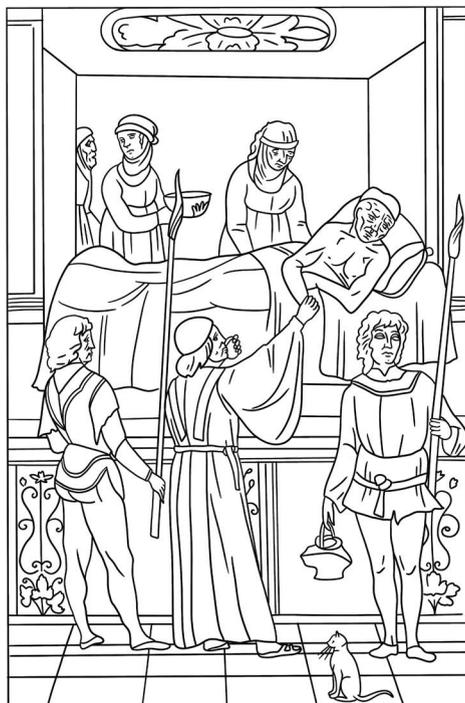


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
6.2023

CONSILIUM | OmniDoctor
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 Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований 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**

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:
e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
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 авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 23.06.2023
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 7800 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

6.2023

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, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)
В.В. ФОМИН, чл.-кор. 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), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“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.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian Federation in which publishing the main results of dissertation research 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. 313)
a.antonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising 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: 23.06.2023
Format 60×90 1/8. The total circulation
is 7800 copies.
Free price

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

6.2023

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, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS
E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member 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), S.P. GLIANTSEV (Moscow),
V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),
V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),
A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),
K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),
V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),
A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),
A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),
E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),
J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),
M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),
M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Н.М. Буланов, И.Н. Бобкова, С.В. Моисеев
Современная парадигма применения глюкокортикостероидов для лечения иммуновоспалительных заболеваний почек

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.А. Виноградов, Н.В. Чеботарева, А.Е. Бугрова, А.Г. Бржозовский, Т.Н. Краснова, К.З. Насибуллина, А.С. Кононихин, С.В. Моисеев

Определение мочевых маркеров фокального сегментарного гломерулосклероза с помощью протеомного анализа

П.А. Кахсуруева, Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова, Е.В. Ставровская, Т.Е. Руденко, Е.Ю. Андреева

Клиническое значение определения антител к тромбоспондину 1-го типа, содержащему домен 7А (THSD7A), при мембранозной нефропатии

Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Г. Голоева, З.Р. Икоева

Клиническое значение уремического токсина индоксил сульфата и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек С3–С5Д стадии

В.А. Юрова, Н.Л. Козловская, Л.А. Боброва, Л.В. Козлов, С.С. Андина, К.А. Демьянова

Сравнительная характеристика системы комплемента у пациентов с С3-гломерулопатией и атипичным гемолитико-уремическим синдромом хронического течения, перенесших острый эпизод тромботической микроангиопатии

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

Распространенность, возрастные и гендерные особенности хронической болезни почек у больных сахарным диабетом

И.С. Симутис, В.А. Ратников, А.Н. Щеглов, О.В. Николаева, Г.А. Бояринов, А.А. Сапегин, Л.Б. Гайковская, Д.А. Евтеева, К.Н. Замятина

Системный воспалительный ответ и опосредованная COVID-19 эндотелиальная дисфункция – общие пути решения

М.С. Лебедкина, Д.С. Фомина, З.Ю. Мутовина, У.А. Маркина, П.О. Богомолов, В.П. Чуланов, М.А. Лысенко, Е.И. Алексеева

Применение комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител касиривимаба и имдевиимаба при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у пациентов с высоким риском прогрессии. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования

EDITORIAL ARTICLE

451 Nikolay M. Bulanov, Irina N. Bobkova, Sergey V. Moiseev
State-of-the-art paradigm of corticosteroid therapy for immune-mediated inflammatory kidney diseases

ORIGINAL ARTICLES

457 Anatoliy A. Vinogradov, Natalia V. Chebotareva, Anna E. Bugrova, Alexander G. Brzhozovskiy, Tatiana N. Krasnova, Karina Z. Nasibullina, Alexey S. Kononikhin, Sergey V. Moiseev

Study of urinary markers of different podocytopathies by proteomic analysis

462 Patimat A. Kakhshurueva, Elena S. Kamyshova, Irina N. Bobkova, Ekaterina V. Stavrovskaya, Tatiana E. Rudenko, Elena Yu. Andreeva

Clinical significance of the determination of antibodies to thrombospondin type 1 containing domain 7A (THSD7A) in membranous nephropathy

468 Fatima U. Dzgoeva, Oleg V. Remizov, Victoria G. Goloeva, Zarina R. Iкоеva

Clinical significance of uremic toxin indoxyl sulfate and inflammation in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in stage C3–C5D chronic kidney disease

475 Valeriya A. Yurova, Natalia L. Kozlovskaya, Larisa A. Bobrova, Leonid V. Kozlov, Svetlana S. Andina, Kseniya A. Demyanova

Comparative characteristics of the complement system in patients with C3-glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome of chronic course who suffered an acute episode of thrombotic microangiopathy

481 Ipkhom T. Murkamilov, Kubanych A. Aitbaev, Victor V. Fomin

Prevalence, age and gender features of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus

487 Ionas S. Simutis, Viacheslav A. Ratnikov, Alexey N. Scheglov, Olga V. Nikolaeva, Gennady A. Boyarinov, Alexander A. Sapegin, Larisa B. Gaikovaya, Darya A. Evteeva, Ksenia N. Zamyatina

Potential for infusion correction of COVID-19-associated endotheliopathy

494 Marina S. Lebedkina, Daria S. Fomina, Zinaida Yu. Mutovina, Ulyana A. Markina, Pavel O. Bogomolov, Vladimir P. Chulanov, Mariana A. Lysenko, Ekaterina I. Alexeeva

Use of a combination of the virus-neutralizing monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab for mild to moderate COVID-19 in patients at high risk of progression: Results of the non-interventional observational study

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

М.В. Алексеева, Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева, К.А. Демьянова, А.Г. Чегодаева, С.В. Апресян
Нефротический синдром при беременности.
Что это: хронический гломерулонефрит или преэклампсия?

О.В. Машкунова, А.Х. Исабекова, А.Ж. Ботабекова, П.И. Новиков
Поражения при орфанных заболеваниях:
ревматологические аспекты болезни Фабри

Т.В. Кирсанова, А.И. Балакирева, Т.А. Федорова, А.В. Пырегов, О.В. Рогачевский
Различные фенотипы акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома:
роль генетического обследования для определения прогноза

ОБЗОРЫ

Т.Е. Руденко, И.Н. Бобкова, Е.С. Камышова, Е.В. Ставровская
Старческая астения и хроническая болезнь почек – реальная проблема современной нефрологии

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

К.С. Нежданов, Л.Ю. Милованова, Л.А. Стрижаков, Т.Н. Краснова
Кардиоренальные синдромы:
история и современность

CASE REPORTS

500 Maria V. Alekseeva, Natalia L. Kozlovskaya, Yulia V. Korotchaeva, Kseniya A. Demyanova, Ayana G. Chegodaeva, Sergey V. Apresyan
Nephrotic syndrome during pregnancy. Is it chronic glomerulonephritis or preeclampsia?

505 Olga V. Mashkunova, Asel H. Isabekova, Aigerim Z. Botabekova, Pavel I. Novikov
Multisystem lesions in orphan diseases: rheumatological aspects of Fabry's disease

511 Tatiana V. Kirsanova, Alina I. Balakireva, Tatiana A. Fedorova, Aleksei V. Pyregov, Oleg V. Rogachevskiy
Various phenotypes of postpartum atypical hemolytic uremic syndrome: the role of genetic testing in determining prognosis

REVIEWS

516 Tatiana E. Rudenko, Irina N. Bobkova, Elena S. Kamyshova, Ekaterina V. Stavrovskaya
Frailty and chronic kidney disease – the real problem of modern nephrology

HISTORY OF MEDICINE

521 Kirill S. Nezhdanov, Ludmila Yu. Milovanova, Leonid A. Strizhakov, Tatiana N. Krasnova
Cardiorenal syndromes: historical aspects and current challenges

Современная парадигма применения глюкокортикостероидов для лечения иммуновоспалительных заболеваний почек

Н.М. Буланов[✉], И.Н. Бобкова, С.В. Моисеев

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

Аннотация

С начала 1950-х годов глюкокортикостероиды (ГКС) остаются одним из основных компонентов терапии иммуновоспалительных заболеваний почек. Однако многочисленные нежелательные явления длительной терапии ГКС стали основанием для разработки новых подходов к иммуносупрессивной терапии. В настоящее время накоплена доказательная база, обосновывающая возможность применения стероид-сберегающих схем терапии многих форм гломерулонефритов. Так, рандомизированное контролируемое исследование PEXIVAS показало эффективность и безопасность быстрого снижения дозы ГКС начиная со 2-й недели комбинированной терапии поражения почек, ассоциированного с васкулитами, ассоциированными с антителами к цитоплазме нейтрофилов. В крупных исследованиях продемонстрирована возможность применения более низких доз преднизолона 0,3–0,5 мг/кг в составе мультитаргетных схем лечения наиболее тяжелых классов волчаночного нефрита. Применение ингибиторов кальцинейрина позволяет использовать низкие дозы ГКС для индукции ремиссии мембранозной нефропатии, а ритуксимаба – воздержаться от назначения ГКС у пациентов с умеренным риском прогрессирования заболевания. Назначение монотерапии ГКС в средней дозе показало свою эффективность в лечении иммуноглобулин-А-нефропатии. Длительное применение ГКС в высокой дозе остается 1-й линией лечения болезни минимальных изменений и фокально-сегментарного гломерулосклероза, однако у пациентов с рецидивирующим и стероидзависимым вариантами заболеваний добавление к терапии такролимуса или ритуксимаба позволяет добиться стероид-сберегающего эффекта. В настоящее время подвергнута пересмотру и роль пульс-терапии ГКС, хотя она и остается одним из обязательных компонентов терапии ряда заболеваний. Таким образом, общая тенденция направлена на сокращение максимальных доз и/или продолжительности лечения ГКС. Однако реализация этого подхода требует четкой верификации диагноза заболевания, персонализированной оценки тяжести его течения, а также потенциальных рисков и пользы.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, гломерулонефрит, нефротический синдром, системные васкулиты, системная красная волчанка

Для цитирования: Буланов Н.М., Бобкова И.Н., Моисеев С.В. Современная парадигма применения глюкокортикостероидов для лечения иммуновоспалительных заболеваний почек. Терапевтический архив. 2023;95(6):451–456. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202265

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

State-of-the-art paradigm of corticosteroid therapy for immune-mediated inflammatory kidney diseases

Nikolay M. Bulanov[✉], Irina N. Bobkova, Sergey V. Moiseev

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

Abstract

Since 1950's corticosteroids (CS) have remained the cornerstone of immunosuppressive therapy for immune-mediated kidney diseases. However multiple adverse events, associated with the prolonged CS therapy, became the basis for the development of novel treatment approaches. Current evidence supports the implementation of the steroid-sparing regimens for the treatment of different types of glomerulonephritis. Randomised controlled trial PEXIVAS demonstrated the efficacy and safety of early steroid tapering, starting from the second week of therapy, in patients with ANCA-associated vasculitis with kidney involvement. Several trials showed the efficacy of oral prednisolone 0.3–0.5 mg/kg/daily as a part of multitarget therapy for severe proliferative lupus nephritis. A combination of calcineurin inhibitors and low-dose CS are effective for remission induction in membranous nephropathy, as well as the steroid-free rituximab regimen for the patients with moderate risk of disease progression. Medium dose CS showed promising effect in patients with IgA-nephropathy. Long-term high dose CS remain the standard-of-care for the treatment of minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis, however patients with steroid-dependent and relapsing disease tacrolimus and rituximab can help to achieve steroid-sparing effect. The role of CS pulse-therapy is currently debated, nevertheless it remains a compulsory treatment in several conditions. Thus, overall trend is directed towards the minimization of the maximal doses of CS and/or treatment duration. However, to implement this approach morphological verification of the diagnosis and personalized assessment of the potential risk and benefit are required.

Keywords: corticosteroids, glomerulonephritis, nephrotic syndrome, systemic vasculitis, systemic lupus erythematosus

For citation: Bulanov NM, Bobkova IN, Moiseev SV. State-of-the-art paradigm of corticosteroid therapy for immune-mediated inflammatory kidney diseases. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):451–456. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202265

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Буланов Николай Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. Тел.: +7(919)100-22-79; e-mail: bulanov_n_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0002-8007-5680

[✉]Nikolay M. Bulanov. E-mail: bulanov_n_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3989-2590

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

Введение

На протяжении более 70 лет глюкокортикостероиды (ГКС) остаются одним из основных компонентов лечения иммуновоспалительных заболеваний почек. В первых исследованиях, опубликованных в 1950-е годы, назначение коротких (от 5 до 14 дней) курсов лечения кортизоном и адренкортикотропным гормоном позволило добиться увеличения диуреза, уменьшения выраженности отеков и альбуминурии [1, 2]. Вскоре пролонгированные до нескольких месяцев курсы лечения преднизолоном (ПЗ) перорально стали одним из основных методов терапии аутоиммунных заболеваний почек и позволили радикально снизить раннюю смертность пациентов, в первую очередь детского возраста [3].

Достаточно быстро в небольших исследованиях установили, что у пациентов с поражением почек в рамках системных аутоиммунных заболеваний более эффективно длительное применение ГКС в высоких дозах [4–6]. В нашей стране опыт применения ГКС для лечения системных аутоиммунных заболеваний с поражением почек представлен Е.М. Тареевым и В.А. Насоновой [7]. Эти работы заложили основы применения ГКС в высоких и сверхвысоких (пульс-терапия) дозах¹, однако вскоре получены данные о том, что комбинированная терапия ГКС и цитостатиками более эффективна, чем монотерапия ГКС, для лечения многих форм гломерулонефрита (ГН) [8–10].

Хотя длительное применение ГКС в высокой дозе оставалось обязательным компонентом терапии, оптимизация их применения в течение длительного времени не являлась предметом клинических исследований. Однако уже в ранних работах задокументированы многочисленные нежелательные явления (НЯ) терапии ГКС [6, 11]. Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что длительное применение ГКС, в том числе в умеренной дозе, ассоциировано с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин у пациентов с системными васкулитами и системной красной волчанкой (СКВ) [12]. Инфекционные осложнения, которые также являются одной из ведущих причин летальных исходов у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, также значимо ассоциированы с применением не только цитостатиков, но и высоких доз ГКС [13].

В связи с этим при назначении иммуносупрессивной терапии перед врачами всегда встает вопрос о том, как добиться максимальной эффективности лечения, по возможности избегая его НЯ. Одним из путей решения является применение стероид-сберегающих схем лечения: сокращение дозы ГКС и продолжительности их применения, а также назначение более безопасных препаратов других классов, которые могут частично или полностью заменить ГКС без потери эффективности. К настоящему времени накоплена значительная доказательная база, обосновывающая применение этого подхода, который зафиксирован в отечественных и международных рекомендациях. Однако эффективность этого подхода изучена только для определенных форм ГН, диагностика которых в большинстве случаев требует морфологической верификации [14].

ГН, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов

Эффективность ГКС в уменьшенной дозе для лечения пациентов с васкулитами, ассоциированными с антителами к цитоплазме нейтрофилов с поражением почек, продемонстрирована в рандомизированном контролируемом исследовании PEXIVAS [13]. Назначение ПЗ перорально в дозе 1 мг/кг (но не более 75 мг/сут) с последующим быстрым снижением дозы вдвое начиная со 2-й недели лечения в сочетании с цитостатиками оказалось не менее эффективным, чем традиционная схема терапии с более медленным снижением дозы ПЗ (на 10 мг начиная с 3-й недели лечения), в отношении рисков развития летального исхода, терминальной почечной недостаточности, обострений заболевания и тяжелых НЯ. При этом применение схемы сопровождалось достоверно меньшей частотой развития тяжелых инфекционных осложнений. В связи с этим KDIGO и Ассоциация нефрологов России предлагают именно эту схему применения ГКС в качестве основной для лечения пациентов с ГН, ассоциированным с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-ГН) [14, 15].

В то же время высококачественных интервенционных исследований эффективности пульс-терапии ГКС при АНЦА-ГН не проводилось. В ретроспективном исследовании показано, что применение пульс-терапии метилпреднизолоном (МПЗ) в дебюте заболевания значимо не влияет на почечную выживаемость и частоту обострений заболевания, однако повышает риск инфекционных осложнений и сахарного диабета [16].

Потенциальная возможность применения бесстероидных схем лечения АНЦА-ГН связана с внедрением в практику антагонистов C5a-компонента комплемента. Результаты рандомизированного исследования ADVOVATE показали, что сочетание антагониста рецепторов C5a авакопана с циклофосфамидом (ЦФ) или ритуксимабом (РТМ) не менее эффективно, чем традиционная комбинация ГКС и цитостатиков [17].

При использовании более традиционных схем лечения остается неясным вопрос о роли ГКС в поддержании ремиссии АНЦА-ГН. Данные рандомизированных исследований MAINRITSAN и RITAZAREM, изучавших применение РТМ для поддержания ремиссии заболевания, демонстрируют, что препарат эффективен в режиме монотерапии после отмены ГКС вскоре после достижения ремиссии [18, 19]. В 2010 г. в метаанализе, посвященном определению продолжительности поддерживающего лечения ГКС, установлено, что частота обострений у пациентов, получавших низкие дозы ГКС в составе комбинированной поддерживающей терапии на протяжении >12 мес, может оказаться несколько ниже по сравнению с пациентами, у которых лечение ГКС полностью прекращают менее чем через 12 мес [20]. В настоящее время продолжаются рандомизированные исследования TAPIR (NCT01933724) и MAINEPSAN (NCT03290456), в которых сопоставляют эффективность коротких (<12 мес) и пролонгированных курсов лечения ГКС.

Информация об авторах / Information about the authors

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0002-7232-4640

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

¹Традиционно при пересчете на ПЗ низкими называют дозы ≤7,5 мг/кг, средними – дозы от >7,5 до 30 мг/сут, высокими – дозы от >30 до 100 мг/сут.

Волчаночный нефрит

Тактика применения ГКС зависит от класса волчаночного нефрита (ВН) и тяжести его течения. Для индукции ремиссии ВН III–IV класса традиционно используют сочетание ГКС с ЦФ или микофенолата мофетилом (ММФ), а также гидроксихлорохином. При этом в нескольких исследованиях показано, что применение ГКС в дозе $\leq 0,5$ мг/кг в сутки по ПЗ не уступает эффективности более высоким дозам [21, 22]. В связи с этим EULAR/ERA-EDTA и Ассоциация нефрологов России предлагают начинать индукцию ремиссии с проведения пульс-терапии МПЗ в суммарной дозе 500–2500 мг с последующим переходом на прием ПЗ перорально в дозе 0,3–0,5 мг/кг в сочетании с цитостатиком [23, 24]. В то же время рекомендации KDIGO предлагают использовать ПЗ перорально в начальной дозе 0,5–1,0 мг/кг [14]. При достижении ответа на лечение доза ПЗ должна быть снижена до $\leq 7,5$ мг/сут в течение 3–6 мес (что является в том числе одним из критериев ремиссии заболевания). Лечение ВН V класса предусматривает применение еще более низкой начальной дозы ГКС – 20 мг/сут по ПЗ, с последующим снижением до 5 мг/сут за 3 мес [14].

В рандомизированном исследовании AURORA продемонстрировано, что сочетание двух сеансов пульс-терапии МПЗ в дозе 250–500 мг с последующим назначением ПЗ перорально в начальной дозе 20–25 мг/сут (и снижением до 2,5 мг/сут за 16 нед), а также ММФ в дозе 2 г/сут и ингибитора кальцинейрина нового поколения воклоспорина 23,7 мг 2 раза в сутки позволяет добиться полного ответа ВН III, IV или V классов у 41% пациентов через 52 нед лечения [25].

Хотя эффективность более низких доз ГКС для индукции ремиссии продемонстрирована в нескольких исследованиях, перспективы применения бесстероидных схем лечения ВН не так очевидны. В исследовании 2013 г. сочетанная терапия РТМ, ММФ и двумя инфузиями МПЗ в дозе 0,5 г без последующего назначения ГКС перорально по эффективности оказалась сопоставима с традиционными схемами лечения (в историческом контроле), однако сопровождалась развитием серьезных инфекционных осложнений у 10% пациентов [26]. Дальнейшая оптимизация терапии ГКС у пациентов с ВН может быть связана с применением новых препаратов и их сочетаний, в частности комбинации белимумаба и РТМ (или других анти-В-клеточных препаратов), блокаторов рецепторов интерферона 1-го типа (анифролумаб), однако результаты исследований, которые могли бы подтвердить эту гипотезу, в настоящее время отсутствуют [27].

Не до конца разработанным остается и вопрос об оптимальной продолжительности поддерживающей терапии ГКС в низкой дозе у пациентов с ВН. В ряде исследований продемонстрировано, что отмена поддерживающего лечения ГКС может сопровождаться развитием обострений СКВ у 24–27% пациентов [28, 29]. Однако на риск обострений СКВ помимо терапии ГКС влияет большое число факторов, как связанных с лечением (сопутствующее назначение гидроксихлорохина и цитостатиков), так и обусловленных индивидуальными особенностями пациента (возраст, сохранение иммунологической активности заболевания) [30, 31]. В связи с этим в реальной клинической практике решение о полном прекращении поддерживающего лечения ГКС после достижения низких доз (< 5 мг/сут по ПЗ) у пациентов в стойкой ремиссии принимается индивидуально.

Мембранозная нефропатия

В отличие от других форм ГН, таких как болезнь минимальных изменений (БМИ) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), ведущим проявлением которых

также является нефротический синдром, для лечения мембранозной нефропатии (МН) монотерапия ГКС в целом малоэффективна. В течение длительного времени основным подходом к иммуносупрессивной терапии у пациентов с факторами неблагоприятного прогноза МН оставалась схема Понтичелли, предусматривающая применение высоких доз ГКС и ЦФ, что сопровождается высокой частотой НЯ [32]. В качестве альтернативы у пациентов с факторами риска прогрессирования заболевания возможно применение сочетания ГКС в средней дозе и ингибиторов кальцинейрина – циклоспорина (ЦсА) или такролимуса (ТАК), эффективность которых подтверждена в ряде исследований [33].

Возможность применения бесстероидных схем лечения при МН связана с возможностями анти-В-клеточной терапии. В исследовании GEMRITUX назначение РТМ в дополнение к нефропротективной терапии позволило увеличить частоту достижения ремиссии при долгосрочном наблюдении, а в исследовании MENTOR РТМ не уступал по эффективности ЦсА после 12 мес лечения и превосходил его на сроке 24 мес [34, 35]. Однако эффективность бесстероидных схем лечения может уступать схеме Понтичелли. В исследовании STARMEN последовательное применение ТАК в течение 6 мес и РТМ (1 г внутривенно) достоверно реже позволяло добиться полной или частичной ремиссии нефротического синдрома, чем назначение ГКС и ЦФ на сроках 12 мес (58,1 и 83,7% соответственно) и 24 мес (26 и 60% соответственно) [36]. В исследовании RI-CYCLO лечение РТМ (1 г №2 внутривенно) не превосходило схему Понтичелли по эффективности и безопасности, а в анализе пациентов, получавших лечение строго по протоколу, вероятность ремиссии через 12 мес оказалась ниже в группе лечения РТМ [37]. Таким образом, применение стероид-сберегающих и бесстероидных схем в лечении пациентов с МН возможно, однако при выборе тактики ведения необходимо провести стратификацию риска прогрессирования заболевания в соответствии с современными рекомендациями [14, 38].

Иммуноглобулин-А-нефропатия

Хотя иммуноглобулин-А-нефропатия является одним из наиболее распространенных вариантов ГН, роль иммуносупрессивной терапии, в первую очередь ГКС, в ее лечении до настоящего времени остается противоречивой. В отдельных исследованиях продемонстрирована эффективность ГКС в отношении выраженности протеинурии, в то время как в других их назначение не давало клинически значимого эффекта по сравнению со стандартной нефропротективной терапией [39–42]. Ассоциированные с применением ГКС инфекционные осложнения стали основанием для приостановки рандомизированного исследования TESTING. Однако в дальнейшем исследовании возобновилось и в итоге показало, что применение ГКС (в том числе МПЗ в уменьшенной дозе – 0,4 мг/кг с последующим снижением на 4 мг ежемесячно) значимо снижает выраженность протеинурии, темпы прогрессирования хронической болезни почек, а также риск развития хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [43]. Отечественные и международные рекомендации предусматривают назначение ГКС в случае неэффективности нефропротективной терапии, при этом в рекомендациях KDIGO в настоящее время зафиксирован более консервативный подход, предусматривающий назначение ГКС в начальной дозе 0,8–1,0 мг/кг с последующим снижением до полной отмены в течение 6–8 мес [14, 44].

Другим перспективным подходом может стать применение новых форм ГКС. В исследовании II фазы NEFIGAN

применение будесонида с направленным путем высвобождения в кишечнике привело к более значимому снижению протеинурии, чем в группе плацебо [45]. Эффективностью иммуносупрессивной терапии ингибиторами системы комплемента и тирозинкиназы без использования ГКС в настоящее время изучают в ряде исследований [46, 47].

БМИ и ФСГС

БМИ и первичный ФСГС остаются одними из немногих вариантов ГН, для которых монотерапия ГКС в высокой дозе остается 1-й линией лечения [14, 48]. Принимая во внимание высокую эффективность ГКС, стероид-сберегающие схемы лечения БМИ и ФСГС в основном применяют у пациентов с частыми обострениями или стероидзависимым вариантом течения заболевания. В то же время отдельные исследования продемонстрировали возможность применения ингибиторов кальцинейрина для достижения стероид-сберегающего эффекта.

В одном исследовании у пациентов с впервые диагностированной БМИ монотерапия ТАК в дозе 0,05 мг/кг в сутки оказалась сопоставима с ГКС в стандартной дозе по частоте достижения ремиссии и развития обострений [49]. В другой работе переход на монотерапию ТАК после 10-дневного курса лечения МПЗ в дозе 0,8 мг/кг не уступал стандартной схеме лечения ПЗ по частоте достижения ремиссии и риску обострений БМИ, однако характеризовался лучшим профилем безопасности [50]. В то же время у пациентов с первичным ФСГС в небольших исследованиях продемонстрирована сопоставимая с монотерапией высокими дозами ГКС эффективность комбинации ЦсА и ПЗ в низкой дозе, а также монотерапии ТАК [51, 52].

У пациентов с рецидивирующим течением БМИ и ФСГС продемонстрирована эффективность терапии РТМ, однако его эффективность в отношении впервые диагностированных вариантов заболевания не до конца ясна [53, 54]. В настоящее время продолжаются исследования TURING (ISRCTN16948923) и RIFIREINS (NCT03970577), которые должны ответить на этот вопрос.

Список сокращений

АНЦА-ГН – гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов
 БМИ – болезнь минимальных изменений
 ВН – волчаночный нефрит
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ГН – гломерулонефрит
 ММФ – микофенолата мофетил
 МН – мембранозная нефропатия
 МПЗ – метилпреднизолон

Заключение

Применение стероид-сберегающих схем лечения стало основным подходом в лечении поражения почек, в том числе ассоциированного с АНЦА-ассоциированными васкулитами и СКВ. Общей тенденцией становится сокращение максимальных доз и продолжительности лечения ГКС. В то же время внедрение в практику новых классов цитостатиков сделало возможным применение бесстероидных схем лечения ряда заболеваний, в частности МН. Таким образом, в настоящее время рациональное назначение ГКС требует морфологической верификации диагноза и персонализированного подхода к оценке тяжести заболевания, потенциальных рисков и пользы проводимой терапии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

НЯ – нежелательные явления
 ПЗ – преднизолон
 РТМ – ритуксимаб
 СКВ – системная красная волчанка
 ТАК – такролимус
 ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
 ЦсА – циклоспорин
 ЦФ – циклофосфамид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McCall MF, Ross A, Wolman B, et al. The nephrotic syndrome in children treated with ACTH and cortisone. *Arch Dis Child.* 1952;27(134):309-21.
- Barnett HL, McNamara H, McCrory W, et al. The effects of ACTH and cortisone on the nephrotic syndrome. *AMA Am J Dis Child.* 1950;80(3):519-20.
- Chaudhuri JN, Ghosal SP. Observations on prednisolone treated cases of nephrotic syndrome; a preliminary report. *Indian J Pediatr.* 1958;25(123):201-9.
- Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 1954;17(2):168-79.
- Thorn GW, Forsham PH, Frawley TE, et al. The clinical usefulness of ACTH and cortisone. *N Engl J Med.* 1950;242(21):824-34.
- Pollak VE, Pirani CL, Kark RM. Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. *J Lab Clin Med.* 1961;57:495-511.
- Тареев Е.М., Насонова В.А. Место стероидных гормонов в комплексном лечении так называемых больших коллагенозов. *Советская медицина.* 1960;12:3-12 [Tareev EM, Nasonova VA. The place of steroid hormones in the complex treatment of the so called major collagenosis. *Soviet Medicine.* 1960;12:3-12 (in Russian)].
- Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314(10):614-9.

9. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):76-85.
10. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1973;3(2):74-89.
11. Black DAK, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J.* 1970;3(5720):421.
12. Mebrahtu TF, Morgan AW, Keeley A, et al. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(9):3757-67. DOI:10.1210/jc.2019-00153
13. Walsh M, Merkel P, Peh C, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31. DOI:10.1056/NEJMoa1803537
14. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):S1-276. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021
15. Буланов Н.М., Добронравов В.А., Захарова Е.В., и др. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит). Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Ссылка активна на 09.03.2023 [Bulanov NM, Dobronravov VA, Zakharova EV, et al. Kidney damage in ANCA-associated vasculitis (ANCA-associated glomerulonephritis). Association of Nephrologists of Russia. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Accessed: 09.03.2023 (in Russian)].
16. Chanouzas D, McGregor JG, Poulton CJ, et al. Increase in adverse events with pulsed methylprednisolone used for induction of remission in severe anca associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(Suppl. 3):iii117-8. DOI:10.1093/ndt/gfv171.41
17. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609. DOI:10.1056/NEJMoa2023386
18. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80. DOI:10.1056/NEJMoa1404231
19. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1243-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216863
20. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(8):1166-73. DOI:10.1002/acr.20176
21. Zeher M, Doria A, Lan J, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus.* 2011;20(14):1484-93. DOI:10.1177/0961203311418269
22. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, et al. Prednisone in lupus nephritis: how much is enough? *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):206-14. DOI:10.1016/j.autrev.2013.10.013
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):S713-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-216924
24. Бобкова И.Н., Буланов Н.М., Ватазин А.В., и др. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/lupus.pdf>. Ссылка активна на 09.03.2023 [Bobkoba IN, Bulanov NM, Vatazin AV, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Association of Nephrologists of Russia. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/lupus.pdf>. Accessed: 09.03.2023 (in Russian)].
25. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019;95(1):219-31. DOI:10.1016/j.kint.2018.08.025
26. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1280-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202844
27. Новиков П.И., Моисеев С.В. Глюкокортикостероиды при системной красной волчанке: перспективы стероидсберегающей терапии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2022;31(4):18-27 [Novikov PI, Moiseev SV. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus: future of steroid-sparing therapy. *Klinicheskaja farmakologija i terapija.* 2022;31(4):18-27 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-4-18-27
28. Ji L, Xie W, Zhang Z. Low-dose glucocorticoids should be withdrawn or continued in systemic lupus erythematosus? A systematic review and meta-analysis on risk of flare and damage accrual. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(12):5517-26. DOI:10.1093/rheumatology/keab149
29. Mathian A, Pha M, Haroche J, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):339-46. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216303
30. Ji L, Gao D, Hao Y, et al. Low-dose glucocorticoids withdrawn in systemic lupus erythematosus: a desirable and attainable goal. *Rheumatology (Oxford).* 2022;62(1):181-9. DOI:10.1093/rheumatology/keac225
31. Ji L, Xie W, Fasano S, Zhang Z. Risk factors of flare in patients with systemic lupus erythematosus after glucocorticoids withdrawal. A systematic review and meta-analysis. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):e000603. DOI:10.1136/lupus-2021-000603
32. Van Den Brand JAJG, Ruggenti P, Chianca A, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2729-37. DOI:10.1681/ASN.2016091022
33. Qiu TT, Zhang C, Zhao HW, Zhou JW. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoimmun Rev.* 2017;16(2):136-45. DOI:10.1016/j.autrev.2016.12.005
34. 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
35. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):348-58. DOI:10.1681/ASN.2016040449
36. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AE van de, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;99(4):986-98. DOI:10.1016/j.kint.2020.10.014
37. Scolari F, Delbarba E, Santoro D, et al. Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(4):972-82. DOI:10.1681/ASN.2020071091
38. Батышин М.М., Бобкова И.Н., Боброва Л.А., и др. Мембранозная нефропатия. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/membranous.pdf>. Ссылка активна на 09.03.2023 [Batyushin MM, Bobkoba IN, Bobrova LA, et al. Membranous nephropathy. Association of Nephrologists of Russia. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/09/membranous.pdf>. Accessed: 09.03.2023 (in Russian)].
39. Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020;98(4):1044-52. DOI:10.1016/j.kint.2020.04.046
40. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2225-36. DOI:10.1056/NEJMoa1415463
41. Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(12):3694-701. DOI:10.1093/ndt/gfp356
42. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi G, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: A randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9156):883-7. DOI:10.1016/s0140-6736(98)03563-6
43. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(19):1888-98. DOI:10.1001/jama.2022.5368

44. Батюшин М.М., Бобкова И.Н., Вагазин А.В., и др. Гломерулярные болезни: иммуноглобулин А-нефропатия. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/iga_060421-1.pdf. Ссылка активна на 09.03.2023 [Batyushin MM, Bobkova IN, Vatazin AV, et al. Glomerular diseases: immunoglobulin A-nephropathy. Association of Nephrologists of Russia. Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/iga_060421-1.pdf. Accessed: 09.03.2023 (in Russian)].
45. Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al. 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
46. Tam WK F, Tumlin J, Barratt J, et al. SUN-036 Spleen tyrosine kinase (SYK) inhibition in IgA nephropathy: a global, phase II, randomised placebo-controlled trial of fostamatinib. *Kidney Int Rep*. 2019;4(7):S168. DOI:10.1016/j.ekir.2019.05.431
47. Lafayette RA, Rovin BH, Reich HN, et al. Tolerability and Efficacy of Narsoplimab, a Novel MASP-2 Inhibitor for the Treatment of IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2020;5(11):2032-41. DOI:10.1016/j.ekir.2020.08.003
48. Бобкова И.Н., Вагазин А.В., Добронравов В.А., и др. Гломерулярные болезни: фокально-сегментарный гломерулосклероз. 2022. Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/fsgs.pdf>. Ссылка активна на 09.03.2023 [Bobkova IN, Vatazin AV, Dobronravov VA, et al. Glomerular diseases: focal segmental glomerulosclerosis. 2022. Russian Association of Nephrologists. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/04/fsgs.pdf>. Accessed: 09.03.2023 (in Russian)].
49. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(2):209-18. DOI:10.2215/CJN.06180519
50. Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus Monotherapy after Intravenous Methylprednisolone in Adults with Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1286-95. DOI:10.1681/ASN.2016030342
51. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3062-7. DOI:10.1093/ndt/gfh536
52. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM, et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract*. 2006;104(2):c75-82. DOI:1159/000093993
53. Papakrivopoulou E, Shendi AM, Salama AD, et al. Effective treatment with rituximab for the maintenance of remission in frequently relapsing minimal change disease. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(10):893-900. DOI:10.1111/nep.12744
54. Ren H, Lin L, Shen P, et al. Rituximab treatment in adults with refractory minimal change disease or focal segmental glomerulosclerosis. *Oncotarget*. 2017;8(55):93438-43. DOI:10.18632/oncotarget.21833

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU



Определение мочевых маркеров фокального сегментарного гломерулосклероза с помощью протеомного анализа

А.А. Виноградов^{✉1}, Н.В. Чеботарева², А.Е. Бугрова³, А.Г. Бржозовский⁴, Т.Н. Краснова^{1,2}, К.З. Насибуллина², А.С. Кононихин⁴, С.В. Моисеев²

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

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

³ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия;

⁴АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологии», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) относится к первичным подоцитопатиям, которые характеризуются первичным повреждением подоцитов и высокой протеинурией. Поиск биомаркеров и факторов, участвующих в прогрессировании этого заболевания почек, является актуальной задачей в настоящее время.

Цель. Оценить протеомный профиль мочи у больных с ФСГС и выделить мочевые биомаркеры подоцитопатий.

Материалы и методы. В исследовании включен 41 пациент с диагнозом хронического гломерулонефрита – 27 мужчин и 14 женщин. По данным морфологического исследования у 28 пациентов диагностирован ФСГС, у 9 – со стероид-чувствительным нефротическим синдромом и 14 – со стероид-резистентным (СР) нефротическим синдромом. В группу сравнения вошли 13 больных с мембранозной нефропатией. Исследование протеома мочи проводилось методом таргетной хромато-масс-спектрометрии в режиме мониторинга множественных реакций с использованием синтетических изотопно-меченых пептидных стандартов.

Результаты. Наибольшие различия по белковому составу мочи выявлены в подгруппах стероид-чувствительного и СР ФСГС. В группе СР ФСГС в дебюте заболевания отмечалось высокое содержание белков, отражающих повреждение гломерулярного фильтра (аполипопротеин А-IV, орозомукоид, кадгерин, гемопексин, витронектин), а также белков, связанных с тубуло-интерстициальным воспалением и накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ретинол- и витамин-D-связывающие белки, кининоген-1, люмикан и нейрофилин-2). По сравнению с группой мембранозной нефропатии у больных с ФСГС отмечена достоверно более высокая концентрация в моче карнозинызы, орозомукоида, кадгерина-13, тенасцина X, остеоопонтина, цинк- α -2-гликопротеина.

Заключение. Таким образом, у больных со СР ФСГС протеомный профиль мочи включает большее количество белков в повышенных концентрациях, что отражает тяжелое повреждение различных отделов нефрона по сравнению с больными со стероид-чувствительным ФСГС и мембранозной нефропатией.

Ключевые слова: подоцитопатии, фокальный сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, стероид-чувствительный, стероид-резистентный, протеом мочи, масс-спектрометрия

Для цитирования: Виноградов А.А., Чеботарева Н.В., Бугрова А.Е., Бржозовский А.Г., Краснова Т.Н., Насибуллина К.З., Кононихин А.С., Моисеев С.В. Определение мочевых маркеров фокального сегментарного гломерулосклероза с помощью протеомного анализа. Терапевтический архив. 2023;95(6):457–461. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202266

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Виноградов Анатолий Александрович** – аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел.: +7(985)117-93-71; e-mail: anatoliy_vinogradov@list.ru; ORCID: 0000-0001-7529-0215

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2128-8560

Бугрова Анна Евгеньевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. нейробиологии ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля». ORCID: 0000-0003-4568-7507

Бржозовский Александр Геннадьевич – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. масс-спектрометрии и омиксных технологий Центра наук о жизни АНОО ВО «Сколтех». ORCID: 0000-0003-1128-1795

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зав. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», доц. каф. внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7647-3942

Насибуллина Карина Зинуровна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Кононихин Алексей Сергеевич – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. масс-спектрометрии и омиксных технологий Центра наук о жизни АНОО ВО «Сколтех». ORCID: 0000-0002-2238-3458

✉ **Anatoliy A. Vinogradov.** E-mail: anatoliy_vinogradov@list.ru; ORCID: 0000-0001-7529-0215

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

Anna E. Bugrova. ORCID: 0000-0003-4568-7507

Alexander G. Brzhozovskiy. ORCID: 0000-0003-1128-1795

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

Karina Z. Nasibullina.

Alexey S. Kononikhin. ORCID: 0000-0002-2238-3458

Study of urinary markers of different podocytopathies by proteomic analysis

Anatoliy A. Vinogradov¹, Natalia V. Chebotareva², Anna E. Bugrova³, Alexander G. Brzhozovskiy⁴, Tatiana N. Krasnova^{1,2}, Karina Z. Nasibullina², Alexey S. Kononikhin⁴, Sergey V. Moiseev²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

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

³Emanuel Institute for Biochemical Physics, Moscow, Russia;

⁴Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a primary podocytopathy characterized by primary podocyte detection and high proteinuria. The search for biomarkers and factors associated with the progression of this disease is an important task nowadays.

Aim. To assess the proteomic profile of urine in patients with FSGS and to isolate urinary biomarkers of podocytopathies.

Materials and methods. The study included 41 patients diagnosed with chronic glomerulonephritis, 27 men and 14 women. According to the morphological study, 28 patients were diagnosed with FSGS, 9 with steroid-sensitive nephrotic syndrome and 14 with steroid-resistant nephrotic syndrome. The comparison group included 13 patients with membranous nephropathy. The study of the urinary proteome was carried out by targeted liquid chromatography-mass spectrometry using multiple reaction monitoring with synthetic stable isotope labelled peptide standards.

Results. The main differences in the protein profile of urine were found in the subgroups of steroid-sensitive (SS) and steroid-resistant (SR) FSGS. In the FSGS SR group, at the onset of the disease, there was a high concentration of proteins reflecting damage to the glomerular filter (apo-lipoprotein A-IV, orosomucoid, cadherin, hemopexin, vitronectin), as well as proteins associated with tubulo-interstitial inflammation and accumulation of extracellular matrix (retinol- and vitamin D-binding proteins, kininogen-1, lumican and neurophilin-2). Compared with the membranous nephropathy group, FSGS patients had significantly higher urinary concentrations of carnosinase, orosomucoid, cadherin-13, tenascin X, osteopontin, and zinc-alpha-2-glycoprotein.

Conclusion. Thus, in patients with SR FSGS, the proteomic profile of urine includes more proteins at elevated concentrations, which reflects severe damage to various parts of the nephron compared with patients with SS FSGS and membranous nephropathy.

Keywords: podocytopathies, focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, steroid-sensitive, steroid-resistant, urinary proteome, mass spectrometry

For citation: Vinogradov AA, Chebotareva NV, Bugrova AE, Brzhozovskiy AG, Krasnova TN, Nasibullina KZ, Kononikhin AS, Moiseev SV. Study of urinary markers of different podocytopathies by proteomic analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(6):457–461.

DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202266

Введение

Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и мембранозная нефропатия (МН) относятся к заболеваниям с первичным повреждением подоцитов, на первый план в клинической картине которых выходят протеинурия и нефротический синдром [1, 2]. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости ФСГС, которая приближается к диабетической нефропатии [3]. Доля терминальной стадии хронической болезни почек при ФСГС увеличилась в 11 раз – с 0,2 до 2,3% за 21-летний период. Частота терминальной ХБП при МН также остается высокой [4].

Поиск специфических маркеров среди белков и пептидов мочи в целом является новым перспективным направлением в связи с высокой информативностью и стабильностью мочи как объекта анализа. Кроме того, протеом мочи может отражать активность различных патологических механизмов развития заболевания почек, использоваться для поиска биомаркеров и дифференциальной диагностики заболеваний почек [5]. Опубликованы единичные исследования по протеомике мочи у больных подоцитопатиями, однако эти исследования включают небольшое число наблюдений [6, 7].

Цель исследования – оценить протеомный профиль мочи у больных с различными вариантами течения ФСГС в сравнении с МН для определения возможных биомаркеров для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Материалы и методы

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Пациенты с диагнозом подоцитопатии ($n=41$) включены в исследование, 27 мужчин и 14 женщин в возрасте от 19 до 75 лет, медиана возраста 51 (35; 60) год. У 28 пациентов установлен морфологический вариант ФСГС. В группе ФСГС 14 пациентов имели стероид-резистентный (СР) нефротический синдром (СРНС) и 9 пациентов – стероид-чувствительный нефротический синдром. В группу сравнения вошли 13 пациентов с МН. Нарушение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации – СКФ СКД-ЕР1 < 60 мл/мин/1,73 м²) отмечено у 17 пациентов, сохранная функция почек – у 24 пациентов. Характеристика обследованных пациентов представлена в **табл. 1**. В таблице представлена медиана [25 и 75-й квартиль].

