 2906 (67,5%) имели исходный диагноз СД 2-го типа (**табл. 4**). У пациентов

Таблица 2. Первичные, вторичные конечные точки исследования DAPA-CKD
Table 2. Primary and secondary endpoints of the DAPA-CKD study

Первичная композитная конечная точка
Время до снижения рСКФ \geq 50% по сравнению с исходным уровнем подтверждено повторным измерением в течение 28 дней и более по уровню креатинина сыворотки)
Время до терминальной стадии болезни почек определяется как рСКФ $<$ 15 мл/мин/1,73 м ² , необходимость в хроническом диализе (оба подтверждены в течение 28 дней и более) или трансплантация почки
Время до почечной или сердечно-сосудистой смерти
Вторичные конечные точки
Время до композитной почечной конечной точки:
<ul style="list-style-type: none"> • снижение рСКФ\geq50% от исходного уровня (подтверждено на протяжении 28 дней по уровню креатинина сыворотки) • терминальная стадия болезни почек определяется как рСКФ$<$15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе или трансплантация почки • почечная смерть
Время до случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН
Время до смерти по любой причине
Исследовательские конечные точки включают (но не ограничиваются)
Время до отдельных компонентов первичной почечной конечной точки
Время до композитной конечной точки – хронического диализа, трансплантации почки или почечной смерти
Время до первого устойчивого снижения рСКФ на 40% и более от исходного уровня
Время до первого устойчивого снижения рСКФ на 30% и более от исходного уровня
Рассчитанное изменение рСКФ с течением времени:
<ul style="list-style-type: none"> • от исходного уровня до конца лечения • от первого измерения во время лечения до конца лечения
Доля пациентов с рСКФ $>$ 40 мл/мин/1,73 м ² исходно, которые вошли в ХБП С4 во время исследования
Изменение ОАКМ по сравнению с исходным уровнем
Время до первого появления каждого из следующих лабораторных значений уровней калия в сыворотке:
<ul style="list-style-type: none"> • 6,0 ммоль/л • 5,5 ммоль/л • $<$3,5 ммоль/л • $<$3,0 ммоль/л
Время до первого появления удвоения креатинина сыворотки (по сравнению с последним лабораторным измерением)
Доля пациентов без СД исходно с впервые выявленным диагнозом СД 2-го типа во время исследования
Изменения гликированного гемоглобина по сравнению с исходным уровнем
Время до композитной основной сердечно-сосудистой конечной точки – инфаркта миокарда, инсульта или смерти от ССЗ
Время до первой госпитализации по поводу СН
Время до первого нефатального или фатального инфаркта миокарда
Время до первого инсульта с несмертельным или смертельным исходом по любой причине
Изменение по сравнению с исходным уровнем общего итогового балла по опроснику KDQOL ^{TM-36} и изменения в состоянии здоровья, измеренные по опроснику EQ-5D-5L
Конечные точки безопасности
Серьезные побочные эффекты
Прекращение приема исследуемого продукта из-за побочных эффектов
Изменения в биохимических/гематологических параметрах
Представляющие интерес НЯ (снижение объема циркулирующей плазмы, отклонения в почечных параметрах, серьезные гипогликемические явления, переломы, диабетический кетоацидоз, НЯ, приводящие к ампутации или ведущие к риску ампутации нижней конечности)

Таблица 3. Демографические и биохимические данные пациентов исследования DAPA-CKD в соответствии со статусом СД**Table 3. Demographic and biochemical data of patients in the DAPA-CD study in accordance with the DM status**

Характерная черта	Общий (n=4304)	С СД 2-го типа (n=2906)	Без СД 2-го типа (n=1398)
Возраст, лет, среднее (СО)	61,8 (12,1)	64,4 (9,7)	56,4 (14,6)
≤65 лет, n (%)	2486 (57,8)	1507 (51,9)	979 (70,0)
>65 лет, n (%)	1818 (42,2)	1399 (48,1)	419 (30,0)
<i>Пол, n (%)</i>			
Мужской	2879 (66,9)	1941 (66,8)	938 (67,1)
Женский	1425 (33,1)	965 (33,2)	460 (32,9)
<i>Раса, n (%)</i>			
Европеоидная	2290 (53,2)	1541 (53,0)	749 (53,6)
Негроидная	191 (4,4)	137 (4,7)	54 (3,9)
Монголоидная	1467 (34,1)	932 (32,1)	535 (38,3)
Американские индейцы/уроженцы Аляски	136 (3,2)	111 (3,8)	25 (1,8)
Другая	220 (5,1)	185 (6,4)	35 (2,5)
<i>Регион, n (%)</i>			
Азия	1346 (31,3)	841 (28,9)	505 (36,1)
Европа	1233 (28,7)	771 (26,5)	462 (33,0)
Северная Америка	813 (18,9)	623 (21,4)	190 (13,6)
Латинская/Южная Америка	912 (21,2)	671 (23,1)	241 (17,2)
<i>АД, мм рт. ст., среднее (СО)</i>			
Систолическое	137,1 (17,4)	139,2 (17,3)	132,6 (16,7)
Диастолическое	77,5 (10,5)	76,5 (10,1)	79,6 (10,9)
<i>Категории систолического АД, n (%)</i>			
>130 мм рт. ст.	2762 (64,2)	2033 (70,0)	729 (52,1)
>140 мм рт. ст.	1684 (39,1)	1273 (43,8)	411 (29,4)
Средний индекс массы тела, кг/м ²	n=4296 29,5	n=2899 30,3	n=1397 27,9
Гликированный гемоглобин	n=4284	n=2893	n=1391
Процент, среднее (СО)	7,1 (1,7)	7,8 (1,7)	5,6 (0,4)
Ммоль/моль, среднее (СО)	54 (19)	62 (19)	38 (4)
Гемоглобин, г/л, среднее (СО)	n=4278 128,3 (18,1)	n=2892 125,9 (17,9)	n=1386 133,1 (17,6)
Креатинин сыворотки, мг/дл, среднее (СО)	1,7 (0,5)	1,6 (0,5)	1,8 (0,5)
рСКФ, мл/мин/1,73м ² , среднее (СО)	43,1 (12,4)	43,8 (12,6)	41,7 (11,7)
<i>Категории рСКФ, мл/мин/1,73м², n (%)</i>			
≥60	454 (10,5)	348 (12,0)	106 (7,6)
45–59	1328 (30,9)	918 (31,6)	410 (29,3)
30–44	1898 (44,1)	1239 (42,6)	659 (47,1)
<30	624 (14,5)	401 (13,8)	223 (16,0)
Исходное ОАКМ, мг/г, медиана	949,3	1016,5	861,0
<i>Базовые медианные категории ОАКМ, n (%)</i>			
<30 мг/г (стадия А1)	1 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)
30–300 мг/г (стадия А2)	444 (10,3)	308 (10,6)	136 (9,7)
>300 мг/г (стадия А3)	3859 (89,7)	2597 (89,4)	1262 (90,3)

Примечание. СО – стандартное отклонение, n – число больных в группе.

Таблица 4. Диагностика ХБП и других исходных сопутствующих заболеваний в соответствии с исходным статусом СД**Table 4. Diagnosis of CKD and other underlying comorbidities in accordance with the baseline status of DM**

Исходные сопутствующие заболевания	Всего (n=4304)	С СД 2-го типа (n=2906)	Без СД 2-го типа (n=1398)
<i>Этиология ХБП, репортированная исследователями</i>			
Диабетическая нефропатия, n (%)	2510 (58,3)	2510 (86,4)	0
Ишемическая/гипертоническая нефропатия, n (%)	687 (16,0)	200 (6,9)	487 (34,8)
Хронический гломерулонефрит, n (%)	695 (16,1)	97 (3,3)	598 (42,8)
• IgA-нефропатия, n (%)	270 (6,3)	38 (1,3)	232 (16,6)
• фокально-сегментарный гломерулосклероз, n (%)	115 (2,7)	22 (0,8)	93 (6,7)
• мембранозная нефропатия, n (%)	43 (1,0)	10 (0,3)	33 (2,4)
• болезнь минимальных изменений, n (%)	11 (0,3)	2 (0,1)	9 (0,6)
• другой, n (%)	256 (5,9)	25 (0,9)	231 (16,5)
Хронический пиелонефрит (инфекционный), n (%)	69 (1,6)	12 (0,4)	57 (4,1)
Хронический интерстициальный нефрит, n (%)	53 (1,2)	13 (0,4)	40 (2,9)
Обструктивная нефропатия, n (%)	25 (0,6)	5 (0,2)	20 (1,4)
Стеноз почечной артерии, n (%)	10 (0,2)	3 (0,1)	7 (0,5)
Неизвестный, n (%)	214 (5,0)	47 (1,6)	167 (11,9)
Другой, n (%)	41 (1,0)	19 (0,7)	22 (1,6)
Выполнена биопсия почки, n (%)	873 (20,3)	373 (12,8)	500 (35,8)
<i>Анамнез и сопутствующие заболевания</i>			
Ожирение (индекс массы тела – 30 кг/м ² и выше), n (%)	1917 (44,5)	1437 (49,4)	480 (34,3)
Артериальная гипертония, мм рт. ст.	4121 (95,7)	2856 (98,3)	1265 (90,5)
Любая история ССЗ, n (%)	1610 (37,4)	1281 (44,1)	329 (23,5)
СН, n (%)	468 (10,9)	361 (12,4)	107 (7,7)
Инфаркт миокарда, n (%)	392 (9,1)	321 (11,0)	71 (5,1)
Чрезкожное коронарное вмешательство, n (%)	294 (6,8)	246 (8,5)	48 (3,4)
Шунтирование коронарной артерии, n (%)	176 (4,1)	163 (5,6)	13 (0,9)
Инсульт, n (%)	298 (6,9)	230 (7,9)	68 (4,9)
Язва стопы, n (%)	152 (3,5)	151 (5,2)	1 (0,1)
Ампутация, n (%)	181 (4,2)	166 (5,7)	15 (1,1)
Нейропатия, n (%)	955 (22,2)	922 (31,7)	33 (2,4)
<i>Анемия</i>			
• мужчины, n (%)	1231 (28,6)	955 (32,9)	276 (19,7)
• женщины, n (%)	708 (6,4)	527 (18,1)	181 (12,9)

без СД 2-го типа наиболее частой причиной ХБП значился хронический гломерулонефрит (n=598), далее следовала ишемическая/гипертоническая нефропатия (n=487). Причина ХБП считалась «неизвестной» у 167 участников без СД. У 396 участников из диабетической популяции ХБП не отнесена исследователями к диабетической нефропатии. Причина ХБП основана на биопсии почки у 373 (12,8%) пациентов с СД 2-го типа и у 500 (35,8%) – без СД 2-го типа [5].

В общей группе 130 (3,0%) пациентов не принимали ни одного лекарства во время базового визита (2-й визит). Большинство пациентов получали блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) – 66,7%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 31,5% (табл. 5), антагонист минералокортикоидных рецепторов принимали 5,3% пациентов, прямой ингибитор ренина – 0,1% [5].

Продемонстрировано, что первичная комбинированная конечная точка встречалась в 9,2% случаев у больных, получавших дапаглифлозин, и у 14,5% лиц, получавших плацебо (табл. 6, рис. 2) [7]. Также реже при терапии дапаглифлозином отмечалась встречаемость такой вторичной конечной точки, как сочетание снижения рСКФ \geq 50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти. Реже в группе дапаглифлозина наблюдались сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН), а также смерть от любой причины.

Отмечалась высокая безопасность дапаглифлозина, в частности, серьезные НЯ встречались в группе дапаглифлозина реже, чем в группе плацебо, реже встречалась гипогликемия, но чаще наблюдалось снижение объема циркулирующей плазмы. Случаи ампутации конечности,

Таблица 5. Лекарства, принимаемые исходно в соответствии со статусом СД
Table 5. Medicines taken at baseline according to diabetes mellitus status

Исходное лекарство	Всего (n=4304)	С СД 2-го типа (n=2906)	Без СД 2-го типа (n=1398)
Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, n (%)	4174 (97,0)	2817 (96,9)	1357 (97,1)
• ИАПФ, n (%)	1354 (31,5)	894 (30,8)	460 (32,9)
• БРА, n (%)	2870 (66,7)	1958 (67,4)	912 (65,2)
• прямой ингибитор ренина, n (%)	3 (0,1)	0	3 (0,2)
• ингибитор рецепторов ангиотензина, неприлизина	3 (0,1)	3 (0,1)	0
Мочегонные препараты, n (%)	1882 (43,7)	1465 (50,4)	417 (29,8)
• петлевой диуретик, n (%)	1056 (24,5)	841 (28,9)	215 (15,4)
• тиазид, n (%)	906 (21,1)	715 (24,6)	191 (13,7)
• антагонист минералокортикоидных рецепторов, n (%)	229 (5,3)	171 (5,9)	58 (4,1)
• другое мочегонное средство	27 (0,6)	18 (0,6)	9 (0,6)
Фосфатное связующее, n (%)	48 (1,1)	39 (1,3)	9 (0,6)
Эритропоэтинстимулирующие агенты, n (%)	89 (2,1)	68 (2,3)	21 (1,5)
Связывающие калий, n (%)	117 (2,7)	88 (3,0)	29 (2,1)
β-Адреноблокатор, n (%)	1680 (39,0)	1267 (43,6)	413 (29,5)
Блокатор кальциевых каналов	2183 (50,7)	1549 (53,3)	634 (45,4)
Гиполипидемические препараты, n (%)	2988 (69,4)	2206 (75,9)	782 (55,9)
• статины, n (%)	2794 (64,9)	2082 (71,6)	712 (50,9)
• другие гиполипидемические препараты, n (%)	645 (15,0)	452 (15,6)	193 (13,8)
Антитромботические препараты, n (%)	2042 (47,4)	1649 (56,7)	393 (28,1)
• антиагрегантное средство, n (%)	1880 (43,7)	1543 (53,1)	337 (24,1)
n	225 (5,2)	158 (5,4)	67 (4,8)
Антигипергликемические препараты, n (%)	2725 (63,3)	2719 (93,6)	6 (0,4)
• бигуанид, n (%)	1250 (29,0)	1244 (42,8)	6 (0,4)
• сульфонилмочевина, n (%)	774 (18,0)	774 (26,6)	0
• ингибитор дипептидил пептидазы-4, n (%)	742 (17,2)	742 (25,5)	0
• ингибитор α-глюкозидазы, n (%)	99 (2,3)	99 (3,4)	0
• агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, n (%)	122 (2,8)	122 (4,2)	0
• инсулин, n (%)	1598 (37,1)	1598 (55,0)	0
• тиазолидиндион, n (%)	91 (2,1)	91 (3,1)	0
• другие антигипергликемические препараты, n (%)	89 (2,1)	89 (3,1)	0

переломов, диабетического кетоацидоза в группе дапаглифлозина не отличались от плацебо.

Отмечено, что влияние дапаглифлозина на первичную композитную конечную точку одинаково во всех сформированных подгруппах больных (рис. 3) [7].

Положительное влияние дапаглифлозина сохранялось в возрасте как старше, так и моложе 65 лет, как в мужской, так и в женской когортах вне зависимости от расы и региона проживания. Также эффект дапаглифлозина сохранялся у больных СД 2-го типа и без него вне зависимости от уровня ОАКМ и систолического артериального давления (АД).

В предварительно запланированном анализе исследования DAPA-СКД дополнительно оценено влияние дапаглифлозина в сравнении с плацебо на конечные точки в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе ССЗ

(табл. 7) [8]. Учитывались в анамнезе такие заболевания, как ишемическая болезнь (стенокардия, инфаркт миокарда, ишемический стеноз артерии, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование); цереброваскулярные заболевания (ишемический инсульт, геморрагический инсульт, стеноз сонной артерии, преходящие ишемические атаки); заболевания периферических артерий (облитерирующий эндартериит, аневризмы брюшной аорты, сосудистый стент); СН; заболевания клапанов сердца; фибрилляция предсердий или трепетание предсердий; желудочковая аритмия; тромбоэмболия легочной артерии; сердечные устройства, отличные от сердечной ресинхронизирующей терапии (кардиостимулятор, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор). ССЗ имелись в анамнезе у 1610 пациентов (813 – в группе дапаглифлозина

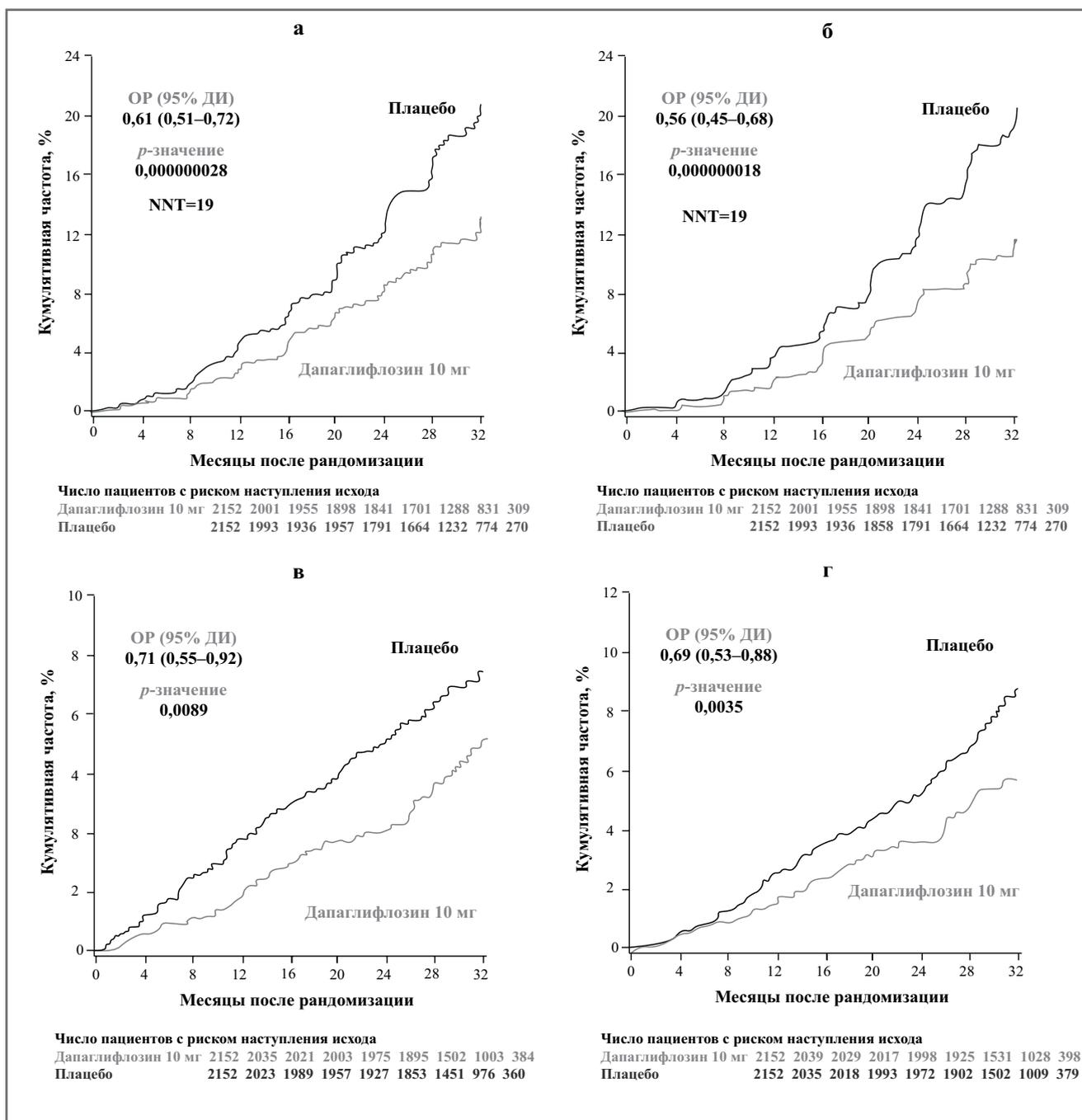


Рис. 2. Первичные и вторичные конечные точки: **а** – первичная композитная точка; **б** – почечная композитная точка; **в** – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по причине СН; **г** – смерть по любой причине.
Fig. 2. Primary and secondary endpoints: **a** – primary composite point; **b** – renal composite point; **c** – cardiovascular death or hospitalization due to HF; **d** – death from any cause.

и 797 – в группе плацебо) и отсутствовали у 2694 (1339 – в группе дапаглифлозина, 1355 – в группе плацебо). Первичная композитная точка наблюдалась реже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо как среди пациентов с ССЗ в анамнезе (11,2% против 17,2%; ОР 0,61, 95% ДИ 0,47–0,79), так и среди пациентов без ССЗ (7,9% против 12,9%; ОР 0,61, 0,48–0,78). Фактор наличия или отсутствия сердечно-сосудистой патологии статистически значимо не изменял эффективность дапаглифлозина у больных с ХБП (*p* взаимодействия – 0,90). Отсутствие влияния наличия или отсутствия ССЗ в анамнезе распространялось на все

компоненты первичной почечной конечной точки (хотя снижение смертности от сердечно-сосудистых причин не было статистически значимым в подгруппах пациентов с ССЗ и без), а также на вторичную почечную конечную точку (*p* взаимодействия – 0,29). Дапаглифлозин в одинаковой степени снижал риск вторичных исходов у пациентов с и без ССЗ в анамнезе – комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН (ОР 0,67, 0,40–1,13 у лиц без ССЗ против ОР 0,70, 0,52–0,94 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе; *p* взаимодействия – 0,88), а также смертности

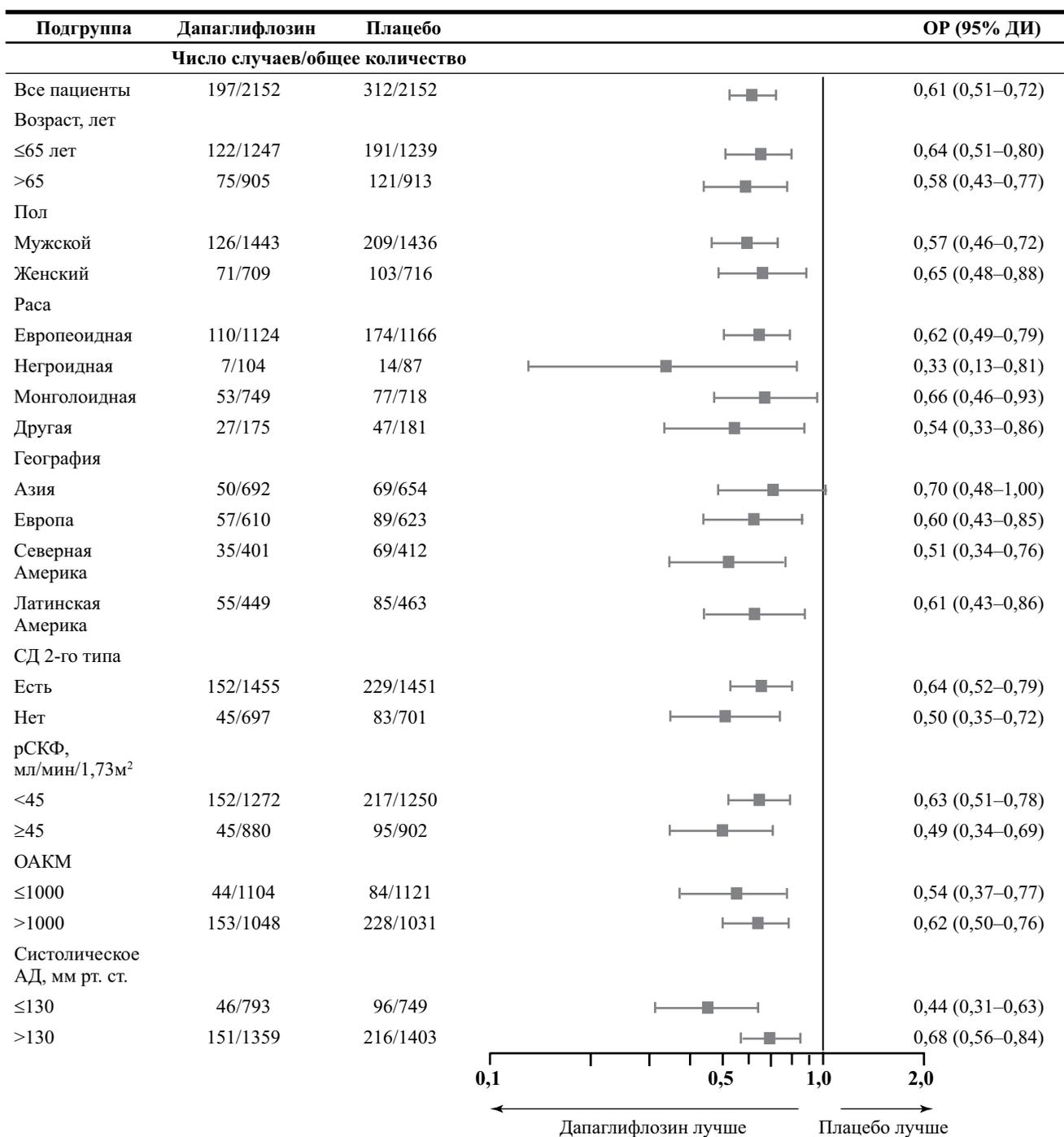


Рис. 3. Первичная конечная точка в исходно сформированных подгруппах.

