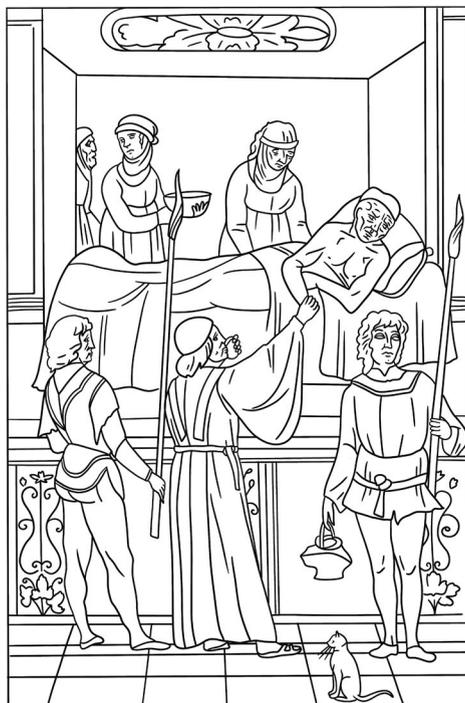


TER-ARKHIV.RU

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



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—  
6.2024

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

**CONSIILIUM  
MEDICUM**

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

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

По вопросам публикаций:  
[editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-  
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-  
кации 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](http://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: 25.06.2024  
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 7 800 экз.  
Свободная цена

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

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 96

6.2024

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:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

[editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)

+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

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](http://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: 25.06.2024

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 7 800 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

# TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 96

6.2024

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

**С.В. Моисеев, Е.М. Шилов**  
Поражение почек при орфанных наследственных заболеваниях

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Н.В. Чеботарева, Е.А. Харионовская, Е.А. Бирюкова, С.А. Бернс, Т.А. Вуймо**  
Сравнение методов тромбодинамики и рутинных тестов гемостаза в оценке гиперкоагуляционного синдрома при хроническом гломерулонефрите

**М.И. Акаева, Н.Л. Козловская, Л.А. Боброва, О.А. Воробьева, Е.С. Столяревич, П.А. Шаталов, Т.В. Смирнова, А.О. Ананьева**  
Клиническая характеристика и генетический профиль системы комплемента при почечной ТМА у пациентов с тяжелыми формами артериальной гипертензии

**Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова, П.А. Кахсурева, А.С. Абдулаева, Т.Е. Руденко, Е.В. Ставровская, Е.Ю. Андреева, О.А. Ли, А.Ю. Суворов**  
Клинико-морфологические особенности идиопатической мембранозной нефропатии с фокально-сегментарным гломерулосклерозом

**К.В. Кургинян, Е.С. Столяревич, М.А. Литвинова, В.А. Коханчук, С.Н. Шевченко, В.А. Пугач, П.И. Новиков, С.В. Моисеев, Н.М. Буланов**  
Клинико-морфологические корреляции у пациентов с волчаночным нефритом: ретроспективное исследование

**Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, З.Р. Икоева, И.В. Тедеева, А.А. Гусалов, В.Г. Голоева**  
Конечные продукты гликирования (AGEs) и воспаление в клинике кардиоваскулярных осложнений и сосудистой кальцификации на разных стадиях хронической болезни почек (С1–С5Д)

**З.Ш. Кочоян, А.З. Лиева, Т.О. Гальковская, В.А. Добронравов**  
Иммуносупрессия, тонзиллэктомия и ремиссии иммуноглобулин А-нефропатии высокого риска

**М.В. Маркина, Л.Ю. Милованова, Л.В. Лысенко (Козловская), С.Ю. Милованова, А.В. Волков, В.Д. Бекетов, М.В. Лебедева, К.С. Нежданов, С.В. Моисеев**  
Анемия хронических заболеваний на ранних стадиях хронической болезни почек как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных гломерулонефритами

## EDITORIAL ARTICLE

**559** **Sergey V. Moiseev, Eugene M. Shilov**  
Kidney involvement in rare hereditary diseases

## ORIGINAL ARTICLES

**565** **Natalia V. Chebotareva, Evgenia A. Kharionovskaya, Evgenia A. Biryukova, Svetlana A. Berns, Tatiana A. Vuimo**  
Comparison of thrombodynamic methods and routine hemostasis tests in the evaluation of hypercoagulable syndrome in chronic glomerulonephritis

**571** **Mariam I. Akaeva, Natalia L. Kozlovskaya, Larisa A. Bobrova, Olga A. Vorobyeva, Ekaterina S. Stoliarevich, Petr A. Shatalov, Tatiana V. Smirnova, Anastasiia O. Anan'eva**  
Clinical characteristics and genetic profile of complement system in renal thrombotic microangiopathy in patients with severe forms of arterial hypertension

**580** **Elena S. Kamyshova, Irina N. Bobkova, Patimat A. Kakhsurueva, Amnat S. Abdulaeva, Tatiana E. Rudenko, Ekaterina V. Stavrovskaya, Elena Yu. Andreeva, Olga A. Li, Aleksandr Yu. Suvorov**  
Idiopathic membranous nephropathy with focal segmental sclerosis

**587** **Kseniia V. Kurginian, Ekaterina S. Stoliarevich, Mariia A. Litvinova, Valeria A. Kokhanchuk, Savely N. Shevchenko, Valeriia A. Pugach, Pavel I. Novikov, Sergey V. Moiseev, Nikolay M. Bulanov**  
Clinical and morphological correlations in patients with lupus nephritis: a retrospective study

**593** **Fatima U. Dzgoeva, Oleg V. Remizov, Zarina R. Iкоеva, Ilona V. Tedeeva, Azamat A. Gusalov, Victoria G. Goloeva**  
End products of glycation (AGEs) and inflammation in the clinic of cardiovascular complications and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease (G1–G5D)

**600** **Zinaida Sh. Kochoyan, Alina Z. Lieva, Tatyana O. Galkovskaya, Vladimir A. Dobronravov**  
Immunosuppression, tonsillectomy and remissions in high-risk IgA-nephropathy

**606** **Marina V. Markina, Ludmila Yu. Milovanova, Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya), Svetlana Yu. Milovanova, Alexey V. Volkov, Vladimir D. Beketov, Marina V. Lebedeva, Kirill S. Nezhdanov, Sergey V. Moiseev**  
Anemia of chronic diseases in the early stages of chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular complications in patients with glomerulonephritis

**Е.А. Полякова, С.Е. Ушакова, С.В. Оковитый,  
А.А. Зайцев, М.И. Багаева**  
Новые лечебные технологии в терапии  
кашля: результаты двойного слепого  
плацебо-контролируемого многоцентрового  
рандомизированного клинического исследования

#### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**М.В. Барсук, А.В. Новиков, Т.А. Михалина,  
В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская)**  
Трудности диагностики периодической болезни:  
акцент на нетипичных клинических проявлениях

#### ОБЗОРЫ

**Л.А. Боброва, Н.Л. Козловская**  
Волчаночный нефрит и тромботическая  
микроангиопатия

#### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**В.В. Рамеев, Л.В. Лысенко (Козловская)**  
История изучения амилоидоза:  
от теории Рокитанского до настоящих дней

**614** **Ekaterina A. Polyakova, Svetlana E. Ushakova,  
Sergey V. Okovityy, Andrey A. Zaytsev,  
Madina I. Bagaeva**  
New medical technologies in cough therapy: results  
of a double-blind randomized placebo-controlled  
multicenter clinical trial

#### CASE REPORTS

**622** **Maria V. Barsuk, Alexander V. Novikov,  
Tamara A. Mikhailina, Vilen V. Rameev,  
Lidiia V. Lysenko (Kozlovskaya)**  
Challenges in diagnosing familial Mediterranean fever:  
exploring atypical clinical features

#### REVIEWS

**628** **Larisa A. Bobrova, Natalia L. Kozlovskaya**  
Lupus nephritis and thrombotic microangiopathy

#### HISTORY OF MEDICINE

**635** **Vilen V. Rameev, Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya)**  
History of the study of amyloidosis: from the Rokitansky's  
theory to the present day

# Поражение почек при орфанных наследственных заболеваниях

С.В. Моисеев<sup>✉1,2</sup>, Е.М. Шилов<sup>1</sup>

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

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

## Аннотация

При редких наследственных заболеваниях могут наблюдаться гломерулопатии, тубулопатии, поликистоз, аномалии почек и мочевыводящих путей, уролитиаз, злокачественные или доброкачественные опухоли. Наследственные нефропатии в первую очередь следует предполагать при появлении признаков поражения почек в детском, подростковом или молодом возрасте и/или при наличии семейного анамнеза. При системных заболеваниях важное диагностическое значение имеют внепочечные проявления (например, нейросенсорная тугоухость при синдроме Альпорта или отложение кристаллов цистина в роговице при нефропатическом цистинозе). Для подтверждения диагноза моногенного наследственного заболевания проводят молекулярно-генетическое исследование. При некоторых орфанных заболеваниях, поражающих почки, таких как болезнь Фабри, цистиноз, первичная гипероксалурия 1-го типа и атипичный гемолитико-уремический синдром, возможна специфическая патогенетическая терапия.

**Ключевые слова:** орфанные заболевания, нефропатия, молекулярно-генетическое исследование, лечение

**Для цитирования:** Моисеев С.В., Шилов Е.М. Поражение почек при орфанных наследственных заболеваниях. Терапевтический архив. 2024;96(6):559–564. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202722

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Kidney involvement in rare hereditary diseases

Sergey V. Moiseev<sup>✉1,2</sup>, Eugene M. Shilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## Abstract

Various rare inherited disorders can be associated with kidney involvement, including glomerulopathies, tubulopathies, multiple cysts, congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, urolithiasis, malignant and benign tumors. Genetic nephropathy should be always considered in children, adolescents and young patients with the kidneys or urinary tract disorders and/or patients with positive family anamnesis. Extrarenal manifestations can be a valuable clue for diagnosis of certain hereditary diseases, e.g. neurosensory deafness in Alport syndrome or photophobia in nephropathic cystinosis. Diagnosis of monogenic inherited diseases should be verified by genetic testing. Specific drugs are available for treatment of certain hereditary diseases involving kidney, e.g. Fabry disease, cystinosis, primary hyperoxaluria I type and atypical hemolytic uremic syndrome.