Таргетная хромато-масс-спектрометрия в режиме мониторинга множественных реакций с использованием синтетических изотопно-меченых пептидных стандартов

Анализ смеси триптических пептидов образцов мочи проводился методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии в режиме мониторинга множественных реакций (LC/MRM-MS) с использованием синтетических изотопно-меченых пептидных

Информация об авторах / Information about the authors

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0002-7232-4640

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

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ФСГС и МН**Table 1. Clinical characteristics of patients with focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy**

Показатели	ФСГС	МН
<i>n</i>	28	13
Возраст, лет	43 (27,0; 58,5)	54,0 (51,0; 63,0)
Пол (мужской), абс. (%)	17 (60,7)	10 (76,9)
Протеинурия, г/сут	3,65 (2,5; 5,0)	3,2 (2,0; 3,9)
Нефротический синдром, абс. (%)	19 (67,9)	8 (61,5)
Альбумин сыворотки, г/л	26,7 (20,65; 34,1)	28,0 (21,3; 32,7)
Креатинин, мкмоль/л	116,4 (78,00; 155,18)	93,7 (80,1; 117,3)
Число больных с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	13 (46,4)	4 (30,8)
Терапия, %:		
глюкокортикостероиды	78,6	46,2
циклоsporин	60,7	23,1
циклофосфамид	57,1	38,5
микофенолата мофетил	25	7,7
Стероид-резистентность, %	50	–
Резистентность к другим иммуносупрессивным препаратам, %	21,4	15,4

стандартов (SIS). Высокоэффективная жидкостная хроматография (ExionLC™ UHPLC system, ThermoFisher Scientific, Walhalm, США). Тройной квадрупольный масс-спектрометр SCIEX QTRAP 6500+ (SCIEX, Toronto, Канада), метод ионизации пептидов – электроспрей (ESI). Полученные данные проанализированы с помощью программного обеспечения PEAKS XPro, SPSS Statistics 21. Для сравнения количественных показателей из двух групп применяли непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты

Метод таргетной хромато-масс-спектрометрии мочи продемонстрировал достоверные различия в подгруппах больных с ФСГС со стероид-чувствительным нефротическим синдромом и СРНС по протеомному профилю. Выделены отдельные белки, повышение концентрации которых в моче отражает различные механизмы почечного заболевания. Достоверно более высокие концентрации в моче кислого α-1-гликопротеина (орозомукоида), аполипопротеина А-IV, кадгерина-13, гелсолина, гемопексина и витронектина отражают повреждение подоцитов и гломерулярного фильтра у больных со СР ФСГС (табл. 2).

Подгруппа СР ФСГС характеризуется более высоким уровнем белков, которые экскретируются с мочой при тубуло-интерстициальном повреждении и активации накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Так, в этой подгруппе СР ФСГС отмечены достоверно более высокие показатели ретинол- и витамин-Д-связывающих белков, кининогена-1, а также компонентов, участвующих в накоплении фиброза, – люмикана, тенасци-

на и нейрофилина-2. Белками, отражающими окислительный стресс и активацию воспаления, являются кластерин, глутатион-пероксидаза и карнозиназа, концентрация которых достоверно выше в группе СР ФСГС (см. табл. 2).

При сравнении групп ФСГС с МН различия выявлены по следующим белкам мочи: β-аланин-гистидин дипептидазе (карнозиназе), кислому α-1-гликопротеину (орозомукоиду), кадгерину-13, тенасцину Х, остеопонтину, цинк-α-2-гликопротеину, уровень которых оказался выше при ФСГС независимо от характера течения болезни (см. табл. 2).

Обсуждение

Основные различия по спектру белков в нашем исследовании выявлены у больных с ФСГС при разделении на подгруппы стероид-чувствительного и СРНС. У больных со СРНС отмечены наиболее высокие концентрации в моче белков, которые отражают тяжесть повреждения подоцитов или процессов, способствующих отслоению подоцитов от гломерулярной базальной мембраны и отражающих повреждение гломерулярного фильтра. В частности, кислый α-1-гликопротеин (орозомукоид) – белок, который по молекулярной массе и размеру (43 кДа) меньше, чем альбумин, является ранним маркером гломерулярного повреждения у больных сахарным диабетом и ожирением, появляется в моче до развития альбуминурии [8, 9]. S. Kalantari и соавт. также указывают на то, что выявление высокой концентрации этого белка в моче может быть использовано для дифференциальной диагностики СР ФСГС [10]. Повреждение гломерулярного фильтра сопровождается повышением концентрации в моче липопротеидов, например аполипопротеина А-IV [11]. Повышается экскреция с мочой кадгерина-13 – белка, регулирующего адгезию подоцитов к гломерулярной базальной мембране, и гелсолина, который обладает потенциальным повреждающим воздействием на активный цитоскелет подоцитов [12, 13]. Гликопротеин гемопексин стоит в ряду белков-кандидатов на факторы проницаемости, так как замечено, что добавление этого белка к культуре подоцитов вызывает их структурную перестройку и повышение подвижности [14–16]. Мы также установили значительное повышение уровня витронектина в моче больных со СР ФСГС. Известно, что витронектин формирует комплекс с интегринами на поверхности подоцита и повышение его экспрессии вызывает нарушение связывания подоцита с базальной мембраной [17], что может являться причиной массивного отслоения подоцитов при ФСГС.

Важным результатом является то, что у больных со СР ФСГС процессы тубуло-интерстициального повреждения и накопления ЭЦМ максимально активированы уже в дебюте заболевания. Об этом свидетельствует высокое содержание в моче ретинол- и витамин-Д-связывающих белков и кининогена-1 [18–20]. Ретинол-связывающий белок и кининоген-1 являются маркерами повреждения клеток тубулярного эпителия и, по данным других авторов, факторами, ассоциированными с отсутствием ответа на стероиды [21, 22]. Об интенсивности накопления ЭЦМ свидетельствует выделение с мочой больных с ФСГС люмикана, тенасцина Х и нейрофилина-2 [23–25].

Группа больных с ФСГС, в отличие от группы сравнения МН, характеризовалась более высокими показателями орозомукоида и кадгерина-13 в моче, отражающих тяжесть повреждения гломерулярного фильтра и подоцитов [8, 9, 12], тенасцина Х и остеопонтина – показателей тубулярного повреждения и интерстициального фиброза [26], а также β-аланин-гистидин дипептидазы (карно-

Таблица 2. Белки, дифференцирующие ФСГС, МН

Table 2. Proteins differentiating focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy

Белок	1. ФСГС	1а. СЧ ФСГС	1б. СР ФСГС	2. МН	p
α-1-кислый гликопротеин	2606,85 [1613,60; 4039,23]	2087,60 [1545,20; 3599,20]	3275,55 [2354,48; 4253,88]	1464,70 [993,26; 2309,10]	1 vs 2: p=0,008 1b vs 2: p=0,003
α-2-HS-гликопротеин	6,80 [2,03; 19,56]	2,03 [0,93; 3,36]	15,80 [8,82; 31,71]	2,45 [0,96; 19,91]	1a vs 1b: p=0,013
Аполипопротеин А-IV	8,75 [0,83; 17,56]	0,59 [0,18; 1,72]	12,86 [8,29; 21,00]	13,70 [0,71; 17,26]	1a vs 1b: p=0,006
β-Аланин-гистидин дипептидаза	0,16 [0,10; 0,31]	0,22 [0,15; 0,38]	0,12 [0,10; 0,27]	0,06 [0,06; 0,07]	1 vs 2: p=0,002 1b vs 2: p=0,006
Кадгерин-13	0,48 [0,37; 0,72]	0,62 [0,40; 0,79]	0,44 [0,40; 0,62]	0,23 [0,14; 0,42]	1 vs 2: p=0,011 1a vs 1b: p=0,025
Кластерин	58,59 [20,04; 122,80]	25,09 [19,45; 38,67]	109,11 [87,17; 253,74]	18,25 [11,19; 114,05]	1b vs 2: p=0,033 1a vs 1b: p=0,002
Гелсолин	5,06 [2,05; 8,45]	2,71 [1,97; 4,65]	6,56 [4,99; 10,79]	3,22 [1,94; 9,88]	1a vs 1b: p=0,023
Глутатион пероксидаза 3	0,17 [0,04; 0,30]	0,04 [0,02; 0,10]	0,28 [0,17; 0,42]	0,04 [0,03; 0,14]	1b vs 2: p=0,011 1a vs 1b: p=0,006
Гемопексин	104,14 [14,59; 257,62]	14,72 [8,16; 31,12]	237,13 [165,81; 306,12]	22,24 [12,31; 265,23]	1a vs 1b: p=0,011
Кининоген-1	327,33 [179,07; 565,15]	190,52 [171,01; 283,27]	508,50 [380,95; 791,45]	104,76 [83,71; 573,72]	1 vs 2: p=0,058 1b vs 2: p=0,025 1a vs 1b: p=0,011
Люмикан	2,36 [0,46; 4,72]	0,30 [0,23; 0,57]	3,89 [3,26; 5,31]	0,53 [0,29; 6,16]	1a vs 1b: p=0,010
Нейрофилин-2	9,33 [5,59; 21,44]	7,50 [5,86; 9,43]	16,83 [8,72; 54,57]	4,14 [3,35; 13,15]	1 vs 2: p=0,058 1b vs 2: p=0,014 1a vs 1b: p=0,039
Остеопонтин	0,70 [0,49; 1,18]	0,58 [0,53; 2,05]	0,93 [0,60; 1,28]	0,39 [0,29; 0,69]	1b vs 2: p=0,048
Ретинол-связывающий белок 4	22,36 [4,79; 90,33]	5,30 [2,65; 9,41]	86,67 [47,22; 128,50]	2,50 [1,46; 76,64]	1b vs 2: p=0,048 1a vs 1b: p=0,003
Тенасцин Х	2,06 [1,05; 2,80]	1,27 [0,92; 2,82]	2,65 [1,58; 3,23]	0,86 [0,68; 1,43]	1 vs 2: p=0,014 1b vs 2: p=0,003
Витамин-Д-связывающий белок	39,32 [9,13; 141,64]	9,46 [1,64; 16,19]	131,77 [60,59; 218,34]	16,65 [9,89; 73,32]	1b vs 2: p=0,048 1a vs 1b: p=0,001
Витронектин	17,40 [4,90; 76,37]	5,69 [1,83; 8,91]	68,20 [39,31; 123,84]	3,09 [2,71; 64,54]	1b vs 2: p=0,068

Примечание. Значения медиан и интерквартильный размах концентраций белков выражены в относительных единицах; СЧ ФСГС – стероид-чувствительный ФСГС.

зиказы) – фермента, который предотвращает апоптоз подоцитов [27].

Заключение

Таким образом, протеомный профиль мочи больных с ФСГС отражает активные процессы повреждения подоцитов, тубулярных клеток и накопления интерстициального фиброза. У больных со стероид-резистентным ФСГС особенности изменения спектра белков мочи свидетельствуют о наиболее тяжелом повреждении почки уже в дебюте заболевания.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Источник финансирования. Данное исследование поддержано грантом Российского научного фонда №21-74-20173.

Funding source. The research was supported by a grant from the Russian Scientific Fund 21-74-20173.

Список сокращений

МН – мембранозная нефропатия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СР – стероид-резистентный

СРНС – стероид-резистентный нефротический синдром
ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз
ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Praga M, Morales E, Herrero JC, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(1):52-8. DOI:10.1016/s0272-6386(99)70257-x
- Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(4):534-42. DOI:10.1016/0272-6386(95)90120-5
- Sim JJ, Batech M, Hever A, et al. Distribution of biopsy-proven presumed primary glomerulonephropathies in 2000–2011 among a racially and ethnically diverse US population. *Am J Kidney Dis.* 2006;68:533-44. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.03.416
- Kitayakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5):815-25. DOI:10.1053/j.ajkd.2004.07.008
- Coon JJ, Züribig P, Dakna M, et al. CE-MS analysis of the human urinary proteome for biomarker discovery and disease diagnostics. *Proteomics Clin Appl.* 2008;2:964-73. DOI:10.1002/prca.200800024
- Kalantari S, Nafar M, Samavat S, et al. Urinary prognostic biomarkers in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrourol Mon.* 2014;6(2):e16806. DOI:10.5812/numonthly.16806
- Pérez V, López D, Boixadera E, et al. Comparative differential proteomic analysis of minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):49. DOI:10.1186/s12882-017-0452-6
- Medyńska A, Chrzanowska J, Kościelska-Kasprzak K, et al. Alpha-1 Acid Glycoprotein and Podocin mRNA as Novel Biomarkers for Early Glomerular Injury in Obese Children. *J Clin Med.* 2021;10(18):4129. DOI:10.3390/jcm10184129
- Christiansen MS, Iversen K, Larsen CT, et al. Increased urinary orosomucoid excretion: A proposed marker for inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:272-81. DOI:10.1080/00365510802531100
- Kalantari S, Nafar M, Rutishauser D, et al. Predictive urinary biomarkers for steroid-resistant and steroid-sensitive focal segmental glomerulosclerosis using high resolution mass spectrometry and multivariate statistical analysis. *BMC Nephrol.* 2014;15:141. DOI:10.1186/1471-2369-15-141
- Lingenhel A, Lhotta K, Neyer U, et al. Role of the kidney in the metabolism of apolipoprotein A-IV: influence of the type of proteinuria. *J Lipid Res.* 2006;47(9):2071-9. DOI:10.1194/jlr.M600178-JLR200
- Kretzler M. Regulation of adhesive interaction between podocytes and glomerular basement membrane. *Microsc Res Tech.* 2002;57(4):247-53. DOI:10.1002/jemt.10083
- Yu CJ, Damaiyanti DW, Yan SJ, et al. The Pathophysiologic Role of Gelsolin in Chronic Kidney Disease: Focus on Podocytes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13281. DOI:10.3390/ijms222413281
- Kapojos JJ, Poelstra K, Borghuis T, et al. Regulation of plasma hemopexin activity by stimulated endothelial or mesangial cells. *Nephron Physiol.* 2004;96(1):1-10. DOI:10.1159/000075574
- Pukajło-Marczyk A, Zwolińska D. Involvement of Hemopexin in the Pathogenesis of Proteinuria in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Clin Med.* 2021;10(14):3160. DOI:10.3390/jcm10143160
- Lennon R, Singh A, Welsh GI, et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(11):2140-9. DOI:10.1681/ASN.2007080940
- Shen J, Zhu Y, Zhang S, et al. Vitronectin-activated $\alpha\beta 3$ and $\alpha\beta 5$ integrin signalling specifies haematopoietic fate in human pluripotent stem cells. *Cell Prolif.* 2021;54(4):e13012. DOI:10.1111/cpr.13012
- Choudhary A, Mohanraj PS, Krishnamurthy S, Rajappa M. Association of Urinary Vitamin D Binding Protein and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin with Steroid Responsiveness in Idiopathic Nephrotic Syndrome of Childhood. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020;31(5):946-56. DOI:10.4103/1319-2442.301201
- Mirković K, Doorenbos CR, Dam WA, et al. Urinary vitamin D binding protein: a potential novel marker of renal interstitial inflammation and fibrosis. *PLoS One.* 2013;8(2):e55887. DOI:10.1371/journal.pone.0055887
- Bennett MR, Pordal A, Haffner C, et al. Urinary Vitamin D-Binding Protein as a Biomarker of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Biomark Insights.* 2016;11:1-6. DOI:10.4137/BMI.S31633
- Gonzalez-Calero L, Martin-Lorenzo M, Ramos-Barron A, et al. Urinary Kininogen-1 and Retinol binding protein-4 respond to Acute Kidney Injury: predictors of patient prognosis? *Sci Rep.* 2016;6:19667. DOI:10.1038/srep19667
- Mastroianni Kirsztajn G, Nishida SK, Silva MS, et al. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome. *Nephron.* 2000;86(2):109-14. DOI:10.1159/000045727
- Krishnan A, Li X, Kao WY, Viker K, et al. Lumican, an extracellular matrix proteoglycan, is a novel requisite for hepatic fibrosis. *Lab Invest.* 2012;92(12):1712-25. DOI:10.1038/labinvest.2012.121
- Schramek H, Sarközi R, Lauterberg C, et al. Neuropilin-1 and neuropilin-2 are differentially expressed in human proteinuric nephropathies and cytokine-stimulated proximal tubular cells. *Lab Invest.* 2009;89(11):1304-16. DOI:10.1038/labinvest.2009.96
- Xie Q, Zhang M, Mao X, et al. Matrix protein Tenascin-C promotes kidney fibrosis via STAT3 activation in response to tubular injury. *Cell Death Dis.* 2022;13(12):1044. DOI:10.1038/s41419-022-05496-z
- Steinbrenner I, Sekula P, Kotsis F, et al. Association of osteopontin with kidney function and kidney failure in chronic kidney disease patients: the GCKD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2022:gfac173. DOI:10.1093/ndt/gfac173
- Riedl E, Pfister F, Braunagel M, et al. Carnosine prevents apoptosis of glomerular cells and podocyte loss in STZ diabetic rats. *Cell Physiol Biochem.* 2011;28(2):279-88. DOI:10.1159/000331740

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

Клиническое значение определения антител к тромбоспондину 1-го типа, содержащему домен 7A (THSD7A), при мембранозной нефропатии

П.А. Кахсуруева, Е.С. Камышова[✉], И.Н. Бобкова, Е.В. Ставровская, Т.Е. Руденко, Е.Ю. Андреева

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

Аннотация

Обоснование. Мембранозная нефропатия (МН) – иммунокомплексное гломерулярное заболевание, которое является наиболее частой причиной нефротического синдрома у взрослых. В многочисленных исследованиях установлено, что в развитии идиопатической МН ведущую роль играют антитела к собственным подоцитарным аутоантигенам, одним из которых является домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A (THSD7A).

Цель. Изучить частоту выявления антител (АТ) к THSD7A в группе российских пациентов с МН.

Материалы и методы. У 61 пациента с морфологически подтвержденной МН и 12 здоровых добровольцев, составивших контрольную группу, определены уровни АТ к THSD7A.

Результаты. Уровни АТ к THSD7A у пациентов с МН и в контрольной группе статистически значимо не различались (110,9 [71,63; 210,62] и 159,25 [125,64; 231,97] пг/мл соответственно; $p=0,111$). При сравнении подгрупп анти-PLA2R-негативных пациентов и пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию, с контрольной группой статистически значимых различий в уровнях АТ к THSD7A также не выявлено ($p>0,05$). В группе МН анти-THSD7A-позитивным оказался 1 (1,6%) пациент – 60-летний мужчина с анти-PLA2R-негативной МН и наличием гормонально неактивных аденом обоих надпочечников и полипов толстой кишки (ворсинчатая аденома с очаговой умеренной дисплазией, тубуло-ворсинчатая и тубулярная аденома с очаговой умеренно тяжелой дисплазией).

Заключение. THSD7-ассоциированная МН является редким вариантом МН и, как правило, выявляется у PLA2R-негативных пациентов. Всем THSD7A-позитивным пациентам следует проводить скрининг злокачественных новообразований.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A, THSD7A, рецептор фосфолипазы A2 M-типа, PLA2R

Для цитирования: Кахсуруева П.А., Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Ставровская Е.В., Руденко Т.Е., Андреева Е.Ю. Клиническое значение определения антител к тромбоспондину 1-го типа, содержащему домен 7A (THSD7A), при мембранозной нефропатии. Терапевтический архив. 2023;95(6):462–467. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202268

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical significance of the determination of antibodies to thrombospondin type 1 containing domain 7A (THSD7A) in membranous nephropathy

Patimat A. Kakhshurueva, Elena S. Kamyshova[✉], Irina N. Bobkova, Ekaterina V. Stavrovskaya, Tatiana E. Rudenko, Elena Yu. Andreeva

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

Abstract

Background. Membranous nephropathy (MN) is an immunocomplex glomerular disease, which is the most common cause of nephrotic syndrome in adults. Numerous studies have established that autoantibodies against the target podocyte autoantigens, including the thrombospondin type 1 domain containing 7A (THSD7A), play a leading role in the development of idiopathic MN.

Aim. To evaluate the prevalence of anti-THSD7A autoantibodies (anti-THSD7A AB) in a group of Russian patients with MN.

Materials and methods. Serum titers of anti-THSD7A AB were tested in 61 patients with biopsy-proven MN and 12 healthy controls.

Results. The prevalence of anti-THSD7A AB was not differing significantly in patients with MN and in the control group (110.9 [71.63; 210.62] and 159.25 [125.64; 231.97] pg/ml, respectively; $p=0.111$). When comparing subgroups of anti-PLA2R-negative patients and patients who did not receive immunosuppressive therapy with the control group, there were also no statistically significant differences in the Anti-THSD7A AB levels ($p>0.05$). In the MN group, 1 (1.6%) patient was anti-THSD7A-positive: a 60-year-old man with anti-PLA2R-negative MN and the presence of hormonally inactive adenomas of both adrenal glands and colon polyps (villous adenoma with focal moderate dysplasia, tubulovillous and tubular adenoma with focal moderate severe dysplasia).

Conclusion. THSD7-associated MN is a rare variant of MN and is usually detected in PLA2R-negative patients. Screening for malignancies in THSD7A-positive MN patients is proposed.

Keywords: membranous nephropathy, thrombospondin type 1 domain-containing 7A, THSD7A, M-type phospholipase A2 receptor, PLA2R

For citation: Kakhshurueva PA, Kamyshova ES, Bobkova IN, Stavrovskaya EV, Rudenko TE, Andreeva EYu. Clinical significance of the determination of antibodies to thrombospondin type 1 containing domain 7A (THSD7A) in membranous nephropathy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):462–467. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202268

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: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

[✉]Elena S. Kamyshova. E-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

Введение

Мембранозная нефропатия (МН) – наиболее частая причина нефротического синдрома у взрослых. Патогенез протеинурии (ПУ) при МН обусловлен повреждением подоцитов в результате депозиции в субэпителиальном пространстве иммунных комплексов с последующей активацией системы комплемента. Иммунные комплексы могут формироваться *in situ* при связывании циркулирующих антител (АТ) с собственными подоцитарными аутоантигенами или экзогенными антигенами, «имплантированными» в клубочек, а также образовываться в циркуляции и затем откладываться под ножками подоцитов [1, 2]. Многочисленными исследованиями установлено, что в развитии идиопатической МН (ИМН) ведущую роль играют АТ к специфическим аутоантигенам, экспрессируемым на поверхности подоцитов. К настоящему времени обнаружено более 10 целевых подоцитарных антигенов, среди которых наиболее изучен трансмембранный рецептор фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R) – первый аутоантиген, идентифицированный в 2009 г. L. Beck и соавт. [3] при ИМН у взрослых. С АТ к PLA2R ассоциировано до 70–80% случаев ИМН в европейской популяции [3–5] и до 50–60% случаев – в японской [6–8]. Эти АТ активно используют в клинической практике для диагностики ИМН [9], а также для оценки активности заболевания, выбора тактики лечения [10, 11], прогнозирования ответа на терапию и времени наступления ремиссии [12, 13], риска развития почечной недостаточности [14] и рецидива МН в трансплантате [15]. Среди PLA2R-негативной ИМН около 8–14% случаев (т.е. 2–5% всех пациентов с ИМН) ассоциированы со вторым целевым подоцитарным антигеном, идентифицированным в 2014 г., – доменом тромбоспондина 1-го типа, содержащим 7А (thrombospondin type 1 domain-containing 7A – THSD7A) [16–18]. Патогенетическая роль АТ к THSD7A в развитии МН подтверждена в исследованиях у животных и в экспериментах *in vitro* [19, 20]. Описана связь между THSD7A-ассоциированной МН и злокачественными новообразованиями [17, 21].

Цель исследования – изучить частоту выявления АТ к THSD7A в группе российских пациентов с МН.

Материалы и методы

Участники исследования

В исследование включили 61 пациента с морфологически подтвержденной МН. Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев (50% мужчин).

Методы измерения целевых показателей

Уровни АТ к THSD7A в сыворотке крови определяли с использованием набора ELISA Kit for Anti-Thrombospondin Type I Domain Containing Protein 7A Antibody (Anti-THSD7A; Cloud-Clone Corp., KHP) методом иммуноферментного анализа. Концентрацию АТ к PLA2R оценивали иммуноферментным методом с помощью коммерческой тест-системы компании Euroimmun (Германия); титры АТ к PLA2R <1:10 рассматривали как референсные значения.

Статистический анализ

Для непрерывных переменных в зависимости от ответа данных нормальному распределению рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение или медиану и межквартильный размах, для качественных – частоты (доли, проценты). Межгрупповые различия оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента или *U*-критерия Манна-Уитни в зависимости от характера распределения. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, а при ожидаемой частоте явлений менее 5 применяли точный критерий Фишера. При значении $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми; p в пределах от 0,05 до <0,1 рассматривали как тенденцию к различию.

Результаты

В исследование вошли 42 мужчины и 19 женщин; медиана возраста составила 51 (36,5; 59) год. Длительность МН на момент включения в исследование – 13 (7; 35,5) мес. Нефротический синдром наблюдался у 37 (60,7%) пациентов, из них у 11 пациентов ПУ превышала 8 г/сут. Снижение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²) отмечено у 32,8% больных с МН, из них у 12 пациентов в рамках сохраняющейся активности МН. Иммуносупрессивную терапию (ИСТ) на момент исследования получали 36 участников: сочетание терапии циклофосфамидом и глюкокортикоидами (ГК), в том числе в сверхвысоких дозах, – 20 пациентов, циклоспорин А в сочетании с низкими дозами ГК – 13 и монотерапию ГК, в том числе в сверхвысоких дозах, – 3 пациента.

Уровни АТ к PLA2R определены у 56 пациентов; положительные титры выявлены у 31 из них. С учетом описанных в литературе различий в активности МН в зависимости от статуса по АТ к PLA2R мы сравнили показатели

Информация об авторах / Information about the authors

Кахсуруева Патимат Ахметовна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0009-0002-6138-870X

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

Ставровская Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-6381-2186

Руденко Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-1296-4494

Андреева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, врач-нефролог клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3

Patimat A. Kakhsurueva. ORCID: 0009-0002-6138-870X

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

Ekaterina V. Stavrovskaya. ORCID: 0000-0001-6381-2186

Tatiana E. Rudenko. ORCID: 0000-0002-1296-4494

Elena Yu. Andreeva

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с МН на момент определения АТ к THSD7A в зависимости от статуса по АТ к PLA2R**Table 1. Clinical-laboratory characteristics of patients with membranous nephropathy when determining antibodies to THSD7A depending on the status of antibodies to PLA2R**

Показатель	Анти-PLA2R «+» (n=31)	Анти-PLA2R «-» (n=25)	p
Возраст, лет	50 (40,0; 59,0)	44 (28,0; 52,5)	0,222
Мужчин, абс. (%)	24 (77,4)	14 (56)	0,158
Длительность ИМН, мес.	10 (4,0; 26,0)	21 (10,0; 65,0)	0,019
Частота НС, %	77,4	44,0	0,011
ПУ, г/сут	3,8 (2,1; 7,3)	2,1 (0,9; 5,1)	0,030
Общий белок, г/л	51,2 (45,2; 57,0)	60,5 (50,8; 68,0)	0,008
Альбумин, г/л	27,9 (24,7; 32,7)	36,7 (26,3; 41,1)	0,014
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	91,1 (76,0; 114,0)	84,9 (62,4; 107,2)	0,108
СКФ по Ребергу–Тарееву, мл/мин	101,2 (66,6; 131,9)	105,5 (70,6; 134,9)	0,767
Систолическое АД, мм рт. ст.	130 (120,0; 140,0)	120 (110,0; 130,0)	0,260
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 (70,0; 90,0)	80 (70,0; 90,0)	0,928
Общий холестерин, ммоль/л	6,6 (5,3; 8,3)	6,6 (5,2; 7,4)	0,485
Триглицериды, ммоль/л	2,2 (1,6; 3,0)	2,2 (1,5; 3,8)	0,901
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,4; 5,5)	4,9 (4,6; 5,4)	0,832
Гемоглобин, г/л	135 (124,5; 142,0)	133 (117,8; 148,8)	0,768
Фибриноген, г/л	5,6 (4,6; 6,8)	5,1 (3,7; 6,1)	0,724

Примечание. НС – нефротический синдром, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

в группах позитивных (анти-PLA2R «+») и негативных (анти-PLA2R «-») по АТ к PLA2R пациентов (табл. 1).

У анти-PLA2R «+» пациентов чаще наблюдался нефротический синдром с более низкими уровнями альбумина и общего белка, что свидетельствует о более высокой активности заболевания.

Уровни АТ к THSD7A оценены у 61 пациента с МН. При сравнительном анализе концентраций в общей группе пациентов с МН и в контрольной группе статистически значимых различий не выявлено ($p=0,111$); **рис. 1**.

При анализе в подгруппах концентрации АТ к THSD7A у анти-PLA2R-негативных пациентов и лиц из контрольной группы статистически значимо не различались и составили 149,3 (100,1; 253,7) и 159,25 (125,64; 231,97) пг/мл соответственно ($p>0,05$).

Поскольку проводимая до момента забора образцов крови ИСТ могла повлиять на уровни АТ к THSD7A, мы сравнили концентрации данных АТ у пациентов, не получавших ИСТ, с контрольной группой: статистически значимые различия отсутствовали ($p>0,05$).

В связи с тем, что для набора, использованного в нашем исследовании для определения уровней АТ к THSD7A, референсные значения не указаны, в качестве положительных значений АТ к THSD7A мы рассматривали показатели, превышающие значения 80-го перцентиля в контрольной группе. Соответственно, в группе МН анти-THSD7A-позитивным оказался 1 (1,6%) пациент. Это мужчина 60 лет с анти-PLA2R-негативной морфологически подтвержденной МН, дебютировавшей за 4,5 года до включения в исследование, и нефротическим синдромом (ПУ – 6,2 г/сут, альбумин – 14,8 г/л, общий белок – 47,4 г/л) без нарушения функции почек. Пациент в течение 6 мес по-

лучал монотерапию метилпреднизолоном в максимальной дозе 24 мг/сут с достижением частичной ремиссии (ПУ – 1,6 г/сут, альбумин – 29 г/л, общий белок – 59 г/л). При первичном обследовании у него выявлены гормонально неактивные аденомы обоих надпочечников, а в дальнейшем обнаружены полипы толстой кишки (ворсинчатая аденома с очаговой умеренной дисплазией, тубуло-ворсинчатая и тубулярная аденома с очаговой умеренно тяжелой дисплазией), а также образование правого легкого в области средостения. В связи с низким риском прогрессирования МН и онконастороженностью ИСТ не проводилась, назначен лозартан в дозе 50 мг/сут. На момент исследования – ПУ до 1 г/сут, функция почек соответствовала 3б стадии хронической болезни почек. При повторном обследовании данных за опухоль легкого не получено, однако с учетом тяжести дисплазии ранее выявленных полипов кишечника пациенту рекомендована повторная колоноскопия.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые в отечественной практике определены уровни АТ к THSD7A в сыворотке пациентов с МН. Частота THSD7A-позитивности составила 1,6%, что согласуется с результатами других авторов и подтверждает редкость данного варианта среди всех форм МН [17, 18]. Тем не менее разброс показателя распространенности положительных АТ к THSD7A позволяет обсуждать вклад в подобную гетерогенность размера и состава исследуемых выборок, методов определения АТ, ИСТ, времени определения АТ и т.п. [22].

В большинстве предыдущих работ для определения концентрации АТ к THSD7A использовали Вестерн-блот

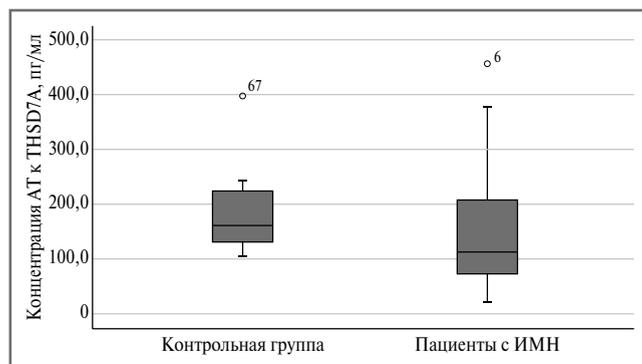


Рис. 1. Уровни АТ к THSD7A в общей и контрольной группах.

Fig. 1. Antibody levels to THSD7A in general and control groups.

(Western blot) [16] и/или непрямую реакцию иммунофлуоресценции [17], которые дают только полуколичественный результат. Несколько лет назад С. Zaghrini и соавт. [23] впервые предложили способ определения АТ к THSD7A с помощью твердофазного иммуоферментного анализа (ELISA) и валидировали его в группе пациентов с МН. Авторы показали сходную чувствительность методов Western blot и ELISA, а также хорошую корреляцию уровней АТ к THSD7A, оцененных методом ELISA и с помощью непрямой реакции иммунофлуоресценции [23]. Пороговое значение, выше которого уровень АТ к THSD7A считали положительным, определено с помощью ROC-анализа и составило 16 относительных единиц в мл (RU/мл). В нашем исследовании концентрации АТ к THSD7A у пациентов с МН и в контрольной группе не различались, соответственно ROC-анализ не применялся, а пороговый уровень определяли как значение 80-го перцентиля в контрольной группе.

Помимо выявления положительных уровней АТ к THSD7A в сыворотке крови для диагностики THSD7A-ассоциированной МН применяют иммуногистохимическое исследование нефробиоптата. У большинства пациентов результаты обоих методов совпадают. Так, в работе S. Sharma и соавт. [24] положительные АТ к THSD7A определялись в образцах сыворотки всех 24 пациентов, у которых в ткани почки присутствовал THSD7A, в то время как у 20 пациентов с отрицательным окрашиванием биоптата почки на THSD7A эти АТ отсутствовали. Однако в ряде случаев обнаруживают только серопозитивность по АТ к THSD7A или только отложение THSD7A в ткани почки [17, 18, 23]. Следовательно, выявление одновременно положительных АТ к THSD7A в сыворотке крови и THSD7A в ткани почки может повысить чувствительность диагностики THSD7A-ассоциированной МН.

Установлено, что диагностическое значение методов выявления THSD7A может различаться в зависимости от популяции пациентов с МН. Недавний метаанализ Y. Liu и соавт. [22] (10 статей, 4545 пациентов), цель которого заключалась в оценке диагностической эффективности серологической диагностики ИМН, показал, что определение АТ к THSD7A имеет большее значение в диагностике у пациентов с МН и отрицательными АТ к PLA2R; это позволяет обсуждать возможность применения серологического исследования в качестве неинвазивного метода диагностики при PLA2R-негативной МН.

Работы по изучению влияния этнической принадлежности на распространенность THSD7A-позитивной МН малочисленны, а их результаты противоречивы. S. Naga и соавт. [25] отметили различия в частоте выявления THSD7A в биоптатах почки, поступивших из северного и юго-западного регионов Японии, в связи с чем (по аналогии с PLA2R-позитивной МН) высказано предположение о наличии субпопуляций пациентов с более высокой или низкой предрасположенностью к THSD7A-ассоциированной МН, обусловленной потенциальным влиянием генетических особенностей, а также факторов внешней среды и образа жизни. В то же время в метаанализе S. Rep и соавт. [26], включавшем 10 исследований и 4121 пациента с МН, статистически значимые различия по THSD7A-позитивности среди европейцев и выходцев из стран Азии отсутствовали. В нашей работе все пациенты принадлежат к европеоидной расе.

Недавние исследования показали, что THSD7A-позитивность тесно ассоциирована с возникновением злокачественных новообразований [17, 24, 27]. По разным оценкам, злокачественные опухоли обнаруживают у 20–25% THSD7A-позитивных пациентов с МН, при этом медиана времени с момента установления диагноза МН составляет 3 мес, что позволяет говорить о повышенном риске развития злокачественных новообразований у пациентов с THSD7A-ассоциированной МН [17, 21]. В работе С. Zaghrini и соавт. [23] злокачественные опухоли в анамнезе присутствовали у 8 (16%) из 49 THSD7A-позитивных пациентов с МН, но только у 3 больных рак (желудка, ободочной кишки и простаты) развился в течение 2 лет после установления диагноза МН. Отмечают, что большинство этих пациентов – мужчины в возрасте старше 65 лет [17, 23]. После химиотерапии или резекции опухолей у большинства THSD7A-позитивных пациентов наблюдалось значительное уменьшение выраженности протеинурии. При THSD7A-позитивной МН описано присутствие THSD7A как в ткани опухоли (что в сочетании с увеличением экспрессии этого антигена свидетельствовало об активном синтезе опухолью THSD7A), так и в фолликулярных дендритных клетках, инфильтрированных опухолью лимфатических узлов [17]. Таким образом, несмотря на то что причинно-следственная связь между злокачественными новообразованиями и THSD7A-ассоциированной МН нуждается в дальнейшем изучении с целью установления лежащих в ее основе механизмов, необходимо рассмотреть возможность скрининга на онкологические заболевания THSD7A-позитивных пациентов с МН. В нашем исследовании у пациента с положительными АТ к THSD7A имелись аденомы обоих надпочечников и полипы толстой кишки с признаками дисплазии, что обуславливало высокую онкологическую настороженность и необходимость мониторинга с целью выявления злокачественной трансформации.

Заключение

THSD7-ассоциированная МН является редким вариантом МН и, как правило, выявляется у PLA2R-негативных пациентов. Для повышения диагностической эффективности целесообразно одновременное исследование АТ к THSD7 в сыворотке крови и в почечной ткани. Всем THSD7A-позитивным пациентам следует проводить скрининг злокачественных новообразований как на момент установления диагноза МН, так и в дальнейшем, учитывая возможность развития опухоли через несколько месяцев и лет после верификации диагноза THSD7A-позитивной МН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

АТ – антитела

ГК – глюкокортикоиды

ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

МН – мембранозная нефропатия

ПУ – протеинурия

ELISA – твердофазный иммуноферментный анализ

PLA2R – трансмембранный рецептор фосфолипазы А2 М-типа

THSD7A (thrombospondin type 1 domain-containing 7A) – домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Debiec H, Guignon V, Mougnot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2053-60. DOI:10.1056/NEJMoa012895
- Madaio MP, Salant DJ, Cohen AJ, et al. Comparative study of in situ immune deposit formation in active and passive Heymann nephritis. *Kidney Int.* 1983;23(3):498-505. DOI:10.1038/ki.1983.47
- Beck LH Jr., Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa0810457
- Qin W, Beck LH Jr., Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1137-43. DOI:10.1681/ASN.2010090967
- Hoxha E, Harendza S, Zahner G, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A₂-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2526-32. DOI:10.1093/ndt/gfr247
- Akiyama S, Akiyama M, Imai E, et al. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(4):653-60. DOI:10.1007/s10157-014-1054-2
- Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, et al. Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(5):797-803. DOI:10.1007/s10157-014-1064-0
- Hara S, Goto S, Kamiura N, et al. Reappraisal of PLA2R1 in membranous nephropathy: immunostaining method influence and association with IgG4-dominant phenotype. *Virchows Arch.* 2015;467(1):87-94. DOI:10.1007/s00428-015-1754-3
- Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, et al. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019;95:429-38. DOI:10.1016/j.kint.2018.10.021
- De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:421-30. DOI:10.1681/ASN.2016070776
- Hofstra JM, Beck LH Jr., Beck DM, et al. Anti-Phospholipase A(2) Receptor Antibodies Correlate With Clinical Status in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1286-91. DOI:10.2215/CJN.07210810
- Beck AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JF. Association of anti-PLA₂R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1386-92. DOI:10.2215/CJN.10471013
- Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2545-58. DOI:10.1681/ASN.2014070640
- Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, et al. Anti-PLA2R Antibodies Measured by ELISA Predict Long-Term Outcome in a Prevalent Population of Patients With Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney Int.* 2013;83(5):940-8. DOI:10.1038/ki.2012.486
- Quintana LF, Blasco M, Seras M, et al. Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Levels Predict the Risk of Posttransplantation Recurrence of Membranous Nephropathy. *Transplantation.* 2015;99(8):1709-14. DOI:10.1097/TP.0000000000000630
- Tomas NM, Beck LH Jr., Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277-87. DOI:10.1056/NEJMoa1409354
- Hoxha E, Beck LH Jr., Wiech T, et al. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):520-31. DOI:10.1681/ASN.2016010050

18. Wang J, Cui Z, Lu J, et al. Circulating Antibodies against Thrombospondin Type-I Domain-Containing 7A in Chinese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1642-51. DOI:10.2215/CJN.01460217
 19. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2519-32. DOI:10.1172/JCI85265
 20. Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, von Spiegel H, et al. A Heterologous Model of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(11):3262-77. DOI:10.1681/ASN.2017010030
 21. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1995-6. DOI:10.1056/NEJMc1511702
 22. Liu Y, Zheng S, Ma C, et al. Meta-Analysis of the Diagnostic Efficiency of THSD7A-AB for the Diagnosis of Idiopathic Membranous Nephropathy. *Glob Chall*. 2020;4(11):1900099. DOI:10.1002/gch2.201900099
 23. Zaghrini C, Seitz-Polski B, Justino J, et al. Novel ELISA for thrombospondin type 1 domain-containing 7A autoantibodies in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2019;95(3):666-79. DOI:10.1016/j.kint.2018.10.024
 24. Sharma SG, Larsen CP. Tissue staining for THSD7A in glomeruli correlates with serum antibodies in primary membranous nephropathy: a clinicopathological study. *Mod Pathol*. 2018;31(4):616-22. DOI:10.1038/modpathol.2017.163
 25. Hara S, Tsuji T, Fukasawa Y, et al. Clinicopathological characteristics of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-associated membranous nephropathy. *Virchows Arch*. 2019;474(6):735-43. DOI:10.1007/s00428-019-02558-0
 26. Ren S, Wu C, Zhang Y, et al. An update on clinical significance of use of THSD7A in diagnosing idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of THSD7A in IMN. *Ren Fail*. 2018;40(1):306-13. DOI:10.1080/0886022X.2018.1456457
 27. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Nephrol*. 2014;40(1):29-35. DOI:10.1159/000364782
- Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

Клиническое значение уремического токсина индоксил сульфата и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек С3–С5Д стадии

Ф.У. Дзгоева[✉], О.В. Ремизов, В.Г. Голоева, З.Р. Икоева

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

Аннотация

Цель. Уточнить роль уремического токсина индоксил сульфата (ИС) и воспаления в развитии кальцификации сосудов и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы. Обследованы 115 пациентов в возрасте от 25 до 68 лет с ХБП стадии С3–С5Д. Сывороточную концентрацию ИС, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО- α), тропонина I, паратгормона определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирм BluGene biotech (Shanghai, Китай), Cloud-Clone Corp. (США), ELISA Kit (Biomedica, Австрия).

Результаты. Выявлено увеличение сывороточной концентрации ИС, ИЛ-6, ФНО- α , достоверно связанное с ухудшением функции почек и изменениями морфофункциональных показателей сердца и аорты.

Заключение. Высокие концентрации ИС, ИЛ-6, ФНО- α , тесно связанные с нарастанием почечной недостаточности и кардиоваскулярных осложнений, свидетельствуют об их существенной роли в кальцификации сосудов, лежащей в основе поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, индоксил сульфат, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , кальцификация сердца и аорты

Для цитирования: Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Голоева В.Г., Икоева З.Р. Клиническое значение уремического токсина индоксил сульфата и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек С3–С5Д стадии. Терапевтический архив. 2023;95(6):468–474. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202267

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical significance of uremic toxin indoxyl sulfate and inflammation in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in stage C3–C5D chronic kidney disease

Fatima U. Dzgoeva[✉], Oleg V. Remizov, Victoria G. Goloeva, Zarina R. Ikoeva

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Abstract

Aim. To clarify the role of the uremic toxin indoxyl sulfate (IS) and inflammation in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods. One hundred fifteen patients aged 25 to 68 years with CKD stage C3–C5D were examined. Serum concentrations of IS, interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF- α), troponin I, parathyroid hormone were determined by enzyme immunoassay using kits from BluGene biotech (Shanghai, China), Cloud-Clone Corp. (USA), ELISA Kit (Biomedica, Austria).

Results. An increase in the serum concentration of IS, IL-6, TNF- α was revealed, which was significantly associated with a deterioration in renal function and changes in the morphological and functional parameters of the heart and aorta.

Conclusion. High concentrations of IS, IL-6, TNF- α , which are closely associated with an increase in renal failure and cardiovascular complications, indicate their significant role in vascular calcification, which underlies the damage to the cardiovascular system in CKD.

Keywords: chronic kidney disease, indoxyl sulfate, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , calcification of the heart and aorta

For citation: Dzgoeva FU, Remizov OV, Goloeva VG, Ikoeva ZR. Clinical significance of uremic toxin indoxyl sulfate and inflammation in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in stage C3–C5D chronic kidney disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):468–474. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202267

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Дзгоева Фатима Урузмаговна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №5. Тел: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Ремизов Олег Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Голоева Виктория Герсановна – аспирант каф. внутренних болезней №5. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Икоева Зарина Руслановна – аспирант каф. внутренних болезней №5. ORCID: 0000-0002-4183-2335

[✉] Fatima U. Dzgoeva. E-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Oleg V. Remizov. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Victoria G. Goloeva. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Zarina R. Ikoeva. ORCID: 0000-0002-4183-2335

Введение

Кальцификация сосудов (КС) является распространенным осложнением атеросклероза, сахарного диабета, старения и артериальной гипертензии, повышает жесткость сосудов и значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. При нарастании почечной недостаточности многие соединения, экскретируемые почками, накапливаются в крови и становятся уремическими токсинами (УТ). В последние годы особое внимание привлекают УТ, образующиеся при изменении нормальной микробиоты кишечника. Уремия разрушает барьерный слой из плотно соединенных клеток эпителия кишечника, изменяет состав и метаболическую

активность микрофлоры кишечника и приводит к увеличению образования токсинов, всасывающихся в кровь и вызывающих системное воспаление [2]. При этом преобладание аэробных бактерий, таких как *Escherichia coli*, приводит к несбалансированности кишечной экосистемы и дальнейшему образованию УТ. Установлено, что индоксил сульфат (ИС), УТ, связанный с альбумином, образуется в результате метаболизма пищевого белка триптофана. В норме кишечные бактерии метаболизируют триптофан в индол, превращающийся после кишечной абсорбции в ИС в печени. При нарастании уремии ИС накапливается в крови и может, как считают, действовать как сосудистый токсин, непосредствен-

Таблица 1. Клинические показатели у больных (n=115) и здоровых лиц (n=15) на момент обследования

Table 1. Clinical parameters in patients (n=115) and healthy individuals (n=15) at the time of the examination

Параметры	Пациенты, абс. (%)	Контрольная группа	p (для тренда)
Мужской пол, абс. (%)	71 (61,7)	10 (66,6)	0,072
Возраст, лет	45,0 (25,0–68,0)	39,0 (24,0–53,0)	0,371
Нб, г/л	106 (88–139)	121 (114–149)	<0,05
АГ	101 (87,83)	–	–
ИММЛЖ, г/м ²	134,4±12	104,6±11	<0,002
ФВ, %	44,3±1,4	69,4±2,5	<0,002
Тропонин I, нг/мл	0,81±0,003	0,51±0,003	0,039
Урс, см/с	115,8±2,2	73,11±2,4	<0,002
Аналоги витамина D	27 (23,5)	–	–
Статины	27 (23,5)	–	–
Фосфатбиндеры	27 (23,5)	–	–
Антигипертензивные препараты	110 (95,65)	–	–
рСКФ СКД-ЕРІ, мл/мин на 1,73 м ²	39,2 (9,4–110,5)	85,4 (71,3–119,5)	<0,002
Стадии ХБП: С1/С2/С3А/С3Б/С4/С5, %	8,6/13,6/12,7/15,5/26,2 /23,4	–	–
Са, ммоль/л	2,24 (1,49–2,79)	2,24 (1,39–2,72)	0,359
Фосфор, ммоль/л	1,14 (0,59–2,36)	0,9 (0,19–1,36)	<0,002
иПТГ, пг/мл	49,0 (16,00–459,00)	26,0 (21,00–64,00)	<0,01
ИС, мг/л	8,95 (5,78–13,19)	0,49 (0,19–0,76)	<0,001
ИЛ-6, нг/л	7,21 (4,15–9,36)	3,9 (2,46–3,88)	<0,05
ФНО-α, нг/л	24,7 (15,3–28,4)	7,3 (6,4–8,86)	<0,002

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, Нб – гемоглобин, ФВ – фракция выброса, СКД-ЕРІ – формула для определения рСКФ; стандартная описательная статистика – медианы (межквартильный интервал), среднее ± стандартное отклонение или частоты n (%).