Fig. 3. The primary endpoint in the originally formed subgroups.

от всех причин (ОР 0,63, 0,41–0,98 против ОР 0,70, 0,51–0,95, соответственно; p взаимодействия – 0,71). Частота НЯ в целом была низкой и не различалась между пациентами с ССЗ и без них [8].

Во время наблюдения умерли 247 (5,7%) пациентов, из которых 91 (36,8%) – от сердечно-сосудистых причин и 102 (41,3%) – от иных причин, у 54 (21,9%) пациентов причина смерти была неопределенной. Умерли 197 пациентов с СД 2-го типа; эти смерти отнесены к сердечно-сосудистой этиологии у 76 (38,6% всех смертей) человек, иной этиологии – у 75 (38,1%) и неопределенной этиологии –

у 46 (23,4%). Умерли также 50 пациентов без СД 2-го типа, из них 15 (30,0%) по причине сердечно-сосудистой болезни, 27 (54,0%) – по иной причине, 8 (16,0%) – по неопределенной причине [9]. В ходе анализа показано, что применение дапаглифлозина в сравнении с плацебо снижает смертность от всех причин в группе больных как СД 2-го типа, так и без него (рис. 4).

При этом сердечно-сосудистая смерть наступила у 41 (1,9%) пациента в группе дапаглифлозина и 50 (2,3%) лиц в группе плацебо (ОР 0,82, 95% ДИ 0,54–1,24; $p=0,338$). При этом сила влияния дапаглифлозина

Таблица 6. Первичные и вторичные конечные точки и НЯ, представляющие интерес
Table 6. Primary and secondary endpoints and adverse event of interest

	Дапаглифлозин		Плацебо		ОР (95% ДИ)	Значение <i>p</i>
	число/общее количество (%)	событий/100 пациенто-лет	число/общее количество (%)	событий/100 пациенто-лет		
Первичный результат						
Первичная композитная точка	197/2152 (9,2)	4,6	312/2152 (14,5)	7,5	0,61 (0,51–0,72)	<0,001
Снижение рСКФ \geq 50%	112/2152 (5,2)	2,6	201/2152 (9,3)	4,8	0,53 (0,42–0,67)	NA
Терминальная стадия болезни почек	109/2152 (5,1)	2,5	161/2152 (7,5)	3,8	0,64 (0,50–0,82)	NA
рСКФ<15 мл/мин/1,73м ²	84/2152 (3,9)	1,9	120/2152 (5,6)	2,8	0,67 (0,51–0,88)	NA
Хронический диализ*	68/2152 (3,2)	1,5	99/2152 (4,6)	2,2	0,66 (0,48–0,90)	NA
Трансплантация почки*	3/2152 (0,1)	0,1	8/2152 (0,4)	0,2	–	NA
Смерть от почечных причин	2/2152 (<0,1)	0,0	6/2152 (0,3)	0,1	–	NA
Смерть от сердечно-сосудистых причин	65/2152 (3,0)	1,4	80/2152 (3,7)	1,7	0,81 (0,58–1,12)	NA
Вторичные точки						
Сочетание снижения рСКФ \geq 50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти	142/2152 (6,6)	3,3	243/2152 (11,3)	5,8	0,56 (0,45–0,68)	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН	100/2152 (4,6)	2,2	138/2152 (6,4)	3,0	0,71 (0,55–0,92)	0,009
Смерть от любой причины	101/2152 (4,7)	2,2	146/2152 (6,8)	3,1	0,69 (0,53–0,88)	0,004
Результаты безопасности**						
Прекращение приема из-за НЯ	118/2149 (5,5)	–	123/2149 (5,7)	–	–	0,79
Любое серьезное НЯ	633/2149 (29,5)	–	729/2149 (33,9)	–	–	0,002
Неблагоприятные события, представляющие интерес						
Ампутация***	35/2149 (1,6)	–	39/2149 (1,8)	–	–	0,73
Любой определенный или вероятный диабетический кетоацидоз	0/2149	–	2/2149 (<0,1)	–	–	0,50
Перелом#	85/2149 (4,0)	–	69/2149 (3,2)	–	–	0,22
Побочное действие со стороны почек#	155/2149 (7,2)	–	188/2149 (8,7)	–	–	0,07
Выраженная гипогликемия†						
14/2149 (0,7)	–	28/2149 (1,3)	–	–	0,04	
Снижение объема циркулирующей плазмы	127/2149 (5,9)	–	90/2149 (4,2)	–	–	0,01

Примечание. NA – неприменимо, потому что значения *p* для результатов эффективности сообщаются только для исходов, которые включены в стратегию иерархического тестирования; *в случае хронического диализа или трансплантации почки зафиксировано 69 исходов в группе дапаглифлозина и 100 – в группе плацебо (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,90); **в анализ безопасности включены все участники, прошедшие рандомизацию и получившие хотя бы одну дозировку дапаглифлозина или плацебо; ***случаи хирургической ампутации или спонтанной либо нехирургической ампутации, за исключением ампутации вследствие травмы; #результаты основаны на заранее определенном списке предпочтительных терминов; †следующие критерии подтверждены исследователем: симптомы серьезного нарушения сознания или поведения, потребность во внешней помощи, вмешательство с целью лечения гипогликемии и быстрое выздоровление от острых симптомов после вмешательства.

Таблица 7. Первичные и вторичные конечные точки в зависимости от исходного статуса ССЗ
Table 7. Primary and secondary endpoints depending on the initial CVD status

Конечные точки и статус ССЗ	Дапаглифлозин (n=2152)* абс. (%)	Плацебо (n=2152)# абс. (%)	Абсолютное различие риска (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	p взаимодействия
Первичная конечная точка и ее компоненты					
Снижение рСКФ\geq50%, терминальная стадия болезни почек, смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин					
Нет ССЗ	106 (7,9)	175 (12,9)	-5,0% (-7,3–2,7)	0,61 (0,48–0,78)	0,90
Есть ССЗ	91 (11,2)	137 (17,2)	-6,0% (-9,4–2,6)	0,61 (0,47–0,79)	
Снижение рСКФ\geq50%					
Нет ССЗ	71 (5,3)	127 (9,4)	-4,1% (-6,0–2,1)	0,57 (0,42–0,76)	0,54
Есть ССЗ	41 (5,0)	74 (9,3)	-4,2% (-6,8–1,7)		
Терминальная стадия болезни почек					
Нет ССЗ	72 (5,4)	106 (7,8)	-2,4% (-4,3–0,6)	0,69 (0,51–0,93)	0,50
Есть ССЗ	37 (4,6)	55 (6,9)	-2,3% (-4,6–0,1)	0,59 (0,39–0,91)	
Смерть от почечных причин					
Нет ССЗ	1 (0,1)	2 (0,1)	–	–	–
Есть ССЗ	1 (0,1)	4 (0,5)	–	–	–
Смерть от сердечно-сосудистых причин					
Нет ССЗ	20 (1,5)	24 (1,8)	-0,3% (-1,2–0,7)	0,85 (0,47–1,54)	0,80
Есть ССЗ	45 (5,5)	56 (7,0)	-1,5% (-3,9–0,9)	0,77 (0,52–1,14)	
Вторичные конечные точки					
Снижение рСКФ\geq50%, терминальная стадия болезни почек, смерть от почечных причин					
Нет ССЗ	93 (6,9)	154 (11,4)	-4,4% (-6,6–2,2)	0,61 (0,47–0,79)	0,29
Есть ССЗ	49 (6,0)	89 (11,2)	-5,1% (-7,9–2,4)	0,49 (0,34–0,69)	
Сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН					
Нет ССЗ	24 (1,8)	36 (2,7)	-0,9% (-2,0–0,2)	0,67 (0,40–1,13)	0,88
Есть ССЗ	76 (9,3)	102 (12,8)	-3,4% (-6,5–0,4)	0,70 (0,52–0,94)	
Смерть от любой причины					
Нет ССЗ	33 (2,5)	53 (3,9)	-1,4% (-2,8–0,1)	0,63 (0,41–0,98)	0,71
Есть ССЗ	68 (8,4)	93 (11,7)	-3,3% (-6,2–0,4)	0,70 (0,51–0,95)	

*В группе дапаглифлозина число пациентов без ССЗ составило 1339, с ССЗ – 813; #в группе плацебо число пациентов без ССЗ составило 1355, с ССЗ – 797.

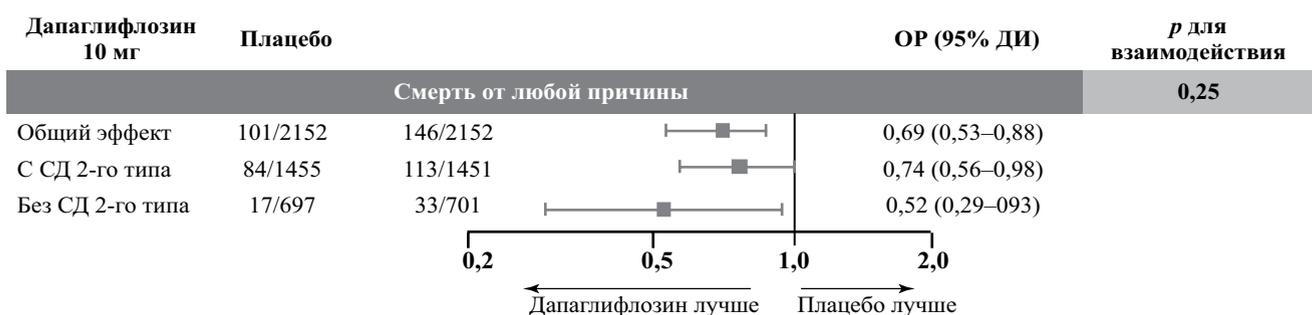


Рис. 4. Показатель смертности от любой причины в зависимости от наличия СД 2-го типа у пациентов.
Fig. 4. The rate of death from any cause, depending on the presence of type 2 diabetes in patients.

на сердечно-сосудистую смерть в исследовании DAPA-CKD была в целом аналогична той, что наблюдалась в 2 других клинических исследованиях CREDENCE и SCORED НГЛТ-2-ингибиторов у пациентов с СД 2-го типа и ХБП [10]. Ни одно из этих исследований исходно не сформировано с целью оценки влияния ингибирования SGLT2 на сердечно-сосудистую смерть, и относительное снижение риска не являлось статистически значимым ни в одном из этих исследований. Однако при проведении метаанализа НГЛТ-2-ингибиторы продемонстрировали способность снижать риск сердечно-сосудистой смерти на 16% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,73–0,97) без признаков гетерогенности по отдельным препаратам ($p=0,67$) [9].

Заключение

В рамках исследования DAPA-CKD продемонстрировано, что первичная композитная конечная точка (время до

снижения рСКФ \geq 50% по сравнению с исходным уровнем, время до терминальной стадии болезни почек, определенное как рСКФ $<$ 15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе или трансплантации почки, время до почечной или сердечно-сосудистой смерти) встречалась в 9,2% случаев у больных, получавших дапаглифлозин, и у 14,5% лиц, получавших плацебо. Также на терапии дапаглифлозином реже встречались вторичные конечные точки (сочетание снижения рСКФ \geq 50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти; сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН; а также смерть от любой причины). Положительный эффект дапаглифлозина отмечался у больных с ХБП независимо от наличия СД 2-го типа, уровня рСКФ и ОАКМ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interest.

Список сокращений

АД – артериальное давление
БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа
НЯ – нежелательное явление
ОАКМ – отношение альбумин/креатинин мочи
ОР – отношение рисков
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
СО – стандартное отклонение
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ХБП – хроническая болезнь почек
DAPA-CKD (The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease trial) – исследование «Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306. DOI:10.1056/NEJMoa1811744
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:44-657. DOI:10.1056/NEJMoa1611925
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
- Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2018;137(2):119-29. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268
- Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(10):1700-11. DOI:10.1093/ndt/gfaa234
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:274-82. DOI:10.1093/ndt/gfz290
- Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. DOI:10.1056/NEJMoa2024816
- McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2021;143(5):438-48. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051675
- Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021;42(13):1216-27. DOI:10.1093/eurheartj/ehab094
- Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;384:129-39. DOI:10.1056/NEJMoa2030186

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2021



OMNIDOCTOR.RU

Роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-нефропатии

С.В. Гуляев^{✉1}, Л.А. Стрижаков^{1,2}, Н.В. Чеботарева^{1,2}, С.В. Моисеев^{1,2}

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

В статье рассмотрены современные представления о патогенезе первичной иммуноглобулин (Ig)A-нефропатии и ее возможной связи с активностью MALT-системы кишечника. Подробно анализируются механизмы дефектного гликозилирования иммуноглобулина А, а также повышенная ассоциация IgA-нефропатии с рядом заболеваний, характеризующихся хроническим воспалением кишечной стенки и/или нарушением кишечной проницаемости. Обсуждаются перспективы лечения IgA-нефропатии с позиций энтеро-ренальной оси патогенеза болезни. Приводятся данные отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: иммуноглобулин А-нефропатия, иммуноглобулин А, дефектное гликозилирование иммуноглобулина А, кишечная проницаемость, MALT

Для цитирования: Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Чеботарева Н.В., Моисеев С.В. Роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-нефропатии. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 724–728. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200868

REVIEW

Role of the intestinal MALT in pathogenesis of the IgA-nephropathy

Sergei V. Guliaev^{✉1}, Leonid A. Strizhakov^{1,2}, Natalia V. Chebotareva^{1,2}, Sergei V. Moiseev^{1,2}

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Modern view on pathogenesis of immunoglobulin (Ig)A-nephropathy and possible relation to intestinal MALT-system activity is presented in the article. Aberrant glycosylation of IgA and increased association of IgA-nephropathy with intestinal diseases or abnormal intestinal permeability are discussed in details. Based on supposed entero-renal pathogenesis of the disease future treatment modalities are considered. Relevant world's literature is cited.

Keywords: immunoglobulin A-nephropathy, immunoglobulin A, aberrant glycosylation of immunoglobulin A, intestinal permeability, MALT

For citation: Guliaev SV, Strizhakov LA, Chebotareva NV, Moiseev SV. Role of the intestinal MALT in pathogenesis of the IgA-nephropathy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (6): 724–728. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200868

Первичная иммуноглобулин (Ig)A-нефропатия (болезнь Берже), впервые описанная в 1968 г. в работах французских ученых J. Berger и N. Hinglais [1], представляет собой наиболее частый морфологический вариант первичного хронического гломерулонефрита, характеризующийся отложением в почечном мезангии иммунных комплексов, содержащих IgA. Широкая распространенность в мире, в том числе в российской популяции [2], и неуклонное прогрессирование болезни с развитием терминальной почечной недостаточности почти у 50% больных [3] обуславливают высокую

социально-экономическую значимость IgA-нефропатии и необходимость дальнейших исследований, направленных на изучение ее этиопатогенеза. Клиническая картина болезни варьирует от бессимптомной микрогематурии до макрогематурии, рецидивы которой, как правило, ассоциируются с эпизодами инфекций слизистых оболочек верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного и урогенитального трактов [4]. Тесная связь IgA-нефропатии с инфекционным поражением слизистых оболочек создала предпосылки для доминирующей в настоящее время концепции патогенеза

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гуляев Сергей Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(925)-504-52-90; e-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

✉ **Sergei V. Guliaev.** E-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Стрижаков Леонид Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-2291-6453

Leonid A. Strizhakov. ORCID: 0000-0002-2291-6453

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), доц. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-2128-8560

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Моисеев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7232-4640

Sergei V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

болезни [4], согласно которой ее развитие тесно связано с активацией MALT-системы (mucosa-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками).

Роль MALT-системы в развитии IgA-нефропатии

В настоящее время наиболее изучен патогенез болезни Берже и вторичной IgA-нефропатии в рамках IgA-васкулита, что во многом связано с выраженным сходством иммунопатологических процессов, лежащих в основе этих двух заболеваний [5, 6]. Наиболее характерным морфологическим признаком IgA-нефропатии считается мезангиальная пролиферация с отложением иммунных депозитов, состоящих из полимерного IgA 1-го подкласса (IgA1). Известно, что полимерный IgA в организме человека секретируется преимущественно В-лимфоцитами MALT-системы в виде секреторного IgA (sIgA), и его уровень закономерно возрастает при стимуляции бактериальными и/или пищевыми антигенами [7]. Основная функция sIgA сводится к так называемому иммунному исключению – нейтрализации и предотвращению поступления во внутреннюю среду организма патогенных микроорганизмов и различных пищевых антигенов, присутствующих на поверхности слизистых оболочек [7]. Связь IgA-нефропатии с повышенной активностью MALT-системы подтверждается количественными и качественными нарушениями иммунитета в виде повышения в крови уровня полимерного IgA1 и IgA-содержащих иммунных комплексов [8].

Тем не менее ведущее значение в патогенезе IgA-нефропатии имеет дефектное O-гликозилирование IgA1, в результате которого в шарнирной области IgA1 появляется участок полипептидной цепочки, где N-ацетилгалактозамин не связан с галактозой. Отсутствие галактозы позволяет N-ацетилгалактозамину выступать в качестве неоантигена, индуцирующего образование антигликановых антител класса IgG с последующим формированием нефритогенных иммунных комплексов, состоящих из IgG, IgA [9] и растворимой формы рецептора IgA на поверхности нейтрофилов – sCD89 [10]. В дальнейшем комплексы IgA1/IgG/sCD89 вследствие повышенного сродства к мезангиальным клеткам фиксируются на мембране мезангиоцитов и индуцируют каскад воспалительных реакций, приводя к развитию гломерулярного повреждения [8]. Ключевое значение дефектного гликозилирования IgA в патогенезе IgA-нефропатии показательно демонстрируется на модели IgA-секретирующей миеломной болезни. Так, несмотря на гиперпродукцию IgA-парпротеина, поражение почек по типу мезангиопротеративного IgA-гломерулонефрита развивается только у больных с дефектным гликозилированием IgA [11]. В настоящее время показано, что сывороточный уровень иммунных комплексов, содержащих дефектный IgA1, прямо коррелирует с активностью IgA-нефропатии и может определять темпы прогрессирования болезни: по мере нарастания их концентрации в сыворотке крови увеличивается риск тяжелого течения болезни и терминальной почечной недостаточности [12].

Предполагается, что в основе образования нефритогенных антигликановых антител при IgA-нефропатии может лежать механизм молекулярной мимикрии, связанный с перекрестной реакцией антител к клеточной стенке инфекционных агентов с шарнирной областью IgA1 за счет наличия общего эпитопа в виде N-ацетилгалактозамина [8]. По данным некоторых авторов [13], снижение гликозилирования IgA1 может быть своеобразным маркером повышенной антигенной стимуляции MALT-системы, что с точки

зрения саногенеза выглядит вполне оправданно, поскольку пониженное гликозилирование полимерного IgA1 повышает его адгезивные свойства и способствует более легкой элиминации патогенов в составе крупных макромолекулярных комплексов без инициации деструктивного воспалительного процесса в слизистой оболочке. В этой связи повышенное образование IgA и его дефектное гликозилирование при IgA-нефропатии может указывать на увеличение инфекционной нагрузки на слизистые оболочки и ассоциированную с ними лимфоидную ткань – MALT-систему.

В настоящее время важное значение в патогенезе IgA-нефропатии придается активации MALT-системы кишечника вследствие нарушения кишечного микробиоценоза. Так, на модели трансгенных мышей показано, что депозиты IgA1 не откладываются в мезангии почек при отсутствии кишечной микробиоты [14]. По данным китайских авторов, больные с IgA-нефропатией по сравнению со здоровыми лицами характеризуются увеличением количества этанол-продуцирующих бактерий рода *Escherichia/Shigella* и уменьшением доли *Roseburia* и *Faecalibacterium*, производящих бутират [15].

В процессе активации MALT-системы важное значение могут иметь Толл-подобные рецепторы (toll-like receptors – TLR), фактор, активирующий В-клетки (B-cell activating factor – BAFF), и лиганд, индуцирующий пролиферацию (proliferation-inducing ligand – APRIL). Показано, что стимуляция TLR-9 рецепторов сопровождается поликлональной активацией В-лимфоцитов MALT-системы [16]. Фактор BAFF является необходимым для созревания В-клеток, и его уровень повышается при многих аутоиммунных заболеваниях, коррелируя с уровнем аутоантител. Показано, что фактор BAFF повышен в сыворотке крови при болезни Берже и коррелирует с более тяжелым течением нефрита [17]. В свою очередь, лиганд APRIL относится к семейству фактора некроза опухоли, который имеет общие рецепторы с BAFF и участвует в созревании IgA-секретирующих плазматических клеток MALT-системы. Китайские авторы продемонстрировали повышение уровня лиганда APRIL при IgA-нефропатии и его ассоциацию с нарастанием низкогликозилированного IgA1 в сыворотке крови [18].