**Keywords:** orphan diseases, kidney involvement, genetic tests, whole-exome sequencing, treatment

**For citation:** Moiseev SV, Shilov EM. Kidney involvement in rare hereditary diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):559–564. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202722

В Российской Федерации орфанными считают заболевания, распространенность которых составляет менее 1:10 тыс. в общей популяции. Сегодня известно около 7 тыс. орфанных болезней (большинство из них являются наследственными), которые характеризуются поражением различных органов и тканей, включая почки [1], а общее число пациентов, страдающих различными редкими

заболеваниями, в мире достигает несколько сотен миллионов [2]. Возможности диагностики и лечения наследственных заболеваний постепенно расширяются за счет неуклонного снижения стоимости генетических тестов и увеличения количества орфанных препаратов, что отражает меры по стимулированию разработки подобных лекарственных средств, которые предпринимаются в эко-

## 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 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: avt420034@gmail.com

Шилов Евгений Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ Sergey V. Moiseev. E-mail: avt420034@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7232-4640

Eugene M. Shilov. ORCID: 0000-0002-2111-191X

номически развитых странах [3]. Диагностика орфанных генетических заболеваний, в том числе поражающих почки, позволяет выявить другие случаи болезни в семье, избежать заведомо неэффективной терапии, например иммуносупрессивными средствами, и улучшить результаты патогенетического лечения (если таковое доступно), которое более эффективно на раннем этапе, когда еще отсутствуют необратимые изменения внутренних органов.

Варианты наследственных нефропатий включают в себя врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, цилиопатии, гломерулопатии, злокачественные и доброкачественные опухоли, тубулопатии, поражение тубулоинтерстиция, нефропатии в рамках наследственных метаболических заболеваний, характеризующихся отложением различных веществ в органах и тканях, и атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС).

### Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей

Нарушения эмбрионального развития приводят к развитию различных врожденных пороков почек и мочевых путей (в англоязычной литературе их объединяют термином САКУТ – congenital anomalies of the kidneys and urinary tract), примерами которых могут служить аплазия, гипоплазия или дисплазия почек, везикоуретральный рефлюкс, мегауретер, клапаны задней уретры и др. Указанные аномалии являются одной из основных причин диализзависимой хронической почечной недостаточности, развивающейся в первые 30 лет жизни [4]. Диагностика их не представляет больших сложностей. В большинстве случаев врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей диагностируют антенатально при ультразвуковом исследовании, в остальных – в детском или подростковом возрасте [5]. Хотя сегодня известно несколько десятков генов-кандидатов (SIX1, SIX5, PAX2, HNF1 $\beta$ , SALL1, EYA1, GATA3 и др.), варианты которых могут являться причиной врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей, подтвердить их моногенное происхождение в клинической практике удается не более чем в 20% случаев [4]. Пока результаты генетического исследования не влияют на тактику лечения и представляют интерес в основном с научной точки зрения.

### Цилиопатии

Цилиопатии – группа наследственных заболеваний, обусловленных изменениями структуры и функции ресничек (цилий) клеток почек и других органов [6]. В почках нарушения синтеза цилиарных белков приводят к кистозной перестройке органа (поликистозу). Примерами цилиопатий могут служить аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (мутации генов *PKD1* и *PKD2*, кодирующих почечные цилиарные белки полицистин 1 и 2 соответственно) и аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек (мутации гена *PKHD1*, экспрессирующегося в основном в почках и в меньшей степени в печени и кодирующего белок фиброцистин) [7, 8]. При обоих заболеваниях в почках образуются множественные кисты, которые выявляют при ультразвуковом исследовании и компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Клинические проявления включают в себя артериальную гипертензию, боль в животе или пояснице, гематурию и инфекции мочевых путей. Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек встречается значительно реже, может сопровождаться врожденным фиброзом печени и портальной гипертензией и характеризуется развитием диализзависимой хронической почечной недостаточности в детском или подростковом возрасте, в то время как ато-

сомно-доминантную поликистозную болезнь почек диагностируют в старшем возрасте (обычно у нескольких членов семьи с учетом типа наследования). Для лечения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек применяют блокатор V2-рецепторов вазопрессина толваптан, который в плацебо-контролируемых клинических исследованиях замедлял ухудшение функции и увеличение объема почек, а также снижал риск осложнений [9]. Изучается также эффективность длительно действующих аналогов соматостатина (октреотида), в том числе в комбинации с толваптаном [10].

Множественные кисты в почках могут быть выявлены и при других наследственных заболеваниях, в том числе аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек, медуллярной губчатой почке, нефронофтисе, болезни фон Гиппеля–Линдау, туберозном склерозе [11], дифференцировать которые иногда возможно только с помощью молекулярно-генетического исследования.

### Злокачественные и доброкачественные опухоли почки

Опухоли почек в небольшой части случаев (5–8%) связаны с некоторыми редкими наследственными заболеваниями, такими как туберозный склероз, болезнь фон Гиппеля–Линдау, синдром Берта–Хогга–Дьюбе и др. [12]. Причиной туберозного склероза являются варианты генов *TSC1* или *TSC2*, кодирующих гамартин и туберин соответственно [13]. Мутации этих генов вызывают активацию сигнальной системы mTOR, которая приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и развитию множественных опухолей в различных органах, включая кожу (гипопигментные пятна, ангиофибромы, шагреньевые бляшки), головной мозг (гигантоклеточная астроцитомы, корковые туберы), орган зрения (гамартомы сетчатки), сердце (рабдомиомы) и легкие (лимфангиолейомиоматоз). В почках при туберозном склерозе образуются ангиомиолипомы, которые нередко осложняются кровотечениями, и кисты, реже встречается почечно-клеточный рак. Для лечения туберозного склероза помимо хирургических вмешательств применяют ингибиторы mTOR – эверолимус и сиролимус.

Болезнь фон Гиппеля–Линдау, передающаяся по аутосомно-доминантному типу, развивается вследствие мутаций гена-супрессора опухолей (*VHL*) и характеризуется развитием злокачественных и доброкачественных опухолей в различных органах, таких как гемангиобластомы головного и спинного мозга и сетчатки, почечно-клеточный рак, феохромоцитомы, парагангиомы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и др. [14]. Для этого заболевания характерно также наличие поликистоза обеих почек и поджелудочной железы. Одной из главных причин смерти является почечно-клеточный рак, который развивается у 70% пациентов. Лечение хирургическое. Недавно для лечения почечно-клеточного рака зарегистрировали белзутифан, который ингибирует фактор, индуцируемый гипоксией (HIF)-2 $\alpha$  [15].

### Гломерулопатии

Хорошо известный пример наследственных заболеваний почечных клубочков – синдром Альпорта, обусловленный мутациями генов *COL4A3*, *COL4A4* и *COL4A5*, кодирующих  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  и  $\alpha 5$ -цепи коллагена IV типа. Последний входит в состав базальных мембран клубочков, улитки внутреннего уха, хрусталика, сетчатки и роговицы глаза, поэтому синдром Альпорта проявляется нефропатией, сочетающейся с нейросенсорной тугоухостью и изменениями со стороны органа зрения [16, 17]. Основным признаком поражения почек – микрогематурия, развивающаяся в детском возрасте, позднее от-

мечаются альбуминурия/протеинурия и прогрессирующая почечная недостаточность. Изменения при светооптической микроскопии почечного биоптата при синдроме Альпорта отсутствуют или неспецифичны (фокальный сегментарный гломерулосклероз – ФСГС), в то время как электронная микроскопия позволяет выявить истончение базальной мембраны клубочков, а позднее – ее очаговое, а затем диффузное утолщение, расслоение и подоцитопатию. Для профилактики ухудшения функции почки пациентам с синдромом Альпорта назначают нефропротективную терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Мутации многочисленных генов, кодирующих структурные или сигнальные белки почек, могут быть причиной стероидорезистентного нефротического синдрома, развивающегося в детском, подростковом или молодом возрасте и сопровождающегося картиной ФСГС или реже – минимальными изменениями или диффузным мезангиальным склерозом при биопсии почки [18, 19]. Мутации генов могут затрагивать белки щелевой диафрагмы (нефрин, подоцин и др.), структурные и регуляторные белки цитоскелета ( $\alpha$ -актинин 4, инвертированный формин 2 и др.), белки адгезии (интегрины, ламинин), белки базальной мембраны клубочков (коллаген IV типа, ламинин  $\alpha 5$ ), ядерные факторы транскрипции (WT1, SMARCA-подобный белок) и др. [20]. Как и при синдроме Альпорта, поражение почек может сопровождаться различными внепочечными проявлениями. Наследственный генез поражения почек при исследовании панелей генов или полноэкзомном секвенировании удается установить примерно у 30% детей и 10–15% взрослых со стероидорезистентным нефротическим синдромом [21, 22]. Выявление моногенных форм ФСГС имеет важное значение, позволяет избежать осложнений неэффективной иммуносупрессивной терапии и предсказать низкий риск рецидива после трансплантации почки [20].

### Тубулоинтерстициальные заболевания почек

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек считается одной из самых распространенных моногенных нефропатий (после аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и синдрома Альпорта) [23]. Обусловлена вариантами различных генов, в том числе *UMOD* (уромодулин), *MUC1* (муцин 1), *REN* (препроненин), *HNF1B* (гепатоцитарный ядерный фактор 1b), *SEC61A1* ( $\alpha 1$ -субъединица SEC61 транслокона) и *DNAJB11* (кофактор GRP78/BiP). Общие проявления всех типов аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек включают в себя кисты в почках, не сопровождающиеся значительным увеличением их размеров, медленное нарастание сывороточного уровня креатинина при отсутствии гематурии и других изменений в моче (может наблюдаться небольшая протеинурия) с развитием диализзависимой хронической почечной недостаточности в возрасте от 40 до 70 лет и тубулоинтерстициальный фиброз при гистологическом исследовании биоптата почки [24]. Особенности течения заболевания, возраст, в котором начинается почечная недостаточность, и наличие внепочечных проявлений зависят от типа мутации [23]. Самой частой причиной аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек являются мутации гена *UMOD*, кодирующего уромодулин. У 70–80% пациентов таких пациентов наблюдается подагра, которая развивается в молодом возрасте, в том числе у женщин, и предшествует появлению признаков хронической болезни почек. Специфических методов лечения не существует. При наличии гипериурикемии применяют аллопуринол или фебукостат.

### Тубулопатии

Сегодня известно около 50 наследственных тубулопатий, характеризующихся нарушением функции канальцевого аппарата почек на различных уровнях [25]. Тубулопатии обычно имеют наследственный генез у детей, в то время как у взрослых повреждение канальцев чаще приобретенное и может быть вызвано лекарственными средствами, тяжелыми металлами и другими веществами. Клинические проявления тубулопатий неспецифичны и включают в себя полиурию, полидипсию, нарушение роста у детей, изменения артериального давления и др. Важное значение в их диагностике имеют определение кислотно-щелочного равновесия, электролитов в сыворотке крови и моче, активности ренина и альдостерона при наличии гипо- или гиперкалиемии, экскреции  $\beta_2$ -микроглобулина с мочой (маркер канальцевой дисфункции), а также анализ возможных внепочечных проявлений и изучение семейного анамнеза [26].