Таблица 2. Параметры костно-минерального метаболизма, воспаления и ИС в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП (n=115)

Table 2. Parameters of bone-mineral metabolism, inflammation and indoxyl sulfate (IS) in groups of patients identified depending on the stage of chronic kidney disease – CKD (n=115)

Показатели	С1–С2 (n=26)	С3А (n=14)	С3Б (n=18)	С4 (n=30)	С5–С5Д (n=27)	p
Фосфор, ммоль/л	0,89 (0,68–1,41)	1,31 (1,12–1,39)	1,42 (1,21–1,49)	1,28 (1,21–1,49)	1,47 (1,39–1,68)	<0,05
Са, ммоль/л	2,22±0,13	2,24±0,02	2,39±0,03	2,46±0,02	2,57±0,05	0,229
иПТГ, пг/мл	69,0 (31,0–71,0)	76,0 (9,1–89,4)	81,0 (29,6–141,8)	88,0 (39,4–131,6)	189,0 (121,4–621,9)	<0,01
ИС, мг/л	1,03 (0,68–1,74)	3,65 (3,09–4,75)	5,73 (4,26–8,42)	7,01 (5,25–13,11)	11,16 (7,21–16,25)	<0,01
ИЛ-6, нг/л	3,25 (2,96–4,01)	4,86 (3,28–5,15)	5,78 (4,92–7,25)	8,16 (6,15–9,11)	9,61 (6,24–10,22)	<0,05
ФНО-α, нг/л	6,87 (5,24–8,16)	8,36 (6,24–11,32)	12,46 (10,22–14,65)	15,81 (12,36–18,21)	29,61 (25,34–33,16)	<0,05

Примечание. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее ± стандартное отклонение.

но стимулирующий пролиферацию и остеобластную трансформацию клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС) [3–5].

Хроническую болезнь почек (ХБП) расценивают как хроническое слабовыраженное воспалительное состояние, характеризующееся повышенным уровнем интерлейкина (ИЛ)-6, С-реактивного белка, биомаркеров врожденного иммунитета, а также фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Выделяют ряд причин микровоспаления при ХБП, в том числе уремическую среду, инфекции, окислительный стресс и измененную микробиоту кишечника [6, 7]. Предполагают, что ИС является одним из ведущих факторов КС, усиливающим процессы воспаления и оксидативного стресса, на разных стадиях ХБП.

Цель исследования – уточнить роль УТ ИС и воспаления в развитии КС и кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

Материалы и методы

Обследованы 115 больных в возрасте от 25 до 68 лет с ХБП стадии С3–С5Д и 15 здоровых лиц. Сывороточную концентрацию ИС, ИЛ-6, ФНО- α , тропонина I, паратгормона (ПТГ) определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирм BluGene biotech (Shanghai, Китай), Cloud-Clone Corp. (США), ELISA Kit (Biomedica, Австрия). При определении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) гипертрофией ЛЖ считали увеличение ИММЛЖ >115 г/м² для мужчин и >95 г/м² – для женщин. Для определения пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты (peak systolic velocity – Vps), косвенно характеризующей толщину, эластичность стенки и величину просвета аорты, применяли дуплексное сканирование с использованием эффекта Доплера.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская

Таблица 3. Зависимость параметров костно-минерального обмена, ИС, ИЛ-6 и ФНО- α от значений ИММЛЖ у пациентов с ХБП

Table 3. Dependence of the parameters of bone and mineral metabolism, IS, IL6 and tumor necrosis factor α on the values of left ventricular mass index in patients with CKD

Показатели	ИММЛЖ (n=115)		ОШ [95% ДИ]	p
	<160 г/м ² (n=38), абс. (%)	≥160 г/м ² (n=77), абс. (%)		
<i>Кальций, ммоль/л</i>				
<2,22	12 (28,95)	23 (29,87)	1	
2,22–2,27	16 (44,74)	38 (49,35)	0,71 [0,49–1,41]	0,55
≥2,27	10 (25,91)	16 (20,78)	0,96 [0,54–1,81]	
<i>Фосфор, моль/л</i>				
<0,81	10 (26,32)	27 (35,06)	1	
0,81–1,29	18 (47,36)	32 (41,57)	0,71 [0,42–1,29]	0,41
≥1,29	10 (26,32)	18 (23,37)	0,69 [0,41–1,29]	
<i>иПТГ, нг/мл</i>				
<37	12 (34,21)	16 (20,78)	1	
37–99	17 (42,11)	34 (44,16)	1,19 [1,67–2,43]	0,05
≥99	9 (23,68)	27 (35,06)	2,161 [1,39–4,38]	
<i>ИС, мг/л</i>				
<4,31	16 (42,10)	18 (23,38)	1	
4,31–8,56	11 (28,95)	24 (31,17)	2,46 [1,41–4,96]	0,0001
>8,56	11 (28,95)	35 (45,45)	5,28 [2,64–10,21]	
ИС (медиана), мг/л	3,92 (3,01–4,23)	7,54 (4,29–8,66)	1,32 [2,43–3,49]	0,0002
<i>ИЛ-6, нг/л</i>				
<4,92	7 (18,42)	16 (20,78)	1	
4,92–6,24	19 (50,00)	25 (32,47)	2,68 [1,73–4,02]	0,0002
>6,24	12 (31,58)	36 (46,75)	3,75 [2,04–6,84]	
ИЛ-6 (медиана), нг/л	4,24 (3,15–5,42)	6,18 (3,92–8,12)	3,37 [2,16–7,24]	
<i>ФНО-α, нг/л</i>				
<10,22	8 (21,05)	18 (23,39)	1	
10,22–14,65	18 (47,37)	27 (35,06)	2,86 [1,05–4,32]	0,0002
>14,65	12 (31,58)	32 (41,56)	4,31 [1,21–4,68]	
ФНО- α (медиана), нг/л	9,26 (7,34–11,45)	13,34 (12,19–14,31)	2,19 [1,76–3,15]	0,0001

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: метод регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ].

Таблица 4. Зависимость параметров костно-минерального обмена, ИС, ИЛ-6 и ФНО- α от значений Vps у пациентов с ХБП**Table 4. Dependence of parameters of bone and mineral metabolism, IS, IL6 and TNF- α on Vps values in patients with CKD**

Показатели	Vps (n=115)		ОШ [95% ДИ]	p
	Vps<110 см/с (n=46), абс. (%)	Vps>110 см/с (n=69), абс. (%)		
<i>Кальций, ммоль/л</i>				
<2,19	14 (30,44)	20 (28,88)	1	
2,19–2,27	18 (39,13)	26 (37,68)	0,59 [0,41–1,42]	0,49
$\geq 2,27$	14 (30,44)	23 (34,34)	0,87 [0,49–2,70]	
<i>Фосфор, моль/л</i>				
<0,86	13 (28,26)	14 (21,75)	1	
0,86–1,25	23 (50,00)	35 (46,37)	0,65 [0,38–1,32]	0,04
$\geq 1,25$	10 (21,74)	20 (31,88)	0,71 [0,29–2,19]	
<i>иПТГ, нг/мл</i>				
<35	15 (32,61)	19 (27,42)	1	
35–99	19 (41,30)	29 (42,13)	1,19 [0,68–3,01]	0,05
≥ 99	12 (26,09)	21 (31,45)	2,39 [1,31–4,44]	
<i>ИС, мг/л</i>				
<4,31	12 (31,11)	14 (20,21)	1	
4,31–8,56	20 (43,82)	25 (36,31)	2,84 [1,31–4,5]	0,0002
>8,56	12 (28,09)	30 (43,48)	5,16 [2,34–10,19]	
ИС (медиана), мг/л	3,92 (3,01–4,46)	7,26 (4,09–8,15)	1,36 [2,83–3,54]	
<i>ИЛ-6, нг/л</i>				
<4,92	10 (21,75)	18 (26,09)	1	
4,92–6,24	21 (45,65)	21 (30,43)	3,04 [1,23–4,18]	0,0002
>6,24	15 (32,60)	30 (43,48)	3,15 [2,26–6,31]	
ИЛ-6 (медиана), нг/л	4,64 (3,18–5,21)	6,15 (3,96–8,09)	4,28 [2,16–7,19]	
<i>ФНО-α, нг/л</i>				
<10,22	11 (23,91)	15 (21,74)	1	
10,22–14,65	24 (52,18)	22 (31,88)	2,75 [1,24–4,41]	0,0001
>14,65	11 (23,91)	32 (46,38)	2,95 [1,16–4,21]	
ФНО- α (медиана), нг/л	10,18 (6,25–12,15)	13,29(11,34–15,23)	2,29 [1,64–4,05]	

государственная медицинская академия» (протокол №9.2 от 09.11.2019) в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ произвели с применением программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США) с помощью стандартной описательной статистики: [медианы и интерквартильный размах], (средние значения \pm стандартное отклонение) и частоты n (%), корреляционного анализа (ранговый коэффициент корреляции Спирмена r) и регрессионного анализа. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для одно- и многофакторного анализа. Различия расценивались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические данные обследованных больных ($n=115$) и здоровых лиц ($n=15$) представлены в **табл. 1**.

Изменения показателей костно-минерального обмена, воспаления и ИС в зависимости от стадий ХБП (табл. 2)

Выявлено достоверное увеличение сывороточной концентрации фосфора ($p < 0,05$) и ПТГ ($p < 0,01$) по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Также установлено увеличение концентрации ИС, ИЛ-6 и ФНО- α во всех группах пациентов, наиболее выраженное на поздних стадиях ХБП – С4–С5Д ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно).

Взаимосвязь между показателями сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps) и маркерами воспаления и ИС

В соответствии с тяжестью поражения, определяемой параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps), пациентов разделили на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными

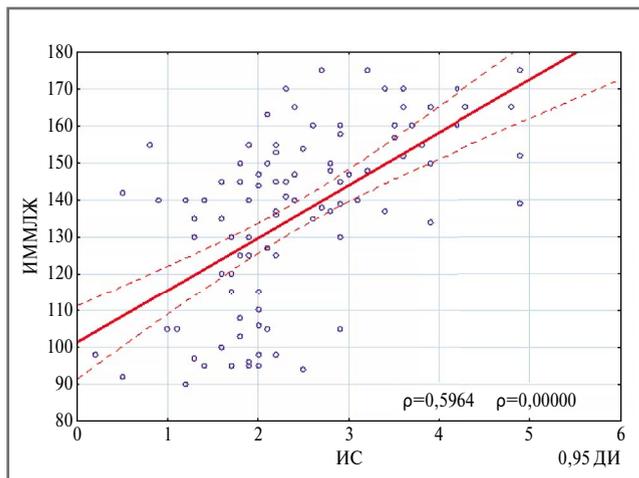


Рис. 1. Взаимосвязи между уровнем ИС и ИММЛЖ в группе больных в целом (n=115). Выявлена сильная прямая корреляция, особенно выраженная в группе высоких концентраций ИС и тяжелых изменений ИММЛЖ (анализ по Спирмену).

Fig. 1. Relationships between the level of IS and left ventricular mass index in the group of patients as a whole (n=115). A strong direct correlation was found, especially pronounced in the group of high concentrations of IS and severe changes in LVMI (Spearman analysis).

ми и тяжелыми отклонениями. Из 115 больных у 38 (33%) установлена относительно небольшая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ < 160 г/м²), и у 77 (67%) отмечено повышение ИММЛЖ от умеренного до тяжелого (≥ 160 г/м²; табл. 3). Из 115 пациентов у 46 (40%) установлено относительно небольшое повышение Vps (< 100 м/с), и у 69 (60%) пациентов выявлено выраженное повышение Vps от умеренного до тяжелого (≥ 100 м/с; табл. 4). Каждый показатель костно-минерального обмена, а также значения ИЛ-6, ФНО- α и ИС, связанные с ИММЛЖ (см. табл. 3) или Vps (см. табл. 4), разделены на 3 части (тертиль): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средние выраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений данных показателей.

Наиболее выраженные изменения ИММЛЖ связаны с наиболее высоким уровнем ИС, ИЛ-6 и ФНО- α , а также с высокой концентрацией интактного ППТГ – иПТТГ (≥ 99 пг/мл). Медианы ИС, ИЛ-6 и ФНО- α в группе пациентов с выраженными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ достоверно отличались от таковых в группе с умеренными изменениями ИММЛЖ ($p=0,0001$, $0,0001$ и $0,0001$ соответственно).

В табл. 4 показаны взаимосвязи между параметрами минерально-костного метаболизма, воспаления, ИС и Vps. Высокие уровни Vps достоверно прямо коррелировали с высокими значениями иПТТГ, ИС, ИЛ-6 и ФНО- α .

Медианы ИС, ИЛ-6 и ФНО- α в группе пациентов с тяжелыми изменениями Vps достоверно отличались от таковых в группе с умеренно выраженными изменениями Vps ($p=0,0002$, $0,0002$, $0,0001$ соответственно).

Взаимосвязи показателей воспаления (ИЛ-6 и ФНО- α) и микробиоты кишечника (ИС) в процессах развития кардиоваскулярной кальцификации при ХБП

При оценке величин расчетной СКФ (рСКФ), ИММЛЖ и Vps, ИС, ИЛ-6 и ФНО- α выявлено, что снижение рСКФ

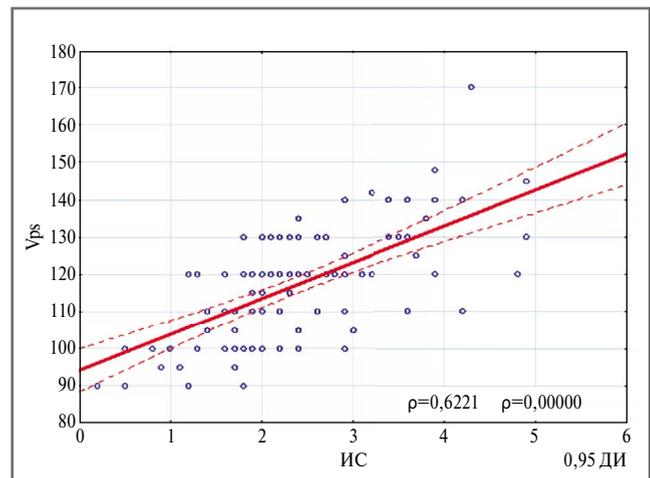


Рис. 2. Взаимосвязи между уровнем ИС и Vps в группе больных в целом (n=115). Выявлена сильная прямая корреляция, особенно выраженная в группе высоких концентраций ИС и тяжелых изменений Vps (анализ по Спирмену).

Fig. 2. Relationships between the level of IS and Vps in the group of patients as a whole (n=115). A strong direct correlation was found, especially pronounced in the group of high concentrations of IS and severe changes in Vps (Spearman analysis).

достоверно коррелирует с ростом концентрации ИС, ИЛ-6 и ФНО- α при их высоких сывороточных концентрациях (в объединенных группах 2 и 3-го тертиля – $\rho=-0,38$; $p<0,0001$, $\rho=-0,42$; $p<0,0002$ и $\rho=-0,42$; $p<0,0001$ для ИС, ИЛ-6 и ФНО- α соответственно). Также выявлена прямая корреляция сывороточных концентраций ИС, ИЛ-6 и ФНО- α с ростом ИММЛЖ ($\rho=0,44$; $p<0,0002$ для ИС, $\rho=0,36$; $p=0,0005$ для ИЛ-6 и $\rho=0,46$; $p<0,0001$ для ФНО- α) и увеличением Vps ($\rho=0,38$; $p<0,0001$ для ИС, $\rho=0,44$; $p=0,0002$ для ИЛ-6 и $\rho=0,42$; $p<0,0002$ для ФНО- α).

На рис. 1, 2 показаны достоверные прямые корреляции уровней ИС с ИММЛЖ и с Vps соответственно в группе больных в целом (n=115). Аналогичные, но менее сильные связи установлены при оценке корреляций между сывороточным содержанием медиаторов воспаления с Vps и ИММЛЖ также в группе больных в целом. Принимая во внимание возможные связи показателей воспаления и состояния микробиоты кишечника (ИС), установили, что ИС прямо коррелировал с ИЛ-6 и ФНО- α ($\rho=0,28$; $p=0,0421$ и $\rho=0,36$; $p=0,0416$ соответственно).

Обсуждение

В настоящем исследовании нами выявлена прямая корреляция между сывороточной концентрацией ИС, ИЛ-6 и ФНО- α и прогрессированием уремии, морфологических и функциональных изменений сердца и аорты (ИММЛЖ и Vps), а также изменениями показателей костно-минерального обмена – основы уремической КС на разных стадиях ХБП. Также выявлена прямая связь между содержанием ИС и параметров воспаления (ИЛ-6 и ФНО- α). При этом наиболее выраженные изменения параметров сердца и аорты связаны с наиболее высокими концентрациями ИС, ИЛ-6 и ФНО- α .

Исследованиями последних лет установлено, что распространенность КС достигает 65% в когорте больных с хронической почечной недостаточностью и 74% – в попу-

ляции с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [8]. Выявлено, что в патогенезе КС особое значение приобретают УТ, и прежде всего токсины, связанные с нарушением микробиоты кишечника. Неблагоприятное действие УТ связано с атеросклерозом, воспалением сосудов и в конечном счете с КС. Экспериментальное удаление УТ, в том числе низкомолекулярных (фосфат, триметиламин-N-оксид), крупномолекулярных (фактор роста фибробластов-23, цитокины – ИЛ-1, 6 и 18, ФНО- α и конечные продукты повышенного гликирования белков) и связанных с белками УТ (ИС, п-крезилсульфат – п-КС), уменьшает выраженность КС [9]. Ряд недавних исследований показал, что воздействие ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-18 и интерферона индуцирует кальцификацию КГМС на клеточных моделях и что данный процесс обратим при противовоспалительном лечении [10, 11]. Совокупное воздействие крупномолекулярных УТ объясняет повышенный риск васкулопатии, особенно КС, наблюдаемой у пациентов с ХБП и ТПН [12].

Связанные с белками УТ являющиеся одними из наиболее неблагоприятных факторов КС, включают несколько прототипов, таких как ИС и п-КС. Триптофан, поступающий с пищей, микробами толстой кишки превращается в индол, который далее метаболизируется печенью в ИС. Как ИС, так и п-КС действуют как типичные УТ, оказывая прямое цитотоксическое действие на клетки печени, миокарда и почечных канальцев в экспериментальных и клинических исследованиях [13, 14].

Решающая роль связанных с белками УТ (ИС и п-КС) в патогенезе КС признается все больше. Помимо стимуляции активности различных НАДФН-оксидаз (Nox) и подавления уровня антиоксидантов, ИС вызывает усиление окислительного стресса и изменяет пролиферативную способность/выживаемость кардиомиоцитов и КГМС, создавая тем самым фон для последующего появления КС у пациентов с уремией [15, 16]. Также обнаружено, что в условиях уремии ИС индуцирует процессы гиперметилирования с участием фактора Klotho в КГМС, подавляя в них данные ингибиторы кальцификации и предрасполагая к развитию КС. Вазоактивные микро РНК, включая микроР-29b и микроР-125b, подавляются, что приводит к повышению уровня активации сигнального пути Wnt-7b/-катенина, задействованного в процессах КС и запускаемого ИС, что показано в экспериментальных моделях [17]. Прогрессирующие фенотипические изменения в КГМС, способствующие их превращению в остеобластоподобные клетки при воздействии ИС, также включают активацию сигнального пути PI 3 K/Akt. Кроме того, ИС активирует провоспалительные макрофаги посредством передачи сигналов Notch для ускорения атерогенеза и КС [18]. Также продемонстрировано, что у крыс с ХБП, подвергавшихся длительному кормлению п-КС, наблюдалась более выраженная кальцификация аорты и периферических артерий, что сопровождалось активацией коагуляционного каскада и усугублением воспаления [19]. Таким образом, результаты клинических и экспериментальных исследова-

ний свидетельствуют о том, что связанные с белками УТ, сывороточные уровни которых приближаются к таковым у пациентов с ТПН, по-видимому, являются основной движущей силой сохранения КС и усугубления ее тяжести.

Заключение

Таким образом, выявленные нами высокие концентрации УТ ИС, связанного с изменениями микробиоты кишечника, а также медиаторов воспаления цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α , коррелирующие со снижением функции почек и выраженностью кардиоваскулярных осложнений, свидетельствуют о существенной роли УТ и воспаления в развитии сердечно-сосудистой кальцификации, лежащей в основе кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» (протокол №9.2 от 09.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, Protocol 9.2, 09.11.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
иПТГ – интактный паратгормон
ИС – индоксил сульфат
КГМС – клетки гладкой мускулатуры сосудов
КС – кальцификация сосудов
ОШ – отношение шансов
п-КС – п-крезилсульфат

ПТГ – паратгормон
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
ТПН – терминальная почечная недостаточность
УТ – уремические токсины
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ХБП – хроническая болезнь почек
Vps (peak systolic velocity) – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Villain C, Metzger M, Combe C, et al. Prevalence of atheromatous and non-atheromatous cardiovascular disease by age in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(5):827-36. DOI:10.1093/ndt/gfy277
2. Tian N, Yan Y, Chen N, et al. Relationship between gut microbiota and nutritional status in patients on peritoneal dialysis. *Sci Rep*. 2023;13(1):1572-83. DOI:10.1038/s41598-023-27919-3
3. Wang H, Ainiwaer A, Song Y, et al. Perturbed gut microbiome and serum metabolomes are associated with chronic kidney disease severity. *Microbiome*. 2023;11(1):3-11. DOI:10.1186/s40168-022-01443-4
4. Chao CT, Lin SH. Uremic Vascular Calcification: The Pathogenic Roles and Gastrointestinal Decontamination of Uremic Toxins. *Toxins (Basel)*. 2020;12(12):812-8. DOI:10.3390/toxins12120812
5. Fujii H, Goto S, Fukagawa M. Role of Uremic Toxins for Kidney, Cardiovascular, and Bone Dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2018;10(5):202. DOI:10.3390/toxins10050202
6. Li F, Wang M, Wang J, et al. Alterations to the Gut Microbiota and Their Correlation With Inflammatory Factors in Chronic Kidney Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:206. DOI:10.3389/fcimb.2019.00206
7. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1-3):84-92. DOI:10.1159/000368940
8. Filipka I, Winiarska A, Knysak M, Stompór T. Contribution of Gut Microbiota-Derived Uremic Toxins to the Cardiovascular System Mineralization. *Toxins (Basel)*. 2021;13(4):274. DOI:10.3390/toxins13040274
9. Gao Y, Li Y, Duan X, et al. Research progress on the relationship between IS and kidney disease and its complications. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(11):2881-90. DOI:10.1007/s11255-022-03209-1
10. Koppe L, Soulage CO. The impact of dietary nutrient intake on gut microbiota in the progression and complications of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(4):728-39. DOI:10.1016/j.kint.2022.06.025
11. Das S, Gnanasambandan R. Intestinal microbiome diversity of diabetic and non-diabetic kidney disease: Current status and future perspective. *Life Sci*. 2023;316:121414. DOI:10.1016/j.lfs.2023.121414.
12. Tourontzis T, Lioulios G, Fylaktou A, et al. Microbiome in Chronic Kidney Disease. *Life (Basel)*. 2022;12(10):1513. DOI:10.3390/life12101513
13. Wang H, Ainiwaer A, Song Y, et al. Perturbed gut microbiome and serum metabolomes are associated with chronic kidney disease severity. *Microbiome*. 2023;11(1):3. DOI:10.1186/s40168-022-01443-4
14. Mao ZH, Gao ZX, Liu DW, et al. Gut microbiota and its metabolites – molecular mechanisms and management strategies in diabetic kidney disease. *Front Immunol*. 2023;14:1124704. DOI:10.3389/fimmu.2023.1124704
15. Graboski AL, Redinbo MR. Gut-Derived Protein-Bound Uremic Toxins. *Toxins (Basel)*. 2020;12(9):590. DOI:10.3390/toxins12090590
16. Lun H, Yang W, Zhao S, et al. Altered gut microbiota and microbial biomarkers associated with chronic kidney disease. *Microbiologyopen*. 2019;8(4):e00678. DOI:10.1002/mbo3.678
17. Hobby GP, Karaduta O, Dusio GF, et al. Chronic kidney disease and the gut microbiome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;316(6):F1211-7. DOI:10.1152/ajprenal.00298.2018
18. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, et al. The Impact of CKD on Uremic Toxins and Gut Microbiota. *Toxins (Basel)*. 2021;13(4):252. DOI:10.3390/toxins13040252
19. Bhargava S, Merckelbach E, Noels H, et al. Homeostasis in the Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2022;14(10):648. DOI:10.3390/toxins14100648

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU



Сравнительная характеристика системы комплемента у пациентов с С3-гломерулопатией и атипичным гемолитико-уремическим синдромом хронического течения, перенесших острый эпизод тромботической микроангиопатии

В.А. Юрова^{✉1}, Н.Л. Козловская², Л.А. Боброва¹, Л.В. Козлов³, С.С. Андина³, К.А. Демьянова²

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить изменения системы комплемента при С3-гломерулопатии (С3-ГП) и атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС) после купирования острого эпизода тромботической микроангиопатии.

Материалы и методы. В исследование включены 8 больных с диагнозом С3-ГП и 8 – с аГУС в стадии ремиссии. Определяли содержание в крови компонентов системы комплемента: С3, С4, С3а, С5а, факторов Н (CFH) и В (CFB), мембраноатакующего комплекса (МАК), антител к С3b, уровень гемолитической активности (CH50), содержание фактора D (CFD) в моче.

Результаты. В обеих группах уровни С3 и CH50 не выходили за пределы референсного диапазона, находясь в группе С3-ГП у нижней границы, а уровень С3 оказался значимо ниже, чем в группе аГУС: 0,56 [0,44; 0,96] vs 1,37 [1,16; 2,52] ($p=0,003$). Повышенный уровень CFB выявлен в обеих группах, но в группе С3-ГП – значимо ниже, чем в группе аГУС: 275,1 [222,1; 356,6] vs 438,7 [323,3; 449,3] ($p=0,010$). Уровни С3а, С5а и МАК оказались повышены в обеих группах, причем максимально – в группе С3-ГП, а уровень МАК в группе С3-ГП в 2 раза превышал таковой при аГУС –123 555±6686 vs 5603±1294 ($p=0,036$). Содержание CFH и CFD повышено в обеих группах, но наиболее высоко – при аГУС.

Заключение. Признаки активации альтернативного пути комплемента имелись в обеих группах пациентов с комплемент-опосредованными нефропатиями независимо от стадии болезни. При С3-ГП активация альтернативного пути комплемента являлась более выраженной, чем при аГУС после купирования острого эпизода тромботической микроангиопатии.

Ключевые слова: С3-гломерулопатия, болезнь плотных депозитов, С3-гломерулонефрит, атипичный гемолитико-уремический синдром, система комплемента

Для цитирования: Юрова В.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Козлов Л.В., Андина С.С., Демьянова К.А. Сравнительная характеристика системы комплемента у пациентов с С3-гломерулопатией и атипичным гемолитико-уремическим синдромом хронического течения, перенесших острый эпизод тромботической микроангиопатии. Терапевтический архив. 2023;95(6):475–480.

DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202269

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Юрова Валерия Алексеевна** – ст. лаборант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(903)541-92-12; e-mail: val84-05@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7041-3391

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. ORCID: 0000-0002-4275-0315

Боброва Лариса Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6265-4091

Козлов Леонид Васильевич – д-р биол. наук, проф., ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского».

Андина Светлана Семеновна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского». ORCID: 0000-0002-0284-3787

Демьянова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-8927-5841

[✉]**Valeriya A. Yurova.** E-mail: val84-05@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7041-3391

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

Larisa A. Bobrova. ORCID: 0000-0001-6265-4091

Leonid V. Kozlov.

Svetlana S. Andina. ORCID: 0000-0002-0284-3787

Kseniya A. Demyanova. ORCID: 0000-0001-8927-5841

Comparative characteristics of the complement system in patients with C3-glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome of chronic course who suffered an acute episode of thrombotic microangiopathy

Valeriya A. Yurova¹, Natalia L. Kozlovskaya², Larisa A. Bobrova¹, Leonid V. Kozlov³, Svetlana S. Andina³, Kseniya A. Demyanova²

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

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare changes in the complement system in C3-glomerulopathy (C3-GP) and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) after the relief of an acute episode of thrombotic microangiopathy.

Materials and methods. The study included 8 patients diagnosed with C3-GP and 8 with aHUS in remission. The blood levels of the complement system components were determined: C3, C4, C3a, C5a, factor H (CFH), factor B (CFB), membrane-attacking complex (MAC), antibodies to C3b (anti-C3b-AT), the level of hemolytic activity (CH50), the content of factor D (CFD) in the urine.

Results. C3 and CH50 levels were within the reference range in both groups, however, in the C3-GP group they were at the lower limit, and C3 level was significantly lower than in the aHUS group: 0.56 [0.44; 0.96] vs 1.37 [1.16; 2.52] ($p=0.003$). CFB increased level was detected in both groups, but in the C3-GP group it was significantly lower than in the aHUS group – 275.1 [222.1; 356.6] vs 438.7 [323.3; 449.3] ($p=0.010$). C3a, C5a and MAC levels were increased in both groups, but the maximum was in the C3-GP group, and the MAC level in the C3-GP group was 2 times higher than that in aHUS, and these differences reached statistical significance – 123 555±6686 vs 5603±1294 ($p=0.036$). CFH and CFD levels was increased in both groups, but their highest values was in the aHUS group.

Conclusion. Alternative complement pathway activation signs were present in both groups of patients with complement-mediated nephropathies, regardless the stage of the disease. In C3-GP, alternative complement pathway activation was more pronounced than in aHUS after the relief of an acute episode of thrombotic microangiopathy.

Keywords: C3-glomerulopathy, dense deposits disease, C3-glomerulonephritis, atypical hemolytic uremic syndrome, complement system

For citation: Yurova VA, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, Kozlov LV, Andina SS, Demyanova KA. Comparative characteristics of the complement system in patients with C3-glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome of chronic course who suffered an acute episode of thrombotic microangiopathy. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(6):475–480. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202269

Введение

За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в понимании механизмов активации и регуляции системы комплемента. Расшифровка патогенеза атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) дала начало изучению целой группы комплементопатий, связанных с дисрегуляцией альтернативного пути комплемента (АПК), и привела к выделению в структуре мембранопротроферативного гломерулонефрита (МПГН) новой группы нефропатий, названных С3-гломерулопатиями (С3-ГП), вызванных активацией АПК, а не классического пути комплемента (КПК) [1–3]. Как аГУС, так и С3-ГП сегодня являются прототипическими заболеваниями почек, опосредованными патологией АПК. Оба заболевания относятся к орфанным болезням. Сегодня показатель заболеваемости С3-ГП составляет 1 случай на 1 млн человек в год, аГУС – 0,5 случая на 1 млн человек в год [4]. При С3-ГП неконтролируемая активация АПК с избыточным расщеплением С3 компонента происходит в крови (жидкой фазе), приводя к отложению продуктов его распада в клубочках почек. Преобладающее свечение С3, выявляемое при иммунофлюоресцентной микроскопии нефробиоптата, служит диагностическим маркером С3-ГП. При аГУС активация АПК происходит на мембране эндотелиальных клеток капилляров клубочка и экстрагломерулярных сосудов (твердая фаза), приводя к избыточному образованию мембраноатакующего комплекса (МАК), лизису собственных клеток и индукции процесса микротромбообразования [3, 4].

С3-ГП включает в себя болезнь плотных депозитов (БПД) и С3-гломерулонефрит (С3-ГН), дифференцировать которые помогает электронно-микроскопическое исследование [5]. Наиболее частый паттерн С3-ГП при свето-

вой микроскопии – МПГН. Он же может выявляться при хронической тромботической микроангиопатии (ТМА) у пациентов, перенесших острый эпизод аГУС. В настоящем исследовании мы сравнили изменения в системе комплемента при С3-ГП и аГУС.

Материалы и методы

В 2014–2015 гг. в клинике ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) проведено ретроспективное одноцентровое исследование по изучению изменений системы комплемента при различных вариантах нефропатий. По результатам биопсии почки отобраны 42 пациента с гистологической картиной МПГН, из которых у 8 диагностировали С3-ГП. Группу сравнения составили 8 пациентов с аГУС, перенесших острый эпизод ТМА и достигших ремиссии. Мы не сравнивали показатели активности АПК наших пациентов с таковыми здоровых лиц, поскольку свойственный последним жесткий контроль активности АПК, очевидно, будет сопровождаться статистической значимостью различий.

В 1-ю группу вошли 8 пациентов с С3-ГП (19% общего числа больных с МПГН). Диагноз установлен на основании данных биопсии почки, включавшей световую микроскопию, иммунофлюоресцентную микроскопию и электронно-микроскопическое исследование. В группу включены по 4 пациента с БПД и С3-ГН, объединенных в общую группу в связи с малым числом и схожими клиническими проявлениями. На момент включения в исследование никто не достиг ремиссии заболевания, 5 пациентов продолжали получать иммуносупрессивную терапию, 3 – только нефропротективную терапию. Вторую группу составили

8 больных с аГУС, перенесших острую ТМА и находящихся в состоянии ремиссии. На момент исследования никто из них не получал комбинированной терапии экулизумабом, проводилась лишь нефропротективная и антикоагулянтная терапия. Двое пациентов с исходом острого повреждения почек (ОПП) в терминальную почечную недостаточность остались диализзависимыми.

Одномоментно со стандартным плановым обследованием и определением общей гемолитической активности комплемента (CH50) пациентам с помощью стандартных тест-систем (ELISA) определено в сыворотке крови содержание С3, С4, CFB, в плазме крови – содержание С3а, С5а, CFH, МАК, в моче – CFD. Референсные диапазоны (РД) установлены производителем реактивов. По оригинальной методике профессора Л.В. Козлова [6] в сыворотке крови исследован уровень анти-С3b-антител (анти-С3b-АТ). Допустимые границы нормы указаны в методике.

Из исследованных нами показателей С3, CFB и CFD участвуют в активации АПК, центральным компонентом которого является С3, а CFB и CFD – в образовании С3-конвертазы АПК (С3bBb), расщепляющей С3, что в итоге приводит к формированию все больших количеств МАК. Действию С3-конвертазы противостоит CFH – основной регуляторный белок, который блокирует образование С3-конвертазы АПК и ускоряет ее распад, подавляя тем самым активацию АПК. С4 – компонент КПК. С3а, С5а и МАК служат показателями активации обоих путей. Анти-С3b-АТ – аутоантитела к отдельному эпиптопу С3b в структуре С3bBb, эквивалентные С3-нефритическому фактору; они включены в гетерогенную группу так называемых нефритических факторов (Nefs), стабилизирующих С3-конвертазу АПК, что увеличивает период ее полураспада, приводя к усилению расщепления С3 и гипокомплементемии [7–9].

Рандомизацию больных по активности заболевания, проводимой патогенетической терапии, длительности почечного анамнеза от дебюта до момента забора крови не проводили из-за малого числа больных.

Под нарушением функции почек понимали снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин и/или нарастание уровня креатинина сыворотки (СКр) выше 1,4 мг/дл. Длительность нефропатии определяли как время от момента появления первых зафиксированных документально признаков поражения почек до включения в исследование. Ремиссией С3-ГП считали снижение протеинурии $\leq 0,5$ г/сут, исчезновение гиперурикемии, нормализацию или снижение СКр $> 50\%$ от исходного. Ремиссию аГУС констатировали при отсутствии признаков активной ТМА: тромбоцитопении, микроангиопатического гемолиза, рецидива ОПП с нарастанием СКр [10].

Статистический анализ проводили с применением стандартных статистических методов программы SPSS Statistics version 22.0. Распределение признака согласно закону Гаусса проверялось с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). При распределении, отличающемся от нормального, данные приведены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (75 и 95%). Оценку значимости различий при отклонении распределения от нормального в группах для независимых количественных переменных проводили при помощи критерия Манна–Уитни. Связь между различными показателями выявлялась непараметрическим тестом ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1. Демографические данные

Table 1. Demographic data

Показатель	С3-ГП (n=8)	p	аГУС (n=8)
Пол, мужчины/ женщины	2/6		7/1
Возраст на момент дебюта, лет	20,75±19,8	0,11	32,0±8,6
Возраст на момент обследования, лет	29,6±15,7	0,37	33,0±8,5
Длительность заболевания, лет	7,5 [0,73; 17,5]	0,03	1,0 [0,0; 2,0]

Таблица 2. Данные клинико-лабораторного обследования

Table 2. Clinical and laboratory examination data

Показатель	С3-ГП (n=8)	p	аГУС (n=8)
САД, мм рт. ст.	138,8±31,8	0,34	153,8±33,4
ДАД, мм рт. ст.	90,0 [72,5; 100,0]	0,32	100,0 [82,5; 107,5]
СПУ, г/сут	4,6 [3,1; 6,5]	0,05	2,3 [0,1; 3,0]
Альбумин, г/л	28,5±5,3	0,02	38,4±8,5
Креатинин, мг/дл	1,2 [0,54; 2,1]	0,01	2,7 [1,9; 7,8]
СКФ, мл/мин	85,2±48,6	0,02	35,7±21,1

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, СПУ – суточная протеинурия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Результаты

Демографические данные представлены в **табл. 1**. Большинство пациентов обеих групп – в возрасте до 40 лет. В группе С3-ГП средний возраст на момент обследования и возраст дебюта оказались наименьшими, а длительность заболевания – наибольшей ($p=0,03$); см. **табл. 1**. При разделении пациентов с С3-ГП на подгруппы БПД и С3-ГН возраст дебюта и длительность заболевания значимо различались по первому показателю: 4,5 [2,5; 9,5] vs 33,0 [22,0; 53,0], $p=0,021$ и 15,0 [2,73; 23,0] vs 3,5 [0,50; 8,75]; $p>0,05$ соответственно.

Пациенты обеих групп характеризовались хроническим течением почечного процесса. Ведущим в клинической картине С3-ГП стал нефротический синдром (НС), сформировавшийся в разные сроки от дебюта заболевания и сохранявшийся у 100% больных. У 3 пациентов НС сочетался с острофронтическим синдромом, 1 пациент достиг хронической болезни почек (ХБП) стадии 3б. У пациентов с аГУС клиническая картина представлена умеренным мочевым синдромом, НС отмечался лишь в 1 случае. Шесть пациентов имели поздние стадии ХБП (3б–5) в исходе перенесенного ОПП, двое из них получали диализную терапию. Клинико-лабораторные данные представлены в **табл. 2**.

Результаты исследования комплементарного статуса представлены в **табл. 3**.

Уровень CH50 в обеих группах находился в РД, хотя у пациентов с С3-ГП оказался ниже, чем при аГУС, приближаясь к нижней границе нормы, а у 2 больных этой группы на протяжении всего заболевания персистировали нулевые значения показателя. Аналогичная тенденция касалась и С3, значения которого у пациентов с С3-ГП оказались значимо ниже, чем у пациентов с аГУС, находясь в РД.

Таблица 3. Комплементограмма пациентов

Table 3. Complementogram of patients

Показатель	РД	С3-ГП (n=8)	p	аГУС (n=8)
СН50, гем/ед	20–40	22,3 [5,3; 33,6]	0,39	34,9 [15,0; 36,9]
С3, мг/мл	0,5–1,8	0,56 [0,44; 0,96]	0,003	1,37 [1,16; 2,52]
С4, мг/мл	0,2–0,5	0,32 [0,24; 0,34]	0,007	0,40 [0,38; 0,45]
CFB, мкг/мл	<200	275,1 [222,1; 356,6]	0,010	438,7 [323,3; 449,3]
CFH, мкг/мл	140–260	838,2±208,1	0,25	948,9±206,4
С3а, нг/мл	48–150	223,5 [143,8; 297,7]	0,92	235,2 [78,0; 498,3]
С5а, нг/мл	2,5–10,0	16,8 [11,1; 23,7]	0,14	11,3 [6,9; 14,0]
МАК, ЕД/мл	<1000	12 355±6686	0,036	5603±1294
CFD, нг/мл	0,44–0,9	40,8 [0,9; 96,9]	0,50	100,0 [3,8; 100,0]
Анти-С3b-АТ, %	80–120	91,0 [75,5; 191,5]	0,75	111,0 [59,8; 156,8]

При нормальных значениях С3 в обеих группах уровень С3а компонента являлся почти одинаковым, вдвое выше по сравнению с нормой. Содержание С5а в обеих группах тоже превышало РД, но более высокие значения отмечены в группе С3-ГП. Уровни CFB и CFD оказались повышены в обеих группах, но при аГУС отмечены значимо более высокий уровень CFB и двукратно превышающей РД уровень CFD. Отсутствие статистической значимости в данном случае, скорее всего, связано с малым числом больных.

Уровень МАК в обеих группах многократно превышал нормальные значения, достигая в группе С3-ГП максимума, превосходящего более чем в 2 раза величину данного показателя у пациентов с аГУС ($p=0,036$); см. табл. 3. В группе С3-ГП между С3 и МАК выявлена сильная обратная связь ($r=-0,826$; $p=0,011$), тогда как в группе аГУС – прямая ($r=0,714$; $p=0,047$). В этой же группе выявлена сильная прямая корреляция между показателями С5а и МАК ($r=0,738$; $p=0,037$) и между С3 и С4 ($r=0,819$; $p=0,013$). Необходимо отметить сильную отрицательную связь между СН50 и МАК при С3-ГП ($r=-0,949$, $p=0,05$) и очень сильную прямую – между СН50 и С3 ($r=1,000$; $p=0,01$).

Уровни CFH в обеих группах превышали РД, но в группе аГУС этот показатель выше. Выявлена сильная обратная корреляция между CFH и CFD у больных с С3-ГП ($r=-0,826$; $p=0,011$). Количественное содержание С4 в обеих группах оставалось в пределах РД. При этом в группе аГУС уровень С4 находился у верхней границы нормы и значимо превосходил таковой в группе С3-ГП ($p=0,007$); см. табл. 3. Содержание анти-С3b-АТ в обеих группах не выходило за границы РД, однако в группе С3-ГП у 2 (25%) пациентов отмечен повышенный уровень этого показателя. Оба имели БПД (50%), и наличие анти-С3b-АТ у них сочеталось с низким содержанием С3 и СН50. Следует отметить, что анти-С3b-АТ также обнаружены у 2 (25%) пациентов в группе аГУС при нормальном уровне С3. Статистических различий между группами не отмечено.

Обсуждение

В нашем исследовании сравнивались изменения системы комплемента при двух комплемент-опосредованных заболеваниях, хотя мы понимаем, что малочисленность групп из-за принадлежности их к орфанным болезням может сделать статистическую обработку не вполне корректной.

Анализ демографических показателей выявил преобладание женщин в группе С3-ГП и мужчин в группе аГУС, что может быть связано с малой выборкой, так как по дан-

ными других исследований гендерных различий при этих заболеваниях не наблюдалось [10, 11]. По возрасту пациенты с С3-ГП оказались несколько моложе пациентов с аГУС. Однако внутри группы С3-ГП возрастные различия между пациентами с БПД и С3-ГН являлись значимыми, а длительность заболевания у пациентов с БПД – наибольшей. Эти результаты подтверждают зарубежные данные о более раннем дебюте и большей длительности БПД [11, 12].