Энтероренальная ось и ее роль в патогенезе IgA-нефропатии

По данным литературы, IgA-нефропатия ассоциируется с заболеваниями, характеризующимися клинически очевидным или субклиническим поражением кишечника в виде повышения проницаемости кишечной стенки, что позволяет говорить о существовании патогенетической энтероренальной оси, опосредующей развитие IgA-нефропатии при целом ряде идиопатических заболеваний кишечника. В первую очередь, нарушение барьерной функции кишечника регистрируется при самой болезни Берже и вторичной IgA-нефропатии в рамках IgA-васкулита как наиболее частой форме вторичной IgA-нефропатии. Так, в работе бельгийских авторов [19] у всех пациентов с болезнью Берже и IgA-нефропатией в рамках IgA-васкулита отмечено достоверное повышение кишечной проницаемости для ⁵¹Cr-ЭДТА (⁵¹Cr-этилендиаминтетрауксусная кислота – Cr51), выраженность которого коррелировала с уровнем IgA-содержащих иммунных комплексов в сыворотке крови. По данным тех же авторов [20], достижение клинической ремиссии почечного поражения сопровождалось нормализацией кишечной проницаемости и снижением уровня IgA-содержащих иммунных комплексов. Сходные результаты получены отечественными авторами, показавшими

нарушение барьерной функции кишечника для белковых макромолекул у 59% больных с поражением почек в рамках IgA-васкулита даже без клинических признаков абдоминального синдрома [21].

Классической моделью патологии, демонстрирующей тесную связь между хроническим воспалением кишечной стенки и развитием IgA-нефропатии, является группа воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Так, в работе американских авторов [22], оценивших данные нефробиопсии у 83 больных с ВЗК с поражением почек (43 случая болезни Крона и 38 случаев язвенного колита), IgA-нефропатия оказалась доминирующим (24%) морфологическим вариантом почечной патологии. В другом более крупном исследовании [23], включавшем 218 больных с ВЗК с морфологически подтвержденным поражением почек, доминировал амилоидоз (25,7%), за которым следовали IgA-нефропатия (16,1%) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (14,7%). Представляет интерес исследование финских авторов [24], которые оценили частоту ВЗК среди 819 больных с хронической болезнью почек, прошедших через морфологическую верификацию почечного диагноза. Диагноз ВЗК с примерно одинаковым распределением по болезни Крона и язвенному колиту верифицирован у 4,3% больных, что значительно превышало частоту ВЗК в общей популяции в данной этнической группе. Среди этих пациентов доминирующими морфологическими вариантами почечной патологии оказались тубулоинтерстициальный нефрит (22,9%) и IgA-нефропатия (20,0%) [24].

Большой интерес представляет повышенная ассоциация IgA-нефропатии с целиакией и герпетиформным дерматитом Дюринга [20, 21], поскольку оба заболевания ассоциируются с нарушением барьерной функции кишечника [25, 26] и почти у 1/3 больных IgA-нефропатией выявляются антитела к глиадину [27, 28]. Некоторые авторы показали [29], что аглютиновая диета может приводить к уменьшению IgA-содержащих иммунных комплексов и выраженности мочевого синдрома. Примечательно, что дерматит Дюринга в настоящее время рассматривается многими авторами как внекишечная (кожная) форма целиакии в силу сходных морфологических изменений в кишечной стенке и повышенного уровня антител к тканевой трансаминазе [30]. При обоих заболеваниях наблюдается повышение в крови уровня IgA и IgA-содержащих иммунных комплексов [31]. Отложение IgA-депозитов в почечных клубочках у больных целиакией может наблюдаться даже при отсутствии морфологических и/или клинических признаков гломерулярного повреждения [32], что свидетельствует о том, что для реализации провоспалительных свойств IgA-депозитов критически важным является присутствие в почечном мезангии иммунных комплексов IgA/IgG/sCD89.

Как оказалось, отложение IgA-депозитов в почечных клубочках закономерно обнаруживается у больных с алкогольным циррозом печени [33], что также сопровождается повышением в сыворотке крови уровня IgA и IgA1-содержащих иммунных комплексов [34]. Интересен тот факт, что при алкогольном циррозе печени в шарнирной области IgA1 также наблюдаются нарушения гликозилирования [33], сходные с таковыми при болезни Берже, что может указывать на единые механизмы патогенеза как первичной, так и вторичной IgA-нефропатии. Ключевая роль алкоголя в развитии IgA-нефропатии при алкогольном циррозе печени не вызывает сомнения, учитывая его способность индуцировать целый каскад структурных и функциональных нарушений, сопровождающихся хроническим воспалением кишечной стенки и вторичной активацией MALT-системы кишечника. Так, показано, что алкоголь способствует

развитию дисбиоза [35] и повышенному образованию бактериальных липополисахаридов (эндотоксинов), продуцируемых грамотрицательной флорой кишечника [36]. Последнее обстоятельство приобретает особое патогенетическое значение в свете способности алкоголя нарушать как трансцеллюлярную, так и парацеллюлярную кишечную проницаемость [36], приводя, таким образом, к повышенной абсорбции бактериальных антигенов – эндотоксемии [37].

Перспективы лечения IgA-нефропатии с позиций модуляции активности MALT-системы

Ассоциация IgA-нефропатии с различными вариантами поражения кишечника легла в основу некоторых экспериментальных работ и клинических исследований, посвященных разработке более эффективных стратегий лечения данного заболевания. Так, в недавней работе американских авторов [38] на лабораторной модели IgA-нефропатии у трансгенных мышей, гуманизированных по IgA и CD89-рецептору, проведена оценка влияния кишечной деконтаминации на выраженность морфологических и клинических проявлений IgA-нефропатии. У мышей с выраженным мочевым синдромом, получавших смесь оральных антибиотиков в течение 6 нед, отмечено достоверно более значимое снижение протеинурии и IgA-депозитов в почечных клубочках по сравнению с группой контроля. Безусловно, прямой перенос подобного терапевтического подхода в реальную клиническую практику пока невозможен, тем не менее результаты подобных исследований указывают на патогенетическую обоснованность методов лечения, направленных на манипуляцию с кишечной микробиотой. В частности, представляется перспективным применение в лечении IgA-нефропатии пробиотиков и/или пребиотиков. Так, в работе турецких авторов [39] показано, что добавление мышам в пищу дрожжевого грибка *Saccharomyces boulardii*, обладающего пробиотической активностью, позволило предотвратить развитие IgA-нефропатии, связанной с оральной вакциной от полиомиелита. В ближайшее время ожидаются результаты исследования безопасности и эффективности трансплантации кишечной микробиоты у больных IgA-нефропатией, резистентной к стандартной терапии (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT03633864).

Еще одной перспективной целью для терапевтического воздействия при IgA-нефропатии представляется непосредственно MALT-система кишечника. По данным некоторых авторов, модуляция активности В-лимфоцитов пейеровых бляшек, ответственных за продукцию IgA с дефектным гликозилированием, может тормозить прогрессирование нефропатии на самых начальных этапах патогенеза болезни. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании NIFIGAN [40] изучена эффективность кишечнорастворимой формы будесонида у 99 пациентов с морфологически подтвержденной болезнью Берже и персистирующей протеинурией. После 9-месячного курса лечения в группах больных, получавших будесонид в дозе 16 и 8 мг/сут, отмечалось снижение соотношения белок/креатинин в моче на 27 и 21% соответственно, что достоверно отличалось от группы плацебо.

Попытки непосредственного ингибирования активности В-лимфоцитов при болезни Берже пока не получили обнадеживающих результатов. Так, эффективность ритуксимаба изучена в небольшом открытом рандомизированном мультицентровом исследовании с оценкой его влияния на выраженность протеинурии и функцию почек [41]. Через год наблюдения у 17 пациентов, получивших 2 курса лечения ри-

туксимабом (суммарная доза 4 г), выраженность протеинурии и уровень креатинина крови значимо не отличались от группы контроля, получавших стандартную нефропротективную терапию антигипертензивными препаратами и омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами. Интерпретация результатов данного исследования [41] пока требует определенной осторожности, поскольку тяжесть почечного поражения у пациентов в группе ритуксимаба имела тенденцию к большей выраженности, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в исходных характеристиках. В настоящее время ожидаются результаты II фазы клинических исследований блисибимода (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT02062684) и атаципта (ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT02808429), механизм действия которых связан с блокадой факторов BAFF и APRIL и ингибированием активности В-лимфоцитов.

Таким образом, данные литературы позволяют констатировать устойчивую ассоциацию как первичной, так и вторичной IgA-нефропатии с различными вариантами поражения кишечника, характеризующимися хроническим воспалением кишечной стенки и/или нарушенной барьерной функцией кишечника. Дальнейшие исследования, направленные на уточнение роли MALT-системы кишечника и способов коррекции ее активности, могут оказаться перспективными для выработки новых терапевтических подходов в лечении IgA-нефропатии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

APRIL (proliferation-inducing ligand) – лиганд, индуцирующий пролиферацию

BAFF (B-cell activating factor) – фактор, активирующий В-клетки

Ig – иммуноглобулин

IgA – иммуноглобулин А 1-го подкласса

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Berger J, Hinglais N. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol.* 1968;74:694-95
- 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 (Санкт-Петербург).* 2019;23(6):45-60 [Dobronravov VA, Muzhetskaya TO, Lin DI, Kochoyan ZS. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(6):45-60 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-236-45-60
- Zhang C, Zeng X, Li Z, et al. Immunoglobulin A nephropathy: current progress and future directions. *Transl Res.* 2015;166(2):134-44. DOI:10.1016/j.trsl.2015.02.007
- Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(3):147-56. DOI:10.1038/nrneph.2015.208
- Novak J, Moldoveanu Z, Renfrow M, et al. IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib Nephrol.* 2007;157:134-8. DOI:10.1159/000102455
- Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. От пурпуры Шенлейна-Геноха до IgA-васкулита: патогенетические аспекты болезни. *Терапевтический архив.* 2018;90(10):109-14 [Guliaev SV, Strizhakov LA, Moiseev SV, Fomin VV. From Schönlein-Henoch purpura to IgA-vasculitis: pathogenetic aspects of the disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(10):109-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh20189010109-114
- Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы. *Мед. иммунология.* 2006;8(4):483-500 [Klimovich VB, Samoilovich MP. Immunoglobulin A (IgA) and its receptors. *Medical Immunology.* 2006;8(4):483-500 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-2006-4-483-500
- Novak J, Julian BA, Tomana M, et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the pathogenesis of IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008; 28(1):78-87. DOI:10.1016/j.semnephrol.2007.10.009
- Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest.* 2009;119:1668-77. DOI:10.1172/JCI38468
- Launay P, Grossetete B, Arcos-Fajardo M, et al. Fcα receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med.* 2000;191:1999-2009. DOI:10.1084/jem.191.11.1999
- Van Der Helm-Van Mil AH, Smith AC, Pouria S, et al. Immunoglobulin A multiple myeloma presenting with Henoch-Schönlein purpura associated with reduced sialylation of IgA1. *Br J Haematol.* 2003;122(6):915-7. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.04539.x
- Zhao N, Hou P, Lv J, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int.* 2012;82(7):790-6. DOI:10.1038/ki.2012.197
- Smith AC, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. O-glycosylation of serum IgA1 antibodies against mucosal and systemic antigens in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12):3520-8. DOI:10.1681/ASN.2006060658
- McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C, et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest.* 2011;121(10):3991-4002. DOI:10.1172/JCI45563
- Dong R, Bai M, Zhao J, et al. A Comparative Study of the Gut Microbiota Associated With Immunoglobulin A Nephropathy and Membranous Nephropathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:557368. DOI:10.3389/fcimb.2020.557368
- Blaas SH, Stieber-Gunckel M, Falk W, et al. CpG-oligodeoxynucleotides stimulate immunoglobulin A secretion in intestinal mucosal B cells. *Clin Exp Immunol.* 2009;155:534-40. DOI:10.1111/j.1365-2249.2008.03855.x
- Zheng N, Fan J, Wang B, et al. Expression profile of BAFF in peripheral blood from patients of IgA nephropathy: Correlation with clinical features and Streptococcus pyogenes infection. *Mol Med Rep.* 2017;15(4):1925-35. DOI:10.3892/mmr.2017.6190
- Zhai YL, Zhu L, Shi SF, et al. Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3099. DOI:10.1097/MD.0000000000003099
- Davin JC, Forget P, Mahieu PR. Increased intestinal permeability to (51 Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex-plasma levels in children with IgA-associated nephropathies. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(1):118-24. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10609.x
- Davin JC, Mahieu PR. Sequential measurements of intestinal permeability to [51Cr] EDTA in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Nephron.* 1992;60(4):498-9. DOI: 10.1159/000186821
- Мухин Н.А., Гуляев С.В., Кривошеев О.Г., и др. Клиническое и прогностическое значение поражения желудочно-кишечного тракта при системных сосудистых пурпурах. *Терапевтический архив.* 2003;75(2):50-4 [Mukhin NA, Gulyaev SV, Krivosheev OG, et al. Clinical and prognostic implications of gastrointestinal tract lesions in systemic vascular purpuras. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2003;75(2):50-4 (in Russian)]

22. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):265-70. DOI:10.2215/CJN.04660513
23. Elaziz MMA, Fayed A. Patterns of renal involvement in a cohort of patients with inflammatory bowel disease in Egypt. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018;81(3):381-5
24. Pohjonen J, Nurmi R, Metso M, et al. Inflammatory bowel disease in patients undergoing renal biopsies. *Clin Kidney J*. 2019;12(5):645-51. DOI:10.1093/ckj/sfz004
25. Bjarnason I, Peters T, Veall N. A persistent defect in intestinal permeability in celiac disease demonstrated by a ⁵¹Cr-labelled EDTA absorption test. *Lancet*. 1983;321:323-5. DOI:10.1016/S0140-6736(83)91628-8
26. Griffiths CE, Menzies IS, Barrison IG, et al. Intestinal permeability in dermatitis herpetiformis. *Invest Dermatol*. 1988;91(2):147-9. DOI:10.1111/1523-1747.ep12464390
27. Nagy J, Scott H, Brandtzaeg P. Antibodies to dietary antigens in IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 1988;29(6):275-9
28. Smerud HK, Fellström B, Hällgren R, et al. Gluten sensitivity in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2476-81. DOI:10.1093/ndt/gfp133
29. Coppo R, Roccatello D, Amore A, et al. Effects of a gluten-free diet in primary IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. 1990;33:72-86
30. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, et al. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017;49(1):23-31. DOI:10.1080/07853890.2016.1222450
31. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(3):360-6. DOI:10.1093/ndt/gfu343
32. Pasternack A, Collin P, Mustonen J, et al. Glomerular IgA deposits in patients with celiac disease. *Clin Nephrol*. 1990;34(2):56-60.
33. Tissandié E, Morelle W, Berthelot L, et al. Both IgA nephropathy and alcoholic cirrhosis feature abnormally glycosylated IgA1 and soluble CD89-IgA and IgG-IgA complexes: common mechanisms for distinct diseases. *Kidney Int*. 2011;80(12):1352-63. DOI:10.1038/ki.2011.276
34. Van de Wiel A, Valentijn RM, Schuurman HJ, et al. Circulating IgA immune complexes and skin IgA deposits in liver disease. Relation to liver histopathology. *Dig Dis Sci*. 1988;33(6):679-84. DOI:10.1007/BF01540430
35. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(9):G966-78. DOI:10.1152/ajpgi.00380.2011
36. Rao RK, Seth A, Sheth P. Recent advances in alcoholic liver disease: I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(6):G881-4. DOI:10.1152/ajpgi.00006.2004
37. Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol*. 2000;32(5):742-7. DOI:10.1016/S0168-8278(00)80242-1
38. Chemouny JM, Gleeson PJ, Abbad L, et al. Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(7):1135-44. DOI:1093/ndt/gfy323
39. Soylu A, Berktaş S, Sarioğlu S, Erbil G. *Saccharomyces boulardii* prevents oral-poliovirus vaccine-induced IgA nephropathy in mice. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(8):1287-91. DOI:10.1007/s00467-008-0813-2
40. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2117-27. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30550-0
41. Lafayette RA, Canetta PA, Rovin BH. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab in IgA Nephropathy with Proteinuria and Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1306-13. DOI:10.1681/ASN.2016060640

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2021



OMNIDOCTOR.RU

Значение малобелковой диеты и препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот в контроле над карбамилацией белков и токсическими эффектами мочевины при хронической болезни почек

Н.А. Михайлова✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, развитию которых способствуют как традиционные факторы риска (характерные для общей популяции), так и нетрадиционные (специфичные для пациентов с ХБП). К числу таких факторов относятся уремические токсины, для которых установлена причинно-следственная взаимосвязь с конкретными патологическими процессами у пациентов с ХБП, в том числе с формированием сосудистой дисфункции и ускоренным прогрессированием атеросклероза. Мочевина долгое время рассматривалась не в качестве уремического токсина, а как маркер метаболического дисбаланса или эффективности диализа (Kt/V) у пациентов с ХБП. В последние годы появляется все больше публикаций, посвященных изучению токсических эффектов мочевины с развитием токсико-уремических осложнений и фенотипа преждевременного старения, распространенного при ХБП. Установлено, что повышение уровней мочевины при уремическом синдроме вызывает повреждение эпителиального барьера кишечника с транслокацией бактериальных токсинов в кровотоки и развитием системного воспаления, провоцирует апоптоз клеток гладкой мускулатуры сосудов, а также эндотелиальную дисфункцию, что напрямую способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений. Опосредованные эффекты повышенного содержания мочевины связаны с реакциями карбамилации, когда изоциановая кислота (продукт катаболизма мочевины) изменяет структуру и функцию белков в организме. Карбамилация белков у пациентов с ХБП связано с развитием фиброза почек, атеросклероза и анемии. Таким образом, мочевина сегодня рассматривается в качестве важного негативного агента в патогенезе осложнений при ХБП. Исследования, посвященные изучению малобелковой диеты с назначением препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот в целях минимизации накопления мочевины и других уремических токсинов, демонстрируют клиническую пользу такого вмешательства в плане замедления прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: уремические токсины, мочевина, карбамилация белков, малобелковая диета, кетоаналоги аминокислот, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Михайлова Н.А. Значение малобелковой диеты и препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот в контроле над карбамилацией белков и токсическими эффектами мочевины при хронической болезни почек. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (6): 729–735. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200915

REVIEW

The value of a low-protein diet and ketoanalogues of essential amino acids in the control of protein carbamylation and toxic effects of urea in chronic kidney disease

Nataliia A. Mikhailova✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by high mortality from cardiovascular diseases, the development of which is facilitated by traditional risk factors (typical for the general population) and by nontraditional ones (specific to patients with CKD) as well. These factors include also uremic toxins, for which a causal relationship has been established with specific pathological processes in patients with CKD, comprising the development of vascular dysfunction and accelerated progression of atherosclerosis. Urea has long been considered not as a uremic toxin, but as a marker of metabolic imbalance or dialysis efficiency (Kt/V) in CKD patients. In recent years, more and more publications have appeared on the study of the toxic effects of urea with the development of toxic-uremic complications and the phenotype of premature aging, common in CKD. It was found that an increase in urea levels in uremic syndrome causes damage to the intestinal epithelial barrier with translocation of bacterial toxins into the bloodstream and the development of systemic inflammation, provokes apoptosis of vascular smooth muscle cells, as well as endothelial dysfunction, which directly contributes to the development of cardiovascular complications. The indirect effects of increased urea levels are associated with carbamylation reactions, when isocyanic acid (a product of urea catabolism) changes the structure and function of proteins in the body. Carbamylation of proteins in CKD patients is associated with the development of renal fibrosis, atherosclerosis and anemia. Thus, urea is now regarded as an important negative agent in the pathogenesis of complications in CKD. Studies on a low-protein diet with using ketoanalogues of essential amino acids to minimize the accumulation of urea and other uremic toxins demonstrate the clinical benefit of such an intervention in slowing the progression of CKD and the development of cardiovascular complications.

Keywords: uremic toxins, urea, protein carbamylation, low protein diet, ketoanalogues of amino acids, chronic kidney disease

For citation: Mikhailova NA. The value of a low-protein diet and ketoanalogues of essential amino acids in the control of protein carbamylation and toxic effects of urea in chronic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021; 93 (6): 729–735. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200915

Информация об авторе / Information about the author

✉ Михайлова Наталья Алексеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. нефрологии и гемодиализа. Тел: +7(916)808-85-43; e-mail: natmikhailova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5819-4360

✉ Nataliia A. Mikhailova. E-mail: natmikhailova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5819-4360

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, которая не может быть полностью объяснена только традиционными (сахарный диабет, курение, дислипидемия и артериальная гипертензия) факторами риска [1].

Нетрадиционные уремические факторы риска сосудистой дисфункции и кальцификации включают хронический окислительный стресс, воспаление, гиперфосфатемию, дисбаланс паратиреоидного гормона и витамина D, анемию, дефицит эндогенных ингибиторов кальцификации, развитие уремического синдрома.

Уремический синдром представляет сложную клиническую картину, вызывая множество осложнений и высокую раннюю смертность. Эта картина в значительной степени определяется задержкой метаболитов и пептидов, которые при сохранной функции выводятся почками. Поскольку эти растворенные вещества оказывают негативное биологическое/биохимическое воздействие, их называют уремическими токсинами. Существуют несколько классификаций уремических токсинов. Чаще всего используют классификацию, основанную на физико-химических характеристиках: низкомолекулярные – к ним относятся мочевины, фосфаты и другие, связанные с белками – п-крезол и индоксилсульфат, и средние молекулы (пептидные соединения). При их накоплении развиваются метаболические нарушения, участвующие в формировании воспаления [2, 3] и атеросклероза [4]. По мере прогрессирования ХБП происходит постоянное накопление уремических токсинов, которые могут играть важную роль в формировании сосудистой дисфункции и ускоренном прогрессировании атеросклероза [5–7].

Известно, что именно уремические токсины способствуют прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП, формируя нетрадиционные факторы риска, которые включают развитие хронического воспаления, окислительного стресса, белково-энергетической недостаточности, нарушений костно-минерального обмена и дефицита ингибиторов эндогенной кальцификации [2–4].

Мочевина (молекулярная масса 60 Да) является конечным низкомолекулярным продуктом метаболизма белков и аминокислот, хорошо зарекомендовавшим себя в качестве суррогатного маркера при оценке функции почек, потребления белка и адекватности диализа [5]. При этом было много споров о том, действительно ли мочевины обладают патогенной активностью. Результаты проведенных ранее исследований, посвященных эффектам острой инфузии мочевины, продемонстрировали высокий уровень переносимости мочевины при достижении ее концентраций в 8–10 раз выше нормальных значений.

Первые эксперименты по изучению влияния острой инфузии мочевины животным выполнены Вокленом и Сегаласом (1822 г.), а затем Трейтцем (1859 г.) и Суардом (1870 г.) [6]. Авторы не выявили никакой токсичности, поскольку применялись низкие дозы мочевины у животных с сохранной функцией почек.

В 1970-х годах W. Johnson и соавт. [7] добавляли мочевины в диализат у 3 пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, и пришли к выводу, что концентрации в крови ниже 140 мг/дл нетоксичны. Когда уровень мочевины в сыворотке быстро увеличился выше 170 мг/дл, появлялись легкие симптомы интоксикации, такие как головная боль и вялость; умеренная симптоматика наблюдалась при концентрациях мочевины выше 280 мг/дл [8], соответствующих значениям, в 10 раз превышающим нормальные уровни.