Генерализованная дисфункция проксимальных почечных канальцев, или почечный синдром Фанкони, сопровождается увеличением экскреции с мочой бикарбонатов, аминокислот, глюкозы, фосфора, натрия, калия, кальция, мочевой кислоты, которые реабсорбируются в этом отделе канальцевого аппарата [27]. У детей основной причиной синдрома Фанкони является нефропатический цистиноз, более редкими – болезнь Вильсона–Коновалова, наследственная тирозинемия, наследственная непереносимость фруктозы, галактоземия 1-го типа и синдром Фанкони–Биккеля. При этих заболеваниях происходит внутриклеточное накопление различных веществ (цистина, меди, тирозина, фруктозы, галактозы и гликогена), которые оказывают токсическое действие на клетки канальцев.

Синдромы Барттера и Гительмана характеризуются развитием гипокалиемического метаболического алкалоза в результате нарушения транспорта натрия, калия и хлоридов в петле Генле и дистальных канальцах [28]. К дистальным тубулопатиям относят также дистальный почечный тубулярный ацидоз 1-го типа, псевдогиперальдостеронизм, синдром Лиддла, нефрогенный несахарный диабет и др.

### Поражение почек при метаболических заболеваниях

Поражение почек часто встречается при лизосомных болезнях накопления (болезни Фабри, цистинозе) и других заболеваниях, сопровождающихся отложением в тканях различных веществ, вызывающих нарушение функции почек и других органов.

Болезнь Фабри обусловлена мутациями гена *GLA*, расположенного на X-хромосоме, которые приводят к снижению или полному отсутствию активности лизосомного фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и накоплению гликофинголипидов в клетках различных тканей. Первые симптомы болезни Фабри, такие как нейропатическая боль (акропарестезии), ангиокератомы и сниженное потоотделение, появляются в детском или подростковом возрасте (хотя могут и отсутствовать), а поражение почек, сердца и головного мозга развивается в старшем возрасте (20–40 лет и более). У мужчин заболевание характеризуется более тяжелым течением, чем у женщин, за счет X-сцепленного типа наследования [29]. Признаки нефропатии при болезни Фабри включают в себя небольшую протеинурию, обычно не достигающую нефротического уровня, и постепенное ухудшение функции почек, которое может потребовать заместительной почечной терапии. Предполагать болезнь Фабри у пациентов с нефропатией неясного генеза следует при наличии семейного анамнеза, системности поражения внутренних органов и типичных ранних симптомов. Для диагностики болезни Фабри измеряют активность

$\alpha$ -галактозидазы А (у мужчин) и глоботриаозилсингозиона в высушенных каплях крови и проводят молекулярно-генетическое исследование. Результаты гистологического исследования биоптата почки часто неспецифичны, а для подтверждения диагноза требуется электронная микроскопия образцов ткани, позволяющая выявить типичные зёбровидные включения. Эффективными методами ранней диагностики заболевания являются семейный скрининг, т.е. обследование родственников пробанда, и скрининг в «группах риска», например среди пациентов, получающих заместительную почечную терапию, пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и инсультом, развившимся в молодом возрасте. При болезни Фабри проводят ферментозаместительную терапию рекомбинантными препаратами  $\alpha$ -галактозидазы А, которая в контролируемых и неконтролируемых исследованиях вызвала уменьшение нейропатической боли, задерживала развитие почечной недостаточности и увеличение массы миокарда левого желудочка, улучшала показатели качества жизни и исходы заболевания [30].

Причиной нефропатического цистиноза являются мутации гена *CTNS* и дефицит транспортного белка цистинозина, который вызывает накопление кристаллов цистина в лизосомах клеток почек и других органов [31]. Поражение почек при цистинозе проявляется синдромом Фанкони, развивающимся в первые годы жизни, и прогрессирующей почечной недостаточностью. В возрасте 8–14 лет практически всем пациентам требуется заместительная почечная терапия. Типичное внепочечное проявление цистиноза – отложение кристаллов цистина в роговице, которое может сопровождаться светобоязнью. Этот признак определяется у всех пациентов и имеет важное диагностическое значение. В старшем возрасте развиваются другие системные проявления цистиноза, такие как гипотиреоз, сахарный диабет, гипогонадизм (у мужчин), миопатия с поражением мышц конечностей и дыхательных мышц, неврологические расстройства. Для подтверждения диагноза нефропатического цистиноза измеряют концентрацию цистина в лейкоцитах и проводят молекулярно-генетическое исследование. Основным методом патогенетической терапии – применение цистеамина битартрата, который вызывает выведение цистина из лизосом клеток и предупреждает дальнейшее его накопление. Цистеамин расщепляет цистин на две молекулы цистина и соединяется с одной из них с помощью дисульфидного мостика. Цистеин и образующийся комплекс цистина и цистеамина не нуждаются в цитозине для выхода из лизосом. Лечение цистеамином позволяет задержать развитие терминальной хронической почечной недостаточности и внепочечных проявлений цистиноза [32].

Первичная оксалурия – группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся увеличением продукции оксалата, который образуется в печени из гликозилата и выводится почками. Оксалат образует кристаллы с кальцием в почечных канальцах, что приводит к развитию тубулоинтерстициального воспаления, нефролитиаза и/или нефрокальциноза и прогрессирующей хронической почечной недостаточности. При снижении скорости клубочковой фильтрации менее 30–40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> оксалат накапливается в различных тканях, включая кости, сердце, сосуды, нервы и глаза [33]. Предполагать первичную гипероксалурию у детей и взрослых следует при наличии нефролитиаза и/или нефрокальциноза, особенно сопровождающихся прогрессирующим ухудшением функции почек. Скрининговым тестом у пациентов с нормальной функцией почек или умеренным ее снижением (хроническая болезнь почек 1–3-й стадии) является определение экскреции оксалата с мочой. При наличии необъяснимой гипероксалурии показано молеку-

лярно-генетическое исследование. Консервативная терапия первичной гипероксалурии предполагает гидратацию (3,5–4 л/сут у взрослых и 2–3 л/м<sup>2</sup> – у детей) и прием калия цитрата (0,1–0,15 г/кг). У части пациентов с гипероксалурией 1-го типа эффективен витамин В<sub>6</sub>. Для лечения первичной гипероксалурии 1-го типа недавно одобрен лумасиран, ингибирующий матричную РНК гена гидроксикислой оксидазы 1, кодирующего гликолатоксидазу, и уменьшающий содержание доступного гликозилата в печени [34].

Поражение почек, проявляющееся нарастающей протеинурией, нефротическим синдромом и прогрессирующей хронической почечной недостаточностью, – это ведущее проявление АА-амилоидоза, который сам по себе не относится к наследственным заболеваниям, но может осложнить редкие моногенные аутовоспалительные заболевания, в том числе периодическую болезнь (семейную средиземноморскую лихорадку), криопирин-ассоциированный периодический синдром, периодический синдром, ассоциированный с мутацией рецептора фактора некроза опухоли (TRAPS), и синдром недостаточности мевалонаткиназы/гипериммуноглобулинемию D (HIDS/MKD) [35, 36]. Наследственным вариантом амилоидоза является АТТР-амилоидоз, обусловленный мутациями гена *TTR*, кодирующего синтез транстиретина, который выполняет функции транспортного белка тироксина и витамина А. Основные проявления АТТР-амилоидоза – поражение сердца и периферической нервной системы (прогрессирующая симметричная дистальная полиневропатия), однако у части больных наблюдается и поражение почек. Для лечения АТТР-амилоидоза применяют тафамидис, который связывается с транстиретинном, стабилизирует его четвертичную структуру и препятствует образованию амилоидогенных мономеров [37], в то время как для профилактики прогрессирования АА-амилоидоза ключевое значение имеет подавление воспаления. У пациентов с периодической болезнью для этой цели применяют колхицин, а при его неэффективности – ингибиторы интерлейкина-1 (канакинумаб, анакинра). Последние эффективны и при других семейных периодических лихорадках.

### Атипичный гемолитико-уремический синдром

Сопровождающийся неконтролируемой активацией комплемента вследствие мутаций генов регуляторных белков или компонентов комплемента аГУС является одной из причин первичной тромботической микроангиопатии. Последняя характеризуется повреждением эндотелия и образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла различных органов, прежде всего почек [38]. Клинические проявления тромботической микроангиопатии включают в себя острое повреждение почек, тромбоцитопению и микроангиопатическую гемолитическую анемию, развивающуюся в результате механического гемолиза эритроцитов (Кумбс-негативная) и сопровождающуюся повышением активности лактатдегидрогеназы. Помимо почек при аГУС поражаются и другие органы, в том числе сердце, головной мозг, легкие [39]. Мутации генов, регулирующих функцию системы комплемента, обнаруживают у 40–60% пациентов с аГУС. Для лечения аГУС помимо плазмообмена применяют экулизумаб – моноклональное антитело, взаимодействующее с C5 компонентом комплемента и блокирующее образование анафилотоксина C5a и мембраноатакующего комплекса. В клинических исследованиях лечение экулизумабом значительно снижало потребность в гемодиализе или трансплантации почки у пациентов с аГУС, в том числе уже начавших заместительную почечную терапию, а длительное применение этого препарата позволяло избежать рецидивов заболевания.

## Методы диагностики наследственных нефропатий

Предполагать наследственный генез нефропатии в первую очередь следует при появлении признаков поражения почек в детском, подростковом или молодом возрасте, хотя некоторые генетические заболевания могут проявиться в старшем или даже пожилом возрасте (например, болезнь Фабри, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек и др.). Заподозрить наследственный характер поражения почек в части случаев позволяет изучение семейного анамнеза, хотя его наличие зависит от типа наследования [40]. При некоторых наследственных заболеваниях обследование родственников пробанда является наиболее эффективным методом диагностики. Например, в российской популяции у 2/3 пациентов с болезнью Фабри диагноз установлен в результате семейного скрининга, причем патогенные мутации гена *GLA* выявлены примерно у 1/2 потенциальных их носителей [41]. Важное диагностическое значение имеет и анализ внепочечных проявлений, которые могут наблюдаться при наследственных заболеваниях, например глухота при синдроме Альпорта, нейропатическая боль, ангиокератомы и вихревидная кератопатия при болезни Фабри, отложение кристаллов цистина в роговице при нефропатическом цистинозе, подагра при аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек.

При наследственных нефропатиях, сопровождающихся поражением клубочков и/или тубулоинтерстиция, проводят биопсию почки, которая необходима для исключения более распространенных вариантов поражения почек, прежде всего гломерулонефрита. Необходимо учитывать возможную неспецифичность результатов световой микроскопии почечного биоптата и необходимость в электронной микроскопии для установления точного диагноза. Для диагностики некоторых наследственных заболеваний с поражением почек могут быть использованы биохимические тесты, например определение содержания цистина в лейкоцитах при нефропатическом цистинозе, экскреции оксалата с мочой при первичной гипероксалурии или концентрации глоботриаозилсфингозина (*Lyso-GL3*) в высушенных пятнах крови при болезни Фабри. Для подтверждения диагноза необходимо молекулярно-генетическое исследование с целью выявления патогенных вариантов соответствующих генов. При некоторых наследственных нефропатиях со сходным фенотипом (например, поликистоз почек или стероидорезистентный нефротический синдром) возможно определение мутаций наборов (панелей) генов.