Проявления нефропатии у пациентов обеих групп различались, формируя разные клинические фенотипы, что, скорее всего, обусловлено различиями в механизмах активации АПК при С3-ГП и аГУС. В дебюте аГУС развивается ОПШ, исходом которого в ряде случаев является быстрое достижение терминальной почечной недостаточности, что подтверждают результаты нашего исследования. У больных С3-ГП заболевание дебютирует НС или мочевым синдромом, который может трансформироваться в НС, иногда сочетающийся с остроснефротическим синдромом. Характерными особенностями НС при С3-ГП являются его длительная персистенция и резистентность к различным режимам иммуносупрессивной терапии. Однако при большей длительности нефропатии поздние стадии ХБП в нашем исследовании наблюдались реже, чем при аГУС. Таким образом, создается впечатление о более благоприятном, чем при аГУС, течении и медленном темпе прогрессирования нефропатии при С3-ГП [13].

Результаты исследования системы комплемента выявили ряд сходств и различий между группами. Так, отмечены более низкие уровни СН50 и С3 в группе С3-ГП при нормальных значениях этих показателей при аГУС, достигающих значимости по С3. Эти изменения в группе С3-ГП указывают на избыточную активацию АПК с усиленным потреблением С3 [14, 15]. В свою очередь, уровень С3, находящийся в РД при аГУС, может свидетельствовать о восстановленном контроле АПК после купирования острого эпизода ТМА.

Содержание С3а в обеих группах оказалось одинаково повышенным, двукратно превосходя РД, при нормальном содержании компонента С3. Возможно, С3а служит более чувствительным маркером активации АПК, отражающим избыточное расщепление С3 [14]. Повышенные в обеих группах уровни С5а и крайне высокие уровни МАК подтверждают активацию терминального пути комплемента, очевидно, обусловленную именно гиперактивацией АПК, поскольку содержание С4 в обеих группах соответствовало РД, отражая отсутствие активации КПК. Выявленная в группе С3-ГП сильная обратная связь между С3 и МАК подтверждает избыточную активацию АПК, результатом

чего служит длительная персистенция потребления компонента, ведущая к снижению содержания С3 и образованию большого количества МАК. В группе аГУС подобная закономерность отсутствовала, хотя и наблюдались повышенные уровни С3а, С5а и МАК, но уровень С3 оставался в РД. Возможно, это связано с сохраняющейся даже в период ремиссии аГУС умеренной активацией АПК, не приводящей, однако, к сборке большого количества МАК, что находит отражение в отсутствии клинических проявлений ТМА. Наши результаты отличаются от данных зарубежных авторов, отметивших снижение уровня МАК до РД при достижении ремиссии аГУС [16]. Можно предполагать, что небольшое повышение уровня маркеров активации АПК при ремиссии аГУС может отражать хроническое субклиническое течение почечной ТМА с очаговым характером тромбообразования в микроциркуляторном русле почек, не выходящим на системный уровень, о чем мы писали ранее [17].

Исследование регуляторных факторов АПК выявило в обеих группах повышенное содержание как факторов CFB и CFD, потенцирующих активацию АПК, так и тормозящего ее CFH, что противоречит данным зарубежных исследований, выявивших снижение их содержания. Полагают, что при активации АПК уровень CFB у больных С3-ГП и аГУС должен снижаться из-за избыточного потребления при образовании комплекса С3bBb [14]. С нашей точки зрения, гиперпродукцию CFB и CFD можно рассматривать как следствие их повышенного потребления и возникающую при этом необходимость их восполнения для поддержания стабильной концентрации С3 конвертазы АПК, что может обеспечить усиление синтеза печени. В данном случае более высокие уровни CFB, CFD в группе аГУС можно объяснить фазой ремиссии с восстановленным контролем над потреблением, а более низкие в группе С3-ГП – наоборот, повышенным их потреблением. Высокий уровень CFH в крови пациентов обеих групп, вероятно, обусловлен его низкой функциональной активностью вследствие генетического дефекта, что продемонстрировано нами у пациентов с аГУС ранее [10]. Выявленная обратная корреляция между CFD и CFH в группе С3-ГП, по-видимому, отражает нарушение основного механизма регуляции АПК.

По данным зарубежной литературы, наиболее частой приобретенной причиной дисрегуляции АПК при С3-ГП является присутствие Nefs. В нашем исследовании медианы уровней анти-С3b-АТ в обеих группах оставались в пределах РД, однако у 2 пациентов с БПД выявлен повышенный уровень анти-С3b-АТ в сочетании с низкими уровнями С3 и СН50. Полученные результаты сопоставимы с таковыми других исследований [11, 15]. Аутоантитела к С3-конвертазе АПК, низкий уровень С3, корреляция между ними чаще выявляют у детей с БПД; у взрослых частота обнаружения невелика [11]. Однако с высокой долей вероятности можно заключить, что наличие аутоантител у наших пациентов послужило причиной развития С3-ГП. В группе аГУС у 2 пациентов с повышенным уровнем анти-С3b-АТ содержание С3 оставалось в РД, и на момент обследования данная находка не имела клинического значения.

Список сокращений

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
анти-С3b-АТ – анти-С3b-антитела
АПК – альтернативный путь компонента
БПД – болезнь плотных депозитов
КПК – классический путь компонента
МАК – мембраноатакующий комплекс
МПГН – мембранопротрофиеративный гломерулонефрит
НС – нефротический синдром

Заключение

Измененные уровни ключевых компонентов компонента на всех уровнях АПК (С3, С3а, С5а, МАК) у пациентов с С3-ГП отражают гиперактивацию этого пути, что, однако, не приводит к быстрой потере почечной функции, несмотря на персистирование НС и отсутствие таргетной терапии. Подобные особенности заболевания, по-видимому, дают основания констатировать относительно благоприятное течение почечного процесса. У пациентов с аГУС изменения в системе компонента могут оставаться даже при достижении клинической ремиссии, что отражает умеренно повышенное содержание МАК. Эти изменения позволяют обсуждать хроническое течение ТМА, поддерживаемое сохраняющейся минимальной активацией АПК.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ОПП – острое повреждение почек
РД – референсный диапазон
С3-ГН – С3-гломерулонефрит
С3-ГП – С3-гломерулопатия
СКр – креатинин сыворотки
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ХБП – хроническая болезнь почек
Nefs – группа нефритических факторов

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(2):359-75. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.03.040
2. Cook HT. Evolving complexity of complement-related diseases: C3 glomerulopathy and atypical haemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(3):165-70. DOI:10.1097/MNH.0000000000000412
3. Smith RJ, Appel GB, Blom AM, et al. C3 glomerulopathy – understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-43. DOI:10.1038/s41581-018-0107-2
4. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539-51. DOI:10.1016/j.kint.2016.10.005
5. Appel GB. C3 Glomerulopathy: A New Disease Comes of Age. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(8):968-9. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.06.014
6. Юрова В.А., Боброва Л.А., Козловская Н.Л., и др. Изменения в системе комплемента при мембранопролиферативном гломерулонефрите. *Терапевтический архив.* 2017;89(6):69-77 [Yurova VA, Bobrova LA, Kozlovskaya NL, et al. Changes in the complement system in membranoproliferative glomerulonephritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(6):69-77 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789669-77
7. Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S, et al. Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1603-13. DOI:10.1681/ASN.2016030343
8. Corvilho F, Okrój M, Nozal P, et al. Nephritic Factors: An Overview of Classification, Diagnostic Tools and Clinical Associations. *Front Immunol.* 2019;10:886. DOI:10.3389/fimmu.2019.00886
9. Noris M, Donadelli R, Remuzzi G. Autoimmune abnormalities of the alternative complement pathway in membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(8):1311-23. DOI:10.1007/s00467-018-3989-0
10. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., и др. Сравнительный анализ изменений в системе комплемента при катастрофическом антифосфолипидном синдроме и атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Вестник РАМН.* 2017;72(1):42-52 [Demyanova KA, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, et al. Complement System Abnormalities in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(1):42-52 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn769
11. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, et al. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(8):991-1008. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.05.019
12. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):22-32. DOI:10.2215/CJN.03480708
13. Bajwa R, DePalma J, Khan T, et al. C3 Glomerulopathy and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Two Important Manifestations of Complement System Dysfunction. *Case Rep Nephrol Dial.* 2018;8(1):25-34. DOI:10.1159/000486848.
14. Pickering M, D'Agati V, Nester C, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013; 84:1079-89. DOI:10.1038/ki.2013.377
15. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):283-94. DOI:10.1681/ASN.2017030258.
16. Volokhina E, Westra D, van der Velden T, et al. Complement activation patterns in atypical haemolytic uraemic syndrome during acute phase and in remission. *Clin Exp Immunol.* 2015;181(2):306-13. DOI:10.1111/cei.12426
17. Козловская Н.Л., Демьянова К.А., Кузнецов Д.В., и др. «Субклиническая» тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ.* 2014;16(2):280-7 [Kozlovskaya NL, Demyanova KA, Kuznetsov DV, et al. Atypical haemolytic uremic syndrome with "subclinical" thrombotic microangiopathy: a single case or regularity? *Nefrologiia i dializ.* 2014;16(2):280-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

Распространенность, возрастные и гендерные особенности хронической болезни почек у больных сахарным диабетом

И.Т. Муркамилов^{✉1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан;

²ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызстан;

³Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить распространенность, возрастные и гендерные особенности хронической болезни почек (ХБП) у больных сахарным диабетом (СД).

Материалы и методы. В ходе исследования по типу «случай-контроль» проанализированы клинические и лабораторные данные 683 больных СД (4,6% пациентов с СД 1-го типа и 95,4% – СД 2-го типа) и поражением почек. Исследовали показатели антропометрии, гемодинамики и биохимии. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI.

Результаты. Доля больных с ХБП среднего и пожилого возраста была наиболее многочисленной, составив 39 и 38% соответственно. В то же время анемия чаще встречалась у лиц молодого возраста, а гиперхолестеринемия (35,0%), протеинурия (47,5%) и признаки почечной недостаточности – ПН (45,0%) – у пациентов с ХБП среднего возраста. У 47,0% участников исследования отмечались С1- и С2-категории изменений функции почек. При оценке корреляций нами обнаружены статистически достоверные взаимосвязи величины расчетной СКФ с уровнем индекса массы тела, систолического артериального давления (АД), глюкозы венозной крови и гемоглобина в подгруппе мужчин. Среди лиц женского пола достоверная взаимосвязь величины расчетной СКФ выявлялась с показателями систолического и диастолического АД, глюкозы венозной крови и концентрации гемоглобина.

Заключение. Полученные нами данные свидетельствуют о существовании различий в распространенности ХБП и ассоциированных с ней факторов риска прогрессирования ПН в зависимости от половых различий и условий проживания больных. У жителей городской местности ХБП наиболее часто ассоциировалась с артериальной гипертензией и ПН, а избыточная масса тела, ожирение и протеинурия существенно чаще выявлялись в сельской местности. Частота встречаемости протеинурии и средние уровни систолического АД достоверно выше у лиц женского пола. Дальнейшее изучение обсуждаемого вопроса представляется перспективным с позиции персонализированного подхода и поиска новой профилактической стратегии борьбы как с терминальной ПН, так и ее осложнениями.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, распространенность, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. Распространенность, возрастные и гендерные особенности хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. Терапевтический архив. 2023;95(6):481–486. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202242 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence, age and gender features of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus

Ilkhom T. Murkamilov^{✉1,2}, Kubanych A. Aitbaev³, Victor V. Fomin⁴

¹Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan;

³Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the prevalence, age and gender characteristics of chronic kidney disease (CKD) in patients with diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. In a case-control study, clinical and laboratory data were analyzed in 683 patients with DM (4.6% of patients with type 1 DM and 95.4% with type 2 DM) and kidney damage. The indicators of anthropometry, hemodynamics and biochemistry were studied. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula.

Results. The proportion of middle-aged and elderly patients with CKD was the most numerous, amounting to 39 and 38%, respectively. At the same time, anemia was more common in young people, and hypercholesterolemia (35.0%), proteinuria (47.5%) and signs of renal failure (45.0%) – in middle-aged patients with CKD. 47.0% study participants had C1 and C2 categories of changes in renal function. Mean levels of systolic blood pressure (BP), the prevalence of proteinuria were statistically significantly higher in women. When evaluating the correlations, we found statistically significant relationships between the calculated GFR and the level of body mass index, systolic BP, venous blood glucose and Hb in the subgroup of men. Among females, a significant relationship between the calculated GFR value was revealed with indicators of systolic and diastolic BP, venous blood glucose and Hb concentration.

Conclusion. Our data indicate the existence of differences in the prevalence of CKD and associated risk factors for the progression of renal failure, depending on gender differences and living conditions of patients. In urban residents, CKD was most often associated with arterial hypertension and renal failure, while overweight, obesity, and proteinuria were significantly more common in rural areas. The incidence of proteinuria and mean levels of systolic BP were significantly higher in females. Further study of the issue under discussion seems promising from the standpoint of a personalized approach and the search for a new preventive strategy to combat both end-stage renal failure and its complications.

Keywords: diabetic nephropathy, prevalence, chronic kidney disease

For citation: Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV. Prevalence, age and gender features of chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):481–486. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202242

Информация об авторах / Information about the authors

✉Муркамилов Илхом Торобекович – д-р мед. наук, доц. каф. факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, ст. преподаватель ГОУ ВПО КРСУ, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. Тел.: +7(996)557-22-19-83; e-mail: murkamilov.i@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8513-9279

✉Ilkhom T. Murkamilov. E-mail: murkamilov.i@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8513-9279

Введение

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных заболеваний XXI в., число людей в мире в возрасте 20–79 лет, страдающих СД, увеличится на 642 млн [1, 2]. По прогнозам International Diabetes Federation, распространенность СД в Кыргызстане среди лиц в возрасте 20–79 лет к 2025 г. составит до 5,8–6%. Вместе с тем в стране ежегодно на 5–7 тыс. человек увеличивается число обратившихся лиц с СД. К концу 2022 г. в Кыргызстане зарегистрировано 74 тыс. 810 пациентов с СД, что составляет 1% населения страны.

Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно почек [1–3]. Специфическое поражение почек при СД, характеризующееся развитием гломеруло- и тубулоинтерстициального склероза и ведущее к нарушению функции почек с развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН), обозначается как диабетическая нефропатия [1, 3]. Частота поражения почек у пациентов с СД составляет примерно 20–40%. Среди причин смерти больных СД 2-го типа (СД2) хроническая болезнь почек (ХБП) занимает 3-е место после заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологических патологий [4]. Риск развития ТПН у пациентов СД в 25 раз выше по сравнению с лицами без диабета [1].

Цель работы – изучить распространенность, возрастные и гендерные особенности ХБП у больных СД.

Материалы и методы

Проведена комплексная оценка клинико-анамнестических, инструментально-лабораторных данных 683 пациентов с СД и поражением почек. Всего 317 мужчин и 366 женщин. Средний возраст участников исследования составил $57,4 \pm 11,2$ года. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. У всех обследованных лиц получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Анамнестическая часть исследования включала уточнение места постоянного проживания за последние 10 лет, длительность СД, сведения о сопутствующих патологиях. Оценивали рост, вес с определением индекса массы тела (ИМТ), частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей систолического и диастолического артериального давления (АД). Исследовали мочевой осадок на предмет протеинурии, оценивали показатели концентрации гемоглобина (Hb), числа эритроцитов, общего холестерина (ОХС) и креатинина крови. Концентрация Hb < 120 г/л у женщин и < 130 г/л у мужчин рассматривалась как анемия. Уровень ОХС $> 5,01$ ммоль/л принимали за гиперхолестеринемию. Тяжесть поражения почек оценивали по показателю скорости клубочковой фильтрации (СКФ), расчет которого выполняли по формуле СКД-EPI [5]. Лабораторным

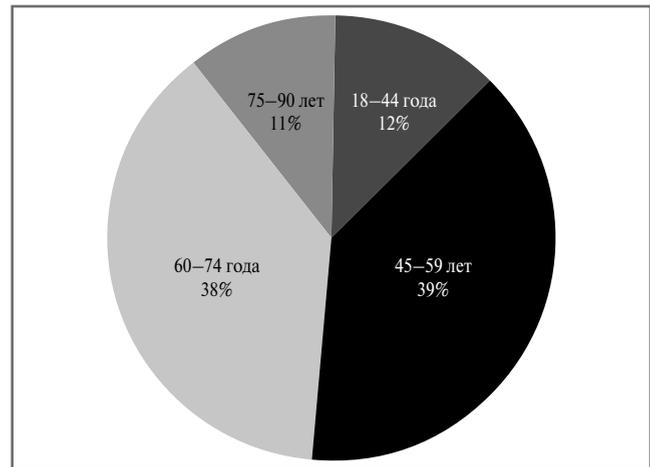


Рис. 1. Распределение пациентов с ХБП по возрастным группам.

Fig. 1. Age distribution of chronic kidney (CKD) disease patients.

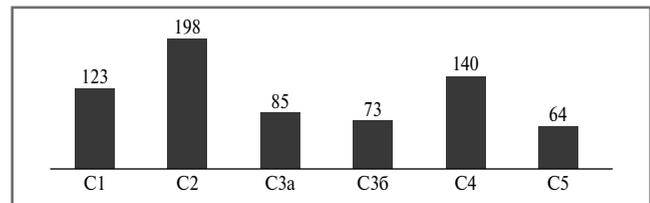


Рис. 2. Распределение пациентов с ХБП ($n=683$) в зависимости от категории СКФ.

Fig. 2. Distribution of patients with CKD ($n=683$) depending on glomerular filtration rate.

критерием ХБП считали наличие протеинурии (белок в разовой утренней порции мочи $> 0,1$ г/л) и снижение расчетной СКФ < 60 мл/мин. Вся выборка ($n=683$) распределена на следующие подгруппы:

- 1) возрастные [лица молодого ($n=80$), среднего ($n=271$), пожилого ($n=258$) и старческого ($n=74$) возраста];
- 2) по половому признаку [мужчины ($n=317$) и женщины ($n=366$)];
- 3) по месту постоянного проживания [жители городской ($n=182$) и сельской ($n=501$) местности].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica, версия 10.0, с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Информация об авторах / Information about the authors

Айтбаев Кубаныч Авеневич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. патологической физиологии НИИ молекулярной биологии и медицины, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. ORCID: 0000-0003-4973-039X

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук., проф., зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Kubanych A. Aitbaev. ORCID: 0000-0003-4973-039X

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

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов с ХБП (n)**Table 1.** Clinical and demographic profile of CKD patients examined

Возрастная категория	Городские жители	Сельские жители	Мужчины	Женщины
Молодой возраст	22	58	47	33
Средний возраст	61	210	139	132
Пожилой возраст	78	180	102	156
Старческий возраст	21	53	30	44

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХБП в соответствии с возрастом (%)**Table 2.** Clinical profile of examined patients with CKD according to age (%)

Возрастная категория	Молодой возраст (n=80)	Средний возраст (n=271)	Пожилой возраст (n=258)	Старческий возраст (n=74)
ИзМТ	23,7	25,4	29,7*	21,2
Ожирение	22,3	23,2	40,3*	14,2
ЧСС>80 уд/мин	17,0	25,3	61,9*	4,2
АГ	17,5	34,6	44,9*	3,0
Анемия	35,0*	30,6	28,2	6,2
Гиперхолестеринемия	27,5	35,0*	30,0	7,5
Протеинурия	25,0	47,5*	19,7	7,8
ПН	15,0	45,0*	32,5	7,5

* $p < 0,05$.

Результаты

В настоящей работе доля больных с ХБП среднего и пожилого возраста была наиболее многочисленной, составляя 39 и 38% соответственно (рис. 1). Соотношение лиц с ХБП молодого (12%) и старческого (11%) возраста существенно не различалось.

Согласно критериям международных рекомендаций по ХБП у 321 (46,9%) обследованного больного отмечались С1- и С2-категории изменений функции почек (рис. 2). У 362 участников исследования с ХБП выявлены признаки снижения функции почек, т.е. величина расчетной СКФ была ниже 60 мл/мин/1,73 м². Умеренное (С3а) и существенное (С3б) снижение расчетной СКФ регистрировались у 85 и 73 пациентов соответственно. Среди обследованных лиц с ХБП снижение функции почек категории С4 выявлено у 140 (20,4%) пациентов, а наличие ТПН – у 64 участников исследования (см. рис. 2).

Как показано в табл. 1, во всех возрастных подгруппах преобладали больные с ХБП, проживающие в сельской местности. Соотношение лиц мужского и женского пола в подгруппе больных с ХБП пожилого возраста различалось (женщин было больше, чем мужчин). Среди пациентов с

Таблица 3. Сравнительная клиническая характеристика обследованных пациентов с ХБП (n=683)**Table 3.** Comparative clinical profile of the examined CKD patients (n=683)

Категория СКФ, мл/мин	Жители городской местности (n=182), абс. (%)	Жители сельской местности (n=501), абс. (%)
Мужчины/женщины	89/93	228/273
С1	45 (24,7)	138 (27,5)
С2	40 (22,0)	153 (30,5)
С3а	15 (8,2)	70 (14,0)*
С3б	14 (7,6)	58 (11,6)*
С4	21 (11,5)	58 (11,6)
С5	47 (26,0)*	24 (4,8)
ЧСС>80 уд/мин	124 (68,1)	264 (52,6)
ИзМТ	15 (8,2)	126 (25,1)*
Ожирение	27 (14,8)	194 (38,7)*
АГ	94 (51,6)*	190 (37,9)
Ишемическая болезнь сердца	51 (28,0)	126 (25,1)
Хроническая ишемия мозга	11 (6,0)	23 (4,5)
Анемия	51 (28,0)	143 (28,5)
Гиперхолестеринемия	101 (55,4)	252 (50,2)
Протеинурия	92 (50,5)	300 (59,8)*

* $p < 0,05$.

ХБП, проживающих в городских условиях (n=182), в основном были лица среднего и пожилого возраста (см. табл. 1).

При рассмотрении клинических и лабораторных данных больных с ХБП в возрастном разрезе (табл. 2) выявлены различия в частоте встречаемости избыточной массы тела (ИзМТ) и ожирения. В подгруппе лиц пожилого возраста распространенность ИзМТ – 29,7%, ожирения – 40,3%, ЧСС>80 уд/мин – 61,9% и артериальной гипертензии (АГ) – 44,9% достоверно выше по сравнению с другими возрастными категориями. Лабораторные признаки анемии достоверно чаще выявлялись среди лиц молодого возраста, тогда как гиперхолестеринемия (35,0%), протеинурия (47,5%) и явления почечной недостаточности – ПН (45,0%) существенно выше у пациентов с ХБП среднего возраста.

Распространенность ХБП С1- и С2-категорий СКФ среди жителей городской и сельской местности достоверно не различалась (24,7/22,0% и 27,5/30,5% соответственно). Схожим было также процентное соотношение лиц с ХБП и тяжелым снижением функции почек (С4) в подгруппах городского и сельского населения. В то же время число пациентов с ХБП С3а- и С3б-категорий СКФ больше среди жителей сельских регионов (табл. 3). Надо отметить, что среди участников исследования, проживающих в городской местности, численность больных с ТПН выше (26,0%) по сравнению с группой сельской местности – 4,8%. Распространенность ПН среди жителей городской (54,3%) и сельской (41,9%) местности различалась достоверно. Численность лиц, проживающих в городской и сельской местности, у которых в покое отмечалось увеличение ЧСС>80 уд/мин, составила 68,1 и 52,6% соответственно.

Распространенность ИзМТ и ожирения достоверно выше среди больных с ХБП, проживающих в сельских условиях. В нашем исследовании у жителей городской местности ХБП достоверно чаще ассоциировалась с АГ. Распространенность ишемической болезни сердца и хронической ишемии мозга в городской и сельской местности составила 28,0/6,0% и 25,1/4,5% соответственно (см. табл. 3). Лабораторные признаки анемии выявлены у 28,0% жителей городской и 28,5% – сельской местности.

Как в городской, так и сельской местности ХБП наиболее часто ассоциировалась с гиперхолестеринемией (55,4/50,2%) и протеинурией (50,5/59,8%). Можно заметить, что число больных, имеющих протеинурию, существенно выше в подгруппе жителей сельской местности. Средние значения возраста и систолического АД достоверно выше у лиц женского пола (рис. 3).

Распространенность протеинурии достоверно выше у лиц женского пола по сравнению с мужским. Медиана и квартильные показатели расчетной СКФ существенно ниже у женщин, чем у мужчин (55,0 [32,0; 76,0] мл/мин против 64,0 [30,0; 87,0] мл/мин). Это побудило нас проанализировать влияние клинических и лабораторных показателей на величину расчетной СКФ в каждой группе отдельно путем корреляционного анализа (рис. 4).

В результате статистической обработки (табл. 4) среди мужчин с ХБП установлена корреляционная зависимость величины расчетной СКФ от уровня ИМТ ($R=-0,205$), систолического АД ($R=-0,461$), глюкозы венозной крови ($R=-0,297$) и Hb ($R=0,387$). В подгруппе женщин достоверная взаимосвязь расчетной СКФ выявлялась с показателями систолического АД ($R=-0,349$) и диастолического АД ($R=-0,385$), глюкозы венозной крови ($R=-0,289$) и концентрации Hb ($R=0,494$).

Обсуждение

Возникновение ХБП коррелирует с возрастом, продолжительностью СД, неадекватным контролем углеводного обмена [1, 4]. В нашем исследовании больные с ХБП среднего и пожилого возраста были наиболее многочисленными (см. рис. 1), а средний возраст пациентов равнялся $57,43 \pm 11,29$ года. Начиная с возраста 40 лет уровень ОХС и АД повышается, а СКФ снижается примерно на 0,75–1,0 мл/мин. У обследованных нами больных с ХБП в возрасте 60–74 лет (см. табл. 2) распространенность ИзМТ, ожирения, ЧСС > 80 уд/мин и АГ достоверно выше по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Структурные изменения почечной ткани соответствуют определенным лабораторным маркерам ренальной дисфункции [1]. Ранним маркером ренальной дисфункции является гиперфилтрация. Увеличение СКФ развивается в первые месяцы от начала СД и может сохраняться в течение нескольких лет [1, 4]. Однако в проведенном нами исследовании не выявлены лица с ХБП, имеющие гиперфилтрацию, что могло быть связано с увеличением продолжительности СД у обследованных нами лиц. В клинической практике важным и надежным лабораторным признаком ХБП является протеинурия. Распространенность протеинурии среди обследованных нами больных городской и сельской местности составила 50,5 и 59,8% соответственно (см. табл. 3), а частота встречаемости протеинурии достоверно выше у женщин по сравнению с мужчинами. Скрининговое исследование в направлении альбуминурии/протеинурии выполняют у пациентов СД 1 не позднее чем через 5 лет от начала заболевания, а при СД 2 – с момента верификации диагноза [1, 2]. Появление протеинурии при ХБП свидетельствует о наличии структурных измене-

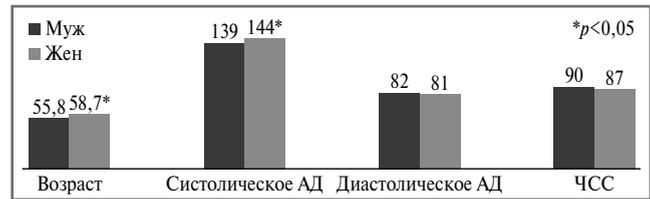


Рис. 3. Сравнительные показатели возраста и гемодинамики в зависимости от пола.

Fig. 3. Age and hemodynamics by sex.

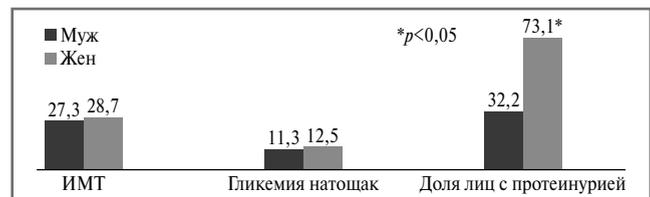


Рис. 4. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов с учетом пола.

Fig. 4. Comparative clinical-laboratory profile of patients by sex.

ний в почечной ткани [4]. С другой стороны, протеинурия считается необратимой и неизбежно ведущей к развитию ТПН. Из представленных на рис. 2 данных следует, что у 53% обследованных пациентов с ХБП уже выявлены признаки ПН. Ранее группой исследователей [6] при оценке распространенности поражения почек среди 7174 пациентов с СД 1 и 2 показано, что частота альбуминурии составляет 42,1 и 46,3% соответственно. Развитие ХБП также в значительной степени зависит от образа жизни людей и социальных условий (географические, климатические, экологические, профессиональные факторы). В нашей работе среди жителей городской местности ХБП достоверно чаще ассоциировалась с АГ (см. табл. 3). Доля больных с ТПН оказалась выше именно у жителей города. Повреждающее воздействие на подоциты оказывают как системная, так и внутриклубочковая гипертензия [7]. Повышенная продукция ангиотензина II, наблюдаемая при АГ, сопровождается апоптозом подоцитов и уменьшением экспрессии нефрина. С другой стороны, хроническая гипергликемия и механическое растяжение клубочков усиливают синтез ангиотензина II подоцитами через активацию экспрессии ангиотензиногена [7]. При ХБП наслоение АГ может многократно повысить риск развития ТПН. Как показано в табл. 4, в подгруппе больных с ХБП женского пола величина систолического и диастолического АД оказывала статистически значимое влияние на темпы формирования ПН, тогда как у мужчин значимым оказался только уровень систолического АД. Имеются сведения, что с момента появления альбуминурии уровень АД повышается примерно на 3% ежегодно [8]. В публикации И.Н. Бобковой и соавт. продемонстрировано, что у пациентов с СД 2 и АГ имеется прямая достоверная связь систолического АД с тяжестью повреждения подоцитов, оцениваемая по выраженности экскреции нефрина с мочой [7].

В группе как мужчин, так и женщин показатель СКФ зависел от уровня гликемии и концентрации Hb (см. табл. 4). Хроническая гипергликемия вызывает гликозилирование как структурных, так и циркулирующих белков [1, 9]. В настоящее время [10] накоплено достаточно доказательств роли гипергликемии в прогрессировании ХБП. Так, гипер-

Таблица 4. Гендерные особенности зависимости СКФ от клинических показателей у пациентов с ХБП**Table 4. Gender features of the dependence of the velocity of globular filament on clinical indicators in CKD patients**

Показатели	Мужчины (n=317)		Женщины (n=366)	
	СКФ			
	R	p	R	p
ИМТ	-0,205	0,049	-0,005	0,995
ЧСС	-0,198	0,056	-0,166	0,081
Систолическое АД	-0,461	0,005	-0,349	0,005
Диастолическое АД	-0,017	0,867	-0,385	0,005
Нб	0,387	0,005	0,494	0,005
Глюкоза венозной крови	-0,297	0,005	-0,289	-0,002
ОХС	-0,041	0,691	-0,182	0,055
Протеинурия	-0,026	0,805	-0,041	0,666

гликемия инициирует генерализованную эндотелиальную дисфункцию, гиперпродукцию коллагена IV типа, ламинина и фибронектина клетками мезангия, что приводит к формированию гломерулопатии [7]. Тем не менее у части пациентов с СД происходит быстрое и прогрессивное снижение СКФ несмотря на удовлетворительную компенсацию углеводного обмена, что указывает на негликемические механизмы [9, 11, 12]. Существенный вклад в прогрессирование ХБП вносит и анемия. На стадии ПН при СД частота встречаемости анемии в 2 раза выше, чем у лиц с сопоставимым нарушением функции почек, не страдающих СД. Среди участников нашего исследования анемия выявлена у 28,4%. В крупных регистрах анемия у больных СД 1 и 2 с поражением почек выявлялась в 52,7 и 39,4% случаев соответственно [13]. При СД 1 распространенность ИзМТ составляет 30,3% [14]. У жителей сельской местности распространенность ИзМТ и ожирения выше, чем у больных, проживающих в городской местности (см. табл. 3). В ряде работ распространенность ожирения выше среди жителей села [15]. Стоит отметить, что нам удалось установить взаимосвязь между величиной расчетной СКФ и показателем ИМТ у больных с ХБП мужского пола. Возможно, это может быть результатом кумулятивного действия поведенческих и социально-экономических факторов, а большая распространенность ИзМТ, ожирения и протеинурии среди жителей сел, безусловно, является значимым фактором, определяющим формирование ХБП и ПН.

Заключение

В подгруппе лиц пожилого возраста распространенность ИзМТ (29,7%), ожирения (40,3%), повышения ЧСС > 80 уд/мин (61,9%) и АГ (44,9%) достоверно выше, чем в других возрастных подгруппах. Анемия чаще встреча-

лась среди лиц молодого возраста, а гиперхолестеринемия (35,0%), протеинурия (47,5%) и признаки ПН (45,0%) – у пациентов с ХБП среднего возраста.

Распространенность ХБП среди жителей сельской местности выше, чем городской, тогда как у больных с ХБП, проживающих в городской местности, достоверно чаще выявлялись признаки ПН (54,3%) и АГ (51,6%).

ИзМТ и ожирение существенно чаще отмечались среди больных сельской местности.

При ХБП распространенность протеинурии выше, а показатель расчетной СКФ – ниже среди лиц женского пола.

У мужчин с ХБП факторами, ассоциированными со снижением фильтрационной функции почек, оказались величина ИМТ, систолическое АД, концентрация Нб и глюкозы венозной крови.

В подгруппе женщин с ХБП снижение расчетной СКФ достоверно ассоциировалось с повышением уровня систолического и диастолического АД, глюкозы венозной крови, а также низкой концентрацией Нб.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ИзМТ – избыточная масса тела
ИМТ – индекс массы тела
ОХС – общий холестерин
ПН – почечная недостаточность
СД – сахарный диабет

СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТПН – терминальная почечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек
ЧСС – частота сердечных сокращений
Нб – гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 г. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-23 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-23 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13035
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(S2):4-102 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(S2):4-102 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM23S2
3. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., и др. Современные методы замедления прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете II типа. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(4):76-85 [Murkamilov IT, Sabirov IS, Fomin VV, et al. Modern methods of slowing down the progression of chronic kidney disease in type II diabetes mellitus. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(4):76-85 (in Russian)]. DOI:10.20969/VSKM.2020.13(4).76-85
4. Шестакова М.В., Шестакова Е.А., Скляник И.А., Стафеев Ю.С. Ожирение и сахарный диабет – всегда ли вместе? *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1131-5 [Shestakova MV, Shestakova EA, Sklyanik IA, Stafeev IS. Obesity and diabetes – are they always together? *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1131-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.10.201880
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. 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
6. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., и др. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2009;4:47-51 [Maslova OV, Suntsov YuI, Shestakova MV, et al. Prevalence of renal lesions in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2009;4:47-51 (in Russian)].
7. Бобкова И.Н., Шукина А.А., Шестакова М.В. Оценка уровней нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом. *Нефрология*. 2017;21(2):33-40 [Bobkova IN, Shchukina AA, Shestakova MV. Assessment of nephrin and podocin levels in the urine of patients with diabetes mellitus. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(2):33-40 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-2-33-40
8. Ruilope LM, Ortiz A, Lucia A, et al. Prevention of cardiorenal damage: importance of albuminuria. *Eur Heart J*. 2023;44(13):1112-23. DOI:10.1093/eurheartj/ehac683
9. Seravalle G, Grassi G. Chapter 5. Renin–angiotensin–aldosterone system and blood pressure regulation. *Endocrine Hypertension. Academic Press*. 2023:63-75. DOI: 10.1016/B978-0-323-96120-2.00002-9
10. Wu T, Ding L, Andoh V, et al. The mechanism of hyperglycemia-induced renal cell injury in diabetic nephropathy disease: An update. *Life*. 2023;13(2):539. DOI:10.3390/life13020539
11. Гуссаова С.С., Бобкова И.Н., Яшков Ю.И., и др. Изменение метаболических показателей и скорости клубочковой фильтрации у больных морбидным ожирением после бариатрических операций. *Терапевтический архив*. 2020;92(6):53-9 [Gussaova SS, Bobkova IN, Yashkov YI, et al. Changes in metabolic parameters and glomerular filtration rate in patients with morbid obesity after bariatric surgery. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(6):53-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.06.000674
12. Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В. Поражение почек при ожирении: варианты течения, механизмы развития. *Терапия*. 2019;6(32):87-93 [Bobkova IN, Gussaova SS, Stavrovskaya EV. Kidney damage in case of obesity: variants of clinical course, mechanisms of development. *Therapy*. 2019;6(32):87-93 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2019.6.87-93
13. Lorber D, Reddan D. Clinical characteristics of chronic kidney disease patients with and without diabetes: a subanalysis of the PAERI study. *Clin Nephrol*. 2006;66(1):11-6. DOI:10.5414/cnp66011
14. Bonney A, Mayne DJ, Jones BD, et al. Area-Level Socioeconomic Gradients in Overweight and Obesity in a Community-Derived Cohort of Health Service Users – A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0137261. DOI:10.1371/journal.pone.0137261
15. Lindroth M, Lundqvist R, Lilja M, et al. Cardiovascular risk factors differ between rural and urban Sweden: the 2009 Northern Sweden MONICA cohort. *BMC Public Health*. 2014;14(1):825. DOI:10.1186/1471-2458-14-825

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.01.2021



OMNIDOCTOR.RU



Системный воспалительный ответ и опосредованная COVID-19 эндотелиальная дисфункция – общие пути решения

И.С. Симулис^{1,2}, В.А. Ратников¹, А.Н. Шеглов³, О.В. Николаева², Г.А. Бояринов⁴, А.А. Сапегин¹,
Л.Б. Гайковская², Д.А. Евтеева², К.Н. Замятина²

¹ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Цель. Оценить взаимосвязь системной воспалительной реакции и выраженности ассоциированной с COVID-19 эндотелиопатии, а также влияние на нее сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора (меглюмина натрия сукцината) у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-лабораторные показатели 53 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с COVID-19, осложненным внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонией. В комплекс интенсивной терапии 27 пациентов (группа исследования) включалась ежедневная инфузия 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината (Реамберин) в суточной дозе 10 мл/кг курсом не менее 11 дней (или в течение всего времени нахождения в отделении). В терапии контрольной группы, включавшей 26 пациентов, присутствовал аналогичный объем раствора Рингера. На всех этапах исследования определяли уровень эндотелиоцитоза, гомоцистеина, показателей системной воспалительной реакции.

Результаты. Оценка степени эндотелиопатии в группе меглюмина сукцината показала значимое снижение исходно повышенных уровней эндотелиемии и гомоцистеинемии на всех этапах исследования. Картина изменений в исследуемой группе высоко коррелировала ($r=0,90-0,96$) с динамикой показателей системного воспалительного ответа – фибриногенемии, уровня С-реактивного белка и интерлейкина-6. Как нормализацию иммунного дисбаланса мы рассматривали купирование лимфопении в группе Реамберина.

Заключение. Раннее включение в состав интенсивной терапии тяжелых форм COVID-19 инфузионного препарата Реамберин в сравнении с раствором Рингера приводит к существенной и стойкой коррекции выраженности системного воспалительного ответа, что в свою очередь закономерно отражается на выраженности эндотелиальной дисфункции, полиорганной недостаточности, а также приводит к снижению 28-дневной летальности.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелиальная дисфункция, эндотелиопатия, системная воспалительная реакция, сукцинат, Реамберин

Для цитирования: Симулис И.С., Ратников В.А., Шеглов А.Н., Николаева О.В., Бояринов Г.А., Сапегин А.А., Гайковская Л.Б., Евтеева Д.А., Замятина К.Н. Системный воспалительный ответ и опосредованная COVID-19 эндотелиальная дисфункция – общие пути решения. Терапевтический архив. 2023;95(6):487–493. DOI: 10.26442/00403660.2023.6.202232

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Симулис Ионас Стасис – д-р мед. наук, зав. отд-нием реанимации ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова», доц. каф. анестезиологии и реаниматологии им. В.А. Ваневского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(911)116-05-79; e-mail: simutis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2537-0142

Ратников Вячеслав Альбертович – д-р мед. наук, проф., зам ген. дир – мед. дир. ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова». ORCID: 0000-0002-9645-8408

Шеглов Алексей Николаевич – канд. мед. наук, врач отделения оториноларингологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ. E-mail: oper@mtd122.com; ORCID: 0000-0002-3783-7918

Николаева Ольга Валерьевна – ординатор каф. анестезиологии и реаниматологии им. В.А. Ваневского ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0009-0005-4915-5286

Бояринов Геннадий Андреевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: simutis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7557-0564

Сапегин Александр Анатольевич – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаб., врач клин. лабораторной диагностики ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова». ORCID: 0000-0002-6433-2659

Гайковская Лариса Борисовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. биологической и общей химии им. В.В. Соколовского, зав. центральной клинико-диагностической лаб. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-1000-1114

Евтеева Дарья Анатольевна – заочный аспирант каф. биологической и общей химии им. В.В. Соколовского, врач клин. лабораторной диагностики центральной клинико-диагностической лаб. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0001-5756-2088

Jonas S. Simutis. E-mail: simutis@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2537-0142

Vlacheslav A. Ratnikov. ORCID: 0000-0002-9645-8408

Alexey N. Scheglov. ORCID: 0000-0002-3783-7918

Olga V. Nikolaeva. ORCID: 0009-0005-4915-5286

Gennady A. Boyarinov. ORCID: 0000-0002-7557-0564

Alexander A. Sapegin. ORCID: 0000-0002-6433-2659

Larisa B. Gaikovaya. ORCID: 0000-0003-1000-1114

Darya A. Evteeva. ORCID: 0000-0001-5756-2088

Potential for infusion correction of COVID-19-associated endotheliopathy

Ionas S. Simutis^{1,2}, Viacheslav A. Ratnikov¹, Alexey N. Scheglov³, Olga V. Nikolaeva², Gennady A. Boyarinov⁴, Alexander A. Sapegin¹, Larisa B. Gaikovaya², Darya A. Evteeva², Ksenia N. Zamyatina²

¹Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Moscow, Russia;

⁴Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the relationship between the systemic inflammatory response and the severity of COVID-19-associated endotheliopathy and the effect of succinate-containing crystalloid solution (sodium meglumine succinate) on it in patients with severe COVID-19.

Materials and methods. Clinical and laboratory parameters of 53 intensive care unit's patients with COVID-19 complicated by community-acquired bilateral multisegmental pneumonia were analyzed. Intensive therapy complex of 27 patients (study group) included daily infusion of 1.5% solution of sodium meglumine succinate (Reamberin) in the daily dose of 10 ml/kg for at least 11 days (or during the whole stay in the unit). A similar volume of Ringer's solution was present in the control group of 26 patients. The levels of endotheliocytosis, homocysteine, and systemic inflammatory response were determined at all stages of the study.

Results. The evaluation of endotheliopathy degree in the meglumine succinate group showed a significant reduction of initially elevated levels of endotheliemia and homocysteinemia at all study stages. The pattern of changes in the study group was highly correlated ($r=0.90-0.96$) with the dynamics of systemic inflammatory response parameters-fibrinogenemia, C-reactive protein and interleukin-6 levels. As normalization of the immune imbalance, we regarded the termination of lymphopenia in the Reamberin group.

Conclusion. Early inclusion of Reamberin infusion into intensive therapy of severe COVID-19, in comparison with Ringer's solution, leads to significant and stable correction of the severity of systemic inflammatory response, which in turn is naturally reflected in the severity of endothelial dysfunction, multiple organ failure, and also leads to a decrease in 28-day mortality.

Keywords: COVID-19, endothelial dysfunction, endotheliopathy, systemic inflammatory reaction, succinate, Reamberin

For citation: Simutis IS, Ratnikov VA, Scheglov AN, Nikolaeva OV, Boyarinov GA, Sapegin AA, Gaikovaya LB, Evteeva DA, Zamyatina KN. Potential for infusion correction of COVID-19-associated endotheliopathy. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(6):487–493. DOI: 10.26442/00403660.2023.6.202232

Введение

Патофизиология тяжелых форм SARS-CoV-2 среди различных механизмов предполагает значительный вклад дисфункциональных иммунных реакций, неконтролируемого системного воспаления (цитокиновый шторм) в формирование и прогрессирование полиорганной недостаточности. Одним из важных путей реализации этого патофизиологического механизма наряду с коагулопатией, эндогенной интоксикацией, гипоксией признана выраженная эндотелиотоксичность массивного провоспалительного медиатора [1]. В этой связи в интенсивной терапии COVID-19 наряду с ранней противовирусной защитой большое значение придается медикаментозной профилактике и коррекции провоспалительной эндотелиопатии [2]. Дальнейшая разработка и оценка эффективности патогенетически обоснованных лечебных методик, влияющих на степень эндотелиальной дисфункции путем контроля выраженности системной воспалительной реакции (СВР), представляется актуальной задачей [3].

Цель работы – оценить взаимосвязь СВР и выраженности ассоциированной с COVID-19 эндотелиопатии, а также влияние на нее сукцинатсодержащего кристаллоидного раствора (меглюмина натрия сукцината) у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Материалы и методы

Проанализированы клинико-лабораторные показатели 53 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с COVID-19, осложненным внебольничной двухсторонней полисегментарной пневмонией, получав-

ших лечение в ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» с мая 2021 г. по апрель 2022 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» (№16 от 22.04.2022). Лечение согласовывалось с актуальными Временными методическими рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [4].

В комплекс интенсивной терапии 27 пациентов (группа исследования) включалась ежедневная инфузия 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината (Реамберин) в суточной дозе 10 мл/кг курсом не менее 11 дней (или в течение всего времени нахождения в ОРИТ). В терапии контрольной группы, включавшей 26 пациентов, присутствовал аналогичный объем раствора Рингера. На всех этапах исследования определяли уровень эндотелиоцитоза, гомоцистеина (ГЦ), показателей СВР. Подсчет циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) проводили на проточном цитофлуориметре Cytoomics FC 500 (Beckman Coulter, США) с использованием меченных флуорохромами моноклональных антител к поверхностным маркерам клеток [5] (табл. 1).