Результаты клинических исследований, посвященных изучению адекватности диализа в терминальной стадии ХБП, также интерпретировались в качестве косвенных доказательств отсутствия токсичности мочевины [8, 9].

В последние годы появляется все больше публикаций, посвященных изучению токсических эффектов мочевины *in vitro* и *in vivo* и их повреждающего влияния на органы и ткани с последующим развитием токсико-уремических осложнений ХБП [10]. Результаты таких исследований демонстрируют как прямую, так и косвенную токсичность мочевины, которая, вероятно, способствует развитию фенотипа преждевременного старения, распространенного при ХБП.

Мочевина вызывает развитие апоптоза гладкомышечных клеток сосудов, а также эндотелиальную дисфункцию, что напрямую способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Кроме того, мочевины стимулирует окислительный стресс и дисфункцию адипоцитов, что вносит вклад в патогенез инсулинорезистентности (ИР).

Наконец, изучены широко распространенные опосредованные эффекты повышенного содержания мочевины, связанные с реакциями карбамилрования, когда изоциановая кислота (продукт катаболизма мочевины) изменяет структуру и функцию белков в организме. Карбамилрование белков у пациентов с ХБП связано с процессами фиброза в почках, атеросклерозом и анемией.

Повышенные уровни мочевины в концентрациях, обычно встречающихся у пациентов с уремией, нарушают целостность эпителиального барьера кишечника, что приводит к транслокации бактериальных токсинов в кровотоки и усугублению системного воспаления.

Таким образом, мочевины сегодня рассматриваются в качестве важного негативного агента в патогенезе осложнений ХБП. Исследования, посвященные изучению малобелковой диеты (МБД) с назначением препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот в целях минимизации накопления мочевины и других уремических токсинов, демонстрируют клиническую пользу такого вмешательства в плане замедления прогрессирования ХБП и развития ССО.

Мочевина – «новый» уремический токсин

Сегодня накоплены многочисленные данные о повреждающем действии мочевины у пациентов с ХБП. По мнению нефрологов, в настоящее время следует отказаться от представления о том, что мочевины безвредны и являются только биомаркером функции почек; скорее это полноценный уремический токсин с множеством патофизиологических ролей, который способствует формированию фенотипа ускоренного старения, наблюдаемого при ХБП [10].

В настоящее время хорошо изучены прямые токсические эффекты мочевины, связанные со способностью индуцировать развитие системного воспаления, кальцификации сосудов, дисфункции адипоцитов с развитием ИР, апоптоза гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальной дисфункции, нарушения барьерной функции кишечника и состава микробиоты кишечника с последующим повышением образования уремических токсинов и их транслокации в кровотоки (**рис. 1**) [11–14].

Недавние исследования продемонстрировали прямую токсичность мочевины в отношении гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиальных клеток. Экспозиция культуры гладкомышечных клеток аорты человека с 20 мМ (56 мг/дл) мочевины индуцирует экспрессию BAD (В-клеточная лимфома 2 – BCL2 – ассоциированный промотер смерти), проапоптотического члена семейства BCL2 [14]. Совместное воздействие на клетки мочевины и 7-кетох-



Примечание. Сердечно-сосудистая система: повышенный уровень мочевины вызывает апоптоз гладкомышечных клеток сосудов, что может способствовать кальцификации сосудов. Мочевина также стимулирует выработку активных форм кислорода эндотелиальными клетками, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Карбамилрование ЛПНП снижает их распознавание рецепторами ЛПНП, но увеличивает захват рецепторами макрофагов-скавенджеров класса А, ускоряя развитие атеросклероза.

Почки: установлено, что карбамилрованный альбумин вызывает интерстициальный фиброз.

ЖКТ (желудочно-кишечный тракт): диффузия мочевины в просвет кишечника вызывает разрушение плотных контактов эпителия за счет продукции гидроксида аммония и способствует возникновению местного воспаления. Мочевина и другие метаболитические токсины, а также диета с низким содержанием клетчатки при ХБП изменяют микробиом кишечника, уменьшая пул полезных бактерий и увеличивая колонии патогенных бактерий, продуцирующих уремические токсины, такие как индоксилсульфат. Бактериальные фрагменты и уремические токсины перемещаются через порозную стенку кишечника в кровоток, вызывая системное воспаление.

Кровь: карбамилрование эритропоэтина снижает его возможность стимулировать продукцию эритроцитов, способствуя развитию анемии при ХБП.

Эндокринная система: мочевина вызывает продукцию активных форм кислорода в адипоцитах и участвует в развитии ИР.

Рис. 1. Токсические эффекты мочевины в различных системах органов: прямые (белые прямоугольники) и опосредованные (затемненные прямоугольники).

Fig. 1. Toxic effects of urea in various organ systems: direct (white rectangles) and indirect (shaded rectangles).

лестерина, продукта окисления холестерина, обладающего высокой проапоптотической активностью, приводило к дальнейшему увеличению патологической вакуолизации и апоптоза [15]. Таким образом, опосредованная мочевиной сенсбилизация клеток к проапоптотическим воздействиям окислительного стресса, вызванного, например, окисленным холестерином, может способствовать развитию апоптоза, наблюдаемого в артериальной стенке у пациентов с ХБП [16].

Апоптоз, в свою очередь, связан с кальцинозом меди, последующим снижением эластичности артерий и развитием артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [4].

Эндотелиальная дисфункция – независимый предиктор последующих ССО – появляется на ранних стадиях ХБП. У пациентов с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации определяются повышение уровней диеновых конъюгатов и гидропероксида липидов, снижение общей

антиоксидантной активности сыворотки по сравнению с контрольной группой [17].

Кроме того, мочевина может проявлять непрямую токсичность через реакции карбамилрования, которые изменяют функцию ферментов, гормонов и других белков (см. рис. 1) [18, 19].

Мочевина в организме самопроизвольно диссоциирует на ионы аммония и цианат [18], который быстро превращается в изоциановую кислоту, являющуюся реактивным электрофилом с высоким сродством к нуклеофильным группам, таким как первичные амины (рис. 2) [20]. Физиологическая концентрация изоциановой кислоты у человека составляет около 45 нмоль/л. У пациентов на поздних стадиях ХБП ее уровень может достигать 140 нмоль/л [20]. Карбамилрование белков изменяет их заряд, тем самым влияя на их структуру и функции. Этот процесс является частью нормального старения молекул белков у млекопитающих и

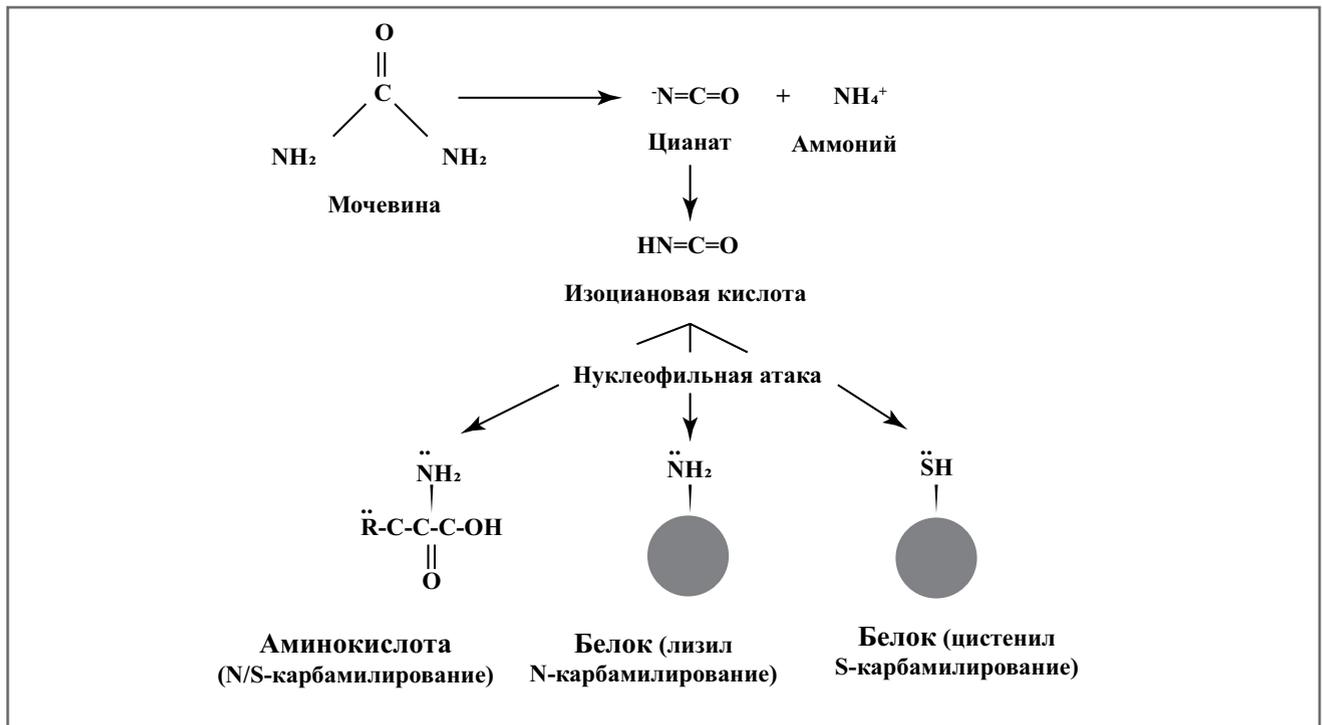


Рис. 2. Реакции карбамирования, развивающиеся у пациентов с ХБП [20].

Fig. 2. Carbamylation reactions in patients with chronic kidney disease [20].

ассоциирован с формированием катаракты [21] и снижением активности гормонов эритропоэтина [22] и инсулина [23].

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* (экспериментальные и клинические) показывают, что карбамирование может индуцировать развитие атеросклероза, кальцификации и тромбоза сосудов посредством модификации липопротеинов [24], коллагена [25], фибрина [26], митохондриальных белков [27], протеогликанов и фибронектина [28].

Накапливаются данные о влиянии карбамирования на риск развития ССО и смерти. В исследованиях с участием 1000 человек без ХБП, перенесших стентирование коронарных артерий, повышенный уровень гомотитрулина (маркера карбамирования белков плазмы) являлся независимым предиктором высокого риска развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта и смерти [25–29]. Карбамирование белков плазмы является признаком старения белков, и, соответственно, тканей организма. Усиление процессов карбамирования приводит к преждевременному старению организма [30]. Так же уровень карбамированного альбумина плазмы связан с повышенным риском смерти у 187 пациентов в исследовании ArMORR (Accelerated Mortality on Renal Replacement) и у 1161 пациента с ТХБП и сахарным диабетом из когорты 4D [31, 32]. A. Berg и соавт. (2013 г.) показали, что уровни карбамированного сывороточного альбумина коррелировали с усредненными по времени концентрациями мочевины в крови и считались более надежным предиктором летальности в течение первого года после начала программного гемодиализа, чем Kt/V или коэффициент снижения мочевины [32].

В 2013 г. 2 группы исследователей независимо и одновременно сообщили о связи между риском смерти от любых причин и повышенным уровнем карбамирования белков у пациентов, находящихся на гемодиализе. Примечательно, что исследовательские группы были полностью независимыми, использовали разные показатели нагрузки карба-

мирования (карбамированный альбумин и связанный с белком гомотитрулин) и изучили в общей сложности 3 отдельных когорты пациентов на гемодиализе (получавших острый диализ, хронический диализ и диализные пациенты с сахарным диабетом). Даже после корректировки соответствующих ковариант в каждой из этих когорт нагрузка карбамирования оказалась независимым фактором риска смерти в период наблюдения от 1 до 5 лет [32, 33].

Мочевина легко диффундирует через мембраны благодаря небольшому размеру молекул и хорошему распределению в водной среде организма. Учитывая ее повсеместное распространение во всех тканях, потенциальные результирующие эффекты воздействия мочевины касаются многих органов. Распространенность карбамирования белков в различных системах органов продемонстрирована на моделях мышей с ХБП и без [34]. Уровни карбамирования определялись в различных тканях, включая аорту, почки, кости, кожу, печень и сердце. По сравнению с контрольными мышами, у нефрэктомизированных мышей отмечалось 2-кратное увеличение степени карбамирования в течение 20 нед во всех упомянутых тканях [34].

Фиброз почек может быть частично обусловлен карбамированием в мезангиальных клетках почек. Внутривенное введение карбамированного альбумина в условиях эксперимента вызывает развитие перитубулярного фиброза почек путем индукции NF-κB, трансформирующего фактора роста β (TGF-β), эпидермального фактора роста (EGF) и эндотелина-1 канальцевыми клетками [35].

Атеросклероз усиливается в присутствии карбамированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые индуцируют апоптоз эндотелиальных клеток; карбамирование ЛПНП снижает их распознавание рецептором ЛПНП, но увеличивает захват рецепторами макрофагов-сквенджеров класса А [36–38]. Карбамированные ЛПНП также увеличивают адгезию моноцитов эндотелиальными клетками и индуцируют пролиферацию гладкомышечных

клеток сосудов [37]. Е. Apostolov и соавт. (2007 г.) обнаружили повышение карбамиллированных ЛПНП сыворотки у пациентов с ТХБП более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой [38], а позже продемонстрировали, что пероральное введение мочевины мышам с ХБП в 8 раз повышает уровни карбамиллированных ЛПНП плазмы и ускоряет развитие атеросклероза [18].

Карбамиллирование связано с изменением функции эритропоэтина и может служить фактором развития анемии при ХБП [39]. В проспективном когортном исследовании 158 гемодиализных пациентов установлено, что повышенный уровень карбамиллированного сывороточного альбумина (расценивавшегося как суррогатный маркер общей степени карбамиллирования белков) являлся предиктором резистентности к эритропоэтину и годовой смертности [39].

Наконец, недавние наблюдательные исследования установили, что увеличение карбамиллирования белков у пациентов с ТХБП связано с аминокислотной недостаточностью [40]. Пациенты с ТХБП на гемодиализе подвержены риску дефицита аминокислот вследствие развития белково-энергетической недостаточности и повышенного катаболизма [41]. Высказано предположение, что, поскольку цианат имеет большее сродство к α -аминогруппам свободных аминокислот, чем к боковым цепям лизина в белках, свободные аминокислоты конкурируют за связывание цианата и таким образом расходуются как естественная защита от карбамиллирования белков [40, 42].

Роль антиуремических эффектов МБД и кетоаналогов аминокислот в замедлении прогрессирования ХБП и предупреждении развития ССО

Уремические факторы риска прогрессирования ХБП и развития ССО тесно связаны с функционированием оси «почки–кишечник». Опубликованные данные исследований показали, что высокие уровни мочевины у пациентов с ХБП вызывают нарушения проницаемости кишечного барьера и состава кишечной микробиоты [43]. Микробиота кишечника выполняет важную функцию в сохранении кишечного барьера посредством образования слизи, антимикробных пептидов и продукции иммуноглобулинов А, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию микробиоты в просвете кишечника и за пределами эпителиальных клеток кишечника. Субклиническая эндотоксемия – потенциальная причина воспаления при ХБП. Измененный иммунный ответ и выработка провоспалительных цитокинов на уровне кишечника могут ускорить прогрессирование почечной недостаточности и ССО [44, 45].

Мочевина легко распределяется в кишечной жидкости, где она гидролизуется бактериальными уреазамы, превращаясь в гидроксид аммония, который увеличивает рН пищевого хумуса (комка) с последующим изменением межклеточного соединения кишечного эпителия [46, 47]. Кроме того, высокие уровни мочевины вызывают изменения кишечной микробиоты, способствуя повышению протеолиза с образованием и абсорбцией уремических токсинов, таких как индоксилсульфат и п-крезолсульфат [48]. Эти растворенные вещества связаны с белком и имеют низкий диализный клиренс (36% для индоксилсульфата и 31% для пара-крезолсульфата).

К. Andersen и соавт. (2017 г.) показали в экспериментах на мышах, что дисбиоз, вызванный хроническим воспалением, которое связано с ХБП, распространяется через межклеточные пространства кишечника с попаданием бактерий в печень и повышенным высвобождением эндотоксинов

[47]. Авторы продемонстрировали повышение уровней сывороточного пентраксина-2/сывороточного амилоида Р (эквивалент человеческого пентраксина-1/С-реактивного белка) у мышей с дисбиозом.

В систематическом обзоре R. Vanholder и соавт. (2014 г.) показали, что индоксилсульфат повреждает клетки эндотелия, гепатоциты, миоциты, клетки проксимальных канальцев почек и кишечника, тогда как п-крезол сульфат повреждает лейкоциты, адипоциты, клетки проксимальных канальцев почек, кишечника и миоциты. В связи с повышением уровней индоксилсульфата и п-крезол сульфата происходят соответствующие патофизиологические изменения, такие как выработка активных форм кислорода, нарушения взаимодействий между лейкоцитами и эндотелием, активация клеточной пролиферации и старения, гипертрофия миоцитов, фиброз сердца, адипоциты, окислительный стресс, продукция цитокинов, экспрессия воспалительных генов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повреждение почечных канальцев, ИР, снижение липогенеза и активация липолиза [48]. В нескольких исследованиях описаны патогенетические пути влияния индоксилсульфата и п-крезолсульфата на прогрессирование ХБП и развитие ССО [49, 50].

Таким образом замыкается порочный круг уремической интоксикации по оси «почки–кишечник».

Исходя из положения, что многие уремические токсины образуются в результате деградации пищевых аминокислот кишечной микробиотой и ускоряют прогрессирование ХБП и развитие ССО, можно ожидать, что снижение потребления белка поможет сохранить функцию почек и уменьшить токсическую нагрузку.

Итальянские нефрологи были в числе первых, кто доказал эффективность строгой МБД (СМБД) с назначением препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот и высоким содержанием клетчатки в снижении уровня индоксилсульфата на 35% [49, 50]. Под СМБД подразумевалась вегетарианская диета без белков животного происхождения с потреблением 0,3 г белка на 1 кг массы тела в день растительного происхождения и назначением препарата кетоаналогов незаменимых аминокислот в дозе 0,1 г на 5 кг массы тела в сутки (Кетостерил®) с потреблением 30–35 ккал/кг массы тела в сутки [51]. Следует отметить, что дисбиоз кишечной микробиоты при ХБП также связан с высокими уровнями мочевины, которая вызывает развитие энтероколитов за счет образования гидроксида аммония в результате разложения мочевины и гидроксильирования ионов аммония под влиянием кишечной бактериальной уреазы.

Назначение СМБД способно эффективно уменьшать уровень мочевины у пациентов с ХБП, у многих даже до нормальных значений, несмотря на снижение остаточной функции почек менее 15 мл/мин [52–54]. Параллельно со снижением уровней мочевины применение СМБД позволяет уменьшить накопление токсичных продуктов карбамиллирования. Проспективное рандомизированное перекрестное контролируемое исследование показало, что снижение уровня мочевины у 60 пациентов с ХБП вызывает значительное снижение цианата [54]. Отмечалась также прямая достоверная корреляция между уровнями мочевины и гомоциструлина. При этом применение СМБД оказалось более эффективным, чем средиземноморская диета в отношении снижения уровня мочевины и, соответственно, цианатов [55].

Применение СМБД с большим количеством овощей и фруктов, обеспечивая снижение уровня мочевины с одновременным адекватным снабжением клетчаткой, способствует созданию и долгосрочному поддержанию физиологической микробиоты кишечника [53].

Данные исследования MEDIKA (Renal Effects of Mediterranean Diet and Very Low-protein Diet With Ketoacids VLPD on Physiological Intestinal Microbiota in CKD) показали, что СМБД значительно снижает уровень индоксилсульфата на 72% (от 0,46±0,12 до 0,13±0,05 мкг/мл, $p=0,002$) и п-крезолсульфата на 51% ($p<0001$) [55].

Применение СМБД в сочетании с препаратами кетоаналогов незаменимых аминокислот позволяет эффективно контролировать уровень мочевины в плазме, обеспечивает рециркуляцию азота мочевины для преобразования кетоаналогов в соответствующие незаменимые аминокислоты. Такой вариант диетотерапии представляется сегодня обязательным компонентом лечения ХБП, обеспечивающим снижение уровня мочевины и восстановление физиологической микробиоты кишечника.

Также на основании результатов многочисленных наблюдений сегодня не вызывают сомнений эффективность МБД и препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот (Кетостерил®) в коррекции метаболических нарушений и их роль в замедлении прогрессирования ХБП и развития ССО [56].

Принятые в 2020 г. обновленные Клинические рекомендации по питанию для пациентов с ХБП КДОQI предписывают назначение МБД для снижения риска ТХБП/смерти с самой высокой степенью доказательности и убедительности – 1А [57].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interest.