## Заключение

В рамках журнальной статьи невозможно подробно рассмотреть десятки наследственных заболеваний, поражающих

почки. Цель данной публикации – привлечь внимание нефрологов и других врачей к проблеме редких заболеваний, диагностика которых имеет значение не только для пациента, но и его родственников, учитывая возможность выявления других случаев болезни в семье. Необходимо учитывать и продолжающуюся разработку орфанных препаратов, предназначенных для лечения различных редких заболеваний с поражением почек. Примерами таких заболеваний, патогенетическая терапия которых уже доступна, являются болезнь Фабри (агальсидаза  $\alpha$  и агальсидаза  $\beta$ ), цистиноз (цистеамин), первичная гипероксалурия 1-го типа (лумасиран), аГУС (экулизумаб), аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (толваптан). Наследственные нефропатии в первую очередь предполагают при появлении признаков поражения почек в детском или молодом возрасте, особенно при наличии семейного анамнеза, однако некоторые генетические заболевания проявляются в старшем возрасте, а другие случаи болезни в семье могут отсутствовать, прежде всего при аутосомно-рецессивном типе наследования. В некоторых случаях важное диагностическое значение имеют внепочечные проявления заболевания или результаты доступных скрининговых тестов. Для более частого распознавания редких наследственных нефропатий необходимо повышение доступности генетических тестов, так как дифференцировать многие наследственные болезни почек со сходным фенотипом на основании особенностей клинической картины и лабораторных проявлений часто сложно или невозможно.

**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

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром

ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Joly D, Bérout C, Grünfeld JP. Rare inherited disorders with renal involvement—approach to the patient. *Kidney Int.* 2015;87(5):901-8. DOI:10.1038/ki.2014.432
- Nguengang Wakap S, Lambert DM, Orly A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165-73. DOI:10.1038/s41431-019-0508-0
- Boycott KM, Lau LP, Cuttillo CM, Austin CP. International collaborative actions and transparency to understand, diagnose, and develop therapies for rare diseases. *EMBO Mol Med.* 2019;11(5):e10486. DOI:10.15252/emmm.201910486
- van der Ven AT, Vivante A, Hildebrandt F. Novel insights into the pathogenesis of monogenic congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):36-50. DOI:10.1681/ASN.2017050561
- Murugapopathy V, Gupta IR. A primer on congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):723-31. DOI:10.2215/CJN.12581019
- McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the kidney: A review. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):410-9. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.08.012

7. Руденко Т.Е., Бобкова И.Н., Ставровская Е.В. Современные подходы к консервативной терапии поликистозной болезни почек. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):116-23 [Rudenko TE, Bobkova IN, Stavrovskaya EV. Modern approaches to conservative therapy of polycystic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(6):116-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000299
8. Qiu J, Germino GG, Menezes LF. Mechanisms of cyst development in polycystic kidney disease. *Adv Kidney Dis Health*. 2023;30(3):209-19. DOI:10.1053/j.akdh.2023.03.001
9. Lu J, Xu W, Gong L, et al. Efficacy and safety of tolvaptan versus placebo in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(3):631-40. DOI:10.1007/s11255-022-03353-8
10. Hogan MC, Masyuk TV. Concurrent targeting of vasopressin receptor 2 and somatostatin receptors in autosomal dominant polycystic kidney disease: A promising approach for autosomal dominant polycystic kidney disease treatment? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18(2):154-6. DOI:10.2215/CJN.0000000000000055
11. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, et al. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):50. DOI:10.1038/s41572-018-0047-y
12. Singh S, Chaurasia A, Gopal N, et al. Treatment strategies for hereditary kidney cancer: current recommendations and updates. *Discov Med*. 2022;34(173):205-20.
13. Nair N, Chakraborty R, Mahajan Z, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex. *J Kidney Cancer VHL*. 2020;7(3):5-19. DOI:10.15586/jkcvhl.2020.131
14. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, et al. A review of von Hippel-Lindau syndrome. *J Kidney Cancer VHL*. 2017;4(3):20-9. DOI:10.15586/jkcvhl.2017.88
15. Decks E. Belzutifan: first approval. *Drugs*. 2021;81(16):1921-7. DOI:10.1007/s40265-021-01606-x
16. Gregorio V, Caparali EB, Shojaei A, et al. Alport syndrome: clinical spectrum and therapeutic advances. *Kidney Med*. 2023;5(5):100631. DOI:10.1016/j.xkme.2023.100631
17. Аксенова М.Е. Синдром Альпорта: современные представления. *Нефрология*. 2021;25(3):75-83 [Aksenova ME. Alport syndrome: our knowledge update. *Nephrology*. 2021;25(3):75-83 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2021-25-3-75-83
18. Dorval G, Servais A, Boyer O. The genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(4):648-51. DOI:10.1093/ndt/gfaa221
19. Boyer O, Dorval G, Servais A. The genetics of steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1600-2. DOI:10.1093/ndt/gfz257
20. Lepori N, Zand L, Sethi S, et al. Clinical and pathological phenotype of genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Clin Kidney J*. 2018;11(2):179-90. DOI:10.1093/ckj/sfx143
21. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. The SRNS Study Group. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1279-89. DOI:10.1681/ASN.2014050489
22. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1139-48. DOI:10.2215/CJN.05260610
23. Econimo L, Schaeffer C, Zeni L, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: an emerging cause of genetic CKD. *Kidney Int Rep*. 2022;7(11):2332-44. DOI:10.1016/j.ekir.2022.08.012
24. Mabillard H, Sayer JA, Olinger E. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(2):271-82. DOI:10.1093/ndt/gfab268
25. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited tubulopathies of the kidney: insights from genetics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(4):620-30. DOI:10.2215/CJN.14481119
26. Kermond R, Mallett A, McCarthy H. A clinical approach to tubulopathies in children and young adults. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(3):651-62. DOI:10.1007/s00467-022-05606-1
27. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М., и др. Синдром Фанкони у взрослых и детей. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(1):69-74 [Chebotareva NV, Tsygin AN, Bulanov NM, et al. Fanconi syndrome in adults and children. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2022;31(1):69-74 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-1-69-74
28. Besouw MTP, Kleta R, Bockenhauer D. Bartter and Gitelman syndromes: questions of class. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:1815-24. DOI:10.1007/s00467-019-04371-y
29. 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 SV, Tao EA, Moiseev AS, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2021;30(3):43-51 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-3-43-51
30. Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А., и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агальсидазой альфа и агальсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(4):28-34 [Moiseev AS, Bulanov NM, Tao EA, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2022;31(4):28-34 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-4-28-34
31. Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М., и др. Цистиноз: патогенез, клинические проявления и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(1):80-8 [Chebotareva NV, Tsygin AN, Bulanov NM, et al. Cystinosis: pathogenesis, clinical features and treatment. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2021;30(1):80-8 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-1-80-88
32. Emma F, van't Hoff W, Hohenfellner K, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int*. 2021;100(5):1112-23. DOI:10.1016/j.kint.2021.06.019
33. Shee K, Stoller ML. Perspectives in primary hyperoxaluria – historical, current and future clinical interventions. *Nat Rev Urol*. 2022;19(3):137-46. DOI:10.1038/s41585-021-00543-4
34. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for advanced primary hyperoxaluria type 1: phase 3 ILLUMINATE-C trial. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(2):145-55. DOI:10.1053/j.ajkd.2022.05.012
35. Рамеев В.В., Моисеев С.В., Козловская Л.В. АА-амилоидоз при ауто-воспалительных заболеваниях. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(4):52-61 [Rameev VV, Moiseev SV, Kozlovskaya LV. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2021;30(4):52-61 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-54902021-4-52-61
36. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных ауто-воспалительных заболеваний. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(2):5-13 [Moiseev SV, Rameev VV. Differential diagnosis of systemic auto-inflammatory diseases. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2022;31(2):5-13 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-2-5-13
37. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (AT-TRACT) and long-term extension study. *Europ J Heart Fail*. 2021;23:277-85. DOI:10.1002/ehfj.2027
38. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А., и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(2):43-50 [Korotchaeva YuV, Kozlovskaya NL, Demyanova KA, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2022;31(2):43-50 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-54902022-2-43-50
39. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология и диализ*. 2015;17(3):242-64 [Kozlovskaya NL, Prokopenko EI, Emirova KhM, Serikova SYu. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis*. 2015;17(3):242-64 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-2-43-50
40. Granhøj J, Tougaard B, Lildballe DL, Rasmussen M. Family history is important to identify patients with monogenic causes of adult-onset chronic kidney disease. *Nephron*. 2022;146(1):49-57. DOI:10.1159/000518175
41. Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. The benefits of family screening in rare diseases: genetic testing reveals 165 new cases of Fabry disease among at-risk family members of 83 index patients. *Genes (Basel)*. 2022;13(9):1619. DOI:10.3390/genes13091619

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2024



OMNIDOCOR.U



# Сравнение методов тромбодинамики и рутинных тестов гемостаза в оценке гиперкоагуляционного синдрома при хроническом гломерулонефрите

Н.В. Чеботарева<sup>✉1</sup>, Е.А. Харионовская<sup>1</sup>, Е.А. Бирюкова<sup>1</sup>, С.А. Бернс<sup>2</sup>, Т.А. Вуймо<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Нефротический синдром (НС) связан с высоким риском тромботических осложнений. У этой группы пациентов рутинные локальные тесты для оценки гемостаза не отражают точно состояние гиперкоагуляции. Перспективными для оценки нарушений в свертывающей системе крови этих больных считаются глобальные функциональные тесты оценки гемостаза, в том числе тромбодинамика (ТД).

**Цель.** Сравнить частоту гиперкоагуляции по данным рутинных тестов оценки гемостаза и ТД и установить факторы риска тромботических осложнений у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН).

**Материалы и методы.** В исследование включены 94 больных активным ХГН, не получающих антикоагулянтную терапию. У 63 (80,3%) пациентов диагностирован НС, а у 31 (19,7%) – активный ХГН без НС. Параметры гемостаза оценивали с использованием локальных рутинных методов оценки и теста ТД. С помощью моно- и многофакторного логистического регрессионного анализа определены факторы, связанные с риском тромбообразования.

**Результаты.** Из 94 больных ХГН у 63 без профилактической антикоагулянтной терапии гиперкоагуляция по рутинным тестам оценки гемостаза выявлена у 6 (9,5%) с НС и у 3 (9,7%) – без НС ( $p < 0,05$ ). Гиперкоагуляция по тесту ТД выявлена у 24 (53,9%) больных с НС и у 5 (32,2%) – без НС ( $p < 0,05$ ). Образование спонтанных сгустков отмечено у 29 (30,9%) больных ХГН, у большинства из них – 24 (83%) – с НС. У 10,6% больных в нашей когорте отмечались тромбозэмболические события. Риск развития тромбозэмболических событий по результатам монофакторного регрессионного анализа ассоциирован со старшим возрастом, более высоким уровнем липидов, приемом глюкокортикостероидов и выявлением спонтанных сгустков по тесту ТД. Достоверной связи тромбозэмболических событий с отклонениями в рутинных тестах гемостаза не получено.