Венозную кровь брали в 7 этапов: при поступлении в ОРИТ, через 2–4 ч после первого введения инфузионных сред и на 2–5 и 11-е сутки, через 2–4 ч после введения препарата. Первичными критериями оценки эффективности являлись уровень эндотелиемии и ГЦ в венозной крови, степень и скорость коррекции показателей СВР (С-реактивного белка – СРБ, интерлейкина-6 – ИЛ-6, фибриногенемии, лимфоцитов). Вторичными критериями оценки эффективности были количество переводов на инвазивную искусственную вентиляцию легких, 10 и 28-дневная летальность.

Информация об авторах / Information about the authors

Замыatina Ксения Николаевна – заочный аспирант каф. биологической и общей химии им. В.В. Соколовского, врач клин. лабораторной диагностики центральной клинико-диагностической лаб. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6890-6357

Ksenia N. Zamyatina. ORCID: 0000-0002-6890-6357

Таблица 1. Исходный статус пациентов в группах
Table 1. Initial status of patients in groups

Критерий	Контрольная	Исследуемая	Максимально значимые различия, <i>p</i>
Число пациентов	26	27	
Мужчины, %	62,5	70,6	0,721
Возраст, лет	66,8±9,4	60,3±12,7	0,110
Индекс массы тела больше 30 кг/м ² , %	25,0	58,8	0,080
Объем поражения легких по компьютерной томографии, баллы	3,00 (3,00; 3,00)	3,00 (3,00; 3,00)	0,194
Исходный статус по NEWS, баллы	5,00 (5,00; 6,00)	6,00 (5,00; 6,00)	0,290
Гипертоническая болезнь, %	56,3	70,6	1,000
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	25,0	11,8	0,732
Сахарный диабет 2-го типа, %	25,0	29,4	0,481
Ишемическая болезнь сердца, %	43,8	52,9	0,398

Примечание. NEWS – протокол оценки тяжести состояния пациента.

Критерии включения:

1. Подписанное информированное согласие пациента.
2. Установленный диагноз COVID-19.
3. Мужчины и женщины старше 18 лет включительно.
4. Степень поражения легких при компьютерной томографии (рентгенографии), типичная для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный, 3–4-я степень по данным компьютерной томографии).
5. Первые или вторые сутки с момента госпитализации в ОРИТ стационара.

Критерии не включения:

1. Непереносимость препарата Реамберин в анамнезе.

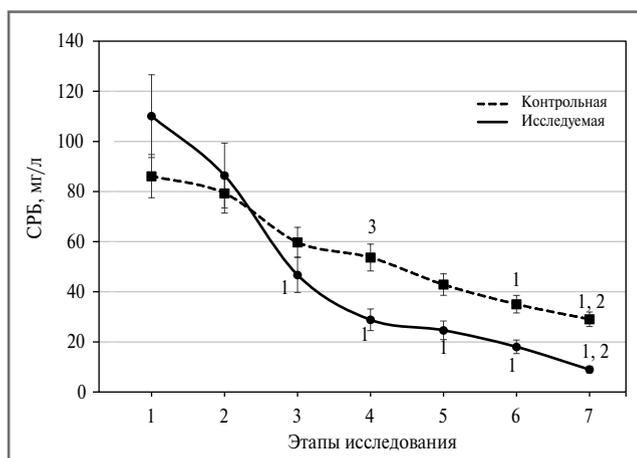


Рис. 1. Динамика уровня СРБ венозной крови у пациентов в исследовании.

Примечание. Здесь и в рис. 2–6: 1 – достоверность различий относительно исходного показателя ($p < 0,05$); 2 – межгрупповая достоверность различий ($p < 0,05$); здесь и в рис. 6: 3 – значимое отличие от предыдущего этапа исследования ($p < 0,05$).

Fig. 1. Dynamics of C-reactive venous blood protein in patients.

2. Показания к переводу на искусственную вентиляцию легких в момент скрининга.
3. Прием препаратов с антигипоксическим и антиоксидантным характером действия.
4. Беременность.
5. Хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
2. Аллергическая реакция на инфузионный препарат.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проведена в среде IBM SPSS Statistics v23. Данные, измеренные в номинальной шкале (признак есть/нет), сравнивались в режиме таблиц сопряженности при помощи точного критерия Фишера. Данные обрабатывались при помощи многомерного дисперсионного анализа (Multivariate analysis of variance – MANOVA) в режиме повторных измерений. Использовались многомерный метод V-след Пиллаи, одномерный F-критерий с поправкой Хайн–Фельдта (если по критерию W Мокли регистрировалось отклонение от многомерной нормальности). Межэтапные сравнения проводились с использованием критерия Шидака, между группами – U-критерия Манна–Уитни. При $p < 0,05$ нулевая гипотеза отвергалась.

Результаты

Оценка динамики выраженности СВР, а также вклада инфузионной терапии в ее коррекцию наглядно представлена на рис. 1, 2. Динамика изменений концентрации СРБ в обеих группах имела однонаправленный характер регрессии данного маркера воспаления (см. рис. 1), при этом в группе исследования она достоверно более выражена начиная с 2-х суток исследования ($-57,7\%$; $p = 0,022$) и далее, с максимумом различий с исходным показателем на последнем этапе измерений ($-91,8\%$; $p = 0,006$). В группе стандартной терапии достоверность различий относительно исходного показателя СРБ регистрировалась лишь на завершающих этапах исследования ($p = 0,041$).

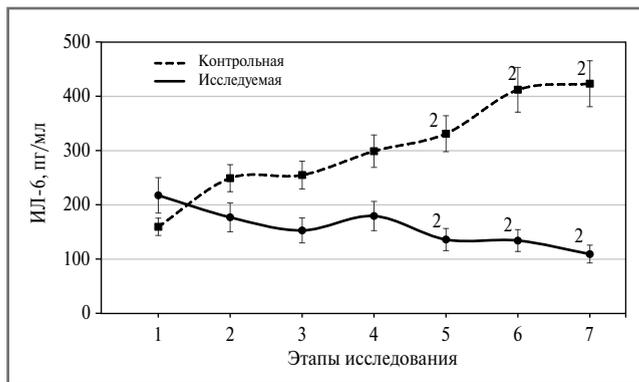


Рис. 2. Динамика уровня ИЛ-6 венозной крови у пациентов в исследовании.

Fig. 2. Dynamics of interleukin-6 venous blood level in patients.

Исследование уровня СРБ в период пандемии COVID-19 приобрело дополнительную значимость как основной лабораторный маркер активности воспалительного процесса в легких [4, 6]. Нарастающий уровень является лабораторным показателем прогрессирующего синдрома активации макрофагов [7] и коррелирует с объемом поражения легочной ткани, тяжестью течения [8], распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом исхода пневмонии при COVID-19 и является основанием для начала патогенетической терапии [4]. Обнаруженные межгрупповые различия в коррекции исходно повышенного уровня данного показателя свидетельствуют об эффективности противовоспалительной терапии, а также демонстрируют потенциальный вклад инфузии субстратного антигипоксанта по сравнению со стандартным подходом.

В ходе сравнительного изучения динамики концентрации ИЛ-6 констатировали разнонаправленную картину в группах (см. рис. 2). Так, в группе стандартной терапии отмечен прирост указанного показателя, тогда как в исследуемой, напротив, редукция. Начиная с 4-х суток ($p=0,041$) эти межгрупповые различия, наиболее выраженные к 7-му этапу исследования ($p=0,020$), имели достоверную значимость.

В ряду цитокинов, принимающих участие в гипериммунном ответе при COVID-19, большое значение придается ИЛ-6. Его важная роль в иммунопатогенезе данного заболевания подтверждена результатами многочисленных исследований. Так, для пациентов с осложненным течением COVID-19 характерен уровень ИЛ-6 почти в 3 раза выше, чем при неосложненном течении [9, 10]. Тяжелые формы с явлениями полиорганной дисфункции, при которых является РНК SARS-CoV-2 в сочетании с высокими уровнями ИЛ-6, могут соответствовать концепции вирусного сепсиса с синдромом цитокинового шторма [11].

Исходя из того, что ассоциированное с COVID-19 эндотелиальное повреждение тесно связано с развитием цитокинового шторма и СВР, от эффективности коррекции цитокинемии можно ожидать соответствующей динамики маркеров эндотелиопатии. Так, изменения уровня СРБ оказались сходны с динамикой уровня эндотелиемии, что проявлялось прямой корреляционной связью. Но в группе исследования корреляция носила очень высокую силу ($r=0,94$), в группе контроля – среднюю ($r=0,61$); рис. 3. Схожие направленность и степень корреляции в группе исследования наблюдались в отношении СРБ и гомоцистеинемии ($r=0,72$); рис. 4.

Прямая высокая корреляционная связь в исследуемой группе наблюдалась также между показателем цитоки-

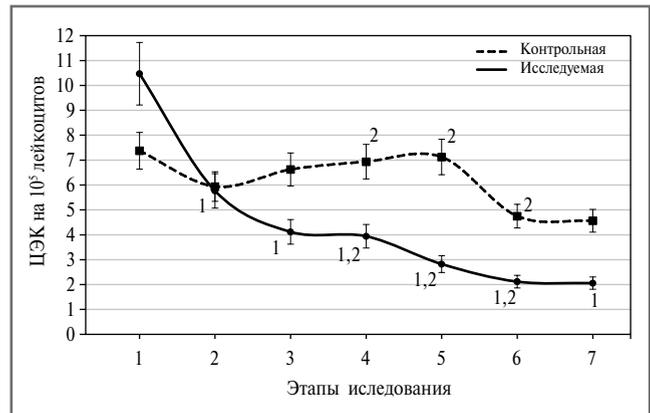


Рис. 3. Уровень эндотелиемии у пациентов в исследовании.

Fig. 3. Endothelium level in patients.

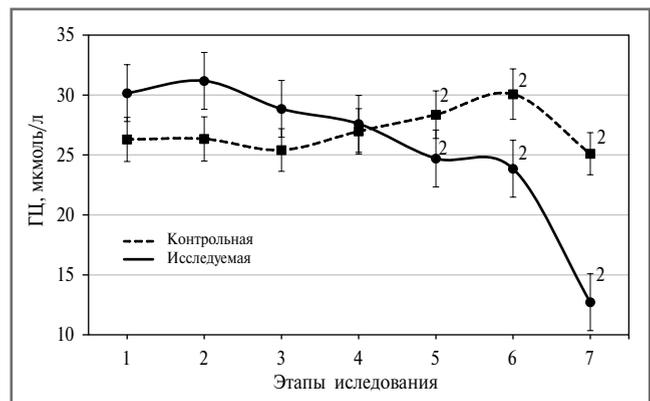


Рис. 4. Динамика концентрации ГЦ у пациентов в исследовании.

Fig. 4. Homocysteine concentration dynamics in patients.

немии ИЛ-6, эндотелиемии ($r=0,91$) и гомоцистеинемии ($r=0,80$). В контрольной группе в отличие от результатов оценки корреляционной взаимосвязи СРБ и эндотелиемии ($r=0,61$) совместная оценка динамики ИЛ-6 и эндотелиоцитоза продемонстрировала обратную связь ($r=-0,78$). На наш взгляд, такая разнонаправленность линейной корреляционной зависимости между уровнями эндотелиемии и ГЦ свидетельствует, во-первых, о значимости влияния инфузии сукцинатсодержащего антигипоксанта как на коррекцию клеточного повреждения, так и на механизмы, обуславливающие повышение ГЦ; во-вторых, о том, что далеко не всегда с помощью уровня и динамики не прямых показателей повреждения эндотелия, коим является ГЦ, можно провести оценку степени эндотелиальной деструкции.

На этапе поступления в обеих изучаемых группах фиксировали эндотелиемии, превышавшую пороговые значения ($5 \pm 1,67$ на 10^5 лейкоцитов), при этом исходные межгрупповые различия носили незначимый характер ($p=0,207$).

В отличие от стандартной инфузионной терапии стратегия с использованием сукцинатсодержащей среды приводила к достоверно значимой регрессии эндотелиоцитоза на протяжении всех этапов исследования ($p=0,031$). Мы наблюдали достоверные межгрупповые различия значений показателя, когда эндотелиемия в исследуемой группе на 4-м этапе исследования стала ниже на 43,22% ($p=0,017$) и на 5-м – на 55,36% ($p=0,03$) по сравнению с группой контроля.

Циркулирующие эндотелиоциты как маркер сосудистого повреждения впервые описаны в 1968 г. в экспе-

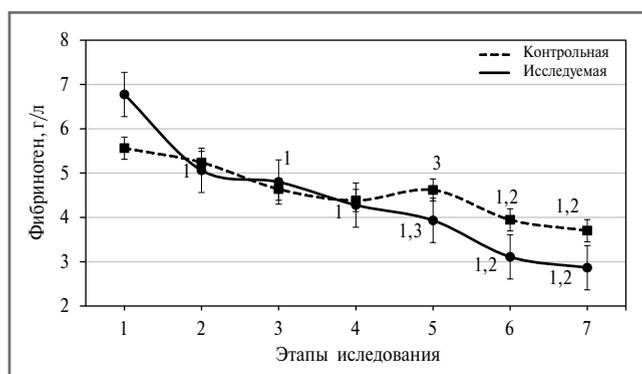


Рис. 5. Динамика концентрации фибриногена у пациентов в исследовании.

Fig. 5. Dynamics of fibrinogen concentration in patients.

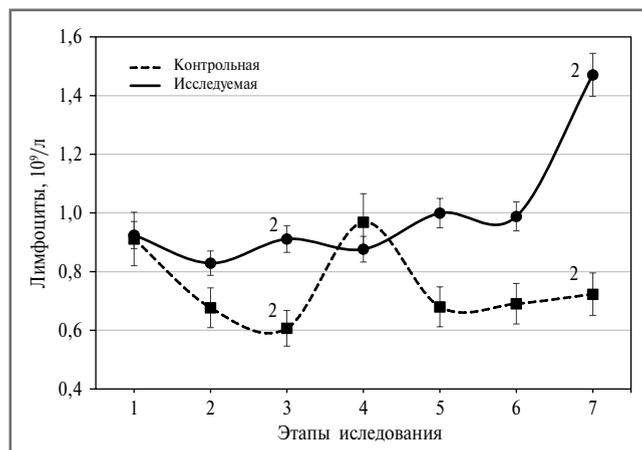


Рис. 6. Динамика уровня лимфоцитов венозной крови у пациентов в исследовании.

Fig. 6. Dynamics of lymphocyte level of venous blood in patients.

риментальной работе С. Bouvier и Е. Gaynor. В 1970-х гг. исследование продолжил J. Hladovec, изучая пациентов кардиологического профиля. Дальнейшее развитие темы связано с прогнозированием тяжести течения, исходов состояний, связанных с аутоиммунными и инфекционными заболеваниями, ангиохирургическими операциями, системным атеросклерозом, злокачественными новообразованиями и т.д.

COVID-19, вызывающий прямо и косвенно тяжелую эндотелиальную дисфункцию, подтвердил необходимость в объективном, соответственно, более точном, лабораторном показателе оценки повреждения эндотелия. Уровень ЦЭК является прямым показателем повреждения в отличие от косвенных биомаркеров эндотелиальной дисфункции, синтез которых характерен и для других клеток организма. Прямая связь эндотелиемии при COVID-19 и необходимости госпитализации в ОРИТ, инвазивной респираторной поддержки, тяжести заболевания, длительности активного периода болезни изучалась в ряде исследований [12–14]. Эти работы демонстрируют перспективность прямого показателя повреждения эндотелиоцитов.

На рис. 4 представлена динамика уровня сывороточного биомаркера эндотелиальной дисфункции ГЦ, косвенного фактора, демонстрирующего выраженность эндотелиопатии. При референсных значениях ГЦ 5–15 мкмоль/л у

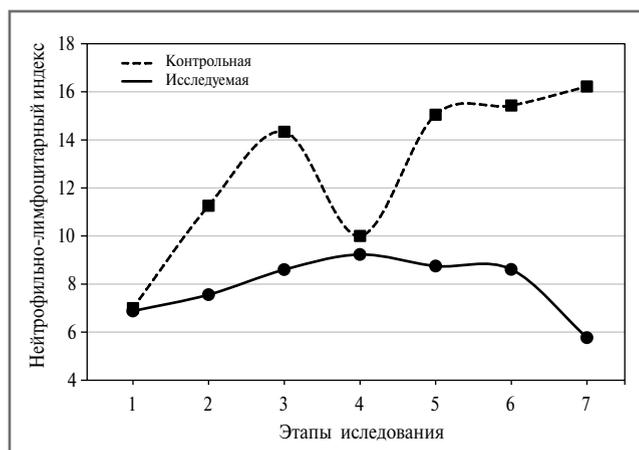


Рис. 7. Динамика нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у пациентов в исследовании.

Fig. 7. Neutrophilic-lymphocytic index dynamics in patients.

взрослых в обеих группах фиксировали исходное увеличение этого показателя: $26,29 \pm 62,52$ мкмоль/л – в контрольной группе, $30,16 \pm 64,59$ мкмоль/л – в исследуемой ($p=0,35$). Начиная с 4-х суток терапии регистрировалась картина значимых межгрупповых различий, когда уровень ГЦ в группе исследования был на 12,8% ниже относительно контрольной ($p=0,042$). На последнем этапе эта разница выглядела еще более существенной и составляла 49,34% ($p=0,014$).

Изучение связи гипергомоцистеинемии с развитием тяжелых сосудистых заболеваний ведется не одно десятилетие. Через многочисленные механизмы прямого повреждающего воздействия на эндотелий (активацию окислительного стресса, инактивацию оксида азота, усиление протромботического потенциала эндотелия, усиление миграции лейкоцитов в сосудистую стенку, увеличение цитотоксичности лейкоцитов и т.д.) высокий уровень ГЦ провоцирует увеличение частоты микро- и макроангиопатии [15]. Таким образом, объяснимо использование этого показателя у пациентов с COVID-19, для которых кардиоваскулярные осложнения являются критическими.

Продемонстрирована прогностическая ценность уровня ГЦ в отношении течения и развития осложнений, неблагоприятного исхода COVID-19 [16, 17]. В нашем исследовании дальнейшая оценка динамики уровней эндотелиемии и ГЦ в изучаемых группах показала умеренно положительный характер связи в исследуемой группе ($r=0,62$) и слабую отрицательную зависимость в контрольной ($r=-0,12$). Такие значения подтверждают роль суццинатсодержащих сред в коррекции как прямого эндотелиального повреждения, так и нарушенных механизмов метаболизма ГЦ.

Мы зарегистрировали схожую с динамикой уровня СРБ картину поведения концентрации фибриногена в плазме крови (рис. 5). Так, на протяжении всех этапов наблюдения мы видели значимое снижение исходно повышенного фибриногена ($p=0,029$) в исследуемой группе. В итоге к последнему этапу на фоне инфузии суццинатсодержащего препарата уровень фибриногемии уменьшился на 57,81% в сравнении с исходным значением. Для контрольной группы аналогичный ход событий регистрировали лишь на последних этапах исследования ($p=0,033$). Значимые межгрупповые различия также отмечены к 6 и 7-му этапам, когда уровень снижения фибриногена в группе Реамберина в сравнении с группой контроля составлял 21,26% ($p=0,026$) и 22,7% ($p=0,033$) соответственно.

При COVID-19 основной причиной повышения содержания фибриногена является системное воспаление [18]. Как и в случае с СРБ, при анализе взаимосвязи динамики уровней фибриногенемии и эндотелиемии выявлены корреляция очень высокой степени в исследовательской группе ($r=0,96$) и высокая в контрольной ($r=0,71$).

На фоне применения различных инфузионных схем мы видим противоположную картину в группах: нарастание лимфопении в контрольной при одновременном росте лимфоцитарных клеток в группе исследования (рис. 6). На 3 и 7-м этапах исследования межгрупповые различия носили значимый характер ($p=0,014$, $p=0,004$).

Хотя тяжелые формы COVID-19 связаны с чрезмерной воспалительной реакцией, у таких пациентов следует отметить одновременно присутствующую иммуносупрессию. Это проявляется прогрессирующей лимфопенией, преимущественно за счет CD4+ и CD8+ Т-клеток, коррелирующей с тяжестью заболевания [19]. Предположительно, механизм лимфопении связан с инфльтрацией и секвестрацией лимфоцитов в легких, желудочно-кишечном тракте и лимфоидных тканях, их гибелью на фоне прямого повреждения вследствие SARS-CoV-2. С момента первых описательных исследований COVID-19 низкое количество лимфоцитов (менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) явилось предиктором тяжелых форм заболевания, повышенной смертности, риска развития острого респираторного дистресс-синдрома, необходимости госпитализации в ОРИТ [20]. Как и в случае с другими маркерами воспаления (ИЛ-6, фибриногеном), корреляционная связь между корригируемой эндотелиемией и восстановлением уровня лимфоцитов в группе исследования была значимой по силе ($r=-0,44$).

Параллельно использованию уровня лимфоцитов в управлении рисками неблагоприятных исходов во время пандемии COVID-19 был широко распространен показатель нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения как независимый фактор раннего прогнозирования развития критического состояния (рис. 7). Это также способствовало своевременному назначению интенсивной терапии [21]. На последних этапах исследования сукцинатсодержащий раствор способствовал движению в сторону оптимизации нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в отличие от стандартной инфузионной схемы.

При оценке уровня 10-дневной летальности между группами, когда он составил 7,4% в контрольной и отсутствовал в группе исследования, разница в неблагоприятных исходах не показала достоверной значимости ($p=0,485$). Однако Реамберин способствовал значимому снижению показателя летальности на 28-е сутки, который составил 7,4% в исследуемой группе и 34,6% в группе контроля ($p=0,0327$). К такому результату, несомненно, привело купирование тяжелой СВП и цитокинового шторма через коррекцию опосредованного COVID-19 эндотелиального повреждения.

Прогрессирование поражения легких снизилось у пациентов группы исследования на фоне инфузии Реамберина, что уменьшило в 1,9 раза риск их перевода на искусственную вентиляцию легких по сравнению с пациентами

контрольной группы ($p=0,0327$). Несмотря на успехи, значимых различий в длительности госпитализации в ОРИТ для изучаемых групп не отмечено ($p=0,386$).

Заключение

Дисфункциональный иммунный ответ при COVID-19, обуславливающий цитокиновый шторм, составляет основу патогенеза прогрессирующей мультиорганной недостаточности. Самое непосредственное участие в патофизиологии этого процесса принимает повреждение эндотелия. Оценка эндотелиальной дисфункции путем прямого и косвенного измерения эндотелиального повреждения дает мощный инструмент для раннего успешного прогнозирования неблагоприятных сценариев развития заболевания, а также контроля за эффективностью проводимой терапии. Высокая корреляционная связь динамики эндотелиемии и показателей СВП (СРБ, ИЛ-6, фибриногенемии, уровня лимфоцитов) демонстрирует их тесное патогенетическое взаимодействие. Сукцинатсодержащий раствор в дополнение к базовой терапии по инфузионной схеме позволяет добиться устойчивой коррекции опосредованной COVID-19 эндотелиальной дисфункции, ее утраченных регуляторных механизмов, в том числе за счет регресса выраженности системного воспалительного ответа.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» (№16 от 22.04.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia, Protocol 16 of 22.04.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ГЦ – гомоцистеин
ИЛ – интерлейкин
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

СВП – системная воспалительная реакция
СРБ – С-реактивный белок
ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74. DOI:10.1038/s41577-020-0311-8
2. Коротаяев А.С., Ратников В.А., Симулис И.С., и др. Поражение эндотелия при тяжелой форме новой коронавирусной инфекции (COVID-19) как мотив выбора инфузионной терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2022;6:83-90 [Korotayev AS, Ratnikov VA, Simutis IS, et al. Endothelial injury in severe COVID-19 as a reason for infusion therapy choice. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2022;6:83-90 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology202206183
3. Симулис И.С., Бояринов Г.А., Юрьев М.Ю., и др. Возможности коррекции гипервоспаления при COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021;66(3-4):40-8 [Simutis IS, Boyarinov GA, Yuriev MYu, et al. Possibilities of hyperinflammation correction in COVID-19. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2021;66(3-4):40-8 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-40-8
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 (14.12.2022) (утв. Минздравом России) [Vremennyye metodicheskyye rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)". Versiya 17 (14.12.2022) (utv. Minzdravom Rossii) (in Russian)].
5. Феоктистова В.С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., и др. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2015;60(4):23-39 [Feoktistova VS, Vavilkova TV, Sirotkina OV, et al. The new approach to evaluation of dysfunction of endothelium: detection of number of circulating endothelium cell using flow cytometry technique. *Clinical laboratory diagnosis.* 2015;60(4):23-39 (in Russian)].
6. Станевич О.В., Бакин Е.А., Коршунова А.А., и др. Информативность основных клинико-лабораторных показателей для пациентов с тяжелой формой COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(11):1225-33 [Stanevich OV, Bakin EA, Korshunova AA, et al. Informativeness estimation for the main clinical and laboratory parameters in patients with severe COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(11):1225-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.11.201941
7. Андреева Е.А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19. *РМЖ.* 2021;29(6):14-7 [Andreeva EA. C-reactive protein in the assessment of patients with respiratory symptoms before and during the COVID-19 pandemic. *RMZh.* 2021;29(6):14-7 (in Russian)].
8. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856-62. DOI:10.1002/jmv.25871
9. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1-9. DOI:10.1002/rmv.2141
10. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6. *Пульмонология.* 2020;30(5):629-44 [Nasonov EL. Coronavirus disease-2019 (COVID-19): value of IL-6 inhibitors. *Pulmonologiya.* 2020;30(5):629-44 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644
11. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-20. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30920-X
12. Mancuso P, Gidaro A, Gregato G, et al. Circulating endothelial progenitors are increased in COVID-19 patients and correlate with SARS-CoV-2 RNA in severe cases. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2744-50. DOI:10.1111/jth.15044
13. Guervilly C, Burtsey S, Sabatier F, et al. Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020;222(11):1789-93. DOI:10.1093/infdis/jiaa528
14. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):469-76 [Buryachkovskaya LI, Melkumyants AM, Lomakin NV, et al. Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients. *Consilium Medicum.* 2021;23(6):469-76 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200939
15. Balint B, Jepchumba VK, Guéant JL. Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie.* 2020;173:100-6. DOI:10.1016/j.biochi.2020.02.012
16. Вохмянина Н.В., Гайковская Л.Б., Евтеева Д.А., Власова Ю.А. Гомоцистеин как предиктор тяжести течения коронавирусной инфекции: биохимическое обоснование. *Лабораторная служба.* 2022;11(1):43-50 [Vokhmianina NV, Gaikovaya LB, Evteeva DA, Vlasova YuA. Homocysteine as a predictor of the severity of coronavirus infection: biochemical justification. *Laboratory Service.* 2022;11(1):43-50 (in Russian)]. DOI:10.17116/labs20221101143
17. Yang Z, Shi J, He Z, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY).* 2020;12(7):6037-48. DOI:10.18632/aging.102999
18. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-61. DOI:10.1111/jth.14849
19. Kiselevskiy M, Shubina I, Chikileva I, et al. Immune Pathogenesis of COVID-19 Intoxication: Storm or Silence? *Pharmaceuticals (Basel).* 2020;13(8):166. DOI:10.3390/ph13080166
20. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020;8:36. DOI:10.1186/s40560-020-00453-4
21. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020;18(1):206. DOI:10.1186/s12967-020-02374-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

Применение комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител касиривимаба и имдевиваба при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у пациентов с высоким риском прогрессии. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования

М.С. Лебедкина¹, Д.С. Фомина^{1,2}, З.Ю. Мутovina^{1,3}, У.А. Маркина¹, П.О. Богомоллов^{4,5}, В.П. Чуланов^{2,6}, М.А. Лысенко^{1,7}, Е.И. Алексеева^{2,8}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител – МКА (касиривимаб и имдевиваба) у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести с высоким риском развития тяжелого течения COVID-19 на основе данных реальной клинической практики.

Материалы и методы. В неинтервенционное несравнительное наблюдательное исследование с первичным сбором проспективных данных включены 108 пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести (средний возраст – 61 год) с факторами риска развития тяжелого течения заболевания. Всем пациентам ($n=108$) проводилась терапия комбинацией вируснейтрализующих МКА касиривимаба и имдевиваба. Суммарная доза внутривенной однократной инфузии составила 1200 мг (по 600 мг каждого из препаратов).

Результаты. Эффективность. Показания к госпитализации к 7-му дню с момента введения МКА были у 0,9% ($n=1$), к 14-му – 1,9% ($n=2$), к 28-му дню – 0,9% пациентов, к пребыванию в отделении интенсивной терапии к 7-му дню – у 4,6% ($n=5$), к 14-му – 0,9% ($n=1$), к 28-му дню – 0,9% ($n=1$) пациентов. В течение 28 дней наблюдения потребность в проведении искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации зарегистрирована у 2/108 (1,8%) пациентов. Летальных исходов, связанных непосредственно с COVID-19, в исследуемой когорте пациентов не зарегистрировано. **Безопасность.** К 28-му дню наблюдения нежелательных явлений, обусловленных терапией МКА, не зарегистрировано.

Заключение. Анализ результатов неинтервенционного наблюдательного исследования, обобщенный в данной статье, показал высокую эффективность и безопасность применения комбинации вируснейтрализующих МКА (касиривимаб и имдевиваба) у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести и наличием факторов риска развития тяжелого течения COVID-19 в реальных клинических условиях.

Ключевые слова: COVID-19, касиривимаб/имдевиваба, эффективность, безопасность

Для цитирования: Лебедкина М.С., Фомина Д.С., Мутovina З.Ю., Маркина У.А., Богомоллов П.О., Чуланов В.П., Лысенко М.А., Алексеева Е.И. Применение комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител касиривимаба и имдевиваба при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у пациентов с высоким риском прогрессии. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования. Терапевтический архив. 2023;95(6):494–499. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202297

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фомина Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(495)870-36-07; e-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Лебедкина Марина Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-9545-4720

Мутovina Зинаида Юрьевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог, зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Маркина Ульяна Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-6646-4233

✉ **Daria S. Fomina.** E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Marina S. Lebedkina. ORCID: 0000-0002-9545-4720

Zinaida Yu. Mutovina. ORCID: 0000-0001-5809-6015

Ulyana A. Markina. ORCID: 0000-0002-6646-4233

Use of a combination of the virus-neutralizing monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab for mild to moderate COVID-19 in patients at high risk of progression: Results of the non-interventional observational study

Marina S. Lebedkina¹, Daria S. Fomina^{1,2}, Zinaida Yu. Mutovina^{1,3}, Ulyana A. Markina¹, Pavel O. Bogomolov^{4,5}, Vladimir P. Chulanov^{2,6}, Mariana A. Lysenko^{1,7}, Ekaterina I. Alexeeva^{2,8}

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

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

³Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁵Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

⁶National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁸National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of a combination of virus-neutralizing monoclonal antibodies – MAB (casirivimab and imdevimab) in patients with mild to moderate COVID-19 with risk factors in real word settings.

Materials and methods. A non-interventional non-comparative observational study with primary prospective data collection included 108 patients with mild to moderate COVID-19 (mean age 61 years), who had risk factors for developing severe disease. All patients ($n=108$) were treated with a combination of MAB casirivimab and imdevimab intravenous single infusion 1200 mg (600 mg of each component). The efficacy and safety of MAB were assessed at 7, 14, and 28 days after infusion.

Results. Efficacy. Indications for hospitalization by day 7 from the moment of MAB administration were in 0.9% ($n=1$), by day 14 – in 1.9% ($n=2$), by day 28 – in 0.9% of patients; to stay in the intensive care units by the 7th day – in 4.6% ($n=5$), by the 14th day – in 0.9% ($n=1$), by the 28th day – in 0.9% ($n=1$) patients. During 28 days of follow up, the need for mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation was registered in 2/108 (1.8%) patients. There were no deaths directly related to COVID-19 in the assessed cohort of patients. **Safety.** By the 28th day of the follow up, no adverse effects due to MAB therapy were registered.

Conclusion. An analysis of the results of a non-interventional observational study summarized in this article showed the high efficacy and safety of virus-neutralizing MAB combination (casirivimab and imdevimab) in patients with mild to moderate COVID-19 with of risk factors for severe COVID-19 in real word settings.

Keywords: COVID-19, casirivimab/imdevimab, efficiency, safety

For citation: Lebedkina MS, Fomina DS, Mutovina ZYu, Markina UA, Bogomolov PO, Chulanov VP, Lysenko MA, Alexeeva EI. Use of a combination of the virus-neutralizing monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab for mild to moderate COVID-19 in patients at high risk of progression: Results of a non-interventional observational study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(6):494–499.

DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202297

Введение

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), этиологическим фактором которой является новый штамм коронавируса (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2). Одно из грозных клинических проявлений COVID-19 – развитие тяжелого острого респираторного синдрома [1]. По состоянию на

май 2023 г. во всем мире зарегистрировано более 676 млн случаев COVID-19 и более 6,8 млн летальных исходов, связанных с SARS-CoV-2 [2]. Для этого вируса характерна постоянная изменчивость вследствие случайных мутаций и рекомбинаций. Уже сегодня известны десятки вариантов вируса SARS-CoV-2, среди которых наибольшую опасность, по данным мировой и отечественной статистики, представляют так называемые «варианты, вызывающие обеспоко-

Информация об авторах / Information about the authors

Богомолов Павел Олегович – канд. мед. наук, рук. отд-ния гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2346-1216

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Лысенко Марьяна Анатольевна – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ГКБ №52», проф. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Алексеева Екатерина Иосифовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. ревматологическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0002-3874-4721

Pavel O. Bogomolov. ORCID: 0000-0003-2346-1216

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Mariana A. Lysenko. ORCID: 0000-0001-6010-7975

Ekaterina I. Alexeeva. ORCID: 0000-0002-3874-4721

енность» (variant of concern – VOC согласно терминологии Всемирной организации здравоохранения). Помимо обычного кодирования некоторые новые варианты обозначаются буквами греческого алфавита с указанием страны происхождения. В разные периоды пандемии доминировали различные варианты SARS-CoV-2: «В.1.1.7 Альфа» (Великобритания), «В.1.351 Бета» и «В.1.1.529/В.1 Омикрон» (ЮАР), «P.1 Гамма» (Бразилия), «В.1.617.2/AY.3 Дельта» и «В.1.617.1/В.1.617.3 Каппа» (Индия), «В.1.427/В.1.429 Эпсилон» и «В.1.526 Йота» (США), «P.3 Тета» (Филиппины), «С.37 Лямбда» (Перу), «В.1.621/В.1.621.1 Мю» (Колумбия). В настоящее время во всем мире преобладает вариант Омикрон, впервые идентифицированный в ноябре 2021 г. После исходного появилось несколько подвариантов Омикрон: ВА.2, ВА.3, ВА.4 и ВА.5 [3].

Профилактика, диагностика и лечение COVID-19, а также контроль над распространением инфекции остаются в центре мер общественного здравоохранения, к которым относятся социальное дистанцирование, использование масок для лица и карантин на уровне страны или региона. Основным медикаментозным методом активной специфической профилактики COVID-19 признана вакцинация [4].

В 2020 г. с целью профилактики и лечения COVID-19 синтезированы вируснейтрализующие моноклональные антитела (МКА) к SARS-CoV-2. Препараты МКА представляют собой иммуноглобулины класса IgG1, которые связываются с перекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка вируса, блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2, что приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса [5–7].

В настоящее время в мировой клинической практике для профилактики и лечения COVID-19 применяются однокомпонентные (сотривимаб, регданвимаб) и комбинированные (бамланвимаб и этесевимаб, касиривимаб и имдевимаб, цилгавимаб и тиксигевиимаб) препараты МКА к SARS-CoV-2 [5].

Одним из препаратов, рекомендованных для профилактики и лечения COVID-19, является комбинация касиривимаба и имдевимаба – искусственный «коктейль антител», состоящий из двух неконкурентных нейтрализующих человеческих антител IgG1, которые нацелены на рецептор-связывающий домен спайкового белка SARS-CoV-2, тем самым предотвращая проникновение вируса в клетки человека через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 [5–7].

Оценка эффективности и безопасности комбинации касиривимаба и имдевимаба проводилась в I–III фазе двойного слепого исследования, в которое включены амбулаторные (негоспитализированные) пациенты с COVID-19 легкой и средней степени тяжести [6, 7]. Результаты исследования показали достоверно более высокую вируснейтрализующую эффективность комбинации касиривимаба и имдевимаба в сравнении с плацебо. Однократное введение МКА в дозе как 1200, так и 2400 мг у амбулаторных пациентов с угрозой развития тяжелой степени COVID-19 обеспечивало уменьшение продолжительности клинических симптомов на 4 дня (в сравнении с плацебо в группе с приемом препарата в дозе как 1200, так и 2400 мг, $p < 0,0001$), числа визитов к врачу – врача посетили 6% пациентов в группе плацебо и 3% в объединенной группе препарата (относительная разница 49%). Отмечено снижение риска госпитализации на 70,4% при введении МКА в дозе 1200 мг и на 71,3% – в дозе 2400 мг по сравнению с плацебо [6, 7].

Высокая эффективность комбинации касиривимаба и имдевимаба сочеталась с благоприятным профилем безопасности. Частота серьезных нежелательных явлений (НЯ) составила 1,1% в группе пациентов, получивших МКА в дозе 1200 мг, 1,3% – в дозе 2400 мг и 4% – в группе плацебо [6, 7].

Эффективность комбинации касиривимаба и имдевимаба также оценивалась в рамках исследования RECOVERY. Введение МКА происходило при одновременном назначении таких препаратов, как кортикостероиды (94% пациентов), ацетилсалициловая кислота (28%), колхицин (22%), барицитиниб (9%) и азитромицин (3%). Результаты исследования показали, что включение в схему лечения МКА обеспечило снижение летальности у госпитализированных серонегативных пациентов по сравнению с пациентами, которым оказывалась стандартная медицинская помощь. В течение 28 дней летальный исход зарегистрирован у 396 из 1633 (24%) пациентов, получивших комбинацию касиривимаба и имдевимаба, и у 451 из 1520 (30%) пациентов, которым проводилась стандартная противовирусная терапия (коэффициент частоты 0,80; 95% доверительный интервал – ДИ 0,70–0,91; $p = 0,0010$) [8].

Учитывая доказанную эффективность и высокий профиль безопасности, 10 августа 2021 г. Минздравом России выдано разрешение на временное обращение партии «касиривиимаб + имдевимаб», а в феврале 2022 г. применение препаратов, созданных на основе искусственных МКА к SARS-CoV-2, в том числе комбинации касиривимаба и имдевимаба, впервые предложено в качестве этиотропной терапии COVID-19 в Российской Федерации [5].

В 2021 г. в России стартовало неинтервенционное сравнительное наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности лечения нейтрализующими МКА (комбинация касиривимаб и имдевимаб) в условиях реальной клинической практики у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести.

Цель – подтвердить эффективность и безопасность применения комбинации вируснейтрализующих МКА (касиривиимаб и имдевимаб) у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести с высоким риском развития тяжелого течения COVID-19 на основе данных реальной клинической практики. В статье представлены результаты промежуточного анализа, проведенного на 28-й день терапии.

Материалы и методы

В неинтервенционное наблюдательное исследование включены 108 пациентов в возрасте более 12 лет с COVID-19 легкой и средней степени тяжести и наличием факторов риска тяжелого течения заболевания.

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, подтверждена положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа. Для исследования использовались образцы отделяемого из носоглотки, носа, ротоглотки или образец слюны. Обследование проводилось менее чем за 72 ч до включения в клиническое исследование.

Критерии включения в исследование: отсутствие потребности в кислородотерапии, наличие высокого риска развития COVID-19 тяжелой степени течения, например возраст ≥ 60 лет, ожирение, заболевание сердечно-сосудистой системы, хроническая патология легких, сахарный диабет (СД) 1 и 2-го типов, хроническое заболевание почек, печени, применение иммунодепрессан-

Таблица 1. Значения основных жизненно важных параметров на момент включения в исследование (n=108)**Table 1. Vital signs at the enrollment in the study (n=108)**

Параметр Значение	Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	Частота сердечных сокращений в мин	Статус оксигенации, %	Частота дыхания в мин	Температура, °С
Среднее	120,4	73,6	84,7	95,7	18,6	108
СО	10,3	7,8	14,5	1,8	1,2	37,2
95% ДИ	118,4–122,3	72,2–75,1	82,0–87,5	95,3–96,0	18,4–18,9	0,7
Минимально	100	50	52	90	16	37,0–37,3
Максимально	150	90	140	99	22	36
Медиана	120	70	84	96	18	39,6
IQR	14,2	10	15,2	2	2	36,9

Примечание. СО – среднее отклонение, IQR – межквартильный интервал.

тов (на фоне лечения онкологических заболеваний, ВИЧ, трансплантации органов, серповидно-клеточной анемии, талассемии и т.п.).

Критерии невключения в исследование: потребность в высокопоточной кислородной терапии или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в связи с тяжелым течением заболевания; проведение лечения COVID-19 неисследуемыми препаратами в рамках клинического исследования (препаратами вне стандартной терапии, включая препараты, содержащие МКА к COVID-19); гиперчувствительность к касиривимабу, имдевимабу или любому из вспомогательных веществ.

Данное исследование проведено после соответствующей этической экспертизы Советом по этике и получения первичного одобрения версии 1.0 протокола (от 09.12.2021) Независимым комитетом по этике ООО «Центр таргетной терапии» от 20.12.2021 (председатель А.О. Буеверов), Комитетом по этике ГБУЗ «ГКБ №52» от 13.12.2021 (председатель С.С. Андреев) на проведение исследования, а также его поправок – версия 2.0 (от 02.03.2022) Независимым комитетом по этике ООО «Центр таргетной терапии» от 27.04.2022 (председатель А.О. Буеверов), Комитетом по этике ГБУЗ «ГКБ №52» от 27.04.2022 (председатель С.С. Андреев) на проведение исследования.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам (n=108) по назначению лечащего врача проводилась терапия комбинированными МКА касиривимабом и имдевимабом в суммарной дозе 1200 мг (по 600 мг каждого из препаратов) путем внутривенной однократной инфузии в течение как минимум 60 мин.

Дополнительные обследования и сопутствующая терапия назначались лечащим врачом по схемам, принятым в конкретной медицинской организации, в рамках реальной клинической практики.

После введения препарата негоспитализированные пациенты находились под наблюдением с «телефонными визитами» на 7, 14, 28 и 90-й дни исследования.

Эффективность и безопасность МКА оценивались через 7, 14 и 28 дней с момента проведения инфузии путем мониторинга необходимости госпитализации, показаний к пребыванию в отделении интенсивной терапии (ОИТ), потребности в ИВЛ, наличия НЯ и летальных исходов.

В настоящей статье приведены данные, полученные с начала исследования до «телефонного визита» на 28-й день включительно, – результаты промежуточного анализа.

Для всех конечных точек оценки эффективности и безопасности применялись методы описательной статистики в виде частот для категориальных переменных и среднего значения, медианы, диапазона, среднего отклонения для непрерывных переменных.

Результаты

В исследование включены 108 пациентов, из них 52,8% – мужчины. Медиана возраста составила 61 год (95% ДИ 56,9–63,2), минимальный возраст – 22 года, максимальный – 90 лет, 33/108 (30,5%) пациентов были в возрасте старше 70 лет.

У пациентов выявлены следующие факторы высокого риска развития COVID-19 тяжелой степени в порядке убывания частоты: гипертоническая болезнь (63,9%), ожирение (31,5%), почечная недостаточность (25%), хронические заболевания легких (24,1%), СД (23,1%), онкологические заболевания (13,9%), иммуносупрессия различного генеза (8,2%). Никогда не курили 92,6% пациентов.

Исследование было мультицентровым: большинство – 106 (98%) пациентов – лечение комбинированным препаратом (касиривимаб и имдевимаб) получили на базе ГБУЗ «ГКБ №52», 2 пациента – в ООО «Центр таргетной терапии».

На момент включения в исследование жизненно важные показатели соответствовали удовлетворительному состоянию пациентов (табл. 1).

В течение 28 дней под наблюдением находились 107/108 пациентов. Один пациент в связи со смертью выбыл из исследования после 14 дней наблюдения. Анализ эффективности терапии комбинацией касиривимаба и имдевимаба показал, что показания к госпитализации к 7-му дню с момента введения МКА были у 0,9% (n=1), к 14-му – 1,9% (n=2), к 28-му дню – 0,9% (n=1) пациентов; показания к пребыванию в ОИТ к 7-му дню – у 4,6% (n=5), к 14-му – 0,9% (n=1), к 28-му дню – 0,9% (n=1) пациентов.

На 14 и 28-й день в ИВЛ нуждались 0,9% (n=1) больных. Летальных исходов, связанных непосредственно с COVID-19, в исследуемой когорте пациентов не зарегистрировано.

Показания для нахождения в ОИТ: на 7-й день наблюдения – проведение процедуры терапевтического плазмообмена по поводу COVID-19 – у 1 пациента (0,9%), к 14-му дню – проведение ИВЛ у 1 (0,9%) пациента, к 28-му дню – проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у 1 (0,9%) пациента (рис. 1).