Список сокращений

ИР – инсулинорезистентность

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МБД – малобелковая диета

СМБД – строгая малобелковая диета

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТХБП – терминальная хроническая болезнь почек

ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:S16-S23
- Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:864-81. DOI: 10.1016/j.ajkd.2003.07.016
- Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:672-81. DOI: 10.1038/ncpneph0954
- Lau WL, Ix JH. Clinical detection, risk factors, and cardiovascular consequences of medial arterial calcification: a pattern of vascular injury associated with aberrant mineral metabolism. *Semin Nephrol.* 2013;33:93-105. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.011
- Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(Suppl. 6):10-4. DOI: 10.1093/ndt/13.suppl_6.10
- Herter CA. On Urea in Some of its Physiological and Pathological Relations: The Johns Hopkins Hospital Reports: Contributions to the Science of Medicine, Johns Hopkins Press, 1900.
- Johnson WJ, Hagge WW, Wagoner RD, et al. Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin Proc.* 1972;47:21-9
- Massy ZA, Pietremont C, Tour'e F. Reconsidering the lack of urea toxicity in dialysis patients. *Semin Dial.* 2016;29:333-7. DOI: 10.1111/sdi.12515
- Wei LL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(1):3-12. DOI:10.1042/CS20160203
- White WE, Yaqoob MM, Harwood SM. Aging and uremia: is there cellular and molecular crossover? *World J Nephrol.* 2015;4:19-30. DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.19
- Bossola M, Sanguinetti M, Scribano D, et al. Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:379-85. DOI: 10.2215/CJN.03490708
- Feroze U, Kalantar-Zadeh K, Sterling KA, et al. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation, and mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2012;22:317-26. DOI: 10.1053/j.jrn.2011.05.004
- D'Apolito M, Du X, Zong H, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest.* 2010;120:203-13. DOI: 10.1172/JCI37672
- Tr'echerel E, Godin C, Louandre C, et al. Upregulation of BAD, a pro-apoptotic protein of the BCL2 family, in vascular smooth muscle cells exposed to uremic conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;417:479-83. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.11.144
- Shroff R, McNair R, Figg N, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation.* 2008;118:1748-57. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783738
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109:23(Suppl. 1):III27-III32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
- Annuk M, Zilmer M, Lind L, et al. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2747-52. DOI: 10.1681/ASN.V12122747
- Apostolov EO, Ray D, Savenka AV, et al. Chronic uremia stimulates LDL carbamylation and atherosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1852-7. DOI: 10.1681/ASN.2010040365
- Kalim S, Karumanchi SA, Thadhani RI, Berg AH. Protein carbamylation in kidney disease: pathogenesis and clinical implications. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:793-803. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.04.034
- Nilsson L, Lundquist P, Kägedal B, Larsson R. Plasma cyanate concentrations in chronic renal failure. *Clin Chem.* 1996;42:482-3. PMID: 8598126
- Beswick HT, Harding JJ. Conformational changes induced in bovine lens alpha-crystallin by carbamylation. Relevance to cataract. *Biochem J.* 1984;223:221-7. DOI: 10.1042/bj2230221
- Park KD, Mun KC, Chang EJ, et al. Inhibition of erythropoietin activity by cyanate. *Scand J Urol Nephrol.* 2004;38:69-72. DOI: 10.1080/00365590310006291
- Oimomi M, Hatanaka H, Yoshimura Y, et al. Carbamylation of insulin and its biological activity. *Nephron.* 1987;46:63-6. DOI: 10.1159/000184303
- Bose C, Shah SV, Karaduta OK, Gur P, Kaushal Carbamylated Low-Density Lipoprotein (cLDL)-Mediated Induction of Autophagy and Its Role in Endothelial Cell Injury. *PLoS One.* 2016;11(12):e0165576. DOI:10.1371/journal.pone.0165576
- Jaisson S, Larreta-Garde V, Bellon G, et al. Carbamylation differentially alters type I collagen sensitivity to various collagenases. *Matrix Biol.* 2007 26(3):p. 190-6. DOI: 10.1016/j.matbio.2006.10.008
- Binder V, et al., Impact of fibrinogen carbamylation on fibrin clot formation and stability. *Thromb Haemost.* 2017;17(5):899-910. DOI:10.1016/j.matbio.2006.10.008
- Mori D, Matsui I, Shimomura A, et al. Protein carbamylation exacerbates vascular calcification. *Kidney Int.* 2018;94(1):72-90. DOI:10.1016/j.kint.2018.01.033

28. Jaisson S, Kerkeni M, Santos-Weiss IC, et al. Increased serum homocitrulline concentrations are associated with the severity of coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(1):103-10. DOI:10.1515/ccm-2014-0642
29. Sun JT, Yang K, Mao JY, et al. Cyanate-impaired angiogenesis: association with poor coronary collateral growth in patients with stable angina and chronic total occlusion. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12). DOI:10.1161/JAHA.116.004700
30. Drechsler C, Kalim S, Wenger JB, et al. Protein carbamylation is associated with heart failure and mortality in diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2015;87:1201-8. DOI: 10.1038/ki.2014.429
31. Gorisse L, Pietremont C, Vuible V, et al. Protein carbamylation is a hallmark of aging. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2016;113:1191-6. DOI: 10.1073/pnas.1517096113
32. Berg AH, Drechsler C, Wenger J, et al. Carbamylation of serum albumin as a risk factor for mortality in patients with kidney failure. *Sci Transl Med.* 2013;5(175):175ra29. DOI:10.1126/scitranslmed.3005218
33. Koeth RA, Kalantar-Zadeh K, Wang Z, et al. Protein carbamylation predicts mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(5):853-61. DOI:10.1681/ASN.2012030254
34. Pietremont C, Gorisse L, Jaisson S, Gillery P. Chronic increase of urea leads to carbamylated proteins accumulation in tissues in a mouse model of CKD. *PLoS One.* 2013;8:e82506. DOI: 10.1371/journal.pone.0082506
35. Gross ML, Piecha G, Bierhaus A, et al. Glycated and carbamylated albumin are more "nephrotoxic" than unmodified albumin in the amphibian kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301. DOI:10.1152/ajprenal.00342.2010
36. Hörkkö S, Huttunen K, Kervinen K, Kesäniemi YA. Decreased clearance of uraemic and mildly carbamylated low-density lipoprotein. *Eur J Clin Invest.* 1994;24:105-13. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1994.tb00974.x
37. Ok E, Basnakian AG, Apostolov EO, et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:173-8. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00391.x
38. Apostolov EO, Shah SV, Ok E, Basnakian AG. Carbamylated low-density lipoprotein induces monocyte adhesion to endothelial cells through intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:826-32. DOI: 10.1161/01.ATV.0000258795.75121.8a
39. Kalim S, Tamez H, Wenger J, et al. Carbamylation of serum albumin and erythropoietin resistance in end stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1927-34. DOI: 10.2215/CJN.04310413
40. Raj DS, Oladipo A, Lim VS. Amino acid and protein kinetics in renal failure: an integrated approach. *Semin Nephrol.* 2006;26:158-66. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2005.09.006
41. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013;23:77-90. DOI: 10.1053/j.jrn.2013.01.001
42. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(1):3-12. DOI:10.1042/CS20160203
43. Ramezzani A, Raj DS. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:657-70. DOI: 10.1681/ASN.2013080905
44. Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:737-46. DOI: 10.1093/ndt/gfv095
45. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83:1010-6. DOI: 10.1038/ki.2012.440
46. Wong J, Piceno YM, Desantis TZ, et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014;39:230-7. DOI: 10.1159/000360010
47. Andersen K, Kesper MS, Marschner JA, et al. Intestinal Dysbiosis, Barrier Dysfunction, and Bacterial Translocation Account for CKD-Related Systemic Inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:76-83. DOI: 10.1681/ASN.2015111285
48. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, et al. The uremic toxicity of indoxyl sulphate e p-cresol sulphate: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1897-907. DOI: 10.1681/ASN.2013101062
49. Marzocco S, Dal Piaz F, Di Micco L, et al. Very low protein diet reduces indoxyl sulfate levels in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2013;35:196-201. DOI: 10.1159/000346628
50. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, et al. Effect of Increasing Dietary Fiber on Plasma Levels of Colon-Derived Solutes in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1603-10. DOI: 10.2215/CJN.00490114
51. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71:245-51. DOI: 10.1038/sj.ki.5001955
52. Di Iorio BR, Marzocco S, Bellasi A, et al. Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl.* 2018;33:804-13. DOI: 10.1093/ndt/gfx203
53. Bellizzi V, Cupisti A, Locatelli F, et al. Low-protein diets for chronic kidney disease patients: the Italian experience. *BMC Nephrol.* 2016;17:77. DOI: 10.1186/s12882-016-0280-0
54. Di Iorio BR, de Simone E, Quintaliani P. Protein Intake with diet or nutritional therapy in ESRD. A different point of view for non specialists. *G Ital Nefrol.* 2016;33(2):gin/33.2.1. PMID: 27067210
55. Rocchetti M, Biagio R, di Iorio BR, et al. Ketoanalogues' effects on intestinal microbiota modulation and uremic toxins serum levels in chronic kidney disease (Medika2 Study). *J Clin Med.* 2021;10(4):840. DOI:10.3390/jcm10040840
56. Смирнов А.В., Кучер А.Г., Каюков И.Г., Цыгин А.Н. Диетотерапия при хронической болезни почек. В кн.: *Нефрология. Национальное руководство.* Краткое издание. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 67 [Smirnov AV, Kucher AG, Kayukov IG, Tsygin AN. Diet therapy for chronic kidney disease. In the book: *Nephrology. National leadership.* Short edition. Edited by NA Mukhin. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; p. 67 (in Russian)].
57. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3 Suppl. 1):S1-S107. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.05.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

Лечение приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры

Г.М. Галстян^{✉1}, А.А. Масчан², Е.Е. Клебанова¹, И.И. Калинина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждаются подходы к лечению приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Плазмообмены, глюкокортикостероидные гормоны позволяют купировать острый приступ ТТП, а применение ритуксимаба – достигнуть ремиссии. В последние годы используется каплацизумаб, обсуждается его место в лечении ТТП. Описано также применение циклоспорина А, бортезомиба, спленэктомии, N-ацетилцистеина, рекомбинантного ADAMTS13, сопутствующей терапии. Обсуждаются вопросы ведения пациенток с ТТП во время беременности, лечения ТТП у детей.

Ключевые слова: ADAMTS13, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, беременность, плазмообмен, ритуксимаб, циклоспорин А, бортезомиб, N-ацетилцистеин, каплацизумаб, рекомбинантный ADAMTS13

Для цитирования: Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е., Калинина И.И. Лечение приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 736–745. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200894

REVIEW

Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

Gennadii M. Galstyan^{✉1}, Alexei A. Maschan², Elizaveta E. Klebanova¹, Irina I. Kalinina²

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract

The review discusses approaches to treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura (aTTP). In patients with aTTP plasma exchanges, glucocorticosteroids allow to stop an acute attack of TTP, and use of rituximab allows to achieve remission. In recent years, caplacizumab has been used. Treatment options such as cyclosporin A, bortezomib, splenectomy, N-acetylcysteine, recombinant ADAMTS13 are also described. Separately discussed issues of management of patients with TTP during pregnancy, and pediatric patients with TTP.

Keywords: ADAMTS13, thrombotic thrombocytopenic purpura, pregnancy, therapeutic plasma exchange, rituximab, cyclosporine A, bortezomib, N-acetylcysteine, caplacizumab, recombinant ADAMTS13

For citation: Galstyan GM, Maschan AA, Klebanova EE, Kalinina II. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh). 2021; 93 (6): 736–745. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200894

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – редкое заболевание, проявляющееся неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем вследствие тромбоза мелких артерий. Причиной развития ТТП является дефицит металлопротеиназы ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13 – металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM), расщепляющей высокомолекулярный фактор фон Виллебранда (vWF). Диагноз ТТП подтверждается при выявлении в плазме крови активности ADAMTS13 < 10% [1]. При приобретенной ТТП (пТТП) происходит выработка аутоантител, элиминирующих активный ADAMTS13 или ингибирующих

активность фермента. ТТП – это urgentное, угрожающее жизни состояние. Среди госпитализированных пациентов с ТТП в переводе в отделение реанимации нуждались 40%, в инфузии катехоламинов – 34%, проведении искусственной вентиляции легких – 30% пациентов, внутрибольничная смертность достигла 32% [2]. Тактика лечения врожденной ТТП и пТТП различается.

Терапевтический плазмообмен

Терапевтический плазмообмен (ТПО) является краеугольным камнем лечения пТТП [3]. ТПО при пТТП позволяет удалять ингибитор ADAMTS13, восполнять дефицит ADAMTS13, элиминировать мультимеры vWF, свободный

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Галстян Геннадий Мартинович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тел.: 8 (495) 612-48-59, e-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

Масчан Алексей Александрович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. – дир. Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-0016-6698

Клебанова Елизавета Евгеньевна – врач анестезиолог-реаниматолог отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8141-9422

Калинина Ирина Игоревна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния детской гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-0813-5626

✉ **Gennadii M. Galstyan**. E-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

Alexei A. Maschan. ORCID: 0000-0002-0016-6698

Elizaveta E. Klebanova. ORCID: 0000-0002-8141-9422

Irina I. Kalinina. ORCID: 0000-0002-0813-5626

гемоглобин и тромбин [4]. В 1991 г. в контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 102 больных ТТП, продемонстрировано, что клинический ответ лучше у тех, кому проводили ТПО, по сравнению с теми, кому выполняли трансфузии свежезамороженной плазмы – СЗП ($p=0,025$). В группе ТПО ответ на лечение получен у 47%, в группе трансфузий плазмы – у 25% ($p=0,025$), умерли 2 (3,9%) из 51 пациента, леченных ТПО и 15,7%, леченных трансфузиями плазмы ($p=0,035$). Через 6 мес от начала лечения в группе ТПО зафиксировано 40 (78%) из 51 ответивших на терапию, в группе трансфузий плазмы – 25 (49%) из 51 ($p=0,002$), в группе ТПО умерли 11 (22%) из 51 пациента, в группе трансфузий плазмы – 19 (37%) из 51 пациента ($p=0,036$) [5]. В другом рандомизированном исследовании [6] пациенты с ТТП разделены на 2 группы: в 1-й 19 пациентам ежедневно проводили ТПО с замещением СЗП 15 мл/кг и раствором альбумина, во 2-й 19 пациентам выполняли ежедневные трансфузии плазмы 15 мл/кг. В группе ТПО полная ремиссия достигнута в 80%, выживаемость составила 85%, в группе трансфузий плазмы 52 и 57% соответственно.

При проведении ТПО возможно использование криосупернатантной плазмы (КСП) вместо СЗП. В ретроспективном исследовании показаны большая выживаемость и более раннее восстановление количества тромбоцитов крови у больных ТТП, леченных КСП, по сравнению с леченными СЗП [7]. Канадская группа аферентных методов лечения (Canadian Apheresis Group – CAG) [8] сравнила результаты лечения больных ТТП с помощью ТПО, проводимого с применением КСП и СЗП: при использовании КСП быстрее достигали ответа по тромбоцитам (на 7-й день 75% против 45%) больше была месячная выживаемость (83–95% против 76%). Во то же время имеются работы, в которых не выявлено преимуществ КСП по сравнению с СЗП. В проспективном исследовании [9] 40 больных ТТП получали СЗП и 12 – КСП при проведении ТПО: ответ достигнут у 72,5% в группе СЗП и 91,6% – в группе КСП, ремиссия в 83 и 52,5% соответственно. В другом рандомизированном контролируемом исследовании сравнили КСП и СЗП при ТПО у больных ТТП и не нашли значимых различий в исходах, однако в группе КСП отмечена тенденция к более медленному ответу на лечение и большей вероятности рецидива [10]. В проспективном исследовании [11] 5 больных получали КСП и 9 – СЗП. Отмечена большая потребность в сеансах ТПО и в большем объеме в группе КСП, чем СЗП, кроме того, в группе КСП фиксировались чаще обострения (отношение шансов 26,6; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–703,51; $p=0,03$). Выявленный феномен объясняется тем, что небольшое количество ADAMTS13 при изготовлении КСП из СЗП удаляется вместе с криопреципитатом. В результате активность ADAMTS13 в КСП ниже, чем в СЗП на 20% [12]. Этим же объясняется более медленный ответ на лечение КСП, чем СЗП, а также примерно на 20% более низкая активность ADAMTS13 после первой процедуры ТПО, выполненной с КСП по сравнению с СЗП [13].

Длительность лечения ТПО, количество и кратность процедур, требующихся до достижения ремиссии ТТП, не установлены [14]. Предлагается обменивать в первые 3 дня по 1,5 объема циркулирующей плазмы (ОЦП), затем – по 1 ОЦП [5] до тех пор, пока в течение 2 дней количество тромбоцитов крови не будет более $150 \times 10^9/\text{л}$, нормализуется концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ), исчезнут признаки гемолиза и органичного поражения [15]. При тяжелых случаях ТПО выполняют дважды в сутки [15–17].

Во то же время лечение только ТПО недостаточно при ТТП. По результатам анализа 34 исследований, включавших

1192 человека с ТТП из 11 стран с 1982 по 2013 г., при лечении ТПО сохранялись следующие расстройства: гипертензия у 2–45%, нарушения скорости клубочковой фильтрации у 20–21%, потребность в лечении гемодиализом – 3–24%, ишемический инсульт – 10–12%, судорожный синдром – 32%, когнитивные расстройства – 41–52%, депрессия – 52%, случаи внезапной смерти – 0–35%, рецидивы ТТП – 8–37%, плазменная активность ADAMTS13 < 10% – у 16–100% больных [18]. Поэтому наряду с ТПО у лиц с ТТП должны рассматриваться и другие варианты лечения.

Глюкокортикостероидные гормоны

Глюкокортикостероиды (ГКС) рекомендуются в качестве 1-й линии терапии вместе с ТПО [16, 17, 19, 20]. Обоснованием их применения при пТТП является способность ГКС подавлять продукцию антител к ADAMTS13 [21]. Лечение ГКС рекомендуют сочетать с ТПО, хотя нет исследований, которые показали бы преимущество сочетанного применения ГКС с ТПО в сравнении только с ТПО [16]. Назначение ГКС увеличивает выживаемость больных ТТП [22, 23]. Для начального лечения используют дозу 1 мг/кг массы тела пациента, при тяжелом течении применяют большие дозы ГКС. В рандомизированном клиническом исследовании сравнили эффективность лечения ТТП ТПО в сочетании с терапией метилпреднизолоном у 30 больных в стандартной (1 мг/кг в сутки) и у 30 – в высокой дозе (10 мг/кг в сутки в течение 3 дней, затем 2,5 мг/кг в сутки) [24]. На 23-и сутки при лечении метилпреднизолоном в стандартной дозировке неудача достижения ремиссии регистрировалась чаще, чем при лечении в большой дозе (53,4 и 23,4%; $p=0,03$). У больных с прогрессирующим течением эффективна пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг/сут в течение 3 сут) [16, 19, 25].

Ритуксимаб

Основанием для применения ритуксимаба при пТТП является его способность элиминировать как зрелые В-лимфоциты, так и их ранние предшественники, уменьшая тем самым продукцию ингибитора ADAMTS13 [26]. Ритуксимаб имеет длинный период полужизни, который делится на фазу распределения (1,5–3 дня) и элиминации (20 дней) [27, 28]. После введения первой дозы ритуксимаба количество В-лимфоцитов уменьшается в крови через неделю, а активность ADAMTS13 повышается в плазме через 2 нед [29].

Ритуксимаб не является препаратом для лечения острой фазы заболевания, его эффект наступает отсроченно, он используется для достижения ремиссии и сохранения ремиссии, предотвращения рецидивов заболевания [16, 26, 29–30]. Средний интервал до повышения количества тромбоцитов после первой инфузии ритуксимаба составляет 12 дней [32]. Может использоваться стандартный режим назначения ритуксимаба в дозе 375 мг/м² раз в неделю в течение 4 нед, либо в малых (100 или 200 мг), либо промежуточных дозах (500 мг). Частота достижения ремиссии при применении ритуксимаба в малых или промежуточных дозах не отличалась от таковой в стандартных дозах (82,4, 70,6 и 75% соответственно; $p=0,61$), однако инцидентность возникновения рецидивов при уменьшении дозы была значимо больше, чем при использовании в стандартных дозах (0,39 против 0,17; $p=0,039$). Поскольку ритуксимаб применяется часто у больных ТТП, которым одновременно проводится ТПО, следует учитывать, что после каждой процедуры ТПО медиана уменьшения концентрации ритуксимаба в сыворотке составляет 65% [33], и, следовательно,

необходимо увеличивать дозу ритуксимаба либо кратность его введения (каждые 3–4 дня) [19, 33]. Предлагается проводить ТПО не раньше чем через 4 ч после окончания инфузии ритуксимаба [16].

Первое применение ритуксимаба для лечения ТТП описано в 2002 г. [34]. До настоящего времени нет крупных контролируемых рандомизированных исследований, в которых была бы доказана его эффективность у больных ТТП [19]. Большинство исследований – это либо клинические наблюдения, либо сравнение с историческим контролем. Анализ 12 работ, в которых описывается лечение ритуксимабом больных ТТП, показал, что в 93% случаев при его добавлении к лечению ТПО и ГКС достигалось улучшение и на 50% уменьшалась частота случаев недостижения ремиссии заболевания [26]. Добавление ритуксимаба в дозе 375 мг/м² раз в неделю в течение 4 нед к терапии ТПО и ГКС у 40 больных ТТП по сравнению с историческим контролем, в котором 40 больных ТТП получали только ТПО и ГКС, привело к меньшему на 7 дней пребыванию в отделении интенсивной терапии ($p=0,04$), меньшей потребности в ТПО (14 процедур против 21 процедуры; $p=0,0095$) и более редкому возникновению рецидивов (10%, медиана 27 мес против 57%, медиана 18 мес; $p=0,0011$). В работе из Франции [35] сравнили результаты лечения ритуксимабом, ТПО и ГКС 21 больного ТТП с результатами лечения 53 больных ТТП, которые получали только ТПО и ГКС (исторический контроль). Назначение ритуксимаба сопровождалось 100% достижением ремиссии ТТП по сравнению с контролем, в котором ремиссия была в 78% случаев ($p<0,02$). При назначении ритуксимаба быстрее восстанавливалось количество тромбоцитов, выше стала активность ADAMTS13, уменьшался титр антител к ADAMTS13. Ремиссия ТТП при лечении ритуксимабом ассоциировалась с повышением активности ADAMTS13 [36]. Предлагается рассматривать терапию ритуксимабом как лечение 1-й линии при пТТП [29].

При достижении ремиссии активность ADAMTS13 в плазме выше 70% достигается у 44,2% больных, активность 40–70% – у 25%, 10–39% – у 23,1%, и активность ниже 10% – у 7,7% [37]. У больных ТТП, у которых после достижения ремиссии сохраняется выраженный дефицит ADAMTS13, частота рецидивов достигает 74% [38]. Низкая активность ADAMTS13 в ремиссии чревата не только рецидивами ТТП, но и осложнениями. Среди больных ТТП в ремиссии при ADAMTS13 \leq 70% ишемический инсульт зарегистрирован в 27,6% случаев, в то время как при активности ADAMTS13 $>$ 70% не наблюдался ни разу [37]. У больных ТТП в ремиссии инсульт в 5 раз чаще, чем в общей популяции, равной по полу и возрасту [37]. Превентивное назначение ритуксимаба при низкой активности ADAMTS13 в ремиссии уменьшает частоту рецидивов ТТП в 85% случаев, после превентивного назначения ритуксимаба активность ADAMTS13 восстановилась у 37% больных ТТП в ремиссии [38].

Циклоспорин А

Циклоспорин А ингибирует активацию Т-клеток, экспрессию рецепторов и продукцию интерлейкина-2, способного подавлять продукцию антител к ADAMTS13 [39]. Опыт применения циклоспорина А основывается либо на отдельных клинических описаниях, либо на серии наблюдений. Сообщается об успешном применении циклоспорина А у больного ТТП, перенесшего 18 обострений заболевания, не ответившего на терапию преднизолоном, ТПО, спленэктомии, у которого ремиссии при очередных обострениях достигались только после назначения циклоспорина [40].

В серии наблюдений из 18 больных ТТП после дополнительного назначения циклоспорина А в дозе 2–3 мг/кг дважды в день к терапии ТПО и ГКС ремиссия достигнута у 89% больных, причем клиническое улучшение коррелировало с увеличением активности в плазме ADAMTS13 и уменьшением концентрации ингибитора ADAMTS13, у 14% развился рецидив во время проведения терапии циклоспорином А, у 33% после ее прекращения [39]. В то же время циклоспорин А сам по себе может вызвать тромботическую микроангиопатию, не связанную с ТТП [21], и кумулировать при почечной недостаточности.

Бортезомиб

Бортезомиб ингибирует химотрипсиновую активность протеасомы 26S, которая катализирует расщепление основных белков и регулирует их внутриклеточную концентрацию. Ингибируя протеасому 26S, бортезомиб вызывает торможение протеолиза, апоптоз. Эффективность бортезомиба при пТТП обусловлена его действием на В-лимфоциты и плазматические клетки через апоптоз и ингибицию антигенпрезентирующих дендритных клеток [41]. Когда оказывается неэффективной терапия ритуксимабом, ингибирующим только функцию В-лимфоцитов, которые экспрессируют CD20, бортезомиб может подавить продукцию антител к ADAMTS13 долгоживущими плазматическими клетками, что объясняет в ряде случаев эффективность бортезомиба при неэффективности ритуксимаба [42]. Бортезомиб назначается по схеме, принятой для лечения множественной миеломы: внутривенно или подкожно в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 11-й дни и повторяется каждый 21 день [21]. В серии наблюдений за 6 больными с рефрактерной ТТП, не ответившими на терапию ТПО, ГКС и ритуксимабом, от острого коронарного синдром умер 1 больной, у 5 остальных достигнута клиническая ремиссия, количество тромбоцитов крови нормализовалось на 3, 6, 12, 21 и 29-й дни соответственно, у всех нормализовалась активность ADAMTS13 [42].