**Заключение.** У больных ХГН с НС гиперкоагуляция выявляется в 9,5% случаев при выполнении рутинных тестов оценки гемостаза и в 53,9% случаев при выполнении теста ТД. Выявление спонтанных сгустков по тесту ТД сопряжено с риском тромбозэмболических событий.

**Ключевые слова:** нефротический синдром, гиперкоагуляция, рутинные тесты гемостаза, тест тромбодинамики, тромбозэмболические события

**Для цитирования:** Чеботарева Н.В., Харионовская Е.А., Бирюкова Е.А., Бернс С.А., Вуймо Т.А. Сравнение методов тромбодинамики и рутинных тестов гемостаза в оценке гиперкоагуляционного синдрома при хроническом гломерулонефрите. Терапевтический архив. 2024;96(6):565–570. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202723

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Нефротический синдром (НС) характеризуется потерей большого количества белка с мочой, в том числе низкомолекулярных белков системы гемостаза, прежде всего натуральных антикоагулянтов – антитромбина III, активной формы протейна S, плазминогена и др. [1, 2]. Усиление прокоагулянтных воздействий приводит к развитию дисбаланса в системе плазменного гемостаза и ги-

перкоагуляционному синдрому (ГКС). ГКС – коагулопатия, характеризующаяся повышенной готовностью организма к тромбозу, клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активации различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без наличия острого тромбоза [3]. Рутинные локальные тесты оценки гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, международное нормализованное отноше-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: natasha\_tcheb@mail.ru

Харионовская Евгения Александровна – клин. ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Бирюкова Евгения Андреевна – студентка фак-та педиатрии, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Бернс Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и общей практики Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ НМИЦ ТПМ

Вуймо Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, аналитик-исследователь лаб. молекулярных механизмов гемостаза ФГБУН ЦТГП ФХФ

✉Natalia V. Chebotareva. E-mail: natasha\_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560

Evgenia A. Kharionovskaya. ORCID: 0009-0008-8777-5007

Evgenia A. Biryukova. ORCID: 0009-0005-8284-3136

Svetlana A. Berns. ORCID: 0000-0003-1002-1895

Tatiana A. Vuimo. ORCID: 0000-0003-3491-1884

## Comparison of thrombodynamic methods and routine hemostasis tests in the evaluation of hypercoagulable syndrome in chronic glomerulonephritis

Natalia V. Chebotareva<sup>✉1</sup>, Evgenia A. Kharionovskaya<sup>1</sup>, Evgenia A. Biryukova<sup>1</sup>, Svetlana A. Berns<sup>2</sup>, Tatiana A. Vuimo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Nephrotic syndrome (NS) is associated with a high risk of thrombotic complications. In this group of patients, routine local tests for assessing hemostasis do not accurately reflect hypercoagulable state. Global functional tests for assessing hemostasis, including thrombodynamics (TD), are considered promising for assessing disorders in the blood coagulation system of these patients.

**Aim.** To compare the rate of hypercoagulability according to routine hemostatic tests and TD and to evaluate the factors associated with increased risk of thrombotic complications in patients with chronic glomerulonephritis (CGN).

**Materials and methods.** The study included 94 patients with active CGN who were not receiving anticoagulant therapy; 63 (80.3%) patients had NS, and 31 (19.7%) had active CGN without NS. Hemostasis parameters were assessed using local coagulation tests and TD test. Using logistic regression analysis, factors associated with the risk of thrombosis were assessed.

**Results.** Of the 94 patients with active CGN in 63 without preventive anticoagulant therapy, hypercoagulability according to routine tests was detected in 6 (9.5%) patients with NS and in 3 (9.7%) patients without NS ( $p < 0.05$ ). Hypercoagulability according to the TD test was detected in 24 (53.9%) patients with NS and in 5 (32.2%) without NS ( $p < 0.05$ ). The formation of spontaneous clots was observed in 29 (30.9%) of patients with CGN, most of them 24 (83%) with NS. 10.6% of patients in our cohort experienced thromboembolic events. The risk of thromboembolic events according to the univariate regression analysis was associated with older age, higher lipid levels, use of glucocorticosteroids and detection of spontaneous clots by the TD test. No association of thromboembolic events with abnormalities in routine hemostasis tests was obtained.

**Conclusion.** In patients with CGN with nephrotic syndrome, hypercoagulability is detected in 9.5% of cases with routine coagulation tests and in 53.9% of cases with TD test. Detection of spontaneous clots by TD test is associated with a risk of thromboembolic events.

**Keywords:** nephrotic syndrome, hypercoagulability, routine hemostasis tests, thrombodynamic test, thromboembolic events

**For citation:** Chebotareva NV, Kharionovskaya EA, Biryukova EA, Berns SA, Vuimo TA. Comparison of thrombodynamic methods and routine hemostasis tests in the evaluation of hypercoagulable syndrome in chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6): 565–570. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202723

ние – МНО, протромбиновый индекс или протромбиновое время) не обладают достаточной чувствительностью для выявления гиперкоагуляции у больных с ХС. В последние годы появляется все больше исследований, посвященных оценке нарушения свертывания крови с помощью интегральных тестов [4, 5], в том числе с помощью теста тромбодинамики (ТД). Этот метод оценивает плазменный гемостаз путем расчета численных параметров пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в гетерогенной *in vitro* системе без перемешивания [6]. Учитывая оценку плазменного гемостаза в целом, интегральный тест ТД может оказаться более информативным, чем рутинные тесты для выявления гиперкоагуляции. Однако возможность применения интегральных тестов оценки гемостаза в рутинной клинической практике у больных гломерулонефритом с ХС требует дальнейших исследований. Цель исследования – сравнить информативность теста ТД и рутинных тестов оценки гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и риска тромбозных осложнений у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН).

### Материалы и методы

В исследование включены больные ХГН, которые находились на лечении в отделении нефрологии Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с января 2021 по декабрь 2023 г. Критерии исключения: заболевания печени, злокачественные новообразования, ревматические системные заболевания, хроническая болезнь почек V стадии, беременные женщины, наличие антикоагулянтной терапии на момент проведения исследования. Исследование одобрено Этическим комите-

том ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол 30-20 от 21 октября 2020 г. Все участники предоставили информированное письменное согласие на участие в исследовании. Оценку показателей коагуляции проводили при поступлении пациентов в стационар. Оценивали рутинные тесты коагуляции, включающие показатели АЧТВ, протромбина по Квику, МНО, фибриногена сыворотки, уровень D-димера. В том случае, если МНО или АЧТВ оказывались ниже нормы, а протромбин по Квику – выше нормы, состояние рассценивали как ГКС. Учитывали отклонение одного или нескольких показателей. Принцип теста ТД, параметры, протокол выполнения теста и воспроизводимость подробно описаны ранее [6]. Рассчитаны следующие показатели:  $T_{lag}$  (мин) – время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором;  $V$  (мкм/мин) – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 15–25 мин после начала роста сгустка;  $CS$  (мкм) – размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы со вставкой-активатором;  $D$  (y.e.) – плотность сгустка, измеряется как оптический показатель, равный интенсивности рассеяния света фибриновым сгустком. Показатель пропорционален плотности фибриновой сети. Зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью XIII фактора свертывания. Гиперкоагуляцией по данным теста ТД считали изменение одного или совокупности параметров: повышение скорости образования ( $V$ ), размера сгустка ( $CS$ ) через 30 мин после активации свертывания, а также образование спонтанных сгустков без контакта со вставкой-активатором.

Анализ полученных результатов проводили с использованием методов вариационной статистики с помощью

**Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов****Table 1. Characteristics of the examined patients**

Параметры/группы	Общая группа (n=94)	Пациенты с НС (n=63)	Пациенты без НС (n=31)	p
Возраст, лет	38 [27,7–51,25]	42 [28–57]	35 [27–44]	0,068
Пол мужской, абс. (%)	39 (41,49)	23 (36,5)	16 (51,6)	0,161
Морфологический вариант, абс. (%)	77 (81,9)	57 (90,48)	20 (64,52)	–
БМИ, абс. (%)	10 (10,64)	8 (12,7)	2 (6,45)	0,356
ФСГС, абс. (%)	18 (19)	15 (23,8)	3 (9,68)	0,102
МН, абс. (%)	20 (21,28)	17 (27)	3 (9,68)	0,054
МПГН, абс. (%)	10 (10,64)	10 (15,87)	0	0,019
IgA-нефропатия, абс. (%)	19 (20,2)	7 (11)	12 (38,7)	0,002
Артериальная гипертензия, абс. (%)	63 (67,0)	41 (65)	22 (70,9)	0,640
Протеинурия, г/сут	3,97 [1,68–6,15]	5,0 [3,18–7,88]	1,55 [1,1–2,53]	<0,001
Альбумин сыворотки, г/л	29,1 [22,3–36]	24,9 [19,0–29]	37,8 [35,4–41]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	102 [73,4–146]	97 [72–130]	108 [82–182]	0,207
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65,5 [43,8–100]	69 [47–98,1]	60 [38–101]	0,452
Глюкокортикостероиды, абс. (%)	37 (39,3)	29 (46)	8 (25,8)	0,061

*Примечание.* БМИ – болезнь минимальных изменений, ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз, МН – мембранозная нефропатия, МПГН – мембранопротрофиеративный гломерулонефрит, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

программных пакетов SPSS 23. Для описания клинко-лабораторных данных рассчитывали медиану и межквартильный размах (IQR), включающий 25 и 75-й процентиля. При сравнении двух независимых групп использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для определения достоверных различий между двумя категориальными переменными применяли метод Хи-квадрат. Факторы риска тромбоэмболических событий – отношение шансов (ОШ) [95% доверительный интервал – ДИ] в течение месяца до выполнения теста ТД рассчитывали в одно- и многофакторном регрессионном анализе. Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Клиническая характеристика

В исследование включены 94 больных активным ХГН в возрасте от 18 до 72 лет (медиана возраста – 38 лет), из них 55 (58,5%) женщин и 39 (41,5%) мужчин. У 63 (67%) больных отмечался НС, у 31 (33%) – ХГН без формирования НС. Группы с НС и без НС значительно не различались по возрасту, полу, наличию артериальной гипертензии, снижению функции почек и приему глюкокортикостероидов на момент исследования. Семидесяти семи пациентам проведено морфологическое исследование биоптата почки с приблизительно равным распределением по частоте выявления фокального сегментарного гломерулосклероза, мембранозной нефропатии и иммуноглобулин (Ig)A-нефропатии, меньший процент составили пациенты с диагнозом болезни минимальных изменений и мембранопротрофиеративного гломерулонефрита. В группе без НС значительно чаще диагностирована IgA-нефропатия (табл. 1).