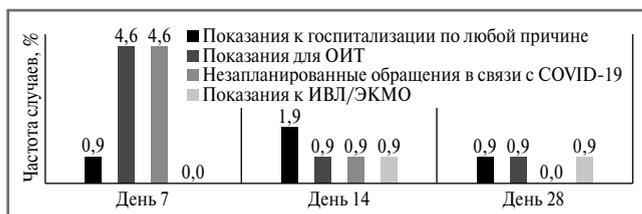


Рис. 1. Динамика критериев эффективности применения комбинации касиривимаба и имдевимаба (частота случаев).

Fig. 1. Change of the effectiveness criteria for the casirivimab and imdevimab combination (incidence rate).

Анализ частоты незапланированного обращения за медицинской помощью в связи с COVID-19 показал, что в течение 1-й недели исследования обращения зарегистрированы в 4,6% ($n=5$) случаев, в течение 2-й – в 0,9% ($n=1$). К 28-му дню наблюдения незапланированные обращения за медицинской помощью не зарегистрированы.

До 28-го дня исследования не зафиксировано ни одного случая смерти, вызванной COVID-19. К 28-му дню наблюдения НЯ, обусловленных терапией МКА по мнению исследователей, не зарегистрировано. При этом у 4 (3,7%) пациентов имели место 6 серьезных НЯ (острый холецистит – 0,9%, сепсис – 0,9%, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК – 0,9%, пневмоторакс – 0,9% и тромбоэмболия легочной артерии – 0,9%). Серьезные НЯ не были связаны с лекарственным поражением печени или лекарственной передачей возбудителя инфекционного заболевания. Летальный исход зарегистрирован у 1 (0,9%) пациента с ОНМК (табл. 2).

ОНМК, сепсис и смерть развились у 1 пациента 77 лет с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19 в связи с сопутствующими СД и гипертонией. При поступлении у него отмечались субфебрильная температура и сатурация 95%. До 7-го дня наблюдения у больного возникли показания к нахождению в ОИТ, которые сохранялись до 14-го дня, далее пациент выбыл из исследования по причине летального исхода. У него зарегистрировано 3 серьезных НЯ: одно тяжелое – ОНМК и два угрожающих жизни – сепсис и смерть.

Обсуждение

У большинства (81–92%) пациентов COVID-19 протекает в легкой форме без показаний для госпитализации [9, 10]. Несмотря на это, 1/2 больных даже с легким течением новой коронавирусной инфекции нуждаются в терапии кислородом по крайней мере 1 раз на протяжении всего периода заболевания [9].

У пациентов, включенных в исследование, зарегистрированы факторы высокого риска развития тяжелых/критических форм COVID-19 и их сочетаний (возраст ≥ 60 лет, ожирение, заболевание сердечно-сосудистой системы, хроническая патология легких, СД 1 и 2-го типов, хронические заболевания почек, печени, применение иммунодепрессантов и т.п.).

Несмотря на наличие факторов неблагоприятного прогноза, тяжелое течение COVID-19 с развитием дыхательной недостаточности, потребностью в проведении ИВЛ и ЭКМО в течение 28 дней наблюдения после проведения терапии комбинированным препаратом (касиривимаб и имдевимаб) зарегистрировано лишь у 2/108 (1,8%) пациентов, включенных в исследование. Необходимо отметить, что в

Таблица 2. НЯ. Сводная таблица ($n=108$)

Table 2. Adverse events. Summary table ($n=108$)

Класс систем и органов по системе MEDDRA (System Organ Class term)	Предпочтительный термин по системе MEDDRA (Preferred term)	Частота, абс. (%)
SOC 10018065 Общие расстройства и реакции в месте инъекции	PT 10011906 Смерть	1 (0,9)
SOC 10019805 Заболевания печени и желчевыводящих путей	PT 10008614 Острый холецистит	1 (0,9)
SOC 10021881 Инфекции и инвазии	PT 10040047 Сепсис	1 (0,9)
SOC 10029205 Расстройства нервной системы	PT 10008190 ОНМК	1 (0,9)
SOC 10038738 Заболевания дыхательных путей, грудной клетки и средостения	PT 10035759 Пневмоторакс PT 10037377 Легочная эмболия	2 (1,9)

интенсивной терапии до 7-го дня наблюдения нуждались 4,6% ($n=5$) пациентов, но уже к 14-му дню их число уменьшилось до одного (0,9), что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности препарата вируснейтрализующих МКА.

В ранее проведенном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности терапии комбинацией касиривимаба и имдевимаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 легкой, средней и тяжелой степени тяжести уровень смертности к 28-му дню достиг 19% [8]. В нашем исследовании ни одной смерти, связанной с COVID-19, не зарегистрировано, что, вероятно, связано с невключением пациентов с тяжелым течением заболевания.

Наряду с высокой эффективностью в проведенном нами исследовании показан благоприятный профиль безопасности терапии комбинацией касиривимаба и имдевимаба у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести. По данным RECOVERY Collaborative Group, в течение первых 72 ч после введения препарата у 4% пациентов документированы лихорадка и внезапная гипотензия, у 2% – тромботические события, у 21% – ухудшение респираторного статуса. В нашем исследовании НЯ, связанных с инфузией касиривимаба и имдевимаба, не зарегистрировано [8].

Заключение

Выводы текущего исследования, проводимого в условиях реальной клинической практики, соответствуют данным клинических испытаний комбинации препарата [6, 7]: доза 1200 мг у амбулаторных пациентов с угрозой развития тяжелой степени COVID-19 обеспечивала уменьшение продолжительности клинических симптомов на 4 дня, числа визитов к врачу – на 49%, снижение риска госпитализаций – на 70,4% по сравнению с плацебо.

Совокупные данные об эффективности и безопасности нейтрализующих МКА против SARS-CoV-2 свидетельствуют об их значимом положительном влиянии на течение заболевания и, как следствие, о снижении нагрузки на си-

стему здравоохранения. Быстрая диагностика и своевременное назначение лечения могут существенно снизить нагрузку на стационары в период пиков эпидемии, что позволит повысить качество и доступность оказания медицинской помощи больным, в том числе в ОИТ. Перспективным, на наш взгляд, также является профилактическое применение данного класса препаратов, особенно у иммунокомпроментированных пациентов [11].

Таким образом, анализ результатов неинтервенционного наблюдательного исследования, обобщенный в данной статье, показал высокую эффективность и безопасность применения комбинации вируснейтрализующих МКА (касирививаб и имдевимаб) у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести с наличием факторов риска тяжелого течения COVID-19 в реальных клинических условиях.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the

conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Спонсором исследования является компания АО «Рош-Москва». Медикал-рейтинг был проведен компанией «Сайенсфайлз» при поддержке АО «Рош-Москва». АО «Рош-Москва» не несет ответственности за содержание статьи.

Funding source. The sponsor of the study is the company JSC "Roche-Moscow". The medical rating was conducted by "Sciencefiles" with the support of JSC "Roche-Moscow". The company JSC "Roche-Moscow" is not responsible for the content of the article.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике ООО «Центр таргетной терапии» от 20.12.2021, Комитетом по этике ГБУЗ «ГКБ №52» от 13.12.2021, а его поправки – Независимым комитетом по этике ООО «Центр таргетной терапии» от 27.04.2022, Комитетом по этике ГБУЗ «ГКБ №52» от 27.04.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of the Independent Ethics Committee of LLC «Center of Target Therapy», 20.12.2021, Ethics Committee of City Clinical Hospital №52, 13.12.2021, and amendments – Independent Ethics Committee of LLC «Center of Target Therapy» 27.04.2022, Ethics Committee of City Clinical Hospital №52 from 27.04.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
МКА – моноклональное антитело
НЯ – нежелательное явление
ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
СД – сахарный диабет
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Living with Covid19. NIHR Evidence. 2020. DOI:10.3310/themedreview_41169
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). ArcGIS. Johns Hopkins University. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> Accessed: 22.05.2023.
- Vitiello A, Ferrara F, Auti AM, et al. Advances in the Omicron variant development. *J Intern Med.* 2022;292(1):81-90. DOI:10.1111/joim.13478
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.01.2022 №8н «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Зарегистрирован 17.01.2022 №66893). Режим доступа: <https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1229/attach/0001202201170016.pdf>. Ссылка активна на 29.06.2023 [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.01.2022 №8н «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Зарегистрирован 17.01.2022 №66893). Available at: <https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1229/attach/0001202201170016.pdf>. Accessed: 29.06.2023 (in Russian)].
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 от 14.12.2022. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=103858&download=1>. Ссылка активна на 29.06.2023 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)». Versiia 17 ot 14.12.2022. Available at: <http://nasci.ru/?id=103858&download=1>. Accessed: 29.06.2023 (in Russian)].
- EMA. EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab). European Medicines Agency. 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>. Accessed: 30.05.2022.
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):238-51. DOI:10.1056/NEJMoa2035002
- Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022;399:665-76. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00163-5
- Shen Y, Zheng F, Sun D, et al. Epidemiology and clinical course of COVID-19 in Shanghai, China. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1537-45. DOI:10.1080/22221751.2020.1787103
- Çelik I, Öztürk R. From asymptomatic to critical illness: decoding various clinical stages of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2021;51:3284-300. DOI:10.3906/sag-2107-137
- O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1184-95. DOI:10.1056/NEJMoa2109682

Статья поступила в редакцию /
The article received: 21.05.2023



Нефротический синдром при беременности. Что это: хронический гломерулонефрит или преэклампсия?

М.В. Алексеева^{✉1}, Н.Л. Козловская^{1,2}, Ю.В. Коротчаева^{2,3}, К.А. Демьянова^{1,2}, А.Г. Чегодаева², С.В. Аapresян^{1,2}

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

²ГБУЗ «Государственная 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

Нефротический синдром (НС), развивающийся во время беременности, является достаточно редкой патологией, описания которой в литературе немногочисленны. Долгое время НС связывали только с обострением хронического гломерулонефрита или нефритом *de novo*, однако опыт последних лет показал, что НС может также служить проявлением классической акушерской патологии – преэклампсии (ПЭ). Появление массивной протеинурии с формированием НС наиболее характерно для ранней ПЭ, что, безусловно, затрудняет диагностику, особенно если ПЭ развивается в необычно ранние для себя сроки (до 20 нед). Для описания ПЭ, не укладывающейся в рамки классических критериев, сегодня используется термин «атипичная ПЭ», развитию которой могут способствовать как акушерские, так и соматические факторы риска. В представленном клиническом наблюдении описано развитие ранней (в сроке 14 нед) тяжелой ПЭ с формированием НС в дебюте заболевания у пациентки с первой многоплодной беременностью и полным пузырным заносом (ППЗ) одного из плодов. Стремительный темп прогрессирования нефропатии с присоединением признаков тромботической микроангиопатии и развитие HELLP-синдрома позволили с высокой вероятностью предполагать диагноз ПЭ. Быстрое купирование всех клинических проявлений после прерывания беременности подтвердило это предположение. Обсуждается роль ППЗ как основного триггера необычно ранней ПЭ. Предполагается, что имеющаяся у пациентки болезнь трофобласта в виде ППЗ послужила причиной формирования тяжелого ангиогенного дисбаланса уже на очень ранних сроках беременности, что привело к развитию ПЭ, манифестировавшей НС как следствие подоцитопатии, обусловленной дефицитом VEGF. Таким образом, развитие НС у беременной пациентки без заболевания почек в анамнезе диктует в первую очередь необходимость исключения ПЭ, пока не доказано обратное.

Ключевые слова: преэклампсия, атипичная преэклампсия, ранняя преэклампсия, пузырный занос, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия

Для цитирования: Алексеева М.В., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А., Чегодаева А.Г., Аapresян С.В. Нефротический синдром при беременности. Что это: хронический гломерулонефрит или преэклампсия? Терапевтический архив. 2023;95(6):500–504.

DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202264

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Nephrotic syndrome during pregnancy. Is it chronic glomerulonephritis or preeclampsia? Case report

Maria V. Alekseeva^{✉1}, Natalia L. Kozlovskaya^{1,2}, Yulia V. Korotchaeva^{2,3}, Kseniya A. Demyanova^{1,2}, Ayana G. Chegodaeva², Sergey V. Apresyan^{1,2}

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Yeramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

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

Abstract

Nephrotic syndrome (NS) during pregnancy is a fairly rare pathology and its descriptions in the literature are few. For a long time, NS was associated only with an exacerbation of chronic glomerulonephritis or *de novo* nephritis, however, the experience of recent years has shown that NS can be a manifestation of the classical obstetric pathology – preeclampsia (PE). The appearance of massive proteinuria with the development of NS is most typical for early PE, which, of course, makes diagnosis difficult, especially if PE develops at an unusually early time (up to 20 weeks). To describe PE that does not fit into the classical criteria, the term “atypical” PE is now used, the development of which can be promoted by both obstetric and somatic risk factors. The presented clinical observation describes the development of early (within 14 weeks) severe PE with the NS at the onset of the disease in a patient with the first multiple pregnancy and complete hydatidiform mole (HM) of one of the fetuses. The progression of nephropathy with the addition of thrombotic microangiopathy and HELLP syndrome made it possible to assume the diagnosis of PE with a high probability. The rapid relief of all clinical manifestations after delivery confirmed this assumption. The role of HM as the main trigger of unusually early PE is discussed. Apparently, the patient's trophoblast disease in the form of hydatidiform mole caused the formation of a severe angiogenic imbalance already in the early stages of pregnancy, which led to the development of PE, which manifested NS as a consequence of podocytopathy due to VEGF deficiency. Thus, the development of NS in a pregnant patient without a history of kidney disease dictates, first of all, the exclusion of PE, until proven otherwise.

Keywords: preeclampsia, atypical preeclampsia, early preeclampsia, hydatidiform mole, nephrotic syndrome, thrombotic microangiopathy

For citation: Alekseeva MV, Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Demyanova KA, Chegodaeva AG, Apresyan SV. Nephrotic syndrome during pregnancy. Is it chronic glomerulonephritis or preeclampsia? Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):500–504.

DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202264

Информация об авторах / Information about the authors

✉Алексеева Мария Владимировна – аспирант каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО РУДН. Тел.: +7(916)612-28-80; e-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6761-3827

✉Maria V. Alekseeva. E-mail: alekseeva.mari.vl@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6761-3827

Введение

Нефротический синдром (НС), выявляемый во время беременности, является достаточно редкой патологией, описания которой в литературе немногочисленны. Ранние описания середины прошлого столетия приводят заболеваемость им, составившую всего 0,028% случаев в год [1]. Столь низкий процент мог быть обусловлен в первую очередь тем, что в то время НС ассоциировали только с обострением хронического гломерулонефрита (ГН) или нефритом *de novo*, что являлось абсолютным противопоказанием к пролонгированию беременности. Основанием для прерывания беременности у пациенток с НС являлся не столько риск прогрессирования почечного заболевания, о котором тогда просто не задумывались, сколько высокий риск неблагоприятного исхода беременности как для матери (развитие преэклампсии – ПЭ, преждевременные роды), так и для плода (антенатальная гибель, гипотрофия, задержка роста плода) [2]. Однако сегодня все больше женщин с различной почечной патологией, вступающей в беременность, отказываются от ее прерывания. В связи с этим и у акушеров-гинекологов, и у нефрологов стал накапливаться опыт ведения беременности у пациенток с заболеваниями почек, а также опыт лечения НС у беременных, тем более что современные возможности перинатальной помощи позволяют сохранить жизнь детей даже с экстремально низкой массой тела, что еще несколько десятилетий назад считалось невозможным. Очевидные успехи акушерства и нефрологии обусловили возможность пересмотра существующей ранее запретительной тактики в отношении беременности у пациенток с заболеваниями почек. Это в свою очередь привело к нарастанию частоты встречаемости у беременных женщин НС, которая сегодня по приблизительной оценке составляет 0,32% [3]. При этом оказалось, что НС может быть проявлением не только первичной почечной патологии. Расшифровка механизмов повреждения почек при классической акушерской патологии – ПЭ – позволила установить, что именно она нередко становится причиной НС при беременности, поскольку является самым частым видом гломерулярной патологии, учитывая частоту этого

осложнения, – ежегодно в мире регистрируется более 8 млн случаев ПЭ [4]. Установлено, что развитие массивной протеинурии (ПУ) с формированием НС наиболее характерно для течения ранней ПЭ [5], что, безусловно, затрудняет дифференциальную диагностику, особенно если ПЭ развивается в нетипичные для себя сроки (≤ 20 нед).

Приводим наблюдение пациентки с ранней тяжелой ПЭ, клинические проявления которой в дебюте давали основания в первую очередь обсудить диагноз ГН.

Клиническое наблюдение

Пациентка 28 лет без анамнеза хронических заболеваний обратилась к акушеру-гинекологу на сроке беременности 14–15 нед с жалобами на впервые возникшие и нарастающие отеки конечностей и лица, одышку, повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт. ст., прибавку массы тела на 10 кг в течение 2 нед. Настоящая беременность – первая. На сроке 8–9 нед при постановке на учет в женской консультации – анализы без особенностей, ультразвуковое исследование (УЗИ) матки установило многоплодную беременность (двойня). Ухудшение состояния появилось с 13-й недели беременности, когда возникли и стали нарастать описанные жалобы. При обращении в женскую консультацию впервые отмечено повышение АД до 170/100 мм рт. ст. Экстренно госпитализирована в гинекологическое отделение городской клинической больницы.

При поступлении в стационар срок беременности – 14–15 нед. При осмотре обращали на себя внимание выраженные периферические отеки, тахипноэ, АД 160/90 мм рт. ст. При лабораторном исследовании выявлены ПУ нефротического уровня – 3 г/л, снижение белковых показателей крови (общий белок – 55 г/л, альбумин – 26–24 г/л), анемия (гемоглобин – 97 г/л), тромбоцитопения – 127 тыс/мкл, повышение печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза – 127 ЕД/л, аланинаминотрансфераза – 140 ЕД/л) и мочевой кислоты – 411 мкмоль/л. Функция почек оставалась сохранной (креатинин – 67 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации СКД-ЕРІ –

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Демьянова Ксения Андреевна – канд. мед. наук, доц. 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». ORCID: 0000-0001-8927-5841

Чегодаева Аяна Гармаевна – врач-нефролог Центра помощи беременным с патологией почек ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева». ORCID: 0000-0003-2049-9219

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

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

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

Kseniya A. Demyanova. ORCID: 0000-0001-8927-5841

Ayana G. Chegodaeva. ORCID: 0000-0003-2049-9219

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

107 мл/мин). УЗИ выявило наличие двустороннего гидроторакса. Повторное УЗИ матки установило признаки полного пузырного заноса (ППЗ) одного из плодов, текалтеинозные кисты обоих яичников.

Принимая во внимание ранний срок беременности, тяжесть поражения почек в отсутствие в анамнезе почечного заболевания (в том числе нормальные анализы мочи на раннем сроке беременности), в первую очередь исключалась системная патология (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром). Проводились антигипертензивная терапия Допегитом 2 г/сут, нифедипином 40–80 мг/сут, антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами, инфузии альбумина и свежезамороженной плазмы. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентки не улучшалось – отечный синдром прогрессировал, появился асцит, нарастала выраженность гипопротейнемии (общий белок – 39 г/л, альбумин – 21 г/л), АД не корригировалось приемом антигипертензивных препаратов и повышалось до 180/100 мм рт. ст. Учитывая неэффективность терапии и нарастание тяжести поражения почек, пациентка переведена в специализированный роддом для беременных женщин с заболеваниями почек. При поступлении в стационар наряду с прогрессированием НС отмечено продолжающееся снижение гемоглобина (с 99 до 84 г/л) и числа тромбоцитов (с 127 до 81 тыс/мкл), выявлены признаки гемолиза: лактатдегидрогеназа – 427 ЕД/л (норма 208–247 ЕД/л), гаптоглобин – 0,02 г/л (норма 0,30–2,0 г/л). Функция почек оставалась нормальной. Маркеры системных заболеваний (антинуклеарный фактор на НЕР-2 – ANA-НЕР-2, антитела к двуспиральной ДНК, волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и β -2 гликопротеину-1, концентрация С3 и С4) – в референсных значениях.

Стремительный темп прогрессирования нефропатии (ПУ с развитием НС), признаки поражения печени, развитие микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) и нарастающая тромбоцитопения в отсутствие признаков системного заболевания у пациентки с многоплодной беременностью и пузырным заносом с высокой вероятностью позволили обсуждать необычно раннюю тяжелую ПЭ. В связи с неэффективностью терапии и прогрессирующим ухудшением состояния пациентки на сроке 18 нед беременность прервана.

После родоразрешения отмечена быстрая положительная динамика состояния в виде исчезновения отеков (в том числе полостных), нормализации АД, уменьшения выраженности гипопротейн- и гипоальбуминемии (общий белок – 39–46–49 г/л, альбумин 21–27 г/л), нормализации трансаминаз и числа тромбоцитов (150–167–200 тыс/мкл), снижения лактатдегидрогеназы (427–368–293 ЕД/л) с сохранением анемии средней степени тяжести – гемоглобин – 79 г/л, что подтвердило предположение о диагнозе ПЭ. Пациентка выписана на 11-й день в удовлетворительном состоянии с рекомендацией наблюдения у нефролога. При динамическом осмотре через 6 мес – все клинико-лабораторные показатели в пределах нормы.

Обсуждение

Представленное наблюдение иллюстрирует необычное течение ПЭ, которая фенотипически протекала неотличимо от тяжелой первичной почечной патологии, представленной НС и артериальной гипертензией (АГ). Лишь стремительное нарастание симптоматики с присоединением признаков тромботической микроангиопатии (ТМА) в виде микроангиопатического гемолиза (МАГ) и тромбоцитопе-

нии позволило с большей вероятностью обсуждать диагноз ПЭ, несмотря на очень ранние, не характерные для классического определения сроки беременности. Не вызывает сомнений тяжелое течение ПЭ у нашей пациентки, в пользу чего свидетельствуют все ее клинические проявления, включая в первую очередь нарастающие МАГА и снижение числа тромбоцитов, а также формирование и быстрое нарастание НС и выраженности АГ. По-видимому, именно такая ПЭ может рассматриваться как яркий пример так называемой ТМА-подобной ПЭ – особого варианта этого осложнения беременности, выделять который предложили недавно финские исследователи [6].

Классическими проявлениями ПЭ являются развитие *de novo* АГ (систолическое АД > 140 мм рт. ст., диастолическое АД > 90 мм рт. ст.) и ПУ (> 0,3 г/сут) после 20 нед беременности или в первые 48 ч после родов [7]. Тем не менее сегодня мы все чаще наблюдаем ПЭ, не укладывающуюся в рамки классических критериев. Это подтверждается данными отечественных исследователей Р.И. Шалиной и соавт. об атипичном течении почти 1/2 наблюдаемых ПЭ (46%), проявившихся или несоответствием АГ и ПУ тяжести ПЭ, или отсутствием одного из основных клинических проявлений – повышения АД или ПУ [8]. Более того, даже такой показатель, как срок развития ПЭ, перестает считаться бесспорным. В литературе представлены описания ПЭ, развившихся в значительно ранние, чем 20 нед, сроки гестации: 18, 17 и даже 14 нед [9–12], как и в нашем случае. К ситуации нашей пациентки особенно близко наблюдение Т. Imasawa и соавт. [13], описавших пациентку 35 лет, ранее никогда не обследовавшуюся, у которой в сроке 14 нед первой многоплодной беременности стремительно развились НС (ПУ – 16 г/сут, альбумин – 24 г/л), тяжелая АГ (АД – 174/116 мм рт. ст.), МАГА (гемоглобин – 72 г/л, гаптоглобин – 0,1 г/л) и тромбоцитопения (тромбоциты – 53 тыс./мкл). Уникальной особенностью этого наблюдения стало выполнение в сроке 17 нед биопсии почки, целью которой являлась дифференциальная диагностика между ПЭ и ГН. Обнаруженная гистологическая картина гломерулярного капиллярного эндотелиоза, характерного для ПЭ, да еще и с тромбозом капилляров клубочков, позволила диагностировать раннюю ПЭ, и в сроке 18 нед, как и у нашей пациентки, беременность прервана. Принимая во внимание наличие в обоих случаях многоплодной беременности и почти полное сходство клинико-лабораторных проявлений (в представленном Т. Imasawa и соавт. [13] наблюдении отсутствовали пузырный занос и поражение печени), мы предполагаем, что аналогичная морфологическая картина нефропатии могла быть и у нашей пациентки.

Безусловно, многообразие клинико-лабораторных проявлений ПЭ, особенно при неклассическом течении, затрудняет ее своевременную диагностику. С целью предотвращения запоздалой диагностики для описания подобных случаев стали использовать термин «атипичная ПЭ» [14, 15]. По предложению В. Sibai и соавт. выделяют 4 ее клинических группы (табл. 1).

Таким образом, наше наблюдение демонстрирует не просто атипичную ПЭ, развившуюся в необычно ранние сроки (< 20 нед), что привело к недооценке тяжести состояния пациентки, но атипичную ПЭ, манифестировавшую тяжелым поражением почек (НС), к которому быстро присоединились проявления ТМА, по сути дела, HELLP-синдром (МАГА, тромбоцитопения, гипертрансаминаземия). Именно ТМА в сочетании с НС окончательно склонила нас к диагнозу ПЭ, а признаки МАГА и тромбоцитопении явились дополнительным убедительным

Таблица 1. Четыре клинические группы атипичной ПЭ
Table 1. Four clinical groups of atypical preeclampsia

1	Гестационная гипертензия без ПУ, в сочетании с симптомами или лабораторными признаками, позволяющими предполагать ТМА: МАГ и/или тромбоцитопения
2	Гестационная ПУ без АГ, в сочетании с симптомами или лабораторными признаками, позволяющими предполагать ТМА: МАГ и/или тромбоцитопения
3	ПЭ, эклампсия, HELLP-синдром через 48 ч после родов
4	ПЭ, развившаяся до 20-й недели беременности

подтверждением ее тяжести. Очевидно, что врачи, причем не только акушеры-гинекологи, но и нефрологи, следуя устоявшимся взглядам на акушерскую патологию, более насторожены в отношении развития ПЭ во второй половине беременности, а появление АГ и ПУ с формированием НС в первой половине гестации, как у нашей пациентки, рассматривают именно как первичное заболевание почек. Разная трактовка одних и тех же проявлений во многом обусловлена схожестью ПЭ и ГН. Клиническое течение НС, развившегося во время беременности, не отличается от такового в общей популяции. Однако наличие феномена разведения крови, характерного для процесса гестации из-за увеличения у беременной женщины объема циркулирующей крови, дает основание считать критериями диагностики НС сочетание ПУ >3 г/сут со снижением альбумина менее 25 г/л (а не менее 30 г/л, как у небеременных). При этом НС, развившийся как в рамках нефрита, так и в рамках ПЭ, всегда свидетельствует о активном почечном процессе и сопряжен с повышенными рисками неблагоприятного исхода беременности (для плода – преждевременные роды, низкая масса при рождении) [16]. В работах Н.Л. Козловской и соавт. показано, что развитие НС более характерно для ранней ПЭ, которой свойственна более тяжелая плацентарная дисфункция [5, 17]. История нашей пациентки ярко иллюстрирует это положение, заставляя задуматься о том, что же послужило причиной такого раннего развития НС как проявления ПЭ, а значит, столь раннего развития тяжелой патологии плаценты.

По современным представлениям, основными причинами для необычно раннего развития ПЭ выступают патология трофобласта (пузырный занос), триплоидия, ранее перенесенная ПЭ, наркомания, а из соматических заболеваний – антифосфолипидный синдром и синдром Иценко-Кушинга [18]. Мы полагаем, что основным триггером необычно ранней манифестации ПЭ в данном случае явилась имеющаяся у пациентки болезнь трофобласта (ППЗ одного из плодов).

Известно, что трофобласт и эндотелиальные клетки сосудов плаценты играют ключевую роль в синтезе и поддержании баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов, обеспечивающего нормальное развитие и функционирование плаценты. Для ППЗ, который является одной из форм трофобластической болезни, помимо отека аномально сформированных ворсин хориона характерна диффузная гиперплазия трофобласта, приводящая к дисфункции плаценты, в том числе избыточному синтезу антиангиогенных факторов [19]. Именно дисбалансу между ангиогенными (плацентарный фактор роста – PIGF и сосудистый эндотелиальный фактор роста – VEGF) и антиангиогенными (Fms-подобная тирозинкиназа – sFlt1, растворимый эндотелин) факторами принадлежит основная роль в патогенезе

ПЭ [20]. Попадая в кровоток матери, sFlt1 связывает VEGF и PIGF, блокируя их действие. Результатом этого является формирование системного повреждения эндотелия в организме беременной женщины, наиболее ярко представленного в почечных клубочках, что связано с локальной функцией VEGF, который экспрессируется подоцитами и осуществляет регуляцию клубочковой проницаемости, поддержание фенестрации эндотелия капилляров и цитоскелета подоцитов. Связывание sFlt1 с VEGF на подоцитах приводит к нарушению подоцитарно-эндотелиального взаимодействия и развитию гломерулярного капиллярного эндотелиоза с отеком эндотелиальных клеток, утратой ими фенестр и отслойкой от базальной мембраны, приводящей к окклюзии просвета капилляров [21, 22]. Кроме того, снижение физиологической концентрации VEGF вызывает повреждение подоцитов с распластыванием их ножек, что клинически обуславливает массивную ПУ и может привести к развитию НС [23]. Таким образом, массивная ПУ с быстрым формированием у нашей пациентки НС может свидетельствовать в пользу выраженной подоцитопатии, сочетающейся с эндотелиальным повреждением, которое проявилось АГ и признаками ТМА.

Заключение

Представленное наблюдение показательно демонстрирует трудности диагностики ПЭ, имеющей атипичное течение в виде суперраннего начала (до 20 нед беременности) с нестандартным проявлением (НС). Наше наблюдение подтверждает обоснованность положения о том, что развитие НС во время беременности следует рассматривать как проявление ПЭ, пока не доказано обратное. Таким образом, развитие НС у беременной пациентки даже на ранних сроках гестации диктует в первую очередь необходимость исключать ПЭ. Для комплексного подхода к диагностике и определения тактики ведения необходим междисциплинарный подход с участием нефролога.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ГН – гломерулонефрит
 МАГ – микроангиопатический гемолиз
 МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия
 НС – нефротический синдром
 ППЗ – полный пузырный занос

ПУ – протеинурия
 ПЭ – преэклампсия
 ТМА – тромботическая микроангиопатия
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 sFlt1 – Fms-подобная тирозинкиназа
 VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Studd JW, Blainey JD. Pregnancy and the nephrotic syndrome. *Br Med J*. 1969;1:276-80. DOI:10.1136/bmj.1.5639.276
2. De Castro I, Easterling TR, Bansal N, Jefferson JA. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. *Kidney Int*. 2017;91(6):1464-72. DOI:10.1016/j.kint.2016.12.019
3. Brown RA, Kemp GJ, Walkinshaw SA, Howse MLP. Pregnancies complicated by preeclampsia and non-preeclampsia-related nephrotic range proteinuria. *Obstet Med*. 2013;6(4):159-64. DOI:10.1177/1753495X13498382
4. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, et al. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int*. 2005;67:2101-13. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x
5. Меркушева Л.И., Козловская Н.Л. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога. Обзор литературы. *Нефрология*. 2018;22(2):30-8 [Merkusheva LI, Kozlovskaya NL. Renal injury in preeclampsia: the view or nephrologist. Literature review. *Nephrology*. 2018;22(2):30-8 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38
6. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J. Pregnancy induced TMA in severe preeclampsia results from complement-mediated thromboinflammation. *Human Immunol*. 2021;82:371-8. DOI:10.1016/j.humimm.2021.03.006
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-31. DOI:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
8. Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А., и др. Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(6):16-23 [Shalina RI, Mikhalyova LM, Simukhina MA, et al. Modern features of the clinical course of severe forms of preeclampsia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2017;16(6):16-23 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2017-6-16-23
9. Suzuki T, Ichikawa D, Nakata M, et al. Nephrotic syndrome due to preeclampsia before 20 weeks of gestation: a case report. *BioMed Central Nephrol*. 2020;21(1):240. DOI:10.1186/s12882-020-01876-9
10. Berry EL, Iqbal SN. HELLP Syndrome at 17 Weeks Gestation: A Rare and Catastrophic Phenomenon. *J Clin Gynecol Obstet*. 2014;3(4):147-50. DOI:10.14740/jcgo297w
11. Bornstein E, Barnhard Y, Atkin R, Divon MY. HELLP syndrome: a rare, early presentation at 17 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2007;110:525-7. DOI:10.1097/01.AOG.0000268512.26170.ad
12. Tsigotis P, Mantzios G, Pappa V, et al. Antiphospholipid syndrome: a predisposing factor for early onset HELLP syndrome. *Rheumatol Int*. 2007;28(2):171-4. DOI:10.1007/s00296-007-0386-6
13. Imasawa T, Nishiwaki T, Nishimura M, et al. A case of "Pure" preeclampsia with nephrotic syndrome before 15 weeks of gestation in a patient whose renal biopsy showed glomerular capillary endotheliosis. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(3):495-501. DOI:10.1053/j.ajkd.2006.05.024
14. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(5):481-7. DOI:10.1016/j.ajog.2008.07.048
15. Stevens AB, Brasuell DM, Higdon RN. Atypical preeclampsia – Gestational proteinuria. *J Fam Med Prim Care*. 2017;6:669-71. DOI:10.4103/2249-4863.222029
16. De Castro I, Easterling TR, Bansal N, Jefferson JA. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. *Kidney Int*. 2017;91(6):1464-72. DOI:10.1016/j.kint.2016.12.019
17. Козловская Н.Л., Меркушева Л.И., Кирсанова Т.В., и др. Дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза и клинические особенности «ранней» и «своевременной» ПЭ. Взгляд нефролога. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2014;1(1):13-21. Режим доступа: <https://archivog.com/2313-8726/article/view/35458>. Ссылка активна на 14.03.2023 [Kozlovskaya NL, Merkusheva LI, Kirsanova TV, et al. Angiogenesis placental factors imbalance and clinical features of «early» and «late» preeclampsia. *Archive of Obstetrics and Gynecology V.F. Snigireva*. 2014;1(1):13-21. Available at: <https://archivog.com/2313-8726/article/view/35458>. Accessed: 14.03.2023 (in Russian)].
18. Thomas W, Griffiths M, Nelson-Piercy C, Sinnamon K. Pre-eclampsia before 20-week gestation: diagnosis, investigation and management. *Clin Kidney J*. 2012;5(6):597-9. DOI:10.1093/ckj/sfs101
19. Zhao M, Yin Y, Guo F, et al. Placental expression of VEGF is increased in pregnancies with hydatidiform mole: possible association with developing very early onset preeclampsia. *Early Hum Dev*. 2013;89(8):583-8. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2013.02.008
20. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-58. DOI:10.1172/jci17189
21. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, et al. Preeclampsia: A renal perspective. *Kidney Int*. 2003;67(6):2101-13. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x
22. Moghaddas SH, Zununi VS, Ardalan M. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomed Pharmacother*. 2019;109:408-16. DOI:10.1016/j.biopha.2018.10.082
23. Меркушева Л.И., Козловская Н.Л. Современные представления о патогенезе поражения почек при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015;8:12-7 [Merkusheva LI, Kozlovskaya NL. Current ideas on the pathogenesis of renal injury in preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;8:12-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

Поражения при орфанных заболеваниях: ревматологические аспекты болезни Фабри

О.В. Машкунова^{1,2}, А.Х. Исабекова², А.Ж. Ботабекова¹, П.И. Новиков³

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан;

²АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», Алматы, Казахстан;

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

Аннотация

Болезнь Фабри–Андерсена – генетически обусловленное прогрессирующее заболевание, относящееся к лизосомальным болезням накопления, сцепленное с X-хромосомой, характеризуется нарушением обмена гликофинголипидов вследствие недостаточности или отсутствия фермента α -галактозидазы А. Болезнь Фабри является мультисистемным заболеванием и характеризуется поражением жизненно важных органов – почек, сердца, головного мозга с возникновением осложнений, вызывающих неблагоприятный прогноз. В патогенезе заболевания участвуют механизмы аутовоспаления с признаками хронического воспаления. Одними из особенностей болезни Фабри являются клинические проявления в виде артралгий, повышения температуры, поражений кожи, которые имитируют ревматологические заболевания. В статье представлено клиническое наблюдение классического варианта болезни Фабри с полиорганной манифестацией, что потребовало дифференциальной диагностики с ревматологическими заболеваниями. Ревматологи – специалисты, вовлеченные в раннюю диагностику болезни Фабри, поэтому они должны иметь высокую осведомленность о данном сфинголипидозе.

Ключевые слова: болезнь Фабри, сфинголипидоз, α -галактозидаза, ревматологические аспекты, аутовоспаление, мультисистемность, ангиокератомы, акропарестезии, фермент-заместительная терапия.

Для цитирования: Машкунова О.В., Исабекова А.Х., Ботабекова А.Ж., Новиков П.И. Поражения при орфанных заболеваниях: ревматологические аспекты болезни Фабри. Терапевтический архив. 2023;95(6):505–510. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202244

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Multisystem lesions in orphan diseases: rheumatological aspects of Fabry's disease. Case report

Olga V. Mashkunova^{1,2}, Asel H. Isabekova², Aigerim Z. Botabekova¹, Pavel I. Novikov³

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan;

²Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Kazakhstan;

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

Abstract

Fabry–Andersen disease is a genetically determined, progressive disease related to lysosomal storage diseases, linked to the X chromosome, characterized by impaired glycosphingolipid metabolism, due to the deficiency or absence of the enzyme α -galactosidase A. Fabry disease is a multisystem disease and is characterized by damage to vital organs – kidneys, heart, brain, with the occurrence of complications that cause an unfavorable prognosis. Autoinflammation mechanisms with signs of chronic inflammation are involved in the pathogenesis of the disease. One of the features of Fabry disease are clinical manifestations in the form of arthralgia, fever, skin lesions, which are similar to rheumatological diseases. The article presents a clinical observation of the classical type of Fabry disease with multiple organ manifestation, which required differential diagnosis with rheumatological diseases. Rheumatologists are specialists who are involved in the early diagnosis of Fabry disease, so they should have a high awareness of this sphingolipidosis.

Keywords: Fabry disease, sphingolipidosis, rheumatological aspects, α -galactosidase, autoinflammation, multisystem, angiokeratoma, acroparesthesia, enzyme replacement therapy

For citation: Mashkunova OV, Isabekova AH, Botabekova AZ, Novikov PI. Multisystem lesions in orphan diseases: rheumatological aspects of Fabry's disease. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):505–510. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202244

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Машкунова Ольга Васильевна – канд. мед. наук, проф. каф. внутренних болезней НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, вед. консультант АО «НИИ кардиологии и внутренних болезней», врач-кардиолог высшей категории. Тел.: +7(705)209-32-22; e-mail: omashkun@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8548-8281

Исабекова Асель Хозедиясовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней АО «НИИ кардиологии и внутренних болезней», врач-кардиолог высшей категории. ORCID: 0000-0002-3172-3610

Ботабекова Айгерим Жумабековна – ассистент каф. внутренних болезней НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, врач-ревматолог первой категории. ORCID: 0000-0001-6694-2664

Новиков Павел Игоревич — канд. мед. наук, зав. ревматологическим отд. УКБ № 3, Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0148-5655

[✉]Olga V. Mashkunova. E-mail: omashkun@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8548-8281

Asel H. Isabekova. ORCID: 0000-0002-3172-3610

Aigerim Z. Botabekova. ORCID: 0000-0001-6694-2664

Pavel I. Novikov. ORCID: 0000-0003-0148-5655

Введение

Наследственный сфинголипидоз Фабри–Андерсена относится к орфанным лизосомальным болезням накопления. Описанный двумя учеными-дерматологами Андерсеном и Фабри в 1898 г., он характеризуется X-сцепленным типом наследования, гетерогенностью и мультистемностью поражения, что требует вовлечения в диагностику заболевания многих специалистов, в том числе ревматологов [1]. Немало научных исследований описывают наличие у пациентов с болезнью Фабри (БФ) скелетно-мышечных болей, которые имитируют акропарестезии вследствие отложения сфинголипидов в периферических нервных окончаниях [2, 3]. Нарушение метаболизма сфинголипидов связано с мутацией гена *GLA* и нарушением синтеза фермента α -галактозидазы (α -Gal A), которая нужна для их расщепления [4]. В результате недостаточной выработки α -Gal A в органах и тканях накапливаются продукты обмена в виде глоботриаозилцерамидов, которые аккумулируются в сосудистом эндотелии, коже, гладкомышечных клетках, невральных клетках головного мозга, ганглиях, подоцитах почек, мезангиальных и канальцевых клетках, сердечной мышце и клетках проводящей системы сердца. Этим и обусловлена полиорганность поражения при БФ, при этом превалирование клинического синдрома или дебют поражения зависят от наличия определенной мутации гена *GLA*, обуславливающей преобладающий фенотип развития картины заболевания [5, 6]. Характерными проявлениями являются поражения жизненно важных органов: почек, сердца, головного мозга, характеризующие тяжесть и прогноз сфинголипидоза [7]. Костно-мышечные симптомы в виде артралгий, акропарестезий, лихорадки, сосудистых расстройств по типу синдрома Рейно, поражения кожи в виде специфических ангиокератом, поражение почек, наличие вихревидной кератопатии уводит врачей общего звена в сторону поиска системных иммуновоспалительных заболеваний, особенно у детей и подростков, что удлиняет «окно возможностей» для своевременной диагностики БФ до 10–15 лет и приводит к необратимым исходам [8]. Это стимулирует генетиков и клинических исследователей проводить ранний скрининг на БФ пациентов из групп семейного риска, а также находящихся на заместительной почечной терапии, с гипертрофической кардиомиопатией и инсультами у молодых пациентов [9]. В практику внедряется неонатальный скрининг на БФ [10, 11]. Если ранее считалось, что все клинические проявления обусловлены только накоплением субстрата и вызываемым им фиброзом органов и тканей, то в настоящее время доказана роль аутовоспаления в прогрессировании клинических проявлений БФ [12]. Накопление гликофосфинголипидов в сосудистом эндотелии вызывает активацию хронического воспаления в виде оксидативного стресса, повышение 3-нитротирозина как маркера васкулопатии, что приводит к пролиферации эндотелия, повышению трансформирующего фактора роста β , превращению мезенхимальных клеток в фиброзные и формированию тотального интерстициального фиброза. Это вызывает повышение острофазовых маркеров воспаления – высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов при отсутствии подтверждающих органоспецифических аутоантител. Кроме того, БФ сейчас рассматривают как аутовоспалительный синдром с криопиринзависимым механизмом патогенеза, в основе которого лежит выработка инфламмасом. Это приводит к выработке каскада цитокинов воспаления – интерлейкинов-1 β , 6, 8, фактора некроза опухоли α , выработка которых увеличивается с течением

времени, вызывая необратимые изменения со стороны жизненно важных органов и систем [13, 14].

Ревматологическими «масками» БФ могут быть такие иммуновоспалительные системные заболевания, как системные васкулиты, системная красная волчанка (СКВ), ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла, острая и хроническая ревматическая болезнь сердца, ревматическая полимиалгия и др. [15]. Основным методом лечения БФ является пожизненная фермент-заместительная терапия (ФЗТ) агалсидазой α или β , дающая положительный ответ прежде всего на регресс неврологических проявлений в виде уменьшения интенсивности акропарестезий и скелетно-мышечных симптомов, а также замедления прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [16–18].

Цель – описание случая поздней диагностики классического варианта БФ у мужчины с лихорадкой, полиорганностью поражения почек, сердца, кожи, периферической нервной системы в виде жгучих акропарестезий, артралгий для привлечения внимания врачей разных специальностей к проблеме ревматологических проявлений орфанного заболевания БФ.

Пациент Б., 28 лет, госпитализирован в терапевтическое отделение НАО «НИИ кардиологии и внутренних болезней» Республики Казахстан с подозрением на системное заболевание с предварительным диагнозом: ХБП G4A3 (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 25 мл/мин/1,73 м² по EPI). Нефритический синдром. Предъявлял жалобы на ноющие боли в крупных и мелких суставах без хроноритмов, без утренней скованности, при отсутствии их припухания, покраснения области суставов, периодические подъемы температуры каждые 1–2 нед до 38–39°C, проходящие самостоятельно, жжение в кистях и стопах, мелкоочечные высыпания на коже туловища, бедер и живота без зуда, боли в мышцах плечевого пояса, верхних и нижних конечностей, колющие и ноющие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, слабость, похудение на 7 кг за последние 6 мес, снижение работоспособности. Из анамнеза жизни выяснено, что в 2019 г. во время нахождения в районной больнице по поводу аппендицита впервые выявлены изменения со стороны общего анализа крови (ОАК), общего анализа мочи (ОАМ) и биохимических показателей. ОАК: тромбоциты – 109×10^9 /л, ОАМ: белок – 0,5 г/л, суточная потеря белка – 1,3 г, эритроциты – 10–11 в п/зр, общий белок – 58 г/л, мочевина – 14,9 ммоль/л, креатинин – 305 мкмоль/л, холестерин – 3,2 ммоль/л. На догоспитальном уровне выставлен диагноз: гломерулярная болезнь почек, нефритический синдром. ХБП 4.

Выявлены другие особенности анамнеза заболевания и жизни: с 6-летнего возраста появились единичные ангиокератомы в околопупочной области, к 16 годам сыпь распространилась на поясничную область, ягодицы, паховую область. Наряду с ангиокератомами появились боли жгучего характера в кистях и стопах, боли в крупных и мелких суставах, возникающие при физической нагрузке, а также при необъяснимых ежемесячных эпизодах лихорадки с повышением температуры тела до 38–39°C.