Спленэктомия

В одном из первых анализов эффективности спленэктомии при ТТП, приведенном в 1978 г., один из 4 больных умер спустя 7 дней после операции, 3 человека выжили, и при сроке наблюдения от 1 до 5 лет у них не отмечено рецидивов [43]. По данным G. Veltman и соавт. [44], проанализировавших собственный опыт и результаты 8 других исследований, опубликованных в литературе с 1980 по 1995 г. (суммарно включены 92 больных ТТП, которым после лечения ТПО и циклоспорином выполнялась спленэктомия в острой фазе или при рецидивах заболевания), выживаемость колебалась от 35 до 100%, при этом увеличивался срок безрецидивной выживаемости. Однако, учитывая, что в те годы не имелось возможности определять активность ADAMTS13, вызывает сомнения точность установления диагноза ТТП. В ретроспективном анализе серии работ с участием 33 больных, которым выполнена спленэктомия, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 70% [45]. Анализ 18 работ с участием 87 больных, у которых спленэктомии выполняли при рецидивах ТТП, и 15 работ ($n=74$), в которых спленэктомии выполняли при резистентном течении ТТП, показал, что количество осложнений (соответственно 6 и 10%) и смертность (1,2 и 5%) меньше при рецидивах, чем при рефрактерном течении ТТП. Частота рецидивов после спленэктомии – 17% при рецидивирующем течении и 8% – при рефрактерном. Минимальным стало количество осложнений при выполнении спленэктомии с помощью лапароскопической техники [46].

N-ацетилцистеин

N-ацетилцистеин (АЦ) является N-ацетиловым производным природной аминокислоты L-цистеина и используется в качестве муколитика. За счет наличия свободной сульфгидрильной группы АЦ разрывает бисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполимеризации мукопротеидов и способствует уменьшению вязкости бронхиального секрета [47]. Этим же принципом обусловлено применение АЦ для лечения ТТП: свободные сульфгидрильной группы способны разрывать также бисульфидные связи в мультимерах vWF [48]. В работах *in vitro* показано, что АЦ дозозависимо уменьшает количество растворенных в плазме мультимеров vWF. Этот эффект обусловлен уменьшением числа межцепочечных бисульфидных связей, связывающих тромбоциты и A₁-домен. АЦ также ингибирует агрегацию тромбоцитов, зависящую от vWF, и связывание коллагена. Инъекции АЦ мышам, дефицитным по ADAMTS13, приводили к быстрому разрешению тромбов в мезентериальных венах и уменьшению содержанию в плазме мультимеров vWF [49]. В экспериментах на мышах, дефицитных по ADAMTS13 (ADAMTS13^{-/-}), ТТП-подобный синдром инициировали инъекцией рекомбинантного vWF. Введение за 15 мин до инъекции рекомбинантного vWF АЦ в дозировке 800 мг/кг предупреждало развитие тромбоцитопении, анемии, повышение концентрации ЛДГ в сыворотке, мультимеров vWF в плазме и образование некрозов в миокарде по сравнению с контрольной группой животных, получивших вместо АЦ солевой раствор. Это протективное действие АЦ не регистрировалось, если препарат вводился уже после рекомбинантного vWF [48].

В клинической практике часто невозможно предсказать развитие ТТП, и препараты вводятся не профилактически, а с целью лечения уже возникшего заболевания. Первое клиническое применение АЦ описали G. Li и соавт. [50] у 44-летней женщины с рефрактерным течением ТТП, у которой перед этим не получено ответа на трансфузии СЗП, ТПО и ГКС. После очередного ТПО ей ввели внутривенно в течение часа N-АЦ в дозировке 150 мг/кг, что привело через 18 ч к увеличению количества тромбоцитов, прояснению сознания. Терапию АЦ в дозе 150 мг/кг через каждые 17 ч наряду с ГКС и ТПО продолжали в течение 10 дней, на 28-й день активность ADAMTS13 составила 65%, на 30-е сутки пациентка выписана в состоянии ремиссии.

G. Cabanillas и соавт. [51] описали случай 51-летнего больного пТТП, у которого после 4 мес терапии, включавшей ТПО, ГКС, ритуксимаб, циклоспорин, азатиоприн, винкристин, сохранялась тромбоцитопения ниже $10 \times 10^9/\text{л}$, к терапии добавлен АЦ в дозировке 150 мг/кг в течение 10 дней, что привело к нормализации количества тромбоцитов, и больной выписан. Еще 3 случая успешной терапии АЦ в дозе 300 мг/сут при неэффективности лечения ТПО и иммуносупрессии больных ТТП описали израильские авторы [52]. Иная тактика использована авторами из Испании, которые при рефрактерном к ГКС и ТПО течении ТТП применили АЦ сначала по 75 мг/кг 2 раза в день внутривенно, а после достижения ремиссии и выписки больного из стационара продолжили терапию АЦ по 600 мг/сут перорально.

Arc1779

Arc1779 – первый препарат, предназначенный для таргетной терапии ТТП. Arc1779 – это аптамер (олигомерный дезоксирибонуклеотид), специфически связывающий A₁-домен vWF. Он вводился в виде постоянной внутри-

венной инфузии. Начато плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в котором в соотношении 3:1 (Arc1779:плацебо) предполагалось рекрутировать 100 больных ТТП. Однако исследование прекращено по инициативе спонсора по финансовым соображениям после включения в него первых 9 больных, из которых 7 получили Arc1779 и 9 – плацебо. Клинический ответ на 14-й день терапии достигнут у 4 из 7 больных в группе Arc1779 и ни у одного в группе плацебо. Введение Arc1779 приводило к уменьшению в крови количества сайтов A₁-домена vWF, степень которого коррелировала с концентрацией в крови Arc1779. Однако малое число больных, включенных в исследование, не позволило сделать окончательный вывод об эффективности препарата [53]. В то же время это исследование подтвердило перспективность подобного подхода к терапии ТТП и послужило основанием для дальнейших исследований в этом направлении.

Каплацизумаб

Каплацизумаб – препарат II поколения, разработанный как продолжение исследований, начатых с Arc1779. Каплацизумаб – гуманизированный двухвалентный фрагмент иммуноглобулина (Ig) с вариабельным доменом, воздействует на домен A₁ vWF, предотвращая взаимодействие с рецептором гликопротеина тромбоцитов Ib-IX-V и в последующем препятствует микрососудистому тромбозу [54]. Каплацизумаб ингибирует взаимодействие тромбоцитов с vWF и адгезию тромбоцитов только в условиях большой скорости сдвига, наблюдаемой в мелких сосудах, и значительно в меньшей степени – при малой скорости сдвига, что объясняет значительно меньший риск кровотечения по сравнению с другими дезагрегантами (ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом, абцисимабом) [55]. Доклинические исследования, выполненные на обезьянах, показали, что в системном кровотоке каплацизумаб связывает и нейтрализует активность vWF в течение 5 мин. После внутривенного введения здоровым волонтерам каплацизумаб показал нелинейную фармакокинетику, распределяясь по двухкамерной фармакокинетической модели. При подкожном введении каплацизумаба его максимальная концентрация в крови достигается через 6–7 ч, период полужизни составляет 16–27 ч [56]. Комплекс каплацизумаба с vWF – это основная циркулирующая форма каплацизумаба, он распределяется в печени, где, как и несвязанный vWF, быстро катаболизируется ретикулоэндотелиальной системой [57, 58]. Элиминация каплацизумаба осуществляется печенью и почками [56]. Каплацизумаб вводят первый раз внутривенно 10 мг, затем ежедневно подкожно по 10 мг в течение не менее 30 дней после окончания ежедневного ТПО. Этот режим дозирования обеспечивает стойкую блокаду опосредованной vWF адгезии тромбоцитов у больных пТТП [59].

Проведены 2 рандомизированных исследования, сравнивающих эффективность терапии каплацизумабом со стандартной терапией ТТП.

В исследовании II фазы TITAN [60] включены 75 больных ТТП. Пациенты рандомизированы на 2 группы: перед первым ТПО 1-я группа ($n=36$) получала каплацизумаб по 10 мг внутривенно, 2-я ($n=39$) – плацебо в дополнение к стандартной терапии. В дальнейшем вместе со стандартной терапией ТТП 1-я группа получала каплацизумаб подкожно по 10 мг/сут, 2-я – плацебо. В результате в группе каплацизумаба отмечено статистически значимое уменьшение интервала до «тромбоцитарного ответа»: количество тромбоцитов вернулось к нормальным значениям в течение 3 дней в группе каплацизумаба и лишь через 5 дней –

в группе плацебо. После ежедневных ТПО лечение каплацизумабом ассоциировалось с большей частотой достижения полной ремиссии, чем плацебо (81% против 46%). Обострение ТТП зафиксировано у 8,3% в группе каплацизумаба и 28,2% в группе плацебо. При дальнейшем *post hoc*-анализе выявлено также уменьшение в группе каплацизумаба по сравнению с плацебо частоты тромбоэмболических осложнений, обострений и смертности, связанной с ТТП.

В двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы HERCULES [54] включены 145 больных ТТП, которые получали либо каплацизумаб 10 мг ($n=72$), либо плацебо ($n=73$) в дополнение к ежедневному ТПО и иммуносупрессивной терапии. Первая инъекция каплацизумаба 10 мг или плацебо делалась внутривенно перед первым ТПО, затем ежедневно вводили подкожно каплацизумаб по 10 мг или плацебо на все время проведения ТПО и затем 30 дней спустя. ТПО в объеме 0–1,5 ОЦП проводили до того, как в течение 2 дней отмечено количество тромбоцитов крови более $150 \times 10^9/\text{л}$. В группе каплацизумаба по сравнению с плацебо было короче время до нормализации количества тромбоцитов [медиана 2,69 (95% ДИ 1,89–2,83) дня против 2,88 (95% ДИ 2,68–3,56) дня], в 1,55 раза чаще достигался «тромбоцитарный ответ», у получавших каплацизумаб не зафиксировано ни одного случая рефрактерного заболевания, в группе плацебо рефрактерное течение выявлено у 3 больных. В группе каплацизумаба по сравнению с плацебо было меньше смертей, обусловленных ТТП (0 против 3), рецидивов во время лечения (3 против 28), меньше инцидентность тромбоэмболических осложнений (12,7% против 49,3%). Лечение каплацизумабом ассоциировалось с уменьшением на 38% количества дней, когда проводился ТПО (5,8 дня против 9,4 дня), на 41% сокращением объема ТПО, на 65% уменьшением продолжительности пребывания в отделении реанимации (3,4 дня против 9,7 дня), на 31% продолжительности пребывания в стационаре (9,9 дня против 14,4 дня). Побочные эффекты в виде кровотечения легкой или умеренной степени, как при болезни Виллебранда, зарегистрированы у 46 (65%) больных в группе каплацизумаба и 35 (48%) в группе плацебо.

В 2018 г. каплацизумаб одобрен для лечения пТТП в Евросоюзе, а в 2019 г. – в США [61, 62]. Каплацизумаб кардинально изменил лечение острого приступа ТТП, позволяя в течение 1–2 дней повысить количество тромбоцитов крови, привести к исчезновению клинической симптоматики. Однако каплацизумаб не увеличивает активность ADAMTS13, поэтому необходимо ее мониторировать: если она остается низкой, то после прекращения введения каплацизумаба возможен рецидив заболевания. В исследовании HERCULES у 8% больных, получавших каплацизумаб, после отмены препарата развился рецидив, у всех этих пациентов при отмене каплацизумаба активность ADAMTS13 < 10% [54]. Поэтому при лечении каплацизумабом одновременно проводится иммуносупрессивная терапия ГКС, ритуксимабом, которые позволяют подавить продукцию антител к ADAMTS13 и повысить плазменную активность ADAMTS13.

В этой связи оправданной представляется тактика, предложенная немецкими авторами, которые прекращали терапию каплацизумабом не спустя 30 дней после прекращения ТПО, а после достижения плазменной активности ADAMTS13 > 10%, что отмечено у 35 из 60 больных. У 10 лиц такое раннее прекращение терапии каплацизумабом позволило сэкономить 386 доз каплацизумаба [63].

Согласно рекомендациям ISTH, принятым в 2020 г. [64], каплацизумаб может быть назначен уже до исследования активности ADAMTS13 у больных с подозрением на ТТП,

у которых высока вероятность (>90%) подтверждения диагноза согласно Plasmic Score или French Score и есть возможность вскоре измерить активность ADAMTS13. Если в последующем при исследовании активность ADAMTS13 диагноз ТТП не будет подтвержден, то каплацизумаб отменяется. Препарат не назначается в ситуациях, когда вероятность диагноза ТТП низка либо отсутствует возможность исследовать активность ADAMTS13. В российских реалиях мы не рекомендуем начинать терапию каплацизумабом до подтверждения диагноза ТТП с помощью исследования активности ADAMTS13, поскольку имеющийся опыт свидетельствует о гипердиагностике ТТП. В настоящее время каплацизумаб не зарегистрирован в Российской Федерации, и больные могут получать его только в рамках программы раннего доступа.

Рекомбинантный ADAMTS13 при пТТП

Несмотря на то что при пТТП ингибирующие антитела нейтрализуют ADAMTS13, имеются данные о том, что введенный *in vitro* в пробирку с плазмой больных пТТП рекомбинантный ADAMTS13 (rADAMTS13) может преодолеть действие ингибитора и восстановить функциональную активность металлопротеазы [65]. Доза rADAMTS13 линейно коррелировала с титром ингибитора вплоть до 10 единиц Бетесда. Выведено даже уравнение, по которому можно рассчитать дозу rADAMTS13, чтобы преодолеть ингибитор:

$$EC50=0,733+0,4077 \times TI,$$

где EC50 – количество rADAMTS13, необходимого для восстановления 0,5 МЕ/мл активности ADAMTS13 в плазме, TI – титр ингибитора ADAMTS13. Например, для больного массой тела 70 кг расчетный ОЦП составил 3,3 л, TI – 5 BU/мл, чтобы достичь плазменную активность ADAMTS13, равную 0,5 МЕ/мл, необходимо ввести 9150 МЕ rADAMTS13 (130 МЕ/кг) [65].

Другим подходом является применение модифицированного rADAMTS13. Антитела, направленные против ADAMTS13, связываются со спейсерным доменом металлопротеазы. Изменение экзосайта спейсерного домена ADAMTS13 приводит к образованию фермента, который резистентен к действию антител, но сохраняет функциональную активность. Разработаны два мутантных варианта ADAMTS13, которые сохранили специфическую активность против субстрата VWF73, но резистентны к действию анти-ADAMTS13-антител, однако клинические исследования этих препаратов пока не проводились [66].

Третий подход к применению rADAMTS13 при пТТП – это использование «транспортного средства», которое доставит rADAMTS13, защитив его от действия ингибитора. В качестве такого «транспортного средства» предложено использовать тромбоциты [67]. Человеческие и мышиные тромбоциты осуществляют эндоцитоз ADAMTS13 *ex vivo*. Поглощенный rADAMTS13 остается интактным и сохраняется в α -гранулах, при выделении из тромбоцитов rADAMTS13 дозозависимо эффективно ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов. Трансфузия тромбоцитов, нагруженных rADAMTS13, мышам, дефицитным по ADAMTS13 (ADAMTS13^{-/-}), уменьшает образование тромбов в мезентериальных артериях после повреждающего действия хлорида железа, которое вызывает тромбозы вследствие активации тромбоцитов. Эффекты также изучены в эксперименте *ex vivo*, в котором к цельной крови, состоящей из отмытых эритроцитов и лейкоцитов здоровых людей, помещенных в плазму больных пТТП, добавляли тромбоциты, нагруженные rADAMTS13, в качестве контроля

использовали тромбоциты, не нагруженные rADAMTS13. К смеси тромбоцитов и крови добавляли очищенный vWF и пропускали через волокна, поверхность которых покрыта коллагеном. Добавление тромбоцитов, нагруженных rADAMTS13, уменьшало аккумуляцию тромбоцитов на поверхности коллагена, оказывая антитромботический эффект. Нагруженные ADAMTS13 тромбоциты можно будет использовать в будущем как лекарственное средство при пТТП [67].

Иное лечение

Переливание эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК). При гемолизе и уменьшении концентрации гемоглобина крови ниже 70 г/л показано переливание ЭСК. Триггер для трансфузий ЭСК может быть повышен до 100 г/л у кардиологических больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или в связи с другими клиническими ситуациями. Необходимо проводить терапию фолатами при активном гемолизе.

Переливание концентратов тромбоцитов. Переливание концентратов тромбоцитов при ТТП может привести к ухудшению течения заболевания и увеличить частоту рецидивов [68]. Переливание тромбоцитов возможно только при угрожающем жизни геморрагическом синдроме (кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и другие) либо перед выполнением инвазивных процедур.

Дезагрегантная терапия. По данным Итальянской кооперативной группы, включившей в исследование 72 больных ТТП, в группе лиц, которым проводили лечение ТПО, ГКС и дезагрегантами, в течение первых 15 дней отмечена ниже смертность, хотя статистически и незначимо, чем среди больных, которых лечили только ТПО и ГКС (2,8% против 13,5%). Кроме того, у лиц, в течение года получавших дезагрегантную терапию тиклопедином, была меньше частота рецидивов, чем у больных, не получавших дезагреганты (6,25 и 21,4%) [69]. Поэтому целесообразен прием ацетилсалициловой кислоты в малых дозах (50–100 мг/сут) после восстановления количества тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ). Риск венозных тромбозов при ТТП повышен вследствие длительной иммобилизации, в связи с чем показана профилактика НМГ после восстановления количества тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$.

Ведение пациенток с ТТП во время беременности

Беременность – один из наиболее частых триггеров ТТП. Даже при подозрении на ТТП у пациенток необходимо начинать лечение ТПО до получения результата исследования на ADAMTS13. Объем и кратность ТПО определяются тяжестью ТТП. При необходимости ТПО выполняется ежедневно или дважды в день. Может быть проведена пульс-терапия метилпреднизолоном для достижения клинического улучшения, затем назначается преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг. Может быть добавлен азатиоприн, который не проникает через плацентарный барьер. При достижении клинического улучшения или ремиссии продолжается лечение ТПО до 20-й недели раз в 2 нед, далее – еженедельно до 6-й недели после родов. Желательно мониторировать плазменную активность ADAMTS13 ежемесячно, цель – активность ADAMTS13 > 10%. При достижении количества тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ добавляется НМГ.

В редких случаях при рефрактерном течении пТТП у беременных возможно добавление ритуксимаба (375 мг/м² раз в неделю в течение 4 нед). Ритуксимаб относится к препаратам категории С по шкале рисков применения у беременных

[70]. Терапию ритуксимабом желательно прекратить за 12 мес до наступления беременности [71]. Имеются сообщения о единичных случаях либо наступления беременности у женщин, принимающих ритуксимаб, либо о назначении ритуксимаба при рефрактерном течении ТТП во время беременности [71]. При анализе 74 беременностей у 55 женщин с множественным склерозом, принимавших ритуксимаб в 65 случаях до гестации и в 9 случаях – в I триместре, не выявлено побочного влияния препарата на исходы беременности [72]. Ритуксимаб не приводит к развитию врожденных пороков плода, даже когда вводится в I триместре беременности или непосредственно перед зачатием [73]. Ритуксимаб, содержащий IgGκ, проникает через плацентарный барьер [74]. Селективный транспорт IgG через плаценту в фетальную циркуляцию через плаценту осуществляется через неонатальные FcRn-рецепторы плаценты [75]. Очень низкие концентрации ритуксимаба в фетальной циркуляции обнаруживаются в I триместре. Концентрация медленно повышается во II триместре, достигая максимальной к 26-й неделе гестации. Максимальное проникновение ритуксимаба отмечается в последние 4 нед беременности [75]. При анализе [76] 13 случаев применения ритуксимаба непосредственно перед зачатием и во время беременности у новорожденных отмечалась депляция В-лимфоцитов, прежде всего, когда он применялся во II и III триместрах, по другим данным, лимфопения выявлялась у новорожденных в 39% случаев, нормализация количества В-лимфоцитов отмечалась к 6 мес жизни [77]. Во всех случаях лимфопения была транзиторной, поскольку ритуксимаб не влияет на предшественники В-клеток у новорожденных, в результате у них происходит быстрое восстановление В-лимфоцитов. Отсутствие инфекционных осложнений у новорожденных, несмотря на лимфопению, объясняется тем, что материнские Ig, проникающие через плаценту, защищают новорожденных от инфекционных осложнений [76]. В анализе исходов 153 беременностей, во время которых или непосредственно перед началом гестации женщины принимали ритуксимаб, установлено, что родились 90 детей, лишь у 4 новорожденных зафиксирована неонатальная инфекция, у 2 – врожденные мальформации (косоплосость, порок сердца) [78].

При применении подобной тактики ведения 12 беременных с пТТП, у которых было 20 беременностей, в случаях, когда диагноз ТТП известен до беременности, роды живыми детьми были в 75% случаев, когда диагноз ТТП установлен только во время беременности, – в 58% случаев, в остальных случаях зафиксировано либо прерывание беременности, либо потеря плода, не было материнской смертности [71].

Особенности терапии ТТП у детей

Стандартом терапии пТТП у детей являются проведение ТПО и иммуносупрессивная терапия. ТПО, который должен быть начат незамедлительно при любом обоснованном подозрении на ТТП. ТПО проводят ежедневно в объеме 1–1,5 ОЦП до увеличения количества тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2 последовательных дней, нормализации ЛДГ и исчезновения клинической симптоматики. Некоторые исследователи рекомендуют постепенное увеличение интервалов между сеансами ТПО до нормализации активности ADAMTS13 для предотвращения рецидивов заболевания [5, 79, 80].

ГКС используют как дополнение к ТПО. Начальная дозировка варьирует от 1–2 мг/кг в сутки (преднизолон) до «пульс-терапии» метилпреднизолоном в дозировке 10–30 мг/кг в сутки в течение 3 дней. Если через 4 дня терапии нет увеличения

количества тромбоцитов и нормализации ЛДГ, или при обострении заболевания (тромбоцитопения ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2 последовательных дней), больной считается рефрактерным, к терапии добавляется ритуксимаб.

Терапия ритуксимабом проводится параллельно с ТПО, однако, учитывая, что препарат удаляется с плазмой, рекомендуются введение ритуксимаба сразу после окончания процедуры ТПО в дозе $375 \text{ мг}/\text{м}^2$ и укорочение интервала между введениями до 3–4 дней [33].

При рефрактерности к терапии или развитии рецидива заболевания параллельно с ТПО используется бортезомиб. Режим введения бортезомиба – $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$ внутривенно в 1, 4, 8, 11-й дни [81].