### Сравнение частоты выявления ГКС с помощью рутинных тестов и теста ТД

Отклонения референсных значений в сторону гиперкоагуляции по результатам рутинных тестов установлены у 6 (9,52%) из 63 больных с НС и у 3 (9,68%) больных в группе

без НС. В целом в группах с НС и без НС не получено различия по непрерывным показателям АЧТВ, % протромбина по Квику, количеству тромбоцитов. Выявлены значимо большие показатели фибриногена в группе НС.

По результатам теста ТД у больных с НС отмечено значимое повышение скорости образования (V), размера сгустка (CS) через 30 мин после активации свертывания, а также более высокая частота выявления спонтанных сгустков. В итоге гиперкоагуляционный синдром по тесту ТД установлен у 34 (53,9%) из 63 больных с НС и у 10 (32,2%) из 31 больного без НС ( $p < 0,05$ ). В нашем исследовании у 10 пациентов выявлены тромбоэмболические события: у 7 – венозные, у 3 – артериальные. Девять из 10 пациентов имели НС на момент развития тромбоза (табл. 2).

### Рутинные тесты оценки гемостаза в сравнении с тестом ТД в оценке риска тромбоэмболических осложнений

По данным монофакторного регрессионного анализа с риском развития тромбоэмболических событий связаны возраст, более высокий уровень липидов (триглицеридов), прием глюкокортикостероидов и обнаружение спонтанных сгустков по тесту ТД. Значимой связи тромбозов с отклонениями в рутинных тестах гемостаза в нашем исследовании не получено.

В многофакторной регрессионной модели с риском развития тромбоэмболических событий у больных ХГН ассоциировано выявление спонтанных сгустков по тесту ТД: ОШ [95% ДИ] 4,054 [1,134–14,5] ( $p = 0,031$ ) и прием глюкокортикостероидов: 3,301 [0,92–11,84] ( $p = 0,067$ ; тенденция к достоверности).

## Обсуждение

Одним из показателей активности ХГН является НС, который проявляется высокой протеинурией, снижением альбумина сыворотки крови менее 30 г/л и гиперлипидемией. Развитие НС является одним из факторов риска

**Таблица 2. Сравнение показателей метода ТД и рутинных коагуляционных тестов у больных ХГН****Table 2. Comparison of parameters of the thrombodynamics method and routine coagulation tests in patients with chronic glomerulonephritis**

Параметры/группы	Референсные интервалы	НС (n=63)	Без НС (n=31)	p, 1-я группа vs 2-я группа
<i>Рутинные тесты</i>				
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150–450	312 [272–369]	278 [243–332]	0,063
АЧТВ отношение	0,75–1,25	1,02 [0,91–1,16]	1,00 [0,9–1,08]	0,205
МНО	0,9–1,16	0,99 [0,92–1,02]	0,99 [0,93–1,06]	0,393
Протромбин по Квику, %	70–130	102 [97–114]	104 [97,5–115]	0,72
Фибриноген, г/л	1,8–4	4,7 [4,54–5,59]	4,03 [2,83–5,16]	0,018
D-димер, мкг/мл	<0,55	1,26 [0,61–2,84]	0,64 [0,36–3,5]	0,339
Гиперкоагуляция, абс. (%)	9 (9,6)	6 (9,52)	3 (9,68)	0,982
<i>Показатели ТД</i>				
T <sub>лаг</sub> , мин	0,6–1,5	0,8 [0,75–0,9]	0,875 [0,823–1,11]	0,014
V, мкм/мин	20–29	28,5 [25,3–34,3]	25,4 [22,5–28,6]	0,149
CS, мкм	800–1200	1176 [1067–1308]	1063 [983–1168]	0,052
D, плотность сгустка, отн. ед	15 000–32 000	27 570 [23 472–30 751]	24 986 [23 650–26 890]	0,039
Число больных со спонтанными сгустками, абс. (%)	29 (30,8)	24 (38)	5 (16)	0,031
Гиперкоагуляция, абс. (%)	44 (46,8)	34 (53,9)	10 (32,2)	0,048
Тромбозы, абс. (%)	10 (10,6)	9 (14,28)	1 (3)	–
Венозные	7 (7,4)	6 (9,8)	1 (3)	–
Артериальные	3 (3,2)	3 (4,9)	0	–

тромбозов, в том числе угрожающих жизни [7, 8]. Так, R. Lin и соавт. (2020 г.) показали, что, несмотря на активное использование антикоагулянтной терапии, тромбоэмболия легочной артерии остается по-прежнему распространенным осложнением НС у взрослых больных, частота этого осложнения составляет от 24 до 40% [9].

Причиной ГКС при НС считают потерю с мочой антикоагулянтных белков с малой молекулярной массой, таких как антитромбин III, плазминоген, протеин С и протеин S, что приводит к повышению свертываемости крови [10, 11]. Потеря альбумина и, как следствие, гипоальбуминемия приводят к увеличению синтеза фибриногена в печени, что также способствует тромбообразованию [12, 13]. Как правило, наблюдаются тромбозы глубоких вен голени, почечных вен, тромбоэмболия легочной артерии [14–17]. Тромбозы при НС опасны и тем, что у части больных могут они протекать без клинических симптомов [18, 19].

В настоящее время нет общепринятого метода, который с высокой достоверностью позволял бы оценивать риск развития тромбоза у больных с НС. Результаты рутинных тестов, таких как определение АЧТВ, протромбинового индекса, МНО, количества тромбоцитов, в нашем исследовании оказываются в норме у большинства больных ХГН и больных с НС, что согласуется с результатами других исследований [20]. Имеются противоречивые данные и по поводу прогностического значения D-димера у этой категории больных [21–23]. D-димер может неспецифически повышаться у больных с НС, не отражая наличие тромбов или риска тромбоза в ближайшее время [20]. В целом для больных с НС характерна гиперфибриногенемия, которую считают одним из основных факторов гиперкоагуляции [24].

Однако и уровень фибриногена не является оптимальным лабораторным показателем прогноза тромботических осложнений. Так, по нашим данным, показатели D-димера и фибриногена не обладали достаточной значимостью для прогнозирования риска тромбоэмболических событий.

Интегральные тесты оценки гемостаза могут стать более точными лабораторными методами для выявления гиперкоагуляции и риска тромбозов у больных с НС. В настоящее время опубликованы исследования по оценке гиперкоагуляции с использованием тромбоэластографии и метода генерации тромбина, которые с большей чувствительностью выявляют нарушения гемостаза при НС по сравнению с рутинными тестами [4, 5]. К новым интегральным тестам оценки коагуляции, информативность которого подтверждена у больных ишемической болезнью сердца, при плановых хирургических вмешательствах, при аутоиммунных заболеваниях, относится метод ТД [25–27]. Мы оценили метод ТД для определения ГКС и риска тромботических осложнений у больных ХГН в сравнении с рутинными показателями коагулограммы.

Согласно данным теста ТД гиперкоагуляция, которая заключается либо в увеличении скорости роста сгустка и размера сгустка через 30 мин после контакта с активатором, либо в появлении спонтанных сгустков вне контакта с вставкой-активатором, отмечается более чем у 1/2 больных с НС, достоверно чаще, чем у больных без НС. При этом величины АЧТВ, МНО, протромбиновый индекс в нашем исследовании выходили за пределы референсных значений только у 9,5% пациентов с НС. Однако наличие гиперкоагуляции по рутинным тестам достоверно не ассоциировано с развитием тромбоэмболических осложнений. Тромбоэм-

**Таблица 3. Факторы риска развития тромбоемболических событий у больных ХГН**  
**Table 3. Risk factors for the thromboembolic events in patients with chronic glomerulonephritis**

Параметр	ОШ [95% ДИ]	p
Возраст	1,048 [1,005–1,093]	0,029
Триглицериды сыворотки	1,658 [1,020–2,696]	0,041
Прием глюкокортикостероидов	3,25 [0,928–11,377]	0,065
Образование спонтанных сгустков по тесту ТД	4,0 [1,139–14,047]	0,031
Скорость образования сгустка (V)	0,914 [0,856–1,013]	0,100
Размер сгустка (CS)	0,997 [0,994–1,00]	0,077
Количество тромбоцитов	0,998 [0,992–1,05]	0,618
АЧТВ	0,994 [0,825–1,197]	0,947
МНО	18,5 [0,498–69,0]	0,084
Протромбиновое время	1,137 [0,896–1,442]	0,291
D-димер	1,079 [0,905–1,287]	0,398
Фибриноген	1,014 [0,748–1,374]	0,929

болические осложнения диагностированы у 14,28% больных с НС в нашем исследовании. По данным многофакторного анализа независимыми факторами риска тромбозов оказались формирование спонтанных сгустков в плазме по тесту ТД и прием глюкокортикостероидов (табл. 3).

Эти сгустки называют спонтанными, поскольку их появление происходит на удаленном расстоянии от активирующей поверхности. Образование спонтанных сгустков можно объяснить сохранением циркулирующих факторов активации тромбоцитов или микрочастиц в бестромбоцитарной плазме. Так, повышенное содержание микрочастиц и тромбоцитарных агрегатов наблюдалось у детей в течение первых недель после развития НС [28]. Источником микрочастиц как дополнительных прокоагулянтных фосфолипидных поверхностей могут быть различные клетки – тромбоциты, эритроциты, лейкоциты и эндотелиальные клетки [29]. По-видимому, выделение клетками этих микрочастиц может играть не менее важную роль при развитии тромбоемболических осложнений, чем изменения концентрации и активности плазменных факторов при НС. Таким образом, выявление спонтанного образования сгустков по тесту ТД, свидетельствующее о наличии циркулирующих микрочастиц в крови больных с НС, позволяет выделять больных с наиболее высоким риском тромбозов.

#### Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
 ГКС – гиперкоагуляционный синдром  
 ДИ – доверительный интервал  
 МНО – международное нормализованное отношение  
 НС – нефротический синдром

#### Заключение

Таким образом, у больных с НС гиперкоагуляция выявляется в 9,5% случаев с помощью рутинных тестов оценки гемостаза и в 53,8% случаев – с помощью теста ТД. В этой группе больных тест ТД позволяет оценивать риск тромботических осложнений на основании выявления гиперкоагуляции с образованием спонтанных сгустков.