При тщательном расспросе пациента выяснено, что он плохо переносит жару и практически не потеет. Пациент в течение 10 лет регулярно при болях в суставах, мышцах, жгучих болях в кистях и стопах, головной боли, для снижения температуры принимал преимущественно кетопрофен и другие нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (диклофенак, индометацин, ибупрофен, нимесулид). При этом к врачам не обращался и не обследовался.

довался. Из семейного анамнеза известно, что родной брат имеет сходную клиническую картину, а сестра имеет минимальные клинические проявления в виде ангиокератом, акропарестезий. Мама пациента клинически была здорова. С целью верификации диагноза больной госпитализирован в НАО «НИИ кардиологии и внутренних болезней».

При осмотре обращала на себя внимание сыпь «псевдогеморрагического» характера на коже нижней половины туловища, вокруг пупка, паховой области (рис. 1). Экссудативных явлений в суставах не наблюдалось, при пальпации и при движении суставы безболезненны, мышцы плечевого и тазового поясов безболезненны при пальпации, лимфатические узлы не увеличены. Живот мягкий при пальпации, печень, селезенка не увеличены. Область почек не изменена, пальпация в проекции почек безболезненна.

На госпитальном уровне обследован.

ОАК: эритроциты – $2,95 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $123 \times 10^9/л$, лейкоциты – $3,2 \times 10^9/л$, цветовой показатель – 0,71, скорость оседания эритроцитов – 13 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 57 г/л, альбумин – 23 г/л, холестерин – 3,04 ммоль/л, креатинин – 342,65 ммоль/л, мочевина – 23,85 ммоль/л, калий – 4,9 ммоль/л.

ОАМ: цвет – светло-желтый, прозрачность – полная, удельный вес – 1010, реакция – 5,0, белок – 0,96 г/л, лейкоциты – 0–1 в п/зр, эритроциты – 10–11 в п/зр, цилиндры – 0–1 в п/зр.

Суточная протеинурия в моче – 1,693 г/сут.

Иммуноферментный анализ на аутоиммунные антигены: определение антинейтрофильных цитоплазматических иммуноглобулинов (IgG) (АНЦА) – 0,17 (N-1); антитела к миелопероксидазе – отрицательно, антитела к протеиназе 3 – отрицательно, определение антинуклеарных аутоантител в сыворотке крови иммуноферментным методом – 0,42 (N-1); определение антител к двуспиральной (неденатурированной) ДНК – 3,77 (N-25); антитела к базальной мембране клубочков почек – не обнаружены; С3 – 1,2 г/л (N), С4 – 0,2 г/л (N), ревматоидный фактор – 5 ЕД/мл (N), антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду – отрицательно, ферритин – 53,6 мкг/л (N), высокочувствительный СРБ – 1,2 мг/л (N), поверхностный антиген вирусного гепатит В – отрицательно.

Ультразвуковое исследование почек: правая почка размером 9,3×3,7 см; толщина паренхимы – неоднородная, повышенной эхогенности. Левая почка размером 9,5×4,2 см; толщина паренхимы – повышенной эхогенности. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) – гиперэхогенные включения в ЧЛС с обеих сторон.

Заключение: отсутствие дифференциации паренхимы – ЧЛС. Повышение эхогенности паренхимы обеих почек.

Офтальмолог: признаков вихревидной кератопатии не обнаружено.

На электрокардиограмме (ЭКГ): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 90/мин; признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ); рис. 2.

Эхокардиографическое исследование выявило существенные изменения, характерные для БФ: гипертрофия ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу составила 13 мм, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу – 13 мм, индекс массы миокарда – $127 г/м^2$ (рис. 3). Глобальная сократимость ЛЖ сохранена (фракция выброса по Simpson – 60%), отсутствуют нарушения локальной сократимости и признаки диастолической дисфункции желудочков; крупные сосуды, клапанный аппарат и перикард – без особенностей. Данные доплеровской кардиографии:



Рис. 1. Ангиокератомы на коже передней брюшной стенки, в околопупочной области у пациента Б.

Fig. 1. Angiokeratoma on the skin of anterior abdominal wall in the paraumbilical area in patient B.

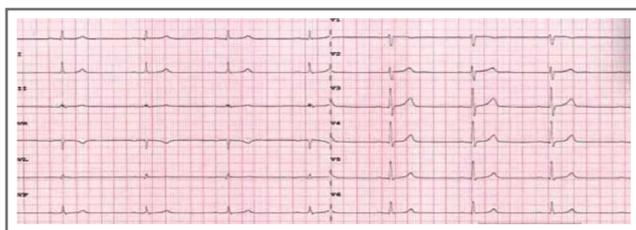


Рис. 2. ЭКГ больного Б.: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 90/мин. V2–V6, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Интервалы PQ – 0,13 с, QRS – 0,06 с, QT – 0,36 с.

Fig. 2. ECG of Patient B.: sinus rhythm with a heart rate of 90/min. V2–V6, signs of left ventricular hypertrophy. Intervals PQ 0.13 seconds, QRS – 0.06 seconds, QT – 0.36 seconds.

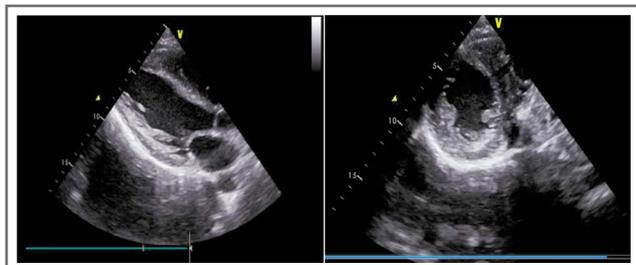


Рис. 3. Трансторакальная эхокардиография больного Б.: гипертрофия стенки ЛЖ.

Fig. 3. Transthoracic echocardiography of Patient B.: left ventricular hypertrophy.

митральная регургитация 1-й степени, трикуспидальная регургитация 1-й степени. Давление в легочной артерии не изменено (17 мм рт. ст.). При проведении исследования обращала на себя внимание повышенная эхогенность миокарда (см. рис. 3).

При холтеровском мониторировании ЭКГ выявлены в небольшом количестве предсердные экстрасистолы, а по данным суточного мониторирования артериального давления не обнаружено данных о наличии гипертензивного состояния. С учетом клинико-лабораторной картины заподозрена БФ, и ввиду мультиорганности поражения проводилась дифференциальная диагностика с систем-

ными васкулитами, СКВ и другими аутовоспалительными синдромами. По результатам молекулярно-генетического и ферментного анализов крови методом сухого пятна диагностировано снижение активности α -Gal A<0,8 мкмоль/л/ч (норма $\geq 15,0$ мкмоль/л/ч) и увеличение концентрации глоботриазилсфингозина lyso-Gb3 до 62 нг/мл (норма $\leq 1,8$ нг/мл), при молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене *GLA* с гомизиготным носительством [NM_000169.2:c.679C>T (p.Arg227*)]. На основании клинико-лабораторных и молекулярно-генетических исследований выставлен диагноз: E 75.2 Сфинголипидоз. БФ, классический вариант, впервые выявленная с поражением почек ХБП G4A3 (СКФ 25 мл/мин/1,73 м²), болезнь кожи (ангиокератомы), сердца (гипертрофия миокарда ЛЖ), экзокринных желез (гипогадроз), периферической нервной системы (периферическая нейропатия, акропарестезии), полиартралгии, миалгии, лихорадочный синдром; генетическая мутация в гене *GLA* [NM_000169.2:c.679C>T (p.Arg227*)], сниженная активность α -Gal A<0,8; патологическое повышение концентрации биомаркера lyso-Gb3; НПВП-нефропатия, гипохромная ренальная анемия, вторичная лейкопения, тромбоцитопения. Носителем мутантного гена является мама пробанда. По результатам дальнейшего скрининга у брата и сестры обнаружены патогенные мутации гена *GLA*.

Таким образом, у пациента с полиорганным поражением почек, кожи, сердца, артралгиями, миалгиями, лихорадочным синдромом, акропарестезиями кистей и стоп при отсутствии маркеров воспаления острой фазы и органоспецифических аутоантител, положительном семейном анамнезе заподозрена и диагностирована БФ, классический вариант. Иницирована ФЗТ агалсидазой α в дозе 0,2 мг/кг, на фоне проведения которой через 8 нед нормализовалась температура, появились признаки положительной динамики в виде уменьшения акропарестезий, артралгий и миалгий.

Обсуждение

Ревматологические манифестации и костно-мышечные проявления БФ описаны многими исследователями. Так, по данным О. Lidove и соавт., БФ часто является причиной скелетно-мышечных симптомов, наиболее распространенными из которых являются боли в конечностях и остеопороз [19]. По их наблюдениям пациенты с БФ страдали асептическими аваскулярными некрозами конечностей, остеопоротическими переломами, тендовагинитами. Часто пациентам в дебюте выставлялись синдром Шегрена ввиду сухости кожи и гипогадроза, системного склероза и периодической болезни, ревматической лихорадки из-за наличия поражения клапанного аппарата и гипертрофии ЛЖ. Бразильские ученые N. Rosa Neto и соавт. описывают высокую частоту ревматологических манифестаций в бразильской когорте пациентов [20]. Ошибочные диагнозы имели место у 64,8% больных с БФ, чаще всего это были ревматологические диагнозы, среди которых превалировала ревматическая лихорадка. Среднее время постановки правильного диагноза составило 16 лет. Кроме того, ими было сделано наблюдение, что ревматологические проявления часты у лиц с классическими мутациями R118C и A143T гена *GLA*. По данным российских исследователей С.В. Моисеева и соавт., ревматологические «маски» БФ наблюдались у 26,8% из 82 исследуемых пациентов с БФ и включали: васкулиты (7,3%), артрит (6,1%), болезнь Рандю-Ослера (4,9%), ревматическую лихорадку (4,9%), СКВ (3,7%), периодическую болезнь (1,2%) [21]. R. James

и соавт. описывают многочисленные случаи поздней диагностики БФ у детей, протекающей под «маской» ювенильного ревматоидного артрита. Одним из характерных сосудистых расстройств при БФ описывают лимфедему, обусловленную морфологическими изменениями эндотелия лимфатических сосудов [18, 22].

Описан случай сочетания БФ и гранулематоза с полиангиитом исследователями Н. Nanaoka и соавт. у японского пациента [23]. R. Manna и соавт. в 2017 г. предложили включить БФ в алгоритм диагностики лихорадки неясного генеза [24].

R. Simaz и соавт. провели исследование по осведомленности о БФ среди ревматологов и выявили, что, несмотря на частые ревматологические проявления при данном сфинголипидозе, осведомленность о соответствующих диагностических тестах низка. Чтобы повысить осведомленность ревматологов о скелетно-мышечных аспектах БФ, международная рабочая группа по скелетно-мышечным нарушениям проанализировала имеющиеся знания и предложила алгоритм диагностики БФ при выраженной акропарестезии для мультисистемной команды специалистов [25].

В представленном клиническом случае системными проявлениями БФ, требующими дифференциальной диагностики с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, были все мультисистемные признаки: костно-мышечные симптомы в виде артралгий и миалгий, лихорадочный синдром в виде регулярных периодических подъемов температуры, кожные высыпания – ангиокератомы, имитирующие геморрагическую сыпь, которую часто приписывают геморрагическому IgA-васкулиту, поражение почек в виде нефритического синдрома, нарастающей протеинурии с исходом в ХБП, конституционального синдрома в виде похудения, поражения сердца в виде гипертрофии ЛЖ, клапанной митральной и трикуспидальной регургитации 1-й степени. Такая полиорганность поражения требовала дифференциальной диагностики, прежде всего с АНЦА-васкулитами, при которых поражение почек является ведущим критерием диагностики, IgA-васкулитом, с подозрением на геморрагическую сыпь, узелковый полиартериит, при котором наблюдаются миалгии, лихорадка, похудение, и, конечно, с СКВ. В поле зрения и краеугольным камнем диагностики было поражение почек, наблюдаемое при всех указанных заболеваниях. Отсутствие повышения острофазовых маркеров воспаления, СРБ, ревматоидного фактора, ферритина, нормальная формула крови, без сдвигов лейкограммы влево, из биохимических отклонений – только повышение креатинина до 342,65 мкмоль/л и мочевины до 23,85 ммоль/л – все это вызвало сомнения в наличии иммуновоспалительного заболевания. А отсутствие антиядерного фактора, АНЦА методом непрямой иммунофлуоресценции, антител к протеиназе 3 и миелопероксидазе, антител к двуспиральной ДНК, нормальных уровней компонентов комплемента С3, С4, неимение в анамнезе вирусных гепатитов и поверхностного антигена вируса гепатита В в отсутствие поражения легких, встречаемых при всех АНЦА-васкулитах, полисерозитов, привели нас к заключению об отсутствии системного васкулита и СКВ у пациента. Микрогематурия, возможно, обусловлена регулярным приемом НПВП в течение длительного времени, что привело к развитию НПВП-нефропатии. Наличие классических ангиокератом, поражение почек, гипертрофия ЛЖ у молодого человека, семейный анамнестический скрининг привели нас к мысли о наличии у пациента орфанного заболевания – БФ,

классического варианта, которая подтверждена генетическим исследованием, обнаружением патологической мутации NM_000169.2:c.679C>T (p.Arg227*), снижением уровня α -Gal A и накоплением субстрата глоботриаозилцерамида lyso-Gb3. Инициация ФЗТ агалсидазой α из расчета 0,2 мг/кг привела к исчезновению лихорадки и уменьшению интенсивности акропарестезий, артралгий, миалгий уже через 8 нед от начала лечения. Назначение карбамазепина и антидепрессантов также уменьшило мучительные акропарестезии конечностей. Описанный клинический случай имеет предикторы неблагоприятного исхода БФ с учетом наличия ХБП 4, СКФ 25 мл/мин, повышения индекса массы миокарда ЛЖ [26].

Заключение

Лизосомальные болезни накопления, относящиеся к орфанным заболеваниям, характеризуются полиорганностью и мультисистемностью поражения вследствие отложения субстратов обмена сфинголипидов во всех органах и тканях. Одними из клинических признаков дебюта болезни являются ревматологические костно-мышечные проявления, лихорадка, ангиокератомы, напоминающие гемаррагическую сыпь, при этом не происходит органического поражения и деструкции суставов, а данные проявления лишь имитируют системные проявления и являются ревматологическими «масками» БФ. Многоликость БФ одними из первых вовлекает в орбиту диагностики ревматологов, что требует от них особой осведомленности об особенностях клинического течения БФ для своевременной диагностики и назначения ФЗТ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
БФ – болезнь Фабри
ЛЖ – левый желудочек
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок
ФЗТ – фермент-заместительная терапия
ХБП – хроническая болезнь почек
ЧЛС – чашечно-лоханочная система
ЭКГ – электрокардиограмма
 α -Gal A – α -галактозидаза
Ig – иммуноглобулин
lyso-Gb3 – глоботриаозилсфингозин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, et al. Anderson-Fabry disease: a multiorgan disease. *Curr Pharm Des.* 2013;19(33):5974-96. DOI:10.2174/13816128113199990352
- Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol.* 2007;26(3):335-41. DOI:10.1007/s10067-006-0299-x
- Paira SO, Roverano S, Iribas JL, et al. Joint manifestations of Fabry's disease. *Clin Rheumatol.* 1992;11(4):562-5. DOI:10.1007/BF02283120
- Michaud M, Mauhin W, Belmatoug N, et al. When and how to diagnose Fabry disease in clinical practice. *Am J Med Sci.* 2020;3:1-9. DOI:10.1016/j.amjms.2020.07.011
- Ortiz A, Germain GP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):416-27. DOI:10.1016/j.ymgme.2018.02.014
- Новиков П.В., Асанов А.Ю., Копишинская С.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. М., 2013 [Novikov PV, Asanov AYu, Kopishinskaya SV, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu bolezni Fabri. Moscow, 2013 (in Russian)].
- Arends M, Wanner Ch, Mehta A, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *JASN.* 2017;28(5):1631-41. DOI:10.1681/ASN.2016090964
- Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(2):284-93. DOI:10.1016/j.kint.2016.10.004
- Trachoo O, Jittorntam P, Pibalyart S, et al. Screening of Fabry disease in patients with end-stage renal disease of unknown etiology: the first Thailand study. *J Biomed Res.* 2016;31(1):17-24. DOI:10.7555/JBR.31.20160063
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79:31-40. DOI:10.1086/504601
- Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, et al. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inher Metab Dis.* 2006;29(1):106-11. DOI:10.1007/s10545-006-0196-0
- Chen KH, Chien Y, Wang KL, et al. Evaluation of proinflammatory prognostic biomarkers for Fabry cardiomyopathy with enzyme replacement therapy. *Can J Cardiol.* 2016;32:1221.e1-9. DOI:10.1016/j.cjca.2015.10.033
- Carnicer-Cáceres C, Arranz-Amo JA, Cea-Arestin C, et al. Biomarkers in Fabry Disease. Implications for Clinical Diagnosis and Follow-up. *J Clin Med.* 2021;10(8):1664. DOI:10.3390/jcm10081664

14. Тао Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М., и др. Терминальная хроническая почечная недостаточность у пациентов с болезнью Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(4):36-43 [Tao E, Moiseev A, Bulanov N, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;29(4):36-43 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2020-4-36-43
15. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С., и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):43-51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;30(3):43-51 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-3-43-51
16. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(4):63-70 [Moiseev SV, Novikov PI, Fomin VV. Treatment of Fabry disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;25(4):63-70 (in Russian)].
17. Hoffmann B, Beck M, Mehta A, et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to the enzyme replacement therapy – a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*. 2007;23(6):535-42. DOI:10.1097/AJP.0b013e318074c986
18. Reisin R, Perrin A, Garcia-Pavia P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. *Int J Clin Pract*. 2017;71(1). DOI:10.1111/ijcp.12914
19. Lidove O, Zeller V, Chicheportiche V, et al. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):56-61. DOI:10.1016/j.jbspin.2015.11.001
20. Rosa Neto NS, Bento JCB, Pereira RMR. Higher rate of rheumatic manifestations and delay in diagnosis in Brazilian Fabry disease patients. *Adv Rheumatol*. 2020;60(1):7. DOI:10.1186/s42358-019-0111-7
21. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М., и др. Болезнь Фабри в практике ревматолога. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):39-45 [Moiseev SV, Novikov PI, Bulanov NM, et al. Fabry disease in rheumatology practice. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;27(1):39-45 (in Russian)].
22. James RA, Singh-Grewal D, Lee SJ, et al; Australian Paediatric Rheumatology Group. Lysosomal storage disorders: A review of the musculoskeletal features. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(3):262-71. DOI:10.1111/jpc.13122. PMID: 27124840
23. Hanaoka H, Hashiguchi A, Konishi K, et al. A rare association between Fabry's disease and granulomatosis with polyangiitis: a potential pathogenic link. *BMC Nephrol*. 2014;15:157. DOI:10.1186/1471-2369-15-157
24. Manna R, Cauda R, Feriozzi S, et al. Recommendations for the inclusion of Fabry disease as a rare febrile condition in existing algorithms for fever of unknown origin. *Intern Emerg Med*. 2017;12:1059-67. DOI:10.1007/s11739-017-1704-y
25. Cimaz R, Guillaume S, Hilz MJ, et al. Awareness of Fabry disease among rheumatologists – current status and perspectives. *Clin Rheumatol*. 2011;30:467-75. DOI:10.1007/s10067-010-1445-z
26. Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М., и др. Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):40-6 [Moiseev SV, Karovaikina EA, Bulanov NM, et al. Predictors of clinical events in patients with Fabry disease: the role of chronic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(6):40-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000251

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Различные фенотипы акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: роль генетического обследования для определения прогноза

Т.В. Кирсанова^{✉1}, А.И. Балакирева², Т.А. Федорова¹, А.В. Пырегов¹, О.В. Рогачевский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Описан случай диагностики и лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) – крайне редкого заболевания, характеризующегося развитием тромботической микроангиопатии (ТМА) с преимущественным острым повреждением почек, у пациентки, имеющей в анамнезе многочисленные рецидивирующие эпизоды ТМА с нефротической протеинурией и нарушением функции почек. В 33 нед первой самопроизвольной беременности впервые зарегистрирована протеинурия до 0,8 г/л, в 38 нед госпитализирована с протеинурией, максимально достигающей 13 г/л, родоразрешена оперативно, после чего в течение последующих нескольких дней отмечена прогрессирующая тромбоцитопения (до $44 \times 10^9/\text{л}$) и анемия. Обращала на себя внимание не поддающаяся коррекции сразу несколькими группами антигипертензивных препаратов артериальная гипертензия и явления острого повреждения почек с азотемией до 266 мкмоль/л. Иницированная плазматерапия не оказала эффекта. После исключения всех иных причин ТМА инициирована терапия экулизумабом, позволившая быстро и полно купировать явления ТМА. Представленное наблюдение демонстрирует успешное лечение рецидивирующего течения аГУС экулизумабом с достижением полного восстановления функции почек у пациентки с гомозиготной мутацией в гене *MCP*. Стоит отметить важность генетического исследования даже в тех ситуациях, когда клинически аГУС не вызывает сомнений.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, диацилглицеринокиназа эпсилон, мембранный кофакторный белок, генетическое исследование белков – регуляторов комплемента, антикомплементарная терапия, экулизумаб

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Балакирева А.И., Федорова Т.А., Пырегов А.В., Рогачевский О.В. Различные фенотипы акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома: роль генетического обследования для определения прогноза. Терапевтический архив. 2023;95(6):511–515. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202233

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Various phenotypes of postpartum atypical hemolytic uremic syndrome: the role of genetic testing in determining prognosis. Case report

Tatiana V. Kirsanova^{✉1}, Alina I. Balakireva², Tatiana A. Fedorova¹, Aleksei V. Pyregov¹, Oleg V. Rogachevskiy¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

We report a case of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) that occurred after childbirth in a patient with a history of numerous recurrent episodes of TMA with nephrotic proteinuria and impaired renal function. At 33 weeks of the first spontaneous pregnancy, proteinuria up to 0.8 g/l was first registered, at 38 weeks she was hospitalized with proteinuria, reaching a maximum of 13 g/l, she was delivered promptly, after which progressive thrombocytopenia was noted over the next few days (up to $44 \times 10^9/\text{l}$) and anemia and severe arterial hypertension, which could not be corrected by several groups of antihypertensive drugs. Initiated plasma therapy had no effect. After exclusion of all other causes of TMA, therapy with eculizumab was initiated, which made it possible to quickly and completely stop the phenomena of TMA. The presented observation demonstrates the successful treatment of recurrent course of aHUS with eculizumab with the achievement of complete recovery of kidney function in a patient with a homozygous mutation in the *MCP* gene. It is worth noting the importance of genetic research even in those situations where clinically aHUS is beyond doubt.

Keywords: atypical hemolytic uremic syndrome, diacylglycerinokinase epsilon, membrane cofactor protein, genetic study of complement regulator proteins, eculizumab

For citation: Kirsanova TV, Balakireva AI, Fedorova TA, Pyregov AV, Rogachevskiy OV. Various phenotypes of postpartum atypical hemolytic uremic syndrome: the role of genetic testing in determining prognosis. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):511–515. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202233

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кирсанова Татьяна Валерьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ин-та анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». Тел.: +7(926)248-45-60; e-mail: a_tatya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6125-590X

Балакирева Алина Игоревна – аспирант фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-0362-580X

Федорова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-6883-4456

✉ Tatiana V. Kirsanova. E-mail: a_tatya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6125-590X

Alina I. Balakireva. ORCID: 0000-0003-0362-580X

Tatiana A. Fedorova. ORCID: 0000-0001-6883-4456

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – крайне редкое заболевание, характеризующееся развитием тромботической микроангиопатии (ТМА) с преимущественным острым повреждением почек, возникающее в основном в результате повреждения системой комплемента эндотелиальных клеток [1].

Система комплемента является ключевым элементом врожденного иммунитета, играющим решающую роль в элиминации патогенов, иммунных комплексов или клеточных остатков. Комплемент быстро активируется в случае угрозы организму, однако для того, чтобы эта активация ограничивалась только поверхностью патогенов и не повреждала клетки хозяина, должно слаженно работать множество регуляторных белков. Нарушение регуляции системы комплемента приводит к образованию провоспалительных компонентов и повреждению тканей [2]. Доказано, что мутации в генах, кодирующих белки-регуляторы фактор H (FH), MCP (мембранный кофакторный протеин) и фактор I (FI), а также мутации, приводящие к усилению функции белков-активаторов комплемента [факторы В (FB) и С3], при наличии определенных триггеров для активации вызывают развитие аГУС [3–10].

Беременность и послеродовой период являются периодами высокого риска для реализации этих мутаций в связи с тем, что любые акушерские осложнения сопровождаются избыточной активацией комплемента. Редко аГУС ассоциирован с мутациями в генах, не связанных с регуляцией комплемента [11].

В 2013 г. впервые описаны 2 рецессивные мутации в гене, который кодирует диацилглицеринкиназу эпсилон (DGKE). DGKE, которая экспрессируется в подоцитах, эндотелиальных клетках и тромбоцитах, является катализатором целого ряда клеточных превращений, в результате которых слаженно работает эндотелий и гломерулярный фильтрационный барьер. В отсутствие DGKE происходит накопление диацилглицерола, что приводит к изменению функции подоцитов, изменению фенотипа эндотелия и активации тромбоцитов. Эта мутация вызывает аГУС с массивной протеинурией (ПУ) и морфологически напоминает мембранопротериоз (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит [12]. Дефекты в гене DGKE ультраредки – они затрагивают всего 2–3% всех пациентов с аГУС. Как правило, у них первый эпизод болезни развивается в детском возрасте (до 5 лет) и есть ряд особенностей, например нефротическая ПУ, позволяющая ошибочно вести этих пациентов как больных гломерулонефритом. общепризнанные методы лечения аГУС, включая блокаду комплемента и плазмотерапию, играют ограниченную роль в лечении аГУС, связанного с DGKE, влияние блокады комплемента на почечные исходы не ясно из-за редкости этого состояния.

Поскольку у подавляющей части пациентов с аГУС в основе лежит наследственная и/или приобретенная аномалия комплемента, но встречаются и иные генетические аномалии, не связанное с комплементом рутинное выполнение генетического анализа рекомендуется всем больным

с установленным клинически диагнозом аГУС для характеристики этиологического фактора, подтверждения диагноза и определения прогноза [13, 14].

Мы представляем клиническое наблюдение рецидивирующего течения ТМА (с очередным тяжелым обострением после родоразрешения) у молодой женщины с эпизодами нефротической ПУ с детского возраста. Первоначально нами заподозрен DGKE-аГУС, но выполненный генетический анализ выявил иную причину болезни.

Пациентка И.А., 2000 г. р., дагестанка, рожденная от близкородственного брака (пациентка – дочь двоюродных брата и сестры), сибс 20 лет, здоров. Родители здоровы.

В возрасте 5 лет на фоне полного здоровья внезапное развитие оглушенности, двигательной заторможенности. При осмотре родители обратили внимание на геморрагические высыпания на коже голеней, кровоточивость десен. Госпитализирована по месту жительства, где при обследовании выявлена ПУ нефротического уровня (3,3 г/л) и нарушение функции почек (креатинин сыворотки – СКр 140–160 мкмоль/л) в сочетании с артериальной гипертензией, анемией (гемоглобин – Hb – 89 г/л) и тромбоцитопенией ($40 \times 10^9/\text{л}$). Состояние расценено как острый гломерулонефрит, инициирована терапия преднизолоном до 60 мг/сут с быстрым снижением в связи с нормализацией показателей крови/мочи (ПУ до 1 г/л).

Далее зафиксировано несколько волн спонтанного нарастания СКр, бурой мочи и снижения тромбоцитов, ПУ не превышала 1 г/л. В 2007 г. во время очередного эпизода СКр – 150 мкмоль/л. Наблюдалась в Москве в крупных профильных лечебно-профилактических учреждениях.

В 2009 г. на фоне однодневной лихорадки на фоне острой респираторной вирусной инфекции (получила нестероидные противовоспалительные препараты) появились боли в животе, эпизод темной мочи, вялость, слабость, обильное носовое кровотечение. Госпитализирована: Hb – 62 г/л, тромбоциты – $11 \times 10^9/\text{л}$, ПУ – 1,5 г/л, СКр – 325 мкмоль/л. Инициирована терапия преднизолоном 40 мг/сут. За время нахождения в стационаре исключена системная красная волчанка (антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК отрицательные, С3, С4 компоненты комплемента – норма, LE-клетки отрицательные).

Впервые обсуждался диагноз аГУС/тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Выполнено исследование ADAMTS13 – 94% (исследование повторно выполнено в 2014 г. – результат более 90%).

В марте 2010 г. выполнена нефробиопсия: всего 4 клубочка, в клубочках отмечается очаговая пролиферация мезангиоцитов, очаговое расширение мезангия, утолщение базальной мембраны, полнокровные капилляры, склероз отдельных сосудистых петель. Эпителий отдельных канальцев в состоянии белковой атрофии. При иммуногистохимии без свечения. Дано заключение о мезангиальной пролиферации.

Родители вели переписку с M. Noris и V. Fremeax-Vacchi о возможном генетическом исследовании белков – регуляторов комплемента, однако на тот момент не было реактивов.

Информация об авторах / Information about the authors

Пырегов Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф., дир. ин-та анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, зав. каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-8382-9671

Рогачевский Олег Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. экстракорпоральных методов лечения и детоксикации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-9847-5765

Aleksei V. Pyregov. ORCID: 0000-0001-8382-9671

Oleg V. Rogachevskiy. ORCID: 0000-0001-9847-5765

В 2014 г. повторно осмотрена профессором-нефрологом, по заключению которого пациентка имела хронический тубуло-интерстициальный нефрит, в пользу чего он привел факт приема нестероидных противовоспалительных препаратов перед обострением в 2010 г. Далее эпизоды транзиторного спонтанного нарастания СКр сохранялись, однако не сопровождалась тромбоцитопенией.

В 2019 г. консультирована нефрологом, расчетная скорость клубочковой фильтрации составила 35 мл/мин, что вынесено в диагноз как хроническая болезнь почек 3б стадии. Вступила в беременность с СКр 60 мкмоль/л, в моче – следы белка. Антигипертензивной терапии не получала.

В 33 нед впервые зарегистрирована ПУ 0,8 г/л, что расценено как ошибка, повторно – 0,4 г/л, в связи с чем далее не оценивалась. В 38 нед госпитализирована с ПУ, максимально достигающей 13 г/л, при этом тромбоцитопении и анемии не было, родоразрешена оперативно 10.07.2021 (ребенок 3000 г, 50 см, по шкале Апгар 8/9 баллов), после чего в течение последующих нескольких дней отмечена прогрессирующая тромбоцитопения (до $44 \times 10^9/\text{л}$) и анемия (Hb 62 г/л) без явных явлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания и с незначительным по данным выписки объемом кровопотери (500 мл). Максимальный уровень СКр – 266 мкмоль/л.

Переведена в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» 17.07.2021 с явлениями дыхательной недостаточности (сатурация 83–85% на атмосферном воздухе), с выраженной сонливостью и анурией. Шизоцитоз до 1%, лактатдегидрогеназа 3400 Ед/л, при поступлении тромбоциты $42 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка получала антибиотикотерапию широкого спектра действия, уровень прокальцитонина в норме. В связи с наличием синдрома ТМА инициирована плазмообменная терапия (18.07.2021 и 19.07.2021 выполнены 2 сеанса плазмообмена с удалением 1 объема циркулирующей плазмы за процедуру), на фоне чего состояние стабилизировалось, однако динамики лабораторных показателей не было, сохранялась анурия. Исследована активность ADAMTS, составившая 62%, что позволило исключить тромбоцитопеническую пурпуру, а также исключен катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС). Инициирована заместительная почечная терапия.

Клинически диагноз аГУС у пациентки, рожденной в близкородственном браке, с волнообразным течением ТМА не вызывал сомнения, однако в связи с тем, что генетическое исследование до беременности не выполнено, а больная имела с детства эпизоды с нефротической ПУ, мы предположили DGKE-аГУС. В связи с тем, что все предшествующие обострения купировались самостоятельно и значимого эффекта от плазматерапии не было, мы также обсуждали возможную мутацию MCP или другого белка, связанного с мембраной, функцию которого донорской плазмой спротезировать невозможно. В связи с тяжестью состояния пациентке по жизненным показаниям инициирована терапия экулизумабом, хотя мы понимали, что в случае DGKE-аГУС в связи с отсутствием избыточной активации комплемента такая тактика представлялась сомнительной.

20.07.2021 начала антикомплемментарная терапия (АКТ) препаратом Элизария (АО «ГЕНЕРИУМ»), на фоне которой на следующие сутки отмечено появление мочи до 415 мл и объективное улучшение самочувствия. Кроме того, отмечена и положительная лабораторная динамика: Hb в течение недели увеличился до 102 г/л, тромбоциты – до $110 \times 10^9/\text{л}$, лактатдегидрогеназа снизилась до 1600 Ед/л. На первый план вышла артериальная гипертензия, требовавшая назначения 4 групп препаратов (пациентка полу-

чала лозартан с Гипотиазидом, амлодипин и бисопролол в субмаксимальных дозах). Выполнен полный курс индукции, большая выписана на 30-е сутки после родоразрешения с СКр 136 мкмоль/л. По месту жительства продолжена АКТ экулизумабом.

В результате секвенирования экзона исследованы гены, входящие в расширенную панель «аГУС», на наличие патогенных/вероятно патогенных мутаций и вариантов с неопределенным клиническим значением согласно критериям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) [15]. В гене MCP, расположенном в локусе 1q32.2, в экзоне 6, обнаружена однонуклеотидная несинонимичная замена с.767G>A (p.Cys256Tyr) в гомозиготном состоянии. Выявленный вариант является вероятно патогенным, патогенность равна 80%. Частота мутации в популяции человека неизвестна, однако все мутации в гене MCP как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии ассоциированы с крайне высокой предрасположенностью к развитию аГУС. Описан как аутосомно-доминантный тип наследования, так и аутосомно-рецессивный.

На апрель 2022 г. пациентка находится на постоянном приеме 3 групп антигипертензивных препаратов, дозы которых близки к минимальным, продолжается АКТ, СКр 83 мкмоль/л, ПУ 0,63 г/л. Вакцинирована от менингококковой, пневмококковой и новой коронавирусной инфекции. В конце января 2022 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию в легкой форме.

Обсуждение

Описанный нами случай демонстрирует не только успешное лечение рецидивирующего течения аГУС, резистентного к плазматерапии, экулизумабом с полным восстановлением и гематологических показателей, и функции почек, но и важность генетического исследования даже в тех ситуациях, когда клинически аГУС не вызывает сомнений.

Как известно, до появления АКТ аГУС имел крайне неблагоприятный прогноз: смертность достигала 25% [16] и прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности регистрировалось у 1/2 пациентов [17].

В течение последнего десятилетия описаны множественные как врожденные, так и приобретенные аномалии, связанные с развитием аГУС [18]. У 50–60% пациентов с аГУС описаны разнообразные мутации в генах, кодирующих различные звенья альтернативного пути комплемента. Мутации в гене MCP выявляются у 10–15% больных [19]. Установление этиологического субстрата должно помочь врачу скорректировать дальнейшее наблюдение и лечение пациента.

Однако в первую неделю после появления феномена ТМА можно исключить только тяжелый дефицит ADAMTS-13, а также типичный ГУС, ассоциированный с *Escherichia coli*. С учетом лавинообразного течения ТМА, что ярко демонстрируют все акушерские случаи, промедление с началом терапии недопустимо. Именно по этой причине плазмообмен используется в качестве терапевтической стратегии 1-й линии для лечения всех вариантов ТМА в акушерстве. Известно, что плазмообмен позволяет восполнить дефицит ADAMTS-13, а также элиминировать антитела к фактору Н и восполнить его дефицит фактором Н из донорской плазмы. При этом первый плазмообмен следует проводить как можно скорее, в течение 24 ч после манифестации ТМА [20].

Тем не менее пациенты с аГУС, которые чувствительны к плазме, – это не только пациенты с аутоантителами к фактору Н, но и с мутациями в белках-регуляторах комплемента, таких как CFH и CFI. Опубликованные данные о па-

циентах с мутациями CFH показывают либо полную, либо частичную (гематологическую) ремиссию примерно в 60% случаев лечения плазмой [18, 21]. Пациенты с мутациями CFH демонстрируют частичный ответ на плазмотерапию, а ремиссия достигается примерно в 30–40% пролеченных эпизодов. Однако пациенты с изолированной дисфункцией MCP плазморезистентны [18, 22, 23]. Это связано с тем, что MCP является мембраносвязанным регулятором комплемента, а не циркулирующим, поэтому он не поступает с донорской плазмой. Кроме этого, у таких пациентов описана высокая частота спонтанных ремиссий, что зачастую оставляет их без столь значимых эпизодов ТМА, требующих ургентного плазмообмена.

Когда мы ознакомились с анамнезом пациентки, то предположили наличие более редкой генетической аномалии – дефекта DGKE, отличительной чертой которого является нефротическая ПУ, которая может разрешаться самостоятельно до следовой. В этом случае эмпирическая терапия экулизумабом могла бы не помочь пациентке. Ранее мы уже сталкивались с эпизодами массивной ПУ у больного с волнообразным течением ТМА и синдромом Снеддона [24], а до этого такой феномен описан при АФС-ассоциированной нефропатии [25].

Несмотря на то, что «большая» ПУ в первую очередь является симптомом гломерулонефрита, в ряде случаев она может иметь ишемическую природу («ренин-ассоциированная» ПУ). Такая ПУ хорошо известна при атеросклеротическом поражении почечной артерии [26], но, видимо, может быть обусловлена не только им. «Волны» нарастающей ПУ у нашей пациентки, скорее всего, были обусловлены усугублением почечной ишемии вследствие рецидивирующего тромбообразования, в пользу чего свидетельствует появление массивной ПУ в сочетании с нарушением функции почек только во время обострения ТМА.

Очередной эпизод ТМА, развившийся в раннем послеродовом периоде, оказался для нашей больной жизнеугрожающим, в связи с чем мы инициировали АКТ, даже несмотря на подозрение на DGKE-аГУС. Пациентке инициирована АКТ экулизумабом, показавшая свою эффективность при аГУС, связанном с беременностью: приблизительно у 90% пациентов по данным описания малой серии больных достигнута и гематологическая, и почечная ремиссия, хотя и обсуждается, что эта доля могла быть завышена из-за смещения публикаций в пользу успешных исходов. В ретроспективном исследовании 22 женщин, у которых развился связанный с беременностью аГУС, у всех 10 пациенток, получавших терапию экулизумабом, достигнута гематологическая и почечная ремиссия [27]. Следует отметить, что в 9 из 10 случаев АКТ начата из-за отсутствия реакции на плазмообмен. Ни у одного из пациентов, получавших лечение экулизумабом, не развилась терминальная стадия почечной недостаточности в конце 2-летнего наблюдения, тогда как она зарегистрирована у 6 из 12 (50%) пациентов, которые его не получали. Биоаналогичный препарат Элизария сопоставим с оригинальным экулизумабом по эффективности и безопасности по данным ряда клинических исследований [28–31].

Продолжительность АКТ до сих пор не ясна, и решение должно приниматься индивидуально. Наличие любых генетических аномалий комплемента представляет собой риск рецидива аГУС после прекращения лечения. По-видимому, наша пациентка должна продолжать АКТ, даже несмотря на относительно «доброкачественный» вариант мутации. Количество значимых эпизодов ТМА в течение жизни, сопровождающихся массивной ПУ, делают ее почечный прогноз без такой терапии крайне пессимистичным.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует возможность не только успешного лечения рецидивирующего течения аГУС, резистентного к плазмотерапии, экулизумабом с достижением полного восстановления функции почек, но и важность генетического исследования даже в тех ситуациях, когда клинически аГУС не вызывает сомнений. В нашем случае аГУС был связан с гомозиготной мутацией в гене MCP, что стало причиной плазморезистентности. Установление этиологического субстрата аГУС не предотвратило избыточного лечения во время острого периода, однако позволило нам ретроспективно оценить причину не только плазморезистентности и спонтанных ремиссий, но и массивной ПУ, которая и будет определять почечный исход. Кроме того, мы смогли сообщить пациентке и ее семье, что долгосрочный почечный прогноз на такой терапии оптимистичен. Однако основной нашей целью является профилактика рецидивов аГУС, в связи с чем мы планируем продолжать ее лечение антикомплементарным препаратом неопределенно длительно.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information.

Список сокращений

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром
АКТ – антикомплементарная терапия
АФС – антифосфолипидный синдром
ПУ – протеинурия

СКр – креатинин сыворотки
ТМА – тромботическая микроангиопатия
DGKE – диацилглицеринкиназа эпсилон
Hb – гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347(8):589-600. DOI:10.1056/NEJMra020528
- de Cordoba SR, Tortajada A, Harris CL, Morgan BP. Complement dysregulation and disease: from genes and proteins to diagnostics and drugs. *Immunobiology*. 2012;217(11):1034-46. DOI:10.1016/j.imbio.2012.07.021
- Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet*. 2003;362(9395):1542-7. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14742-3
- Pérez-Caballero D, González-Rubio C, Gallardo ME, et al. Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001;68(2):478-84. DOI:10.1086/318201
- Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(22):12966-71. DOI:10.1073/pnas.2135497100
- Warwicker P, Goodship TH, Donne RL, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1998;53(4):836-44. DOI:10.1111/j.1523-1755.1998.00824.x
- Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet*. 2005;14(5):703-12. DOI:10.1093/hmg/ddi066
- Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Blouin J, et al. Complement factor I: a susceptibility gene for atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2004;41(6):e84. DOI:10.1136/jmg.2004.019083
- Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2008;112(13):4948-52. DOI:10.1182/blood-2008-01-133702
- Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(1):240-5. DOI:10.1073/pnas.0603420103
- Feitz WJ, van de Kar NC, Orth-Höller D, et al. The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Genet*. 2018;30(4):400-9. DOI:10.1007/s11825-018-0216-0
- Quaggin SE. DGKE and atypical HUS. *Nat Genet*. 2013;45(5):475-6. DOI:10.1038/ng.2622
- de Córdoba SR. Complement genetics and susceptibility to inflammatory disease. Lessons from genotype-phenotype correlations. *Immunobiology*. 2016;221(6):709-14. DOI:10.1016/j.imbio.2015.05.015
- Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol*. 2015;67(1):31-42. DOI:10.1016/j.molimm.2015.03.246
- Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011;13(7):680-5. DOI:10.1097/GIM.0b013e3182217a3a
- Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(6):1126-33. DOI:10.1681/ASN.V961126
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1035-50. DOI:10.1681/ASN.2004100861
- Sellier-Leclerc AL, Fremaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2392-400. DOI:10.1681/ASN.2006080811
- Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):976-82. DOI:10.1053/j.ajkd.2004.02.010
- Ariceta G, Besbas N, Johnson S, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):687-96. DOI:10.1007/s00467-008-0964-1
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1844-59. DOI:10.2215/CJN.02210310
- Davin JC, Buter N, Groothoff J, et al. Prophylactic plasma exchange in CD46-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(9):1757-60. DOI:10.1007/s00467-009-1188-8
- Matsukuma E, Gotoh Y, Kuroyanagi Y, et al. A case of atypical hemolytic uremic syndrome due to anti-factor H antibody in a patient presenting with a factor XII deficiency identified two novel mutations. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(2):269-74. DOI:10.1007/s10157-010-0375-z
- Кирсанова Т.В., Козловская Н.Л., Калашникова Л.А., и др. Особенности поражения почек у больного с синдромом Снеддона. *Терапевтический архив*. 2009;81(8):73-7 [Kirsanova TV, Kozlovskaya NL, Kalashnikova LA, et al. Renal affection in a patient with Sneddon's syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2009;81(8):73-7 (in Russian)].
- Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Метелева Н.А., и др. Клинические проявления нефропатии, связанной с антифосфолипидным синдромом, при первичном антифосфолипидном синдроме. *Терапевтический архив*. 2003;75(6):22-8 [Shilov EM, Kozlovskaya NL, Metel'eva NA, et al. Clinical manifestations of nephropathy associated with antiphospholipid syndrome in primary antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2003;75(6):22-8 (in Russian)].
- Makanjuola AD, Scoble JE. Ischaemic nephropathy – is the diagnosis excluded by heavy proteinuria? *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(12):2795-7. DOI:10.1093/ndt/14.12.2795
- Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2018;93(2):450-9. DOI:10.1016/j.kint.2017.06.022
- Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol*. 2021;100(11):2689-98. DOI:10.1007/s00277-021-04624-7
- Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):3748. DOI:10.1182/blood-2019-125693
- Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):77-84 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(7):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.07.000818
- Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Шифман Е.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов экулизумаба в лечении акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(3):25-30 [Korotchaeva YV, Kozlovskaya N., Shifman EM. Comparative efficacy of the original and biosimilar eculizumab in the treatment of obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021;30(3):25-30 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-3-25-30

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

Старческая астения и хроническая болезнь почек – реальная проблема современной нефрологии

Т.Е. Руденко[✉], И.Н. Бобкова, Е.С. Камышова, Е.В. Ставровская

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

Аннотация

Обзорная статья посвящена синдрому хрупкости, или старческой астении, у пациентов с хронической болезнью почек. Обсуждаются вопросы распространенности, диагностики, патогенеза этого синдрома и его клинических последствий при хронической болезни почек.