Описаны применение других иммуносупрессивных препаратов (циклоспорин, винкристин, циклофосфан, рапамицин) и проведение спленэктомии [80, 82]. Несмотря на то что клиническая ремиссия ТТП достигается при активности ADAMTS13 > 10%, отсутствие полной нормализации активности фермента свидетельствует о персистенции ингибитора и высоком риске рецидива. Конечной целью терапии является долгосрочная элиминация ингибитора.

Существенным прогрессом в снижении ранней смертности должна стать интеграция в протоколы терапии ТТП у детей каплацизумаба. Педиатрические пациенты с ТТП не включались в клинические исследования по оценке эффективности каплацизумаба. Имеются единичные клинические сообщения о применении каплацизумаба в педиатрической практике [83, 84]. Поэтому дозы и режимы введения каплацизумаба у детей старше 2 лет и подростков основываются на данных фармакодинамической/фармакокинетической модели препарата у взрослых. Рекомендуется для детей 2–12 лет и подростков 12–18 лет массой тела 40 кг и более вводить 10 мг/сут, а при массе тела менее 40 кг – 5 мг/сут [59, 62].

При концентрации гемоглобина ниже 70–80 г/л показаны трансфузии ЭСК, показания у каждого конкретного ребенка определяются темпами уменьшения концентрации гемоглобина, клинической переносимостью анемии и значениями ретикулоцитоза. Трансфузии концентратов тромбоцитов возможны только при жизнеугрожающих кровотечениях и никогда не применяются профилактически.

Прогноз

Ранняя летальность при ТТП во время лечения с помощью ТПО может достигать 10% [85]. С высокой смертностью ассоциируются: отсутствие нормализации количества тромбоцитов к 7-му дню лечения, уменьшения сывороточной концентрации ЛДГ к 5-му дню лечения, гипопропротеинемия и гипоальбуминемия, повышенная концентрация тропонина крови, компонентов комплемента C5b-9, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, гиперфибриногенемия [86]. Даже после успешного лечения острого приступа ТТП и достижения ремиссии возможны рецидивы. Частота рецидивов пТТП составляет 8–37% [32, 35, 87–90], а срок рецидива колеблется от 23 до 29 мес [32, 35, 87–89]. В течение 10 лет рецидив возникал у каждого 3-го больного, пережившего обострение ТТП [91]. Среди больных ТТП, у которых достигнута клиническая ремиссия, активность ADAMTS13 < 10% выявлялась в 7,7–27% случаев [37, 90]. Опасность сохранения низкой активности ADAMTS13 особенно высока при проведении терапии каплацизумабом, когда в результате лечения улучшается самочувствие больного, нормализуется количество тромбоцитов, ЛДГ и гемоглобина, но, если к моменту прекращения лечения каплацизумабом в результате иммуносупрессивной терапии не повысится плазменная активность ADAMTS13,

после отмены препарата возникнет обострение заболевания. Низкая плазменная активность ADAMTS13 и возраст являются предикторами рецидива ТТП, риск выше у молодых с низкой активностью ADAMTS13, чем у пожилых больных: например, в 40 лет при активности ADAMTS13 < 1% риск рецидива – 12%, а в 40 лет при активности ADAMTS13 < 50% – всего 1,2%, в 20 лет при активности ADAMTS13 < 1% – 46%, а в 20 лет и активности ADAMTS13 < 50% – 8,2% [92]. Низкая активность ADAMTS13 является также фактором риска ишемического инсульта у больных ТТП в состоянии ремиссии [37, 93]. Ишемический инсульт развился у 13,1% лиц после перенесенной ТТП, медиана времени после приступа составила 3,08 года, частота этого осложнения была в 5 раз больше ожидаемой для общей популяции населения, соответствующей по полу и возрасту (13,1% против 2,6%) [37]. Инсульт не возникал при нормальной активности ADAMTS13, но фиксировался у 27% больных с низкой активностью ADAMTS13 [37]. Поэтому цель терапии пТТП достижение не только клинической, но и либо частичной (активность ADAMTS13 $\geq 20\%$, но ниже нижней границы нормы), либо полной (активность ADAMTS13 выше нижней границы нормы) энзимной ремиссии.

Длительная выживаемость больных ТТП зависит от наличия сопутствующих заболеваний, таких как злокачественные опухоли, ВИЧ, инфекция, трансплантация органов, аутоиммунные заболевания. Среди 126 больных ТТП 10-летняя выживаемость больше у тех, у кого не имелось коморбидных состояний по сравнению с пациентами, у которых фиксировались сопутствующие заболевания (82 и 50% соответственно) [85]. Даже перенеся острый приступ ТТП, в последующем умирали 19–21% больных [90, 94]. Возможные причины отсроченных летальных исходов обусловлены не столько рецидивами ТТП, сколько сохранявшимся дефицитом ADAMTS13 во время клинической ремиссии, что являлось причиной сердечно-сосудистых осложнений, ишемии органов при обострениях ТТП, а также коморбидными состояниями у больных ТТП [90]. У больных, перенесших острый приступ ТТП, повышен риск возникновения аутоиммунных заболеваний, чаще всего системной красной волчанки и синдрома Шегрена: 9,94% лиц заболевают в первые 5 лет после установки диагноза ТТП, 13,5% – спустя 10 лет и 25,9% – спустя 12 лет [95]. Частота системной красной волчанки у перенесших ТТП – 12% против 0,3% в популяции, артериальная гипертония встречалась почти в 2 раза чаще (40% против 23%), тяжелая депрессия – 9% против 6% в популяции [90]. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти больных ТТП. У переживших приступ ТТП пациентов была в 2 раза больше частота смерти от сердечно-сосудистых осложнений, чем в общей популяции [96]. При анализе 15 504 госпитализаций больных ТТП описаны такие сердечно-сосудистые осложнения, как сердечная недостаточность (8,3%), острый коронарный синдром (6,4%), суправентрикулярная тахикардия (5,9%), желудочковая тахикардия (2%), кардиогенный шок (0,5%), кардиомиопатия (0,1%), атриовентрикулярная блокада (0,2%) миокардит и/или перикардит (0,3%), сердечный арест (1,9%) [97]. Частота сердечно-сосудистых осложнений возрастает у больных старше 55 лет [97]. Независимым предиктором смерти пациентов с ТТП считается острый коронарный синдром. Факторами риска развития острого коронарного синдрома у больных ТТП являются пожилой возраст, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца в анамнезе [98].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АЦ – ацетилцистеин
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал
 КСП – криосупернатантная плазма
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 НМГ – низкомолекулярные гепарины
 ОЦП – объем циркулирующей плазмы
 пТТП – приобретенная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
 СЗП – свежезамороженная плазма

ТПО – терапевтический плазмообмен
 ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
 ЭСК – эритроцитсодержащие компоненты крови
 ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, member 13) – металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM
 Ig – иммуноглобулин
 rADAMTS13 – рекомбинантный ADAMTS13
 vWF – фактор фон Виллебранда

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22. DOI:10.1111/jth.13571
- Yamada Y, Ohbe H, Yasunaga H, et al. Clinical Practice Pattern of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Japan: A nationwide Inpatient Database Analysis. *Blood.* 2019;134(Suppl. 1):2374. DOI:10.1182/blood-2019-125170
- Picod A, Coppo P. When targeted therapies alleviate the burden of TPE: The example of immune-mediated TTP. *Transf Apher Sci.* 2019;58(3):273-7. DOI:10.1016/j.transci.2019.04.012
- Nguyen TC, Han YY. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis.* 2011;7(1):28-31. DOI:10.4161/org.7.1.14027
- Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 1991;325(6):393-7. DOI:10.1056/NEJM199108083250604
- Henon P. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Clinical results of a French controlled trial. *Transfus Sci.* 1992;13(1):63-72. DOI:10.1016/0955-3886(92)90123-X
- Von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher.* 2002;6(4):320-8. DOI:10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x
- Rock G, Shumak KH, Sutton DMC, et al. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol.* 1996;94(2):383-6. DOI:10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1800.x
- Altuntas F, Aydogdu I, Kabukcu S, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: A retrospective multicenter study. *Transf Apher Sci.* 2007;36(1):57-67. DOI:10.1016/j.transci.2006.05.014
- Zeigler ZR, Shaddock RK, Gryn JF, et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apher.* 2001;16(1):19-22. DOI:10.1002/jca.1003
- Stefanello B, De Paula EV, Orsi FA, et al. Safety and efficacy of cryoprecipitate-poor plasma as a replacement fluid for therapeutic plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective evaluation. *J Clin Apher.* 2014;29(6):311-5. DOI:10.1002/jca.21336
- Raife TJ, Friedman KD, Dwyre DM. The pathogenicity of von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura: reconsideration of treatment with cryopoor plasma Thomas. *Transfusion.* 2006;46:74-9. DOI:10.1111/j.1537-2995.2006.00674.x
- Rock G, Ahluwalia N, Anderson D. Metalloprotease levels are variably altered in thrombotic thrombocytopenic patients at presentation and after plasma exchange with either cryosupernatant plasma or fresh frozen plasma. *Blood.* 2001;102:539a.
- Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher.* 2014;29(3):148-67. DOI:10.1002/jca.21302
- Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo.* 2018;11(3):220-6. DOI:10.1007/s12254-018-0429-6
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-35. DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
- Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496-502. DOI:10.1111/jth.15010
- Thejeel B, Garg AX, Clark WF, et al. Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. *Am J Hematol.* 2016;91(6):623-30. DOI:10.1002/ajh.24339
- Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1518-39. DOI:10.1007/s00134-019-05736-5
- Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017;106(1):3-15. DOI:10.1007/s12185-017-2264-7
- Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2015;125(25):3860-7. DOI:10.1182/blood-2014-11-551580
- Bell WR, Ness PM, Kickler TS, et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991;325(6):398-403. DOI:10.1056/NEJM199108083250605
- Toyoshige M, Zaitsu Y, Okafuji K, et al. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose corticosteroid. *Am J Hematol.* 1992;41(1):69. DOI:10.1002/ajh.2830410119
- Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: A randomized study. *Ann Hematol.* 2010;89(6):591-6. DOI:10.1007/s00277-009-0877-5
- Rojnuckarin P, Watanaboonyongcharoen P, Akkawat B, et al. The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1148-50. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01879.x
- George JN, Woodson RD, Kiss JE, et al. Rituximab Therapy for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Proposed Study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network With a Systematic Review of Rituximab Therapy for Immune-Mediated Disorders. *J Clin Apher.* 2006;21:49-56. DOI:10.1002/jca.20091
- Regazzi MB, Iacona I, Avanzini MA, et al. Pharmacokinetic behavior of rituximab: A study of different schedules of administration for heterogeneous clinical settings. *Ther Drug Monit.* 2005;27(6):785-92. DOI:10.1097/01.ftd.0000184162.60197.c1
- Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2004;15(5):821-30. DOI:10.1093/annonc/mdh176
- Chen H, Fu A, Wang J, et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res.* 2017;45(3):1253-60. DOI:10.1177/0300060517695646
- Sadler JE. Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood.* 2017;130(10):1181-8. DOI:10.1182/blood-2017-04-636431
- Westwood JP, Thomas M, Alwan F, et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: Outcome

- and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159-66. DOI:10.1182/bloodadvances.2017008268
32. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118(7):1746-53. DOI:10.1182/blood-2011-03-341131
 33. McDonald V, Manns K, Mackie IJ, et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1201-8. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x
 34. Chemnitz J, Draube A, Scheid C, et al. Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol.* 2002;71(2):105-8. DOI:10.1002/ajh.10204
 35. Froissart A, Buffet M, Veyradier A, et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit Care Med.* 2012;40(1):104-11. DOI:10.1097/CCM.0b013e31822e9d66
 36. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol.* 2007;136(3):451-61. DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.06448.x
 37. Upreti H, Kasmani J, Dane K, et al. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood.* 2019;134(13):1037-45. DOI:10.1182/blood.2019001056
 38. Jestin M, Benhamou Y, Schelpe AS, et al. Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2018;132(20):2143-53. DOI:10.1182/blood-2018-04-840090
 39. Cataland SR, Jin M, Lin S, et al. Cyclosporin and plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura: Long-term follow-up with serial analysis of ADAMTS13 activity. *Br J Haematol.* 2007;139(3):486-93. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06819.x
 40. Pasquale D, Vidhya R, DaSilva K, et al. Chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura: Role of therapy with cyclosporine. *Am J Hematol.* 1998;57(1):57-61. DOI:10.1002/(SICI)1096-8652(199801)57:1<57::AID-AJH10>3.0.CO;2-6
 41. Subklewe M, Sebelin-Wulf K, Beier C, et al. Dendritic Cell Maturation Stage Determines Susceptibility to the Proteasome Inhibitor Bortezomib. *Hum Immunol.* 2007;68(3):147-55. DOI:10.1016/j.humimm.2006.12.005
 42. Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2016;173(5):779-85. DOI:10.1111/bjh.13993
 43. Rutkow IM. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and splenectomy: a current appraisal. *Ann Surg.* 1978;188(5):701-5. DOI:10.1097/0000658-197811000-00021
 44. Veltman GAM, Brand A, Leeksa OC, et al. The role of splenectomy in the treatment of relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 1995;70(5):231-6. DOI:10.1007/BF01784041
 45. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005;130(5):768-76. DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05681.x
 46. Dubois L, Gray DK. Splenectomy: Does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg.* 2010;53(5):349-55.
 47. Sheffner AL, Medler EM, Jacobs LW, et al. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am Rev Respir Dis.* 1964;90:721-9.
 48. Tersteeg C, Roodt J, van Rensburg WJ, et al. N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(8):1030-8. DOI:10.1182/blood-2016-09-738856
 49. Chen J, Rehehan A, Gushiken FC, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest.* 2011;121(2):593-603. DOI:10.1172/JCI41062
 50. Li GW, Rambally S, Kamboj J, et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N-acetylcysteine: a case report. *Transfusion.* 2014;54(5):1221-4. DOI:10.1111/trf.12440
 51. Cabanillas G, Popescu-Martinez A. N-Acetylcysteine for Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: More Evidence of a Promising Drug. *Am J Ther.* 2016;23(5):e1277-9. DOI:10.1097/MJT.0000000000000386
 52. Rottenstreich A, Hochberg-Klein S, Rund D, et al. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):678-83. DOI:10.1007/s11239-015-1259-6
 53. Cataland SR, Peyvandi F, Mannucci PM, et al. Initial experience from a double-blind, placebo-controlled, clinical outcome study of ARC1779 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2012;87(4):430-2. DOI:10.1002/ajh.23106
 54. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New Engl J Med.* 2019;380(4):335-46. DOI:10.1056/nejmoa1806311
 55. Masias C, Cataland SR. Novel therapies in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Res Pr Thromb Haemost.* 2018;2(1):19-26. DOI:10.1002/rth2.12066
 56. Duggan S. Caplacizumab: First Global Approval. *Drugs.* 2018;78(15):1639-42. DOI:10.1007/s40265-018-0989-0
 57. Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: Connecting the far ends. *Blood.* 2015;125(13):2019-28. DOI:10.1182/blood-2014-06-528406
 58. Van Schooten CJ, Shahbazi S, Groot E, et al. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo. *Blood.* 2008;112(5):1704-12. DOI:10.1182/blood-2008-01-133181
 59. Sargentini-Maier ML, De Decker P, Tersteeg C, et al. Clinical pharmacology of caplacizumab for the treatment of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Exp Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(6):537-45. DOI:10.1080/17512433.2019.1607293
 60. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2016;374(6):511-22. DOI:10.1056/NEJMoa1505533
 61. Le Besnerais M, Veyradier A, Benhamou Y, et al. Caplacizumab: a change in the paradigm of thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(11):1127-34. DOI:10.1080/14712598.2019.1650908
 62. European Medicines Agency E. Cablivi. 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cablivi> Accessed: 11.06.2021.
 63. Volker LA, Kaufeld J, Miesbach W, et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv.* 2020;4(13):3093-101. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001987
 64. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496-502. DOI:10.1111/jth.15010
 65. Plaimauer B, Kremer Hovinga JA, Juno C, et al. Recombinant ADAMTS13 normalizes von Willebrand factor-cleaving activity in plasma of acquired TTP patients by overriding inhibitory antibodies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(5):936-44. DOI:10.1111/j.1538-7836.2011.04224.x
 66. Jian C, Xiao J, Gong L, et al. Gain-of-function ADAMTS13 variants that are resistant to autoantibodies against ADAMTS13 in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;119(16):3836-43. DOI:10.1182/blood-2011-12-399501
 67. Abdelgawwad MS, Cao W, Zheng L, et al. Transfusion of platelets loaded with recombinant ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13) is efficacious for inhibiting arterial thrombosis associated with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2018;38(11):2731-43. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.311407
 68. Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.* 2015;90(6):E127-9. DOI:10.1002/ajh.23997
 69. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica.* 1997;82(4):429-35. PMID: 9299856
 70. Vinet E, Pineau C, Gordon C, et al. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):587-92. DOI:10.1002/art.24462
 71. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014;124(2):211-9. DOI:10.1182/blood-2014-02-553131

72. Smith JB, Hellwig K, Fink K, et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e734. DOI:10.1212/NXI.0000000000000734
73. Harris C, Marin J, Beaulieu MC. Rituximab induction therapy for de novo ANCA associated vasculitis in pregnancy: a case report. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):4-7. DOI:10.1186/s12882-018-0949-7
74. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003;21:3365-9. DOI:10.1016/s0264-410x(03)00334-7
75. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, et al. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Rev Reprod*. 1999;4(2):81-9. DOI:10.1530/ror.0.0040081
76. Ton E, Tekstra J, Hellmann PM, et al. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology*. 2011;50(4):806-8. DOI:10.1093/rheumatology/keq403
77. Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al. Rituximab before and during pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5(3):e453. DOI:10.1212/nxi.0000000000000453
78. Jiang Y, McIntosh JJ, Reese JA, et al. Pregnancy outcomes following recovery from acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2014;123(11):1674-80. DOI:10.1182/blood-2013-11-538900
79. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*. 2018. DOI:10.1111/ejh.13107
80. Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol*. 2016;3:e537-e546. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30125-9
81. Maschan A, Petrova U, Kalinina I, et al. Bortezomib induces long-term remission in children with immune thrombotic thrombocytopenic purpura, refractory to plasma exchange, glucocorticoids, and rituximab: A report on two cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2020. DOI:10.1002/pbc.28818
82. Maschan M, Bobrynina V, Khachatryan L, et al. Control of thrombotic thrombocytopenic purpura by sirolimus in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and somatic N-RAS mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2014. DOI:10.1002/pbc.25013
83. Bhoopalan SV, Hankins J, George J, et al. Use of caplacizumab in a child with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(7):2-3. DOI:10.1002/pbc.27737
84. Kaczmarek V, Holle J, Astudillo R, et al. Caplacizumab for relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(9):1625-8. DOI:10.1007/s00467-019-04281-z
85. Lara PN, Coe TL, Zhou H, et al. Improved survival with plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (multiple letters). *Am J Med*. 1999;107:573-9. DOI:10.1016/s0002-9343(00)00696-3
86. Staley EM, Cao W, Pham HP, et al. Clinical factors and biomarkers predict outcome in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2019;104(1):166-75. DOI:10.3324/haematol.2018.198275
87. Jasti S, Coyle T, Gentile T, et al. Rituximab as an adjunct to plasma exchange in TTP: A report of 12 cases and review of literature. *J Clin Apher*. 2008;23(5):151-6. DOI:10.1002/jca.20172
88. De la Rubia J, Moscardó F, Gómez MJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in adult patients with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: Results of a Spanish multicenter study. *Transf Apher Sci*. 2010;43(3):299-303. DOI:10.1016/j.transci.2010.09.018
89. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1(10):590-600. DOI:10.1182/bloodadvances.2017005124
90. Deford CC, Reese JA, Schwartz LH, et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2013;122(12):2023-9. DOI:10.1182/blood-2013-04-496752
91. Shumak KH, Rock GA, Nair RC. Late relapses in patients successfully treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):569-72. DOI:10.7326/0003-4819-122-8-199504150-00002
92. Jin M, Casper TC, Cataland SR, et al. Relationship between ADAMTS13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br J Haematol*. 2008;141(5):651-8. DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07107.x
93. Sonneveld MAH, de Maat MPM, Portegies MLP, et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood*. 2015;126(25):2739-46. DOI:10.1182/blood-2015-05-643338
94. George JN. TTP-long-term outcomes following recovery. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2018;(1):548-52. DOI:10.1182/asheducation-2018.1.548
95. Roriz M, Landais M, Desprez J, et al. Risk factors for autoimmune diseases development after thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1598. DOI:10.1097/MD.0000000000001598
96. Sukumar S, Brodsky M, Hussain S, et al. Cardiovascular Disease Is a Leading Cause of Death in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Survivors. *Blood*. 2020;136(Suppl. 1):22-3. DOI:10.1182/blood-2020-138551
97. Balasubramaniyam N, Yandrapalli S, Kolte D, et al. Cardiovascular Complications and Their Association With Mortality in Patients With Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Med*. 2021;134(2):e89-97. DOI:10.1016/j.amjmed.2020.06.020
98. Ellithi M, Khalil F, Gowda SN, et al. Acute Coronary Syndrome in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*. 2020;136(Suppl. 1):4-5. DOI:10.1182/blood-2020-138482

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Научная деятельность и судьба печатных работ профессора Григория Антоновича Захарьина

А.С. Панферов✉, О.В. Благова

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

Аннотация

Впервые проанализированы протоколы заседаний Физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете, за период членства в нем Григория Антоновича Захарьина. Дана характеристика научной деятельности Г.А. Захарьина с учетом сведений о тематике его публичных выступлений и публикаций, обнаруженных в первоисточниках. Приведены сведения о публикациях в зарубежных изданиях, а также о публикациях, прежде неизвестных и не упоминаемых в литературе о Г.А. Захарьине.

Ключевые слова: Г.А. Захарьин, первоисточники, научная деятельность, Физико-медицинское общество, Факультетская терапевтическая клиника

Для цитирования: Панферов А.С., Благова О.В. Научная деятельность и судьба печатных работ профессора Григория Антоновича Захарьина. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 746–749. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200853

HISTORY OF MEDICINE

Scientific activity and the fate of print works of Professor G.A. Zakhar'in

Aleksandr S. Panferov✉, Olga V. Blagova

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

Abstract

The meetings' syllabuses and main works of the Physical and Medical Society established at the Imperial Moscow University during the period of membership of it prof. G.A. Zakhar'in are analyzed for the first time. A characteristic of Zakhar'in's scientific activity is given, taking into account the subject of his public performances and publications found in the original sources. The information is given on European and American editions of his works, as well as on publications previously unknown and not mentioned in the literature about Gregory A. Zakhar'in.