**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 МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №30-20 от 21 октября 2020 г.). 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), protocol №30-20 dated 21.10.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ОШ – отношение шансов  
 ТД – тромбодинамика  
 ХГН – хронический гломерулонефрит  
 Ig – иммуноглобулин

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gigante A, Barbano B, Sardo L, et al. Hypercoagulability and nephrotic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12:512-7. DOI:10.2174/157016111203140518172048
- Thomson C, Forbes CD, Prentice CRM, Kennedy AC. Changes in Blood Coagulation and Fibrinolysis in the Nephrotic Syndrome. *QJM: Int J Med.* 1974;43(3):399-407. DOI:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067395

3. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., и др. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):116-22 [Vorobiev AI, Vasiliev SA, Gorodetskiy VM, et al. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016;61(3):116-22 (in Russian)]. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122
4. Alsharidah A, Bayoumy N, Alzogaibi M, et al. Thrombin generation and endothelial dysfunctional markers in different stages of nephrotic syndrome. *J Appl Hematol*. 2016;7(4):117. DOI:10.4103/1658-5127.198509
5. Huang M, Wei R, Wang Z, et al. Mechanisms of hypercoagulability in nephrotic syndrome associated with membranous nephropathy as assessed by thromboelastography. *Thromb Res*. 2015;136(3):663-8. DOI:10.1016/j.thromres.2015.06.031
6. Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282-91. DOI:10.1016/j.talanta.2017.12.055
7. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:513-20. DOI:10.2215/CJN.10131011
8. Go AS, Tan TC, Chertow GM, et al. Primary Nephrotic Syndrome and Risks of ESKD, Cardiovascular Events, and Death: The Kaiser Permanente Nephrotic Syndrome Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(9):2303-14. DOI:10.1681/ASN.2020111583
9. Lin R, McDonald G, Jolly T, Batten A. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2020;5(4):435-47. DOI:10.1016/j.ekir.2019.12.001
10. Abdelghani E, Waller AP, Wolfgang KJ, Kerlin BA. Limited Role of Antithrombin Deficiency in Hypercoagulopathy Associated with Nephrotic Syndrome. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):294. DOI:10.1182/blood-2021-152677
11. Rostoker G, Pech MA, Lagrue G. Protéines C et S de la coagulation: des nouveaux marqueurs du risque thrombotique au cours des syndromes néphrotiques? *Pathol Biol (Paris)*. 1988;36(4):297-9.
12. Kanfer A. Coagulation factors in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1990;10(Suppl. 1):63-8. DOI:10.1159/000168196
13. Loscalzo J. Venous Thrombosis in the Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:956-8. DOI:10.1056/NEJMcibr1209459
14. Shinkawa K, Yoshida S, Seki T, et al. Risk factors of venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;gfaa134. DOI:10.1093/ndt/gfaa134
15. Rankin AJ, McQuarrie EP, Fox JG, et al. Venous thromboembolism in primary nephrotic syndrome – is the risk high enough to justify prophylactic anticoagulation. *Nephron*. 2017;135(1):39-45. DOI:10.1159/000448628
16. Fahal IH, McClelland P, Hay CR, et al. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J*. 1994;70(830):905-9. DOI:10.1136/pgmj.70.830.905
17. Huang J, Lin C, Chang Y, et al. Nephrotic Syndrome is Associated with Increased Risk of Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(11):104322. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104322
18. Zhang LJ, Zhang Z, Li SJ, et al. Pulmonary Embolism and Renal Vein Thrombosis in Patients with Nephrotic Syndrome: Prospective Evaluation of Prevalence and Risk Factors with CT. *Radiology*. 2014;273(3):897-906. DOI:10.1148/radiol.14140121
19. Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*. 2006;118:397-407. DOI:10.1016/j.thromres.2005.03.030
20. Sexton DJ, Clarkson MR, Mazur MJ, et al. Serum D-dimer concentrations in nephrotic syndrome track with albuminuria, not estimated glomerular filtration rate. *Am J Nephrol*. 2012;36(6):554-60. DOI:10.1159/000345475
21. Hoseiny Nejad N, Sharif AS, Otukesh H, et al. Determination of the value of albumin, anti-thrombin III, fibrinogen and D-dimer factors in the diagnosis of asymptomatic pulmonary embolism in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(7):1803-08. DOI:10.1007/s00467-020-04904-w
22. Tan X, Chen G, Liu Y, et al. Serum D-dimer is a potential predictor for thromboembolism complications in patients with renal biopsy. *Sci Rep*. 2017;7(1):4836. DOI:10.1038/s41598-017-05210-6
23. Li SJ, Guo JZ, Zuo K, et al. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome – a prospective study. *Thromb Res*. 2012;130(3):501-5. DOI:10.1016/j.thromres.2012.04.015
24. Huang MJ, Wei RB, Wang ZC, et al. Mechanisms of hypercoagulability in nephrotic syndrome associated with membranous nephropathy as assessed by thromboelastography. *Thromb Res*. 2015;136(3):663-8. DOI:10.1016/j.thromres.2015.06.031.
25. Шлык И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(2):48-54 [Shlyk IF. Informativeness of the thrombodynamic method in assessing the state of hemostasis in patients with coronary heart disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(2):48-54 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-8075-2019-10-2-48-54
26. Бабицкий А.А., Ткаченко А.Н., Давыденко В.В., и др. Возможности теста тромбодинамики в прогнозировании, диагностике и контроле эффективности лечения венозных тромбозных осложнений при плановых хирургических вмешательствах. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2023;22(4):17-24 [Babitsky AA, Tkachenko AN, Davydenko VV, et al. The possibilities of the thrombodynamics test in predicting, diagnosing and monitoring the effectiveness of the treatment of venous thromboembolic complications in planned surgical interventions. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2023;22(4):17-24 (in Russian)]. DOI:10.24884/1682-6655-2023-22-4-17-24
27. Пешкова А.Д., Евдокимова Т.А., Сибгатуллин Т.Б., и др. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):294-303 [Peshkova AD, Evdokimova TA, Sibgatullin TB, et al. Changes in the parameters of thrombodynamics and blood clot contraction in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):294-303 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-294-303
28. Tkaczyk M, Baj Z. Surface markers of platelet function in idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(8):673-7. DOI:10.1007/s00467-002-0865-7
29. Lipets EN, Antonova OA, Shustova ON, et al. Use of Thrombodynamics for revealing the participation of platelet, erythrocyte, endothelial, and monocyte microparticles in coagulation activation and propagation. *PLoS One*. 2020;15(5):e0227932. DOI:10.1371/journal.pone.0227932

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



OMNIDOCTOR.RU



# Клиническая характеристика и генетический профиль системы комплемента при почечной ТМА у пациентов с тяжелыми формами артериальной гипертензии

М.И. Акаева<sup>1,2</sup>, Н.Л. Козловская<sup>3,4</sup>, Л.А. Боброва<sup>1</sup>, О.А. Воробьева<sup>5</sup>, Е.С. Столяревич<sup>6,7</sup>, П.А. Шаталов<sup>8</sup>, Т.В. Смирнова<sup>9</sup>, А.О. Ананьева<sup>10</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>8</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>9</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, Россия;

<sup>10</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Круг заболеваний, характеризующихся развитием почечной тромботической микроангиопатии (ТМА), включает в себя злокачественную артериальную гипертензию (ЗАГ). ТМА при ЗАГ традиционно рассматривается как вариант вторичной ТМА, симптоматическая терапия которой сводится лишь к стабилизации уровня артериального давления, что нередко не позволяет избежать быстрого развития у пациентов терминальной стадии почечной недостаточности. Однако есть основания предполагать, что в ряде случаев в основе эндотелиального повреждения при ЗАГ лежит дисрегуляция системы комплемента (СК), что открывает перспективы для применения комплемент-блокирующей терапии.

**Цель.** Изучить клинические проявления и генетический профиль СК у пациентов с морфологически подтвержденной почечной ТМА, сочетающейся с тяжелыми формами АГ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 28 пациентов с морфологически верифицированной почечной ТМА и тяжелыми формами АГ. Больных, имевших признаки микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении, не включали ввиду возможного соответствия критериям атипичного гемолитико-уремического синдрома. Общеклинические данные и распространенность редких генетических дефектов (ГД) СК оценивали путем проведения молекулярно-генетического анализа (поиска мутаций в клинически значимой части генома человека – экзоме) методом высокопроизводительного секвенирования (NGS).

**Результаты.** ГД СК выявлены у 1/4 больных. В 5 случаях обнаружены редкие генетические варианты, классифицированные как «вероятно патогенные», включавшие дефекты генов *CFI*, *C3*, *CD46*, *CFHR4*, *CFHR5*. У 2 пациентов выявлены хромосомные делеции, содержащие гены релейт-факторов *CFH* (*CFHR1*, *CFHR3*).

**Заключение.** У 25% больных с почечной ТМА, генез которой первоначально расценен как вторичный и атрибутирован к ЗАГ, при частичном или полном отсутствии гематологических проявлений микроангиопатической патологии обнаружены редкие варианты генов СК, ассоциированные с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Генетическое исследование СК в сочетании с морфологическим исследованием почечного биоптата являются, по-видимому, ключевыми инструментами для верификации ТМА, ассоциированной с ЗАГ, особенно в отсутствие микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении, уточнения ее природы и применения потенциально эффективной комплемент-блокирующей терапии у пациентов с ГД СК.

**Ключевые слова:** тромботическая микроангиопатия, злокачественная артериальная гипертензия, атипичный гемолитико-уремический синдром, система комплемента, гены системы комплемента

**Для цитирования:** Акаева М.И., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Воробьева О.А., Столяревич Е.С., Шаталов П.А., Смирнова Т.В., Ананьева А.О. Клиническая характеристика и генетический профиль системы комплемента при почечной ТМА у пациентов с тяжелыми формами артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2024;96(6):571–579. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202724

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Акаева Мариам Измаиловна** – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.М. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: 0510\_mary@mail.ru

**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 женщинам с патологией почек и мочевыводящих путей ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева»

**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)

✉ **Mariam I. Akaeva.** E-mail: 0510\_mary@mail.ru; ORCID: 0009-0002-0224-663X

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

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

# Clinical characteristics and genetic profile of complement system in renal thrombotic microangiopathy in patients with severe forms of arterial hypertension

Mariam I. Akaeva<sup>1,2</sup>, Natalia L. Kozlovskaya<sup>3,4</sup>, Larisa A. Bobrova<sup>1</sup>, Olga A. Vorobyeva<sup>5</sup>, Ekaterina S. Stoliarevich<sup>6,7</sup>, Petr A. Shatalov<sup>8</sup>, Tatiana V. Smirnova<sup>9</sup>, Anastasiia O. Anan'eva<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Yeramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

<sup>8</sup>National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

<sup>9</sup>Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

<sup>10</sup>Mariinsky City Hospital, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Background.** The spectrum of diseases characterized by the development of renal thrombotic microangiopathy (TMA) encompasses the malignant hypertension (MHT). TMA in MHT has conventionally been regarded as a variation of secondary TMA, the treatment of which is restricted to the stabilization of blood pressure levels, a measure that frequently fails to prevent the rapid progression to end-stage renal disease in patients. Nevertheless, there exists a rationale to suggest that, in certain instances, endothelial damage in MHT might be rooted in the dysregulation of the complement system (CS), thereby presenting potential opportunities for the implementation of complement-blocking therapy.