Ключевые слова: хрупкость, синдром старческой астении, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Руденко Т.Е., Бобкова И.Н., Камышова Е.С., Ставровская Е.В. Старческая астения и хроническая болезнь почек – реальная проблема современной нефрологии. *Терапевтический архив.* 2023;95(6):516–520. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202270 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Frailty and chronic kidney disease – the real problem of modern nephrology: A review

Tatiana E. Rudenko[✉], Irina N. Bobkova, Elena S. Kamyshova, Ekaterina V. Stavrovskaya

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

Abstract

The article deals with the syndrome of frailty or senile asthenia in patients with chronic kidney disease. The questions of prevalence, diagnosis, pathogenesis of this syndrome and its clinical consequences in chronic kidney disease are discussed.

Keywords: frailty, senile asthenia syndrome, chronic kidney disease

For citation: Rudenko TE, Bobkova IN, Kamyshova ES, Stavrovskaya EV. Frailty and chronic kidney disease – the real problem of modern nephrology: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(6):516–520. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202270

Введение

Увеличение продолжительности жизни – несомненный успех системы современного здравоохранения. В то же время старение населения сопряжено с развитием ряда гериатрических синдромов, одним из которых является хрупкость (старческая астения). Синдром старческой астении (ССА) – состояние, связанное со снижением физиологического резерва и функций многих систем организма и приводящее к повышенной уязвимости организма к воздействию внешних и внутренних стрессоров [1]. ССА развивается не только у пожилых, но и в более молодом возрасте при наличии заболеваний, вызывающих синдром ускоренного старения, в частности при хронической болезни почек (ХБП) [2]. Распространенность ХБП в общей популяции составляет 13,4% [3]. По данным эпидемиоло-

гических исследований, в нашей стране снижение функции почек выявлено у 36% лиц в возрасте старше 60 лет и у 16% лиц трудоспособного возраста [4, 5]. У пациентов в возрасте 70–85 лет частота развития терминальной почечной недостаточности в 3 раза выше по сравнению с 50–60-летними, при этом почти 25% больных, получающих диализную терапию, старше 80 лет [6].

Для диагностики ССА используют 2 модели. Согласно предложенной L. Fried и соавт. фенотипической модели, которая включает 5 критериев (непреднамеренная потеря массы тела, низкая сила сжатия кисти, повышенная утомляемость, снижение скорости ходьбы и низкий уровень физической активности), хрупкость диагностируют при наличии ≥ 3 , а «прехрупкость» – 1 или 2 критериев [7]. Модель накопления дефицитов учитывает почти 70 пара-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Руденко Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(499)248-41-66; e-mail: rudenko_t_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1296-4494

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

Камышова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-1823-0125

Ставровская Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-6381-2186

[✉]Tatiana E. Rudenko. E-mail: rudenko_t_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1296-4494

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

Elena S. Kamyshova. ORCID: 0000-0002-1823-0125

Ekaterina V. Stavrovskaya. ORCID: 0000-0001-6381-2186

метров (в том числе физическое и психическое здоровье, функциональный статус, коморбидность, зависимость от посторонней помощи и т.п.) и дает оценку индекса хрупкости [8].

Эпидемиология хрупкости при ХБП

Распространенность ССА нарастает по мере прогрессирования почечной дисфункции, варьируя от 7 до 42% случаев на додиализной стадии и от 30 до 73% при лечении диализом [9]. У диализных больных в возрасте старше 40 лет ее обнаруживают в 44% случаев, старше 70 лет – в 78% [10]. Вариабельность в частоте выявления ССА при снижении функции почек может объясняться гетерогенностью обследованных групп пациентов по демографическим, клиническим показателям и используемым методам оценки.

По данным систематического обзора R. Chowdhury и соавт., при оценке хрупкости у пациентов с ХБП чаще применяют фенотипическую модель [9]. В модифицированных версиях фенотипической модели вместо физических тестов используют специальные опросники. Однако, по мнению исследователей, это может приводить к завышению распространенности данного синдрома. Так, у 188 пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД), при использовании фенотипической модели с непосредственной оценкой снижения скорости ходьбы и мышечной силы частота выявления ССА составила 24%, а при применении ее модифицированной версии (в виде специального опросника) – 78%, т.е. оказалась в 3 раза выше [11]. Кроме того, в условиях диализной терапии может оказаться затруднительной трактовка некоторых критериев, например таких, как потеря массы тела или утомляемость, которые могут оказаться связаны с колебаниями водного статуса во время процедуры ГД или собственно процедурой ГД (развитием постдиализной усталости) соответственно [12].

Различия в частоте выявления ССА также связаны с тем, какая из двух моделей используется. В исследовании D. Drost и соавт., включавшем 95 пациентов с различными стадиями ХБП, ССА по данным фенотипической модели диагностировали в 27% случаев, а при использовании индекса хрупкости (модель накопления дефицитов) – в 37%, что может быть связано с более комплексным методом оценки в последней модели [13]. Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на наличие взаимосвязи между хрупкостью и ХБП, последняя не включена в критерии фенотипической модели, следовательно, ее вклад в развитие хрупкости трудно достоверно оценить [12].

Различные методы оценки имеют частичные совпадения исследуемых параметров, свои преимущества и ограничения для использования. Хотя в настоящее время нет приоритетного способа оценки хрупкости, исследователями достигнут консенсус, согласно которому с учетом четкой связи между хрупкостью и развитием неблагоприятных исходов важнее сам факт выявления данного синдрома, нежели метод его диагностики [14]. Таким образом, существует потребность в создании общепринятого валидированного метода диагностики синдрома хрупкости в нефрологической практике.

Роль ХБП в развитии хрупкости

Самостоятельная роль ХБП в развитии хрупкости подтверждена в ряде исследований. Согласно результатам крупных метаанализов риск развития ССА прогрессивно увеличивается по мере снижения функции почек и независимо связан со снижением скорости клубочковой филь-

трации (СКФ) [9, 15]. Кроме того, на основании объективных и субъективных методов оценки выявлены прямые ассоциации между уровнем СКФ и показателями физического домена хрупкости (снижение физической активности, замедление походки) у пациентов на додиализных стадиях ХБП [15].

Вопрос о влиянии диализной терапии на динамику изменения хрупкости остается открытым. Показано, что в течение первых 6 мес после начала лечения ГД функциональный статус ухудшился у 40% пожилых (старше 75 лет) пациентов с ССА [10]. В другой работе (762 пациента, средний возраст 57 лет) число диализных больных, продемонстрировавших снижение или увеличение степени хрупкости за 2-летний период наблюдения, не различалось [16].

Пациентам с ССА диализную терапию начинают при более высоких значениях СКФ по сравнению с сохраненными пациентами. Возможно, это обусловлено тем, что некоторые симптомы, ассоциированные с хрупкостью, интерпретируются как проявления уремии или такие пациенты оказываются менее толерантны к уремии, испытывая ее негативное влияние при более высоких значениях СКФ [17]. Предполагают, что лечение диализом само по себе может ускорить прогрессирование хрупкости за счет различных механизмов. Снижение физической активности на начальном этапе лечения, появление интрадиализной гипотензии, приводящей к развитию сердечно-сосудистых и церебральных нарушений, усугубляют уже имеющиеся дефициты у этих пациентов [18]. Определенный режим процедур ГД также ускоряет потерю остаточной функции почек, играющей протективную роль, и может привести к изменению объема ультрафильтрации во время сеанса ГД с развитием интрадиализной гипотензии [19]. Необходимы дальнейшие исследования по мониторингованию хрупкости при заместительной почечной терапии у этой уязвимой категории пациентов.

Патогенез хрупкости

Развитие хрупкости при ХБП – сложный многофакторный процесс, при котором ключевые факторы – саркопения, снижение уровня метаболизма и энергии, недостаточное питание – взаимодействуя и усиливая влияние друг друга, формируют порочный круг [20].

Патогенетическими факторами развития саркопении при ХБП считают старение, гиподинамию, недостаточное питание (malnutrition), метаболический ацидоз, метаболическую/нейроэндокринную дисрегуляцию, хроническое системное воспаление [14, 20]. Саркопения диафрагмы и висцеральных мышц наряду с анемией приводит к снижению доставки кислорода к тканям, что способствует развитию усталости. Следствием этого являются замедление скорости ходьбы, снижение физической активности и основного обмена [20]. Гиподинамия ассоциирована с повышением смертности у больных с нарушением функции почек [21, 22]. Выполнение физических упражнений пациентами, получающими диализную терапию, способствует увеличению скорости походки, силы мышц нижних конечностей и мышечной массы [23–25].

Недостаточное поступление калорий и энергии отмечается почти у 1/3 пациентов с терминальной стадией ХБП из-за обусловленной уреимией анорексии, воспаления, сопутствующих заболеваний, воздействия лекарственных препаратов, сниженного настроения или когнитивных нарушений [23, 26]. Накопление уремических токсинов влияет на регуляцию аппетита гипоталамусом [26]. Ограничение потребления белка и фосфатов с

целью предотвращения развития минерально-костных нарушений, потеря аминокислот при проведении диализной терапии также способствуют развитию белково-энергетической недостаточности [27, 28]. Снижение основного обмена и недостаточное питание при ХБП приводят к развитию саркопении и, соответственно, к физической астении [23, 26]. Таким образом, у пациентов с ССА риск развития белково-энергетической недостаточности может перевесить преимущества строгого соблюдения диетических ограничений, что требует индивидуального подхода [14]. Данные об эффективности дополнительной нутритивной поддержки у пациентов с ХБП и ССА ограничены; показано, что она позволяет улучшить нутритивный статус, снизить риск госпитализаций, но в целом не влияет на выживаемость [29].

Нарушение функции почек тесно связано с развитием хронического системного воспаления в результате снижения клиренса провоспалительных цитокинов, воздействия уремических токсинов и сопутствующих инфекций, а также проведения процедуры диализа *per se* [23, 30]. Влияние хронического системного воспаления на развитие хрупкости при ХБП реализуется через снижение чувствительности скелетных мышц к инсулину, усиление расщепления мышечного белка каспазой и убиквитин-протеасомной системами, повышение расхода энергии в состоянии покоя, что способствует нарушению гомеостаза в мышечной ткани [23, 26, 30–32]. Кроме того, в патогенезе хрупкости при ХБП обсуждают роль метаболического ацидоза, эндокринных нарушений (снижение уровней тестостерона и витамина D, инсулиноподобного фактора роста 1-го типа), анемии, гиперкоагуляции, когнитивных нарушений [12, 14]. Следовательно, воздействие на эти системные осложнения уремии потенциально может предупредить развитие саркопении и хрупкости. Процессы клеточного старения, нарушение структуры теломер, митохондриальная дисфункция, гиперпродукция свободных радикалов, наблюдаемые при старении, также приводят к развитию хрупкости в условиях уремии [2, 33].

Последствия хрупкости

По данным ряда исследований, следствием хрупкости при ХБП являются снижение физических возможностей и качества жизни, когнитивные нарушения, депрессия, недостаточность питания, коморбидность по сердечно-сосудистым и метаболическим заболеваниям, повышенный риск госпитализации и смерти [9, 12, 34].

Выявлена связь между хрупкостью, определяемой различными методами, и развитием неблагоприятных исходов при любом уровне снижения функции почек. На додиализных стадиях ХБП у пациентов с ССА риск общей смертности в 2 раза выше, чем у сохраненных пациентов, и наблюдается более быстрое прогрессирование почечной недостаточности с достижением терминальной стадии ХБП, требующей начала диализной терапии [15].

В 3-летнем проспективном исследовании общая смертность у диализных пациентов с синдромом ССА, «прехрупкостью» и сохраненных составила 40, 34 и 16% соответственно, что подчеркивает важность стратификации пациентов по степени хрупкости в клинической практике. У пациентов с ССА, получающих лечение ГД, риск смерти оказался в 2,6 раза выше по сравнению с больными без ССА (95% доверительный интервал – ДИ 1,0–6,49) и при многофакторном анализе не зависел от возраста, пола и наличия коморбидности [35]. В работе T. Alfaadhel и соавт. при увеличении на 1 балл оценки, полученной при использовании 9-балль-

ной шкалы старческой астении, риск смерти увеличивался в 1,22 раза (95% ДИ 1,04–1,43) независимо от возраста, коморбидности и вида диализной терапии [36].

Наличие ССА у пациентов, получающих диализную терапию, увеличивает частоту госпитализаций [35]. В работе C. Garcia-Canton и соавт. [37] (277 пациентов, средний возраст 65 лет, срок наблюдения 29 мес) частота госпитализаций у пациентов с ССА и «прехрупкостью» оказалась статистически значимо выше по сравнению с сохраненными пациентами и составила 852, 784 и 417 случаев на 1000 пациенто-лет соответственно. Основными причинами госпитализаций у пациентов с ССА стали инфекционные и сердечно-сосудистые осложнения, а у пациентов без хрупкости – хирургические вмешательства, в том числе связанные с сосудистым доступом [37].

В проспективных исследованиях продемонстрирована независимая связь ССА с риском падений и переломов [38, 39]. За 2-летний период наблюдения у пациентов с ССА и без него, получающих лечение ГД, частота падений и переломов, потребовавших медицинского вмешательства, различалась в 2 раза: 126 и 66 случаев на 1000 пациенто-лет соответственно [38]. Таким образом, необходимы меры по улучшению физического состояния пациентов с ХБП, что потенциально позволит снизить риск таких осложнений.

Влияние хрупкости на исходы у реципиентов почечного трансплантата неоднозначно. С одной стороны, в послеоперационном периоде у них выше риск отсроченной функции трансплантата, смерти и повторных госпитализаций в первый месяц после операции, а также чаще отмечаются побочные эффекты при приеме микофенолата мофетила [40, 41]. С другой – через 3 мес после пересадки почки именно у пациентов с ССА отмечено более значимое улучшение качества жизни по данным опросника KDQOL-SF, функционального статуса и, соответственно, снижение степени хрупкости во всех возрастных группах по сравнению с пациентами без ССА [42, 43]. Эти результаты демонстрируют, что хрупкость может быть обратимым состоянием после пересадки почки.

Заключение

Таким образом, хрупкость – широко распространенное состояние у пациентов с ХБП, развивающееся уже на додиализных стадиях и прогрессирующее с началом терапии ГД. ССА тесно ассоциировано с неблагоприятными клиническими исходами. Внедрение в клиническую нефрологическую практику скрининга хрупкости может дополнить традиционную оценку риска исходов ХБП, что позволит определить индивидуальные подходы к лечению и в перспективе улучшить прогноз у этой категории больных.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследований и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ГД – гемодиализ

ДИ – доверительный интервал

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССА – синдром старческой астении

ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1:11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runihina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:11-46 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
2. Koومان J, Kotanko P, Schols A, et al. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:732-42. DOI:10.1038/nrneph.2014.185
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI:10.1371/journal.pone.0158765
4. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есяян А.М., и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология*. 2004;8(3):7-14 [Smirnov AV, Kaiukov IG, Esaian AM, et al. Preventive approach in nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2004;8(3):7-14 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2009;11(3):144-233 [Bikbov BT, Tomilina NA. Status of substitution therapy for patients with chronic kidney failure in the Russian Federation in 1998–2007 (Analytical report on data from the Russian Register of Substitution Renal Therapy). *Nefrologija i dializ*. 2009;11(3):144-233 (in Russian)].
6. Blumberg Benyamini S, Katzir Z, Biro A, et al. Nutrition assessment and risk prediction in dialysis patients – a new integrative score. *J Ren Nutr*. 2014;24(6):401-10. DOI:10.1053/j.jrn.2014.05.001
7. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol: Series A*. 2001;56(3):M146-56. DOI:10.1093/gerona/56.3.m146
8. Rockwood K, Song X, Mac Knight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-95. DOI:10.1503/cmaj.050051
9. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;68:135-42. DOI:10.1016/j.archger.2016.10.007
10. Goto NA, van Loon IN, Boereboom FTJ, et al. Association of Initiation of Maintenance Dialysis with Functional Status and Caregiver Burden. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:1039-47. DOI:10.2215/CJN.13131118
11. Painter P, Kuskowski M. A closer look at frailty in ESRD: getting the measure right. *Hemodial Int*. 2013;17(1):41-9. DOI:10.1111/j.1542-4758.2012.00719.x
12. Kennard A, Glasgow N, Rainsford S, Talaulikar G. Frailty in chronic kidney disease: challenges in nephrology practice. A review of current literature. *Intern Med J*. 2023;53(4):465-72. DOI:10.1111/imj.15759
13. Drost D, Kalf A, Vogtlander N, van Munster BC. High prevalence of frailty in end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:1357-62. DOI:10.1007/s11255-016-1306-z
14. Nixon AC, Vampouras TM, Pendleton N, et al. Frailty and chronic kidney disease: current evidence and continuing uncertainties. *Clin Kidney J*. 2018;11(2):236-45. DOI:10.1093/ckj/sfx134
15. Walker SR, Gill K, Macdonald K, et al. Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: a systematic review. *BMC Nephrol*. 2013;14:228. DOI:10.1186/1471-2369-14-228
16. Johansen KL, Dalrymple LS, Delgado C, et al. Factors Associated with Frailty and Its Trajectory among Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1100-8. DOI:10.2215/CJN.12131116
17. Worthen G, Tennankore K. Frailty Screening in Chronic Kidney Disease: Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:229-39. DOI:10.2147/IJNRD.S228956
18. Basile C, Casino FG, Aucella F. Incremental hemodialysis, a valuable option for the frail elderly patient. *J Nephrol*. 2019;32:741-50. DOI:10.1007/s40620-019-00611-4
19. Daugirdas JT, Greene T, Rocco MV, et al. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int*. 2013;83:949-58. DOI:10.1038/ki.2012.457
20. Gandolfini I, Regolisti G, Bazzocchi A, et al. Frailty and Sarcopenia in Older Patients Receiving Kidney Transplantation. *Front Nutr*. 2019;6:169. DOI:10.3389/fnut.2019.00169
21. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, et al. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(12):1901-6. DOI:10.2215/CJN.01970309
22. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(5):822-30. DOI:10.1681/ASN.2012070702
23. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):337-51. DOI:10.1681/ASN.2012010047
24. Majchrzak KM, Pupim LB, Sundell M, Ikizler TA. Body composition and physical activity in end-stage renal disease. *J Ren Nutr*. 2007;17(3):196-204. DOI:10.1053/j.jrn.2007.01.003
25. Kutsuna T, Matsunaga A, Matsumoto T, et al. Physical activity is necessary to prevent deterioration of the walking ability of patients undergoing maintenance hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2010;14(2):193-200. DOI:10.1111/j.1744-9987.2009.00750.x
26. 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(2):77-90. DOI:10.1053/j.jrn.2013.01.001
27. Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate Toxicity in CKD: The Killer among Us. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1088-100. DOI:10.2215/CJN.11901115
28. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013;84(6):1096-107. DOI:10.1038/ki.2013.147
29. Cheu C, Pearson J, Dahlerus C, et al. Association between oral nutritional supplementation and clinical outcomes among patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(1):100-7. DOI:10.2215/CJN.13091211
30. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease – what have we learned in 10 years? *Semin Dial*. 2010;23(5):498-509. DOI:10.1111/j.1525-139X.2010.00784.x
31. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):504-16. DOI:10.1038/nrneph.2014.112

32. Hu Z, Wang H, Lee IH, et al. Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(10):3059-69. DOI:10.1172/JCI38770
33. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/ National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):991-1001. DOI:10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x
34. Wu PY, Chao CT, Chan DC, et al. Contributors, risk associates, and complications of frailty in patients with chronic kidney disease: a scoping review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622319880382. DOI:10.1177/2040622319880382
35. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(6):896-901. DOI:10.1111/jgs.12266
36. Alfaadhel TA, Soroka SD, Kiberd BA, et al. Frailty and mortality in dialysis: evaluation of a clinical frailty scale. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:832-40. DOI:10.2215/CJN.07760814
37. Garcia-Canton C, Rodenas A, Lopez-Aperador C, et al. Frailty in hemodialysis and prediction of poor short-term outcome: mortality, hospitalization and visits to hospital emergency services. *Ren Fail*. 2019;41(1):567-75. DOI:10.1080/0886022X.2019.1628061
38. Delgado C, Shieh S, Grimes B, et al. Association of Self-Reported Frailty with Falls and Fractures among Patients New to Dialysis. *Am J Nephrol*. 2015;42(2):134-40. DOI:10.1159/000439000
39. McAdams-DeMarco MA, Suresh S, Law A, et al. Frailty and falls among adult patients undergoing chronic hemodialysis: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2013;14:224. DOI:10.1186/1471-2369-14-224
40. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, et al. Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(8):2091-5. DOI:10.1111/ajt.12300
41. McAdams-DeMarco MA, Law A, Tan J, et al. Frailty, mycophenolate reduction, and graft loss in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2015;99(4):805-10. DOI:10.1097/TP.0000000000000444
42. McAdams-DeMarco MA, Olorundare IO, Ying H, et al. Frailty and Postkidney Transplant Health-Related Quality of Life. *Transplantation*. 2018;102(2):291-9. DOI:10.1097/TP.0000000000001943
43. McAdams-DeMarco MA, Isaacs K, Darko L, et al. Changes in Frailty After Kidney Transplantation. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2152-7. DOI:10.1111/jgs.13657

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU



Кардиоренальные синдромы: история и современность

К.С. Нежданов^{✉1}, Л.Ю. Милованова², Л.А. Стрижаков^{1,2}, Т.Н. Краснова^{1,2}

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

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

Аннотация

В статье освещены основные этапы формирования понимания патофизиологических взаимоотношений между сердцем и почками от Древнего Египта до настоящего времени, история термина «кардиоренальный синдром» (КРС). Первые рассуждения о функции сердца и почек встречаются еще в XIII в. до н.э., на эту тему писал Гиппократ. В XIV в. Джентиле да Фолиньо предположил взаимосвязь работы сердца и почек. Ричард Брайт в XVIII в. описывает связь гипертрофии миокарда и повреждения почек. Фридрих Джастин Коллет в 1903 г. впервые употребляет термин «кардиоренальный». В нашей стране Я.Я. Стольников еще в 1880 г. проводил опыты по выявлению связи гипертрофии миокарда и ишемии почек. Е.М. Тареев уделяет наибольшее внимание проблеме взаимодействия почек и сердца в своих работах «Анемия брайтиков» (1929) и «Гипертоническая болезнь» (1948). Изучение данной проблемы активно продолжили ученики научной школы Е.М. Тареева: Н.А. Мухин, В.С. Моисеев и их последователи – Ж.Д. Кобалава, В.В. Фомин, С.В. Моисеев, С.В. Виллевалде и др., что привело к созданию первых российских рекомендаций по стратегии кардио-нефропротекции при КРС в 2014 г. Мировое сообщество впервые употребляет термин КРС в 2008 г. на конференции инициативной группы ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative Group), в этом же году опубликованы первые клинические рекомендации по КРС. В настоящий момент проводятся исследования для уточнения ответов на спорные вопросы в отношении классификации, биомаркеров и других аспектов КРС.

Ключевые слова: кардиоренальные синдромы, история изучения, острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца

Для цитирования: Нежданов К.С., Милованова Л.Ю., Стрижаков Л.А., Краснова Т.Н. Кардиоренальные синдромы: история и современность. Терапевтический архив. 2023;95(6):521–525. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202234

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Cardiorenal syndromes: historical aspects and current challenges

Kirill S. Nezhdanov^{✉1}, Ludmila Yu. Milovanova², Leonid A. Strizhakov^{1,2}, Tatiana N. Krasnova^{1,2}

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

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

Abstract

The article describes major milestones in acknowledgment of pathophysiological relationship between heart and kidneys since Ancient Egypt till our time and history of term “cardiorenal syndrome” (CRS). First references about kidney and heart functions could be dated to 13 BC when Hippocrates mentioned them. In the XIV century Gentile da Foligno proposed a hypothesis about functional interconnection between heart and kidneys. In the XVIII century Richard Bright described the link between myocardial hypertrophy and kidneys diseases. Frederic Justin Collet was the first one who used the term “cardiorenal” in his article in 1903. In Russia, I.I. Stolnikov conducted his experiments about myocardial hypertrophy and kidneys ischemia in 1880. Famous Russian internist, E.M. Tareev, devoted several paragraphs to cardiorenal interactions in his fundamental manuals “Anemia in Bright’s disease” (1929) and “Hypertension” (1948). The research on this topic was continued by Tareev’s followers: N.A. Mukhin, V.S. Moiseev, more recent successors – Zh.D. Kobalava, S.V. Moiseev, V.V. Fomin, S.V. Villevalde and others. Their contribution resulted in development of first Russian clinical guidelines on cardio and nephroprotection in CRS in 2014. In 2008 consensus of Acute Disease Quality Initiative summarized current experience on CRS. Today, research on controversial classification questions, biomarkers and other aspects of CRS continues.

Keywords: cardiorenal syndromes, historical aspects, acute kidney injury, chronic kidney injury, heart failure, myocardial hypertrophy

For citation: Nezhdanov KS, Milovanova LY, Strizhakov LA, Krasnova TN. Cardiorenal syndromes: historical aspects and current challenges. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(6):521–525. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202234

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Нежданов Кирилл Сергеевич – аспирант каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел. +7(910)449-70-89; e-mail: nezhdK@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9558-363X

Милованова Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5599-0350

Стрижаков Леонид Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2291-6453

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», доц. каф. внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7647-3942

[✉]Kirill S. Nezhdanov. E-mail: nezhdK@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9558-363X

Ludmila Yu. Milovanova. ORCID: 0000-0002-5599-0350

Leonid A. Strizhakov. ORCID: 0000-0002-2291-6453

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

Введение

Заболевания сердца и почек широко распространены в популяции и часто сосуществуют, повышая смертность, риск осложнений, трудность лечения и его стоимость. На сегодняшний день имеются веские основания обсуждать общность патогенеза, факторов прогрессирования и необходимость особых подходов к их лечению.

С патофизиологической точки зрения кардиоренальный синдром (КРС) рассматривается как комбинированная сердечная и почечная дисфункция, прогрессивно усугубляющая недостаточность обоих органов. В настоящее время общепринятая классификация КРС основана на предполагаемой этиологии и течении заболевания, т.е. остром или хроническом течении КРС. Согласно данной классификации выделяют 5 типов КРС: КРС I типа, проявляющийся острой сердечной недостаточностью (ОСН), ведущей к острой почечной недостаточности/повреждению (ОПП); КРС II типа, представляющий собой хроническую сердечную недостаточность (СН), приводящую к хронической почечной недостаточности; КРС III типа, проявляющийся ОПП, усугубляющим СН; КРС IV типа, проявляющийся хронической почечной недостаточностью, усугубляющей СН; и КРС V типа, проявляющийся одновременной ОСН или хронической СН и почечной недостаточностью или повреждением [1]. КРС V типа представляет собой отдельную категорию, так как не сердечные и не почечные состояния, такие как сахарный диабет или сепсис, являются причинами, которые вызывают одновременное поражение сердца и почек.

Установление хронологии событий при интерпретации кардиоренальных связей является логическим подходом, однако часто распознавание временной последовательности этих связей бывает проблематичным. Например, при КРС IV типа часто бывает трудно установить, что именно хроническая болезнь почек (ХБП) является фактором, провоцирующим заболевание сердца, а не наоборот. Действительно, кардиоренальная связь носит двунаправленный характер, и неоднократно подтверждено, что наличие гипертрофии левого желудочка (с частотой распространенности до 40–50% в популяции с додиализной ХБП) ускоряет прогрессирование ХБП [2]. Кроме того, при КРС I типа ОСН и ухудшение функции почек часто перекрываются, и может быть сложно определить, какое из двух событий является провоцирующим. Несмотря на методологические недостатки понятия КРС на основе хронологии, это расстройство в настоящее время считается реальной клинической единицей, требующей серьезного внимания в связи с высоким риском летальности. Кроме того, в настоящее время разрабатывается новая классификация КРС. Однако чтобы внедрить эту обновленную классификацию в клиническую практику, необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, КРС являются распространенной патологией, и, несмотря на то, что официальное определение сформулировано относительно недавно, еще с древних времен врачи отмечали важность взаимосвязанной работы почек и сердца.

История изучения КРС

Древний мир

Еще в Древнем Египте уделялось большое внимание сердцу и почкам. Во время обряда мумификации их оставляли внутри тела, что говорит о значимости этих органов для египтян. Считается, что египтяне знали, каким образом почки соединяются с мочевым пузырем, а также понимали процесс образования мочи вследствие фильтрации кро-

ви. Знания о функции сердца и почек собраны в папирусе Эберса и Эдвина Смита, а также упоминаются в мифической Книге мертвых [3, 4].

В Древнем Китае сердцу и почкам отводилась важная роль в медицине и философии. Сердце и почки входили в пять основных органов, которые заключали в себе жизненную силу – ки. Ки зависела от баланса между двумя противоположными сторонами – ин и ян. Помимо этого каждому из органов соответствовала своя стихия, так, почкам – вода, сердцу – огонь, печени – дерево. Органы находились в балансе друг с другом, а нарушение функции органов рассматривали как нарушение баланса между ин и ян [5, 6]. Последнее подчеркивает понимание древнекитайскими врачами важности сохранения функции одного органа для поддержания работы другого.

Большая роль в изучении физиологии почек и сердца отводится врачам из Древней Греции, Византийской империи и Персии. В основном врачи пытались объяснить этиологию отеков («водянки»), где не последнее место отводилось сердцу и почкам. В результате археологических раскопок древнегреческих поселений на территории Кипра, около храма Китион, был найден бронзовый макет почки [7].

Гиппократ (460–370 г. до н.э.) подчеркивал важность почек в балансе жидкости и писал в одном из своих манускриптов: «наличие пузырьков на поверхности мочи может свидетельствовать о длительном заболевании почек» [8]. Гален из Пергама (129–210 г. н.э.) отмечал, что почки, вероятно, отвечают за фильтрацию крови, накачиваемой сердцем, которая очищается и превращается в мочу [9]. Аэций из Амиды (502–575 г. н.э.) связывал развитие отеков с нарушением функции почек [10]. Авиценна (980–1037 г. н.э.) также полагал, что отеки могут возникать вследствие снижения функции почек, хотя при этом и говорил о значимости сердца [11]. Интересно, что врачи в Древней Греции и Византии не только рассуждали о роли системы кровообращения и почек в развитии отеков, но и выделяли олигурическую и полиурическую стадии ОПП, применяли диуретическую терапию [12].

Средние века, эпоха Возрождения, Новое время

В средневековье врачи также отводили большое значение функции сердца и почек, хотя изучение их взаимодействия только зарождалось. В XIV в. профессор Джентиле да Фолиньо из Болонского университета, Италия, описывал физиологию образования мочи, ее путь в мочевыделительной системе и подчеркивал связь болезней сердца с количеством и цветом выделяемой мочи [13]. Он отмечал, что олигурия и отеки могут быть связаны с нарушением работы сердца. Уильям Харвей (01.04.1578–03.06.1657) в 1628 г. описывал анатомию всей системы кровообращения, делая акцент на ее замкнутом характере и роли почек [14]. Профессор анатомии из университета Падуи, Италия, Джованни Баттиста Морганьи (25.02.1682–06.12.1771) обращает внимание на связь «сморщенных» почек и болезней сердца [15].

С начала XVIII в. заболевания почек начинают изучаться более активно из-за развития анатомии, физиологии и других медицинских наук. Основополагающую роль в развитии понимания взаимоотношений сердца и почек сыграл английский врач Ричард Брайт (28.09.1789–16.12.1858), работавший в больнице Гая в Лондоне. Он первым четко описал взаимосвязь гипертрофии миокарда сердца вследствие повышенного артериального давления (АД) и повреждения почек при нем. Исследования Брайта продолжил другой

англичанин, Уильям Сенхаус Киркс (21.01.1822–08.12.1864), который высказал предположение о главной роли повышенного внутрисосудистого АД в патогенезе повреждения сосудов при гипертонической болезни (ГБ). Он описал механизм формирования гипертрофии миокарда, «которому нужно прилагать большие усилия для перекачивания измененной крови из-за метаболитов, накапливающихся в ней вследствие заболевания почек» [16]. В 1842 г. Карл Ф.В. Людвиг выдвинул гипотезу о том, что моча является результатом процесса фильтрации в клубочках, которому способствует сила кровяного давления. Наблюдение, что АД влияет на клубочковую фильтрацию, стало отправной точкой для лучшего понимания взаимодействия между сердцем и почками [17]. Далее свой вклад внес Уильям Стокс (01.10.1804–10.01.1878), работавший в больнице Мит, Дублин, который в своем труде «Болезни сердца и аорты» 1854 г. устанавливает четкую связь между отеками при СН и нарушением функции почек. Стокс отводил СН первостепенную роль в формировании нарушения функции почек у больных с заболеваниями сердца [18].

XX–XXI века

Впервые термин КРС встречается в литературе в 1903 г. в работе Фридриха Джастина Коллета, французского патолога, учившегося и работавшего в Лионе [19]. В своем труде Коллет описывает застойные изменения в почке при наличии СН, употребляя термины «пассивный» (венозный) и «активный» застой.

Далее термин «кардиоренальный» употребляет английский врач Томас Левис в 1913 г. Он описывает пароксизмальное дыхание у больных с сочетанной дисфункцией сердца и почек, хотя и не объясняет взаимосвязи между нарушенной работой двух органов [20]. В 1914 г. доктор Альфред Стингел выступает на ежегодном съезде Американской медицинской ассоциации с докладом о сочетанном поражении сердца и почек, где тоже подчеркивает значимость термина «кардиоренальный» [21]. С 1914 по 1940 г. Ф. Вольхард выпускает ряд работ о роли сосудистой дисфункции, артерио- и нефросклероза в развитии ГБ [22]. С 1940-х и далее Бенджамин Гулеи, Лангендорф и Пирани говорят о зависимости уремии, изменений миокарда и электрокардиографических нарушений при таких состояниях, а также публикуется ряд работ о взаимосвязи работы сердца и почек (в частности, P. Ledoux 1951 г. [23] и др.). Помимо этого в научном сообществе начинают обращать внимание на увеличение сердечно-сосудистых рисков у пациентов с терминальной ХБП после внедрения в клиническую практику гемодиализа (первый гемодиализ проведен врачом Георгом Хаасом в Германии в 1924 г.) [24].

В дальнейшем, исходя из данных рандомизированных клинических исследований, становится ясно, что даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, например анализ базы данных ADHERE, NHANES III и др. Эти данные становятся основой концепции ХБП, разработанной National Kidney Foundation, США, в 2002 г. [25]. В клиническую практику вводятся понятия «кардиоренальный анемический синдром» (D.S. Silverberg, 2003) и «кардиоренальный континуум» (V.J. Dzau, 2005). Далее группа международных экспертов Acute Dialysis Quality Initiative Group разрабатывает понятие ОПП, где с целью диагностики и оценки тяжести используется классификационная система RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease), в дальнейшем также модифицированная экспертами Acute Kidney Injury Network в

2004, 2007, 2012, 2020 г. [26]. Об этом свидетельствует и изменение диагностических критериев и оценка значимости нарушения функции почек в рекомендациях Европейского сообщества кардиологов (European Society of Cardiology) 2007, 2013 г. Однако отсутствие точного определения и единых представлений о патофизиологических механизмах кардиоренальных взаимодействий и клинических проявлениях все еще создает сложности для своевременной диагностики и лечения КРС [27].

Роль российских ученых и врачей

Российские ученые и врачи также внесли свой вклад в изучение анатомии и физиологии заболеваний почек и сердца. Например, А.М. Шумлянский (1748–1795) занимался изучением физиологии почек и в 1772 г. описал капсулу почечного клубочка [28]. Я.Я. Стольников (1850–1894) в 1880 г. вызывал гипертрофию миокарда сердца путем временной ишемии почек животных. Свой вклад в изучение заболеваний почек и сердца внесли и С.П. Боткин (05.09.1832–12.12.1889), А.И. Полуниин (01.10.1820–15.10.1888), С.С. Зимницкий (12.12.1873–10.12.1927) [29]. Г.Ф. Ланг (1875–1948) и А.Л. Мясников (18.09.1899–19.11.1965) занимались изучением генеза ГБ, сформулировали гипотезу о нейрогенной ее природе с включением в патогенез ГБ почек [30]. Е.М. Тареев (13.05.1895–17.08.1986) изучал взаимосвязи между ГБ, изменениями сердца и почек, этиологию, патофизиологию и терапию аутоиммунных заболеваний почек, поражение почек при системных заболеваниях, подагре, миеломной болезни, разработал метод расчета скорости клубочковой фильтрации (проба Реберга–Тареева). Под его руководством открыт первый центр гемодиализа в стране.

Необходимо отметить важную роль ученых, представляющих школу академика Е.М. Тареева, – Н.А. Мухина, В.С. Моисеева и их последователей – Ж.Д. Кобалавы, В.В. Фомина, С.В. Моисеева, С.В. Виллевалде и других в изучении КРС. С начала 2000-х годов коллективом авторов публикуется ряд работ, посвященных обсуждению вопросов классификации, патогенеза, клинико-диагностических аспектов, терапии и прогноза КРС, происходит внедрение в клиническую практику России терминов «кардиоренальные синдромы» (В.С. Моисеев, Н.А. Мухин), «кардиоренальный континуум» (А.В. Смирнов, С.В. Недогода), «кардиоренальный анемический синдром» (Л.В. Козловская, Ю.С. Милованов) [31–33]. В 2008 г. опубликованы рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов, в которых в том числе уделялось большое внимание повреждению почек при артериальной гипертонии. Все это создает предпосылки для появления клинических рекомендаций по стратегии кардио-нефропротекции при КРС в 2014 г. [34]. В настоящее время это направление продолжает активно изучаться такими учеными, как Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевалде, С.В. Моисеев, Г.П. Арутюнов, М.В. Шестакова, О.М. Драпкина. Идет поиск новых биомаркеров одновременного повреждения почек и сердца, среди которых большое внимание уделяется морфогенетическим белкам (FGF-23 и Klotho), стимулирующему фактору роста (sST2), белкам клеточной адгезии миокарда и др. [35].

Заключение

Еще с древних времен врачи обращали внимание на важность и наличие баланса между взаимодействием сердца и почек. К настоящему моменту создана первая классификация КРС, исследуются биомаркеры совместного повреждения почек и сердца. Изучение КРС продолжается.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АД – артериальное давление
ГБ – гипертоническая болезнь
КРС – кардиоренальный синдром
ОПП – острое почечное повреждение

ОСН – острая сердечная недостаточность
СН – сердечная недостаточность
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: Refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008;34(5):957-62. DOI:10.1007/s00134-008-1017-8
- Zoccali C, Mallamaci F. The chronology of the clinical cardiorenal links and health outcomes: problematic issues of the cardiorenal syndrome construct. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(12):2300-2. DOI:10.1093/ndt/gfac180
- Saba MM, Ventura HO, Saleh M, Mehra MR. Ancient Egyptian medicine and the concept of heart failure. *J Card Fail.* 2006;12(6):416-21. DOI:10.1016/j.cardfail.2006.03.001
- Taylor JH. Journey through the Afterlife: Ancient Egyptian Book of the Dead. Harvard University Press, 2010.
- Dong J, Wang T, Zhao L, Chen X. Pattern of disharmony between the heart and kidney: Theoretical basis, identification and treatment. *J Tradit Chinese Med Sci.* 2017;4(4):317-21. DOI:10.1016/j.jtcm.2017.12.001
- Chiang H-C, Chang H-H, Huang P-Y, Hsu M. On the qi deficiency in traditional Chinese medicine. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(3):317-23. DOI:10.1016/j.tjog.2013.06.013
- Marketos SG, Eftychiadis AG, Diamandopoulos A. Acute renal failure according to ancient Greek and Byzantine medical writers. *J R Soc Med.* 1993;86(5):290-3.
- Eknoyan G. Origins of nephrology: Hippocrates, the father of clinical nephrology. *Am J Nephrol.* 1988;8(6):498-507. DOI:10.1159/000167669
- Eknoyan G. The origins of nephrology – Galen, the founding father of experimental renal physiology. *Am J Nephrol.* 1989;9(1):66-82. DOI:10.1159/000167939
- Diamandopoulos A. Plenary lecture. Twelve centuries of nephrological writings in The Graeco-Roman world of the Eastern Mediterranean (from Hippocrates to Aetius Amidanus). *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(90002):2-9. DOI:10.1093/ndt/14.suppl_2.2
- Sharpe WD. The Concept of Heart Failure From Avicenna to Albertini: Translations, Commentaries and an Essay. *Bull N Y Acad Med.* 1982;58(8):757-60.
- Kleisiaris CF, Sfakianakis C, Papathanasiou IV. Health care practices in ancient Greece: The Hippocratic ideal. *J Med Ethics Hist Med.* 2014;7:6.
- Timio M, Gentile da Foligno, a pioneer of cardioneurology: commentary on Carmina de urinarum iudiciis and De pulsibus. *Am J Nephrol.* 1999;19(2):189-92. DOI:10.1159/000013450
- Personality T, Harvey W, Leake CD, Thomas C. William Harvey and the Discovery of the Circulation of the Blood. *Circ Res.* 2019;124(9):1300-2. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.314977
- Ventura HO. Giovanni Battista Morgagni and the foundation of modern medicine. *Clin Cardiol.* 2000;23(10):792-4. DOI:10.1002/clc.4960231021
- Cameron JS, Hicks J. High blood pressure and the kidney: the forgotten contribution of William Senhouse Kirkes. *Kidney Int.* 2000;57(2):724-34. DOI:10.1046/j.1523-1755.2000.00895.x
- Pliquet RU. Cardiorenal Syndrome: An Updated Classification Based on Clinical Hallmarks. *J Clin Med.* 2022;11(10):2896. DOI:10.3390/jcm11102896
- Mulcahy R. "Diseases of the Heart and Aorta;" by William Stokes (4854); a modern clinical review. *Ir J Med Sci.* 1955;(350):53-66.
- Zununi Vahed S, Ardalan M, Ronco C. Rein cardiaque: Historical Notes on Cardiorenal Syndrome. *CardioRenal Med.* 2019;9(6):337-40. DOI:10.1159/000503222
- Lewis T. A clinical lecture on paroxysmal dyspnoea in cardiorenal patients with special reference to "cardiac" and "uraemic" asthma, delivered at University College Hospital, London, November 12th, 1913. *Br Med J.* 1913;2(2761):1417-20. DOI:10.1136/bmj.2.2761.1417
- Stengel A. Cardiorenal disease: the clinical determination of cardiovascular and renal responsibility, respectively, in its disturbances. *J Am Med Assoc.* 1914;63(17):1463-9.
- Heidland A, Gerabek W, Sebekova K. Franz Volhard and Theodor Fahr: achievements and controversies in their research in renal disease and hypertension. *J Hum Hypertens.* 2001;15(1):5-16. DOI:10.1038/sj.jhh.1001130
- Ledoux P. Cardiorenal syndrome. *Avenir Med.* 1951;48(8):149-53.
- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974;290(13):697-701. DOI:10.1056/NEJM197403282901301
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl. 1):S1-266. PMID: 11904577.
- Joana G, José Agapito F, Cristina O. Acute Kidney Injury: From Diagnosis to Prevention and Treatment Strategies. *J Clin Med.* 2020;9(6):1704. DOI:10.3390/jcm9061704
- Дзяк Г.В., Каплан П.А. Кардиоренальный синдром: патофизиология, верификация, подходы к лечению. *Почки.* 2012;1:9-18 [Dzyak GV, Kaplan PA. Cardiorenal syndrome: pathophysiology, verification, approaches to treatment. *Kidneys.* 2012;11:9-18 (in Russian)].
- Наточин Ю.В. Становление физиологии в России: XVIII век. *Историко-биологические исследования.* 2016;8(2):9-24 [Natochin YV. The development of physiology in 18th century in Russia. *Istoriko-biologicheskie issledovaniya.* 2016;8(2):9-24 (in Russian)].
- Пономаренко Г.Н., Лядов К.В. Физиотерапевтическая школа С.П. Боткина. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им И.И. Мечникова.* 2012;4(3):112-5 [Ponomarenko GN, Lyadov KV. Botkin physiotherapeutic school. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im II Mechnikova.* 2012;4(3):1125 (in Russian)].
- Худякова К.Б., Крючков А.Ф. Александр Леонидович Мясников: путь в медицине. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(6):629-31

- [Khudyakova KB, Kryuchkov AF, Alexander Myasnikov: The way in medicine. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(6):629-31 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2010--6-
31. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2003;11:50-6 [Mukhin NA, Moiseev VS. Cardioresnal ratio and the risk of cardiovascular diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2003;11:50-6 (in Russian)].
32. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы: патогенетические, клинико-диагностические, прогностические и терапевтические аспекты. *Терапевтический архив*. 2011;83(12):5-11 [Moiseev VS, Kobalava ZD. Cardioresnal syndromes: pathogenetic, clinicodiagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2011;83(12):5-11 (in Russian)].
33. Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Фомин В.В., Милованова Л.Ю. Кардиоренальный анемический синдром: клиническое значение и принципы терапии. *Терапевтический архив*. 2005;77(6):82-7 [Kozlovskaya LV, Milovanov YS, Fomin VV, Milovanova LY. Cardioresnal anemic syndrome: clinical implication and therapy aspects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2005;77(6):82-7 (in Russian)].
34. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8:7-37 [Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;8:7-37 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
35. Milovanova LY, Taranova MV, Milovanova SY, et al. Cardiovascular remodeling as a result of fibroblast growth factor-23 (FGF-23)/Klotho imbalance in patients with CKD. 2022. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(1):1613-21. DOI:10.1007/s11255-021-03046-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2022



OMNIDOCTOR.RU