Keywords: Zakhar'in, Zacharin, Sacharjin, primary sources, scientific activity, Physical and Medical Society, Faculty therapeutic clinic

For citation: Panferov AS, Blagova OV. Scientific activity and the fate of print works of Professor G.A. Zakhar'in. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (6): 746–749. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200853

Научная деятельность Г.А. Захарьина до сих пор остается наименее изученным разделом его биографии. Список его публикаций имеется только в монографии А.Г. Гукасяна [1], он содержит в себе 44 пункта. Этот список является неполным, некоторые работы упомянуты несколько раз, имеются ошибки в библиографических данных. Изучение первоисточников, в первую очередь протоколов заседаний Физико-медицинского общества (ФМО), позволило прояснить многие аспекты научной деятельности Григория Антоновича, уточнить список его научных работ, обнаружить публикации, не упоминаемые ни одним из его биографов.

Первая научная работа выполнена Захарьиним в 1850 г., во время обучения на 3-м курсе медицинского факультета, она называлась «Опыт решения темы: “О лихорадке вообще”».¹ Эта работа, по мнению медицинского факультета, «писана <...> человеком весьма рассудительным, в ней вкратце описана история учения о лихорадке, впрочем, отчетливо описаны припадки и ход различных лихорадок. Это сочинение, хотя слабее других, однако же заслуживает также одобрения и поощрения, и потому факультет считает весьма приличным

почтить автора ее похвальным отзывом»², что и было сделано 12 января 1851 г. в торжественном собрании Университета³. К теме лихорадки, но уже с сугубо практической стороны, Захарьин вернулся много позже, опубликовав в 1893 г. в приложении к 3-му выпуску «Клинических лекций» заметку: «Лечить ли лихорадку и как ее лечить?» В 1852 г. он подготовил несколько рефератов статей из современной европейской периодики, которые опубликованы в «Московском врачебном журнале» (А.Г. Гукасян упоминает об этих работах, но их названия и библиографические данные искажены).

Ряд ранних работ Захарьина посвящен акушерской тематике. Его диссертация «Учение о послеродовых болезнях» увидела свет в 1853 г. В том же году она включена А.И. Полуниным в курс «Патологии и терапии», свое решение А.И. Полуниным объяснил тем, «что [работа Г.А. Захарьина] составлена в том же духе, как и статьи этого учебника. При составлении ее Г.А. Захарьин руководствовался образцовыми исследованиями Рокитанского, Кивиша, Гельма и др.» [2]. В 1854 г. диссертация издана на латинском языке. Другой работой на акушерскую тематику является статья «О взаимном отношении белковатой

¹Центральный государственный архив города Москвы (ЦГАМ). Фонд 418. Опись 356. Ед. хр. 110. Л. 79–138. О принадлежности сочинения – ЦГАМ. Фонд 418. Опись 19. Ед. хр. 104. Л. 27.

²ЦГАМ. Фонд 418. Опись 19. Ед. хр. 104. Л. 31.

³ЦГАМ. Фонд 418. Опись 19. Ед. хр. 104. Л. 31.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Панферов Александр Сергеевич** – доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(916)612-68-65; e-mail: a_panferov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4324-7615

Благова Ольга Владимировна – проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-5253-793X

✉ **Aleksandr S. Panferov**. E-mail: a_panferov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4324-7615

Olga V. Blagova. ORCID: 0000-0002-5253-793X

мочи и родимца беременных (eclampsia gravidarum)», опубликованная в Московском врачебном журнале в 1854 г. Так же, как и диссертация, это критический обзор современной Захарьину литературы по данной тематике. Наконец, к этим работам тесно примыкает статья «Йод при груднице», которая помещена в 3-м выпуске «Клинических лекций», увидевшем свет в 1893 г., но один из случаев, описанных в этой статье, относится к 1866 г. Эта работа является результатом собственных клинических наблюдений Григория Антоновича, что отличает ее от двух предыдущих.

В 1855 г. после публикации статьи «Приготавливается ли в печени сахар?» и выступления с этим сообщением на заседании ФМО Г.А. Захарьин был избран в действительные члены Общества и оставался им до смерти. По словам Д.Н. Зернова, ФМО для Захарьина «было единственным местом, где он делился с членами результатами своей клинической деятельности» [3]. Наверное, это не совсем точно, поскольку по крайней мере одно выступление Захарьина состоялось вне заседаний Общества – это актовая речь, произнесенная им 12 января 1873 г.: «Здоровье и воспитание в городе и за городом». Почти сразу ее опубликовали вместе с университетским отчетом за предыдущий год и позже в несколько сокращенном виде – в «Русском вестнике» (1873. Т. 103. С. 706). Текст этого выступления включен В.Ф. Снегиревым во 2-е посмертное издание «Клинических лекций». Много общего с этой речью, особенно в отношении школьной гигиены, имеет небольшая статья «“Переутомление” и классицизм», которая вызвала много критики в адрес Захарьина, поскольку в ней он выступал против экспериментов в педагогике и ломки классического образования, призвал сохранить изучение классических языков и более осторожно использовать педагогические приемы «для возбуждения прилежания и соревнования учеников (беспрестанные отметки, золотые доски)» [4]. Биографы Захарьина редко вспоминали об этой статье.

Г.А. Захарьин очень высоко ценил значение научных обществ, особенно для молодых врачей. «Научно-практическое общество, – говорил он в своей речи, вступая в должность президента ФМО, – может дать все, в чем нуждается начинающий: и плоды зрелого опыта, и охрану от односторонностей и увлечений, а главное, он найдет там никогда не прекращающийся, гонящий рутину, переход живительной струи науки в практику. Какой поживший врач не знает, что этих благотворных влияний нельзя заменить ни личными наблюдениями больной природы человека, ни литературными занятиями?» [5]. Эта речь напечатана только в протоколах общества и не упоминается ни одним из его биографов. К сожалению, многие выступления Захарьина в ФМО не были тщательно запротоколированы и ушли в небытие. Но даже краткое упоминание о них позволяет судить о том, что круг его научных интересов значительно шире опубликованных им работ, а некоторые устоявшиеся впоследствии суждения о нем являлись ошибочными. По воспоминаниям Д.Н. Зернова [6], Захарьин в 1860 г., вскоре после возвращения из заграничной командировки, сделал несколько сообщений, упомянув и о случае произведенной им трахеотомии, и это не первая операция, выполненная Захарьиним, мы даже знаем имя первой прооперированной им пациентки – Степанида Михайлова, крестьянка 5 лет от роду – 18 декабря 1854 г. Захарьин произвел ей вылушивание атеромы около правого глаза, что являлось частью экзамена на звание оператора. «Большая перенесла операцию очень хорошо»⁴. Этот факт явно противоречит воспо-

ниям В.Ф. Снегирева, который в своей речи памяти Захарьина утверждал, что тот «принадлежал к числу чистых терапевтов – ни разу в жизни он не коснулся ножа» [3]. Это тем более удивительно, потому что протоколы ФМО сохранили один удивительный эпизод, когда на заре своей блестящей хирургической карьеры Снегирев пользовался советами «чистого терапевта» Захарьина. В 1877 г. на заседании ФМО Н.А. Митропольский выступил с докладом о случаях эхинококкоза печени, наблюдавшихся в факультетской терапевтической клинике, одну из пациенток прооперировали: «То был не просто вкол троакара в опухоль, а вкол, соединенный одновременно с вращательным движением троакара, это сделано по предложению проф. Захарьина с той целью, чтобы, производя адгезивное воспаление, способствовать сращению стенки мешка эхинококка с париетальным листком брюшины, и тем предотвратить выступление жидкости из пузыря эхинококка в полость брюшины. Сказанную операцию производил В.Ф. Снегирев» [7].

На заседании ФМО 10 декабря 1862 г. обсуждалась книга К.К. Боянуса «Опыт приложения гомеопатии к хирургии» и возможность избрания ее автора в члены Общества. Даже по короткой заметке в протоколе о том, что Захарьин «привел несколько поразительных несообразностей, заимствованных из теории Ганемана и наблюдений его над действием лекарств» [8], можно понять, что он не только был знаком с этой теорией, но и скептически к ней относился. В 1865 г. на заседаниях ФМО несколько раз поднимался вопрос о классификации и диагностике тифов. Захарьин предложил свою классификацию и указал на возможность ранней дифференциальной диагностики еще до появления высыпаний [9]. Протоколы передают высказывания Захарьина весьма конспективно, его взгляды на проблему тифов полнее отражены в статье «Возвратная горячка в Москве. Несколько слов о тифах, наблюдавшихся в терапевтической факультетской клинике Московского университета в прошлую зиму» (Московская врачебная газета. 1865. №19).

В свою бытность президентом ФМО (1871–1872) Захарьин не пропускал ни одного заседания и сделал 2 сообщения, содержание которых протоколы передают очень сжато. Первое – демонстрация пациента со стенозом обоих атриовентрикулярных отверстий, а другое – о печеночной нервной боли, в котором Захарьин «пришел к следующим заключениям: 1) первичная нервная боль печени, может быть, и бывает, но до сих пор нет ни одного наблюдения, несомненно доказывающего это <...>; 2) вторичная нервная боль печени, обыкновенно последовательная за желчными камнями желчного пузыря, <...> бывает часто; 3) определить переход болей, зависящих от желчных камней, в чисто нервные или по преимуществу нервные не всегда легко, но весьма важно для лечения». Кроме этого, Захарьин «упомянул <...> и о средствах, которые нашел особенно успешными при лечении, как желчных камней в простых и осложненных случаях, так и нервной боли печени» [5]. Еще одно, по-видимому, неопубликованное сообщение Захарьина «О простудных невритах в ряду других ревматических заболеваний» сделано 15 февраля 1882 г. «в 7½ часов вечера в здании нового анатомического театра в присутствии огромного числа посетителей» [10], о его содержании мы можем только догадываться, его текст протоколы не сохранили. Захарьин упоминает об этом сообщении в статье о сифилисе сердца, говоря, что указывал в нем «на пользу шпанских мушек при периферических невритах» [11].

⁴ЦГАМ Фонд 418, опись 361, ед. хр. 68, л. 3–6.

Много внимания в своей научной деятельности Захарьин уделял проблемам сифилиса. В конце 1860 г. Григорий Антонович выступил с резкой критикой брошюры В.И. Ельцинского «Коренное лечение сифилитической болезни посредством оспопрививания, основанное на физиологических данных и подкрепленное клиническими наблюдениями», после чего проведено несколько внеочередных заседаний ФМО. «Это были чудовищные, небывалые заседания, – вспоминал спустя более 40 лет Д.Н. Зернов. – Огромная аудитория старого Анатомического театра с верхних скамеек амфитеатра представляла море человеческих голов. Сколько было гостей в нашем [Обществе], никто не считал. <...> Доклады были многочисленны, прения оживленны и даже страстны, интерес слушателей до крайности приподнят!» [6]. Итогом всех этих заседаний явилось заключение: «Следует воздержаться от дальнейших опытов лечения сифилиса оспенной материей» [12]. В 1864 г. на одном из заседаний ФМО Захарьин рассказал о случае лечения *tabes dorsalis* селитрянокислым серебром [13], содержание этого выступления не сохранилось.

Но наибольшие заслуги Захарьина в изучении сифилиса связаны с описанием клинической картины поражения легких и сердца. Первое сообщение на эту тему сделано 4 апреля 1877 г. (во всех последующих публикациях ошибочно указывается дата 11/23 апреля) [14]. Отличительными признаками «чистой» сифилитической пневмонии Захарьин считал наличие анамнестических указаний на сифилис, крепкое сложение пациента, наличие признаков уплотнения легочной ткани, отсутствие (или незначительное количество) хрипов, кашля и мокроты, отсутствие лихорадки и эффект специфической терапии. Это сообщение опубликовано на немецком языке (*Berliner Klinische Wochenschrift*. 1878. №3. С. 35-37). 16 января 1878 г. Захарьин доложил еще об одном случае сифилитического поражения легких, на этот раз в сочетании с туберкулезом, указывая при этом, что назначение противосифилитической терапии в таких случаях не оправдано, поскольку может сильно ослабить больного [15]. В том же году эти наблюдения обобщены К.М. Павлиновым и опубликованы в журнале «Медицинское обозрение» (1878. Т. IX). Много позже Захарьин изменил свое мнение по поводу возможности назначения противосифилитической терапии пациентам с туберкулезом легких. В статье «Сифилис легких», опубликованной в 1894 г. в 4-м выпуске «Клинических лекций», в дополнение к предыдущим наблюдениям описан пациент с туберкулезом и сифилисом легких, который получал энергичное лечение препаратами йода и ртути «без всякого ослабления здоровья и без малейших признаков возврата легочной бугорчатки» [16]. Выступая на заседании ФМО 26 января 1887 г. с сообщением «Lues сердца с клинической стороны», Захарьин заключил, что клинические формы сифилитического поражения сердца известны, вполне доступны прижизненной диагностике и что лечение сифилиса сердца может быть эффективным, иногда даже более эффективным, чем при поражении нервной системы или печени [17]. Не удовлетворившись содержанием протокола, Григорий Антонович переделал свое сообщение и опубликовал его вместе с 1-м выпуском «Клинических лекций». Во 2-м и последующих изданиях статья дополнена наблюдением сифилитического мезоартита с формированием аневризмы аорты от февраля 1890 г. В протоколах ФМО есть указание на брошюру Захарьина под названием «Случай аневризмы *arcus aortae et aortae*

descendentis thoracicae», которая предоставлена Обществу автором на одном из заседаний в 1865 г. [9], однако из-за отсутствия указаний на выходные данные обнаружить ее не удалось.

Большой популярностью при жизни автора пользовались его работы о каломели. С сообщением «Каломель при гипертрофическом циррозе печени и в терапии вообще» Захарьин выступил на заседании ФМО 23 января 1884 г. [18]. В следующем году это сообщение опубликовано в России и Германии, в 1886 г. заметка об этом сообщении появилась даже за океаном (*AJMS*. 1886. Vol. XCII. P. 218–219). В последующие годы он неоднократно возвращался к этой теме, дорабатывая это сообщение, расширяя и уточняя показания и противопоказания к употреблению каломели. Брошюра «Каломель при гипертрофическом циррозе печени и в терапии вообще» выдержала 3 издания. В дополнение к наблюдениям, изложенным в этой брошюре, в 1890 г. опубликована статья «Еще об употреблении каломели», в которой описываются случаи катаральной желтухи и желчнокаменной болезни, наблюдавшиеся автором в 1890 г. Конечно, это средство давно вышло из употребления, но даже сегодня эти работы читаются с интересом, поскольку содержат описания клинических случаев, сделанных умным и наблюдательным врачом. То же относится и к работам Захарьина, посвященным употреблению кровопусканий. Первое сообщение на эту тему сделано Захарьиным 12 октября 1864 г., содержание его не сохранилось, известно лишь, что тогда он «рассказал случай резкого отвлекающего действия незначительного кровопроизведения из окружности *an* при чрезмерном носовом кровотечении» [13]. Захарьин выступал на заседании ФМО 16 января 1889 г. с докладом «О кровопроизведении». «Свое сообщение Г.А. Захарьин закончил пожеланием, чтобы за наплывом массы новых средств не были забыты старинные» [19]. Полный текст этого сообщения впервые опубликован в 3-м выпуске «Клинических лекций» в 1889 г., в следующем году это сообщение опубликовано на немецком языке (*Internationalen klinischen Rundschau*. 1890. №9-11).

Последнее выступление Г.А. Захарьина на заседании ФМО состоялось 8 апреля 1891 г. и было посвящено лечению бугорчатки средством Коха (туберкулином). Подводя итог, Захарьин сказал: «Созрело ли для практики лечение бугорчатки, в особенности бугорчатки внутренних органов, главное, легких – впрыскиваниями туберкулина? Мы можем ответить лишь нет, не созрело. Созреет ли когда – покажет будущее» [20]. Будущее показало, что Захарьин был прав. В отличие от предыдущих работ, эта встретила холодный прием современников и не была переведена на иностранные языки. Последней опубликованной статьей Захарьина стала «Боржом и Виши», увидевшая свет в 1895 г. на русском, а в 1896 г. – немецком и французском языках.

Подводя итоги, можно сказать, что научная деятельность Захарьина охватывала очень широкий круг вопросов, имела четко выраженный прикладной характер⁵ и вызывала интерес современников. Анализ первоисточников позволил выявить факты, противоречащие некоторым устоявшимся представлениям о профессоре Захарьине.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

⁵Единственная известная нам экспериментальная работа Г.А. Захарьина «По поводу некоторых вопросов учения о крови (*Zur Blutlehre*)», которая выполнена во время его зарубежной командировки в берлинском патологическом институте под руководством профессора Гоппе и опубликована одновременно в России (*Медицинский вестник*. 1861. №6, 7) и Германии (*Virchow's Arch*. Bd. XVIII, XXI).

Список сокращений

ФМО – Физико-медицинское общество

ЦГАМ – Центральный государственный архив г. Москвы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гукасян А.Г. Г.А. Захарьин (1829–1897). М., 1948 [Gukasyan AG. G.A. Zakhar'in (1829–1897). Moscow, 1948 (in Russian)].
2. Московский врачебный журнал. 1853. Кн. 2 и 3. Прил.; с. 2 [Moscow medical journal. 1853. Book. 2 and 3. Appendix; p. 2 (in Russian)].
3. Труды Физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете в 1804 году. М.: Тип. Г. Лисснер и А. Гешель, 1898;10:3, 58 [Proceedings of the Physico-Medical Society, established at the Imperial Moscow University in 1804. Moscow: Printing house G. Lissner and A. Geshel, 1898;10:3, 58 (in Russian)].
4. Захарьин Г.А. «Переутомление» и классицизм. Отдельный оттиск. М.: Университетская тип., 1890; с. 3 [Zakhar'in GA. "Overwork" and classicism. Separate impression. Moscow: University Printing House, 1890; p. 3 (in Russian)].
5. Протоколы заседаний физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете за 1871 и 1872 год. М.: Университетская тип., 1873; с. 3-7, 38-9 [Minutes of the meetings of the Physics and Medicine Society established at the Imperial Moscow University for 1871 and 1872. Moscow: University Printing House, 1873; p. 3-7, 38-9 (in Russian)].
6. Зернов Д.Н. Очерк деятельности Физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском Московском университете в 1804 году, за сто лет его существования. М.: Тип. Г. Лисснера и Д. Собко, 1904; с. 50-3 [Zernov DN. Essay of the activity of the Physical and Medical Society, established at the Imperial Moscow University in 1804, during the hundred years of its existence. Moscow: Typ. G. Lissnera i D. Sobko, 1904; p. 50-3 (in Russian)].
7. Протоколы заседаний физико-медицинского общества, состоящего при Императорском московском университете за 1877 год. М.: Тип. А.И. Мамонтова и Ко, 1877;5-7:22-37 [Minutes of the meetings of the Physics and Medicine Society of the Imperial Moscow University for 1877. Moscow: Typ. A.I. Mamontova and Co, 1877; 5-7:22-37 (in Russian)].
8. Протоколы заседаний физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете за 1862 год. М.: Тип. газеты «Наше время», 1863; с. 99 [Minutes of meetings of the Physics and Medicine Society established at the Imperial Moscow University in 1862. Moscow: Typ. newspaper "Our time", 1863; p. 99 (in Russian)].
9. Протоколы заседаний физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете за 1865 год. М.: Университетская тип. Каткова и Ко, 1866; с. 51, 67-8, 97-8 [Minutes of meetings of the Physics and Medicine Society established at the Imperial Moscow University in 1865. Moscow: University Typ. Katkova and Co, 1866; p. 51, 67-8, 97-8 (in Russian)].
10. Протоколы заседаний физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете за 1882 и первую половину 1883 годов. М.: Тип. М.Н. Лаврова и К., 1884; с. 4 [Minutes of meetings of the Physics and Medicine Society established at the Imperial Moscow University in 1882 and the first half of 1883. Moscow: Typ. MN Lavrov and K., 1884; p. 4 (in Russian)].
11. Клинические лекции профессора Захарьина. Вып. 1. М.: Типо-литография И.Н. Кушнерев и Ко, 1889; с. 77-90, 89 [Clinical lectures of Professor Zakhar'in, Issue 1. Moscow: Typo-litografiya IN Kushnerev i Ko, 1889; p. 77-90, 89 (in Russian)].
12. Протоколы чрезвычайных заседаний физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете, предметом которых был вопрос о лечении сифилитической болезни оспопрививанием (вакцинацией). М.: Университетская тип., 1862 [Minutes of emergency meetings of the Physics and Medicine Society, established at the Imperial Moscow University, the subject of which was the question of treating syphilitic disease by vaccination (vaccination). Moscow: University Typ., 1862 (in Russian)].
13. Протоколы заседаний физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете за 1864 год. М.: Тип. В. Грачева и комп., 1865; с. 47 [Minutes of meetings of the Physics and Medicine Society established at the Imperial Moscow University in 1864. Moscow: Typ. V. Gracheva and comp., 1865; p. 47 (in Russian)].
14. Протоколы заседаний физико-медицинского общества, состоящего при Императорском московском университете за 1877 год. Вып. 1. М.: Тип. А.И. Мамонтова и Ко., 1877; с. 21-3 [Minutes of the meetings of the Physics and Medicine Society of the Imperial Moscow University for 1877. Issue 1. Moscow: Typ. A.I. Mamontova and Co., 1877; p. 21-3 (in Russian)].
15. Протоколы заседаний физико-медицинского общества, состоящего при Императорском московском университете за 1878 год. М.: Тип. А.И. Мамонтова и Ко, 1879; с. 1-2 [Minutes of the meetings of the Physics and Medicine Society of the Imperial Moscow University for 1878. Moscow: Typ. A.I. Mamontova and Co, 1879; p. 1-2 (in Russian)].
16. Клинические лекции профессора Захарьина и труды факультетской терапевтической клиники Императорского московского университета. Вып. 4. М.: Университетская тип., 1894; с. 159-68 [Clinical lectures of Professor Zakhar'in and works of the Faculty Therapeutic Clinic of the Imperial Moscow University. Issue 4. Moscow: Universitetskaya Typ., 1894; p. 159-68 (in Russian)].
17. Труды Физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете в 1804 году. М.: Тип. М.Г. Волчанинова, 1887;1:4-6 [Proceedings of the Physico-Medical Society, established at the Imperial Moscow University in 1804. Moscow: Typ. MG Volchaninov, 1887; 1:4-6 (in Russian)].
18. Протоколы заседаний физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете за 1884 год. М.: Тип. М.Г. Волчанинова (быв. М.Н. Лаврова и К), 1885; с. 4 [Minutes of meetings of the Physics and Medicine Society established at the Imperial Moscow University in 1884. Moscow: Typ. MG Volchaninova (formerly MN Lavrov and K), 1885; p. 4 (in Russian)].
19. Труды Физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете в 1804 году. М.: Тип. Э. Лисснера и Ю. Романа, 1889;1-4:4-7 [Proceedings of the Physico-Medical Society, established at the Imperial Moscow University in 1804. Moscow: Typ. E. Lissner and J. Roman, 1889;1-4:4-7 (in Russian)].
20. Труды Физико-медицинского общества, учрежденного при Императорском московском университете в 1804 году. М.: Тип. Э. Лисснера и Ю. Романа, 1891;2:93-5 [Proceedings of the Physico-Medical Society, established at the Imperial Moscow University in 1804. Moscow: Typ. E. Lissner and J. Roman, 1891; 2: 93-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2021



OMNIDOCTOR.RU