**Aim.** To study clinical manifestations and genetic profile of CS in patients with morphologically confirmed renal TMA combined with severe AH.

**Materials and methods.** 28 patients with morphologically verified renal TMA and severe AH were enrolled to the study. Patients with signs of microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia were not included in the study due to possible compliance with the criteria for atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). The prevalence of rare genetic defects (GD) of the CS was assessed by molecular genetic analysis (search for mutations in the clinically significant part of the human genome – exome) by next-generation sequencing technology (NGS).

**Results.** GD of CS were detected in a quarter of patients. Rare genetic variants classified as “likely pathogenic” including defects in *CFI*, *C3*, *CD46*, *CFHR4*, *CFHR5* genes were detected in five cases. Two patients were found to have chromosomal deletions containing CFH-related proteins genes (*CFHR1*, *CFHR3*).

**Conclusion.** Rare variants of CS genes linked to aHUS were found in 25% of patients with renal TMA, the genesis of which was originally thought to be secondary and attributed to MHT, with partial or complete absence of hematological manifestations of microangiopathic pathology. The key to confirming TMA associated with MHT, particularly in the absence of microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia, elucidating its nature, and potentially effective complement-blocking therapy in patients with GD of CS, appears to be a genetic study of CS combined with a morphological study of a renal biopsy.

**Keywords:** thrombotic microangiopathy, malignant hypertension, atypical hemolytic uremic syndrome, complement system, complement genes

**For citation:** Akaeva MI, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, Vorobyeva OA, Stoliarevich ES, Shatalov PA, Smirnova TV, Anan'eva AO. Clinical characteristics and genetic profile of complement system in renal thrombotic microangiopathy in patients with severe forms of arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):571–579. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202724

## Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – тяжелое, жизнеугрожающее заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА), характеризующееся преимущественным повреждением эндотелия микроциркуляторного русла почек (МРП), в основе кото-

рого лежит приобретенный или генетический дефект (ГД) регуляции альтернативного пути комплемента (АПК).

В нефрологической практике феномен ТМА встречается при широком спектре заболеваний почек, а также при патологических состояниях с вовлечением последних. ТМА может выступать как самостоятельный фактор поврежде-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Воробьева Ольга Алексеевна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием нефропатологии и сложного морфологического диагноза ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»

**Столяревич Екатерина Сергеевна** – д-р мед. наук, проф. каф. нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», врач-нефролог высшей квалификационной категории, патологоанатом ГБУЗ ГКБ №52

**Шаталов Петр Алексеевич** – канд. биол. наук, зав. отд. молекулярно-биологических исследований ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Смирнова Татьяна Вячеславовна** – канд. мед. наук, врач-офтальмолог ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова»

**Ананьева Анастасия Олеговна** – врач-нефролог СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

**Olga A. Vorobyeva.** ORCID: 0000-0002-6946-6816

**Ekaterina S. Stoliarevich.** ORCID: 0000-0002-0402-8348

**Petr A. Shatalov.** ORCID: 0000-0001-5374-8547

**Tatiana V. Smirnova.** ORCID: 0000-0001-5137-6786

**Anastasiia O. Anan'eva**

ния почек (ПП) либо сочетаться с системными заболеваниями (СЗ) или первичной гломерулярной патологией. Независимо от причины ТМА ее наличие как «второй болезни» в большинстве случаев служит фактором, определяющим прогрессирование нефропатии и почечный исход.

Последние десятилетия ознаменованы значительным прогрессом в понимании механизмов развития первичных форм ТМА. В частности, определена ключевая роль патологии системы комплемента (СК) в развитии аГУС. Разработка и применение антикомплементарной терапии революционно изменили подход к лечению пациентов и их прогноз.

В нефрологической практике нередко встречаются случаи ТМА, клинический фенотип которой отличается от классического отсутствием полного лабораторного симптомокомплекса ТМА. Так, у некоторых пациентов на момент морфологической верификации диагноза почечной ТМА отсутствуют тромбоцитопения и/или признаки микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), что в значительной степени затрудняет доморфологическую диагностику. Данный феномен, известный как «неполная», «парциальная» или «локально почечная ТМА», характеризуется хроническим внутривисцеральным микротромбообразованием и повреждением сосудистого эндотелия МРП [1–4]. Зачастую у данной категории больных наряду с ПП можно обнаружить наличие тяжелой, иногда злокачественной артериальной гипертензии (ЗАГ), крайне сложно поддающейся медикаментозной коррекции. Заслуживает внимания тот факт, что такой фенотип заболевания преобладает у молодых лиц без предшествующего почечного анамнеза. Основным поводом для обращения за медицинской помощью в подобных случаях, как правило, служит симптомокомплекс, включающий в себя ПП, тяжелую АГ (ТАГ) с одновременно выявляемыми признаками ПП, повреждения сердца, центральной нервной системы (ЦНС), органа зрения.

Сочетание почечной ТМА и ЗАГ, известное клиницистам достаточно давно, в начале XXI в. получило название «ТМА, ассоциированная с ТАГ/ЗАГ» [5–7]. В настоящее время приведенную форму заболевания, согласно соответствующим классификациям, относят к вторичной приобретенной ТМА, в основе которой лежит повреждение эндотелия, предположительно обусловленное гемодинамическим механизмом “shear stress” [8, 9]. Современный подход к терапии вторичных форм ТМА включает в себя принцип идентификации и воздействия на ведущий патологический фактор, послуживший причиной эндотелиального повреждения (ЭП). Однако в условиях клинической практики подобная тактика не всегда приводит к успешному разрешению ТМА и восстановлению функции почек. По-видимому, в таких случаях, наряду с основным, следует рассматривать возможность существования дополнительных факторов ЭП, одним из которых может выступать дисрегуляция СК, роль которой все чаще обсуждают при различных вариантах вторичной ТМА [10, 11].

**Цель исследования** – изучить клинические проявления (КП) и генетический профиль СК у пациентов с морфологически подтвержденной почечной ТМА, сочетающейся с тяжелыми формами АГ.

## Материалы и методы

Отбор пациентов производили с октября 2014 по декабрь 2018 г. преимущественно в Клинике ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Уни-

верситет), а также в других нефрологических стационарах г. Москвы и Санкт-Петербурга. Всех пациентов наблюдали от момента госпитализации и до последнего визита.

В исследование включены взрослые пациенты с клинической картиной ТАГ, которую определяли как повышение систолического АД  $\geq 180$  мм рт. ст. и/или диастолического АД  $\geq 110$  мм рт. ст., с гистологической картиной почечной ТМА по данным нефробиопсии, выполненной в связи с впервые выявленной почечной дисфункцией неясного генеза.

Не включены пациенты, имевшие достоверные гематологические проявления (ГП) ТМА (Кумбс-негативную гемолитическую анемию с повышением лактатдегидрогеназы  $\geq 1,5$  N, шизоциты в мазке периферической крови  $\geq 1\%$  и/или тромбоцитопению  $< 150$  тыс./мкл), ввиду возможного соответствия действующим диагностическим критериям аГУС. Кроме того, не включены больные с иными верифицированными формами ТМА. Тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру исключали на основании отсутствия тромбоцитопении, лабораторных признаков МАГА и при значениях ADAMTS-13 более 10%. Пациенты, имевшие типичный ГУС (СТЕС-ГУС) и вторичные формы ТМА, ассоциированные с акушерской патологией, приемом лекарств, в том числе ингибиторов кальцийневрина, с ВИЧ-инфекцией, злокачественными опухолями, химио- и радиотерапией, трансплантацией органов, в исследование не включены. Аутоиммунные СЗ, в частности системную красную волчанку, системную склеродермию, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-васкулит), антифосфолипидный синдром, исключали в соответствии с действующими диагностическими критериями при отсутствии соответствующих клинических и серологических маркеров.

Согласно избранным критериям в исследование вошли 28 пациентов: 22 (88%) мужчины и 3 (12%) женщины в возрасте 22–60 лет (средний возраст –  $36,6 \pm 8,9$  года). По степени выраженности ретинопатии выделены пациенты с ТАГ ( $n=15, 54\%$ ) и ЗАГ ( $n=13, 46\%$ ). Диагноз ЗАГ устанавливали в соответствии с определением ESC/ESH 2018 г. на основании сочетания тяжелой АГ, органичной дисфункции и характерных изменений сосудов сетчатки, соответствовавших критериям гипертонической ретинопатии (ГР) 3–4-й степени по Keith–Wagner–Barker [12, 13].

В ходе госпитализации производили сбор и оценку доступной информации о предшествующем анамнезе заболевания, демографических показателях, рассматривали общеклинические лабораторные и инструментальные данные. Для оценки поражения почек учитывали выраженность протеинурии и гематурии, уровень креатинина сыворотки, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанную по формуле СКД-EPI. Учитывали потребность пациентов в заместительной почечной терапии (ЗПТ) на момент госпитализации в нефрологическое отделение и при дальнейшем наблюдении. Производили сбор и оценку информации об объеме проводимой антигипертензивной терапии и применении лечения свежемороженой плазмы (СЗП).

Всем пациентам произведен молекулярно-генетический анализ (поиск мутаций в клинически значимой части генома человека – экзоме) методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) лабораторией ООО «Генотек». Генетическая панель включала в себя гены СК: *CFH*, *CFI*, *CFB*, *MCP (CD46)*, *CFHR1*, *CFHR2*, *CFHR3*, *CFHR4*, *CFHR5*, *C3*, ген *ADAMTS13*, а также гены тромбомодулина (*THBD*)

и диацилглицеролкиназы-ε (DGKE), ассоциированные с аГУС. Образцы ДНК выделяли из биоматериала (крови, слюны) с помощью стандартных методик наборами реагентов Qiagen на системах автоматического выделения ДНК QIAcube и Freedom EVO. В качестве референсного генома использовали сборку hg19. Влияние каждого выявленного изменения оценивали с помощью snpEff версии 4.3р. Оценку возможной патогенности мутаций проводили при помощи баз данных dbNSFP, Clinvar, OMIM и HGMD, а также утилит SIFT версии 1.03 и polyphen2 версии 2.2.2. Информацию о частотах мутаций брали из баз данных 1000 Genomes project, ExAC и собственной базы ООО «Генотек». Каждому обнаруженному варианту присваивали 1 из 5 категорий патогенности или доброкачественности согласно рекомендациям Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) по интерпретации вариантов, обнаруженных методом высокопроизводительного секвенирования. В терминологии предложено заменить широко используемые понятия «мутация» и «полиморфизм» на термин «вариант нуклеотидной последовательности», соответствующий 5 категориям: патогенный (pathogenic), вероятно патогенный (likely pathogenic), неопределенного значения (uncertain significance), вероятно доброкачественный (likely benign), доброкачественный (benign) [14]. Поиск цитогенетических нарушений осуществляли с помощью CNVkit версии 0.8.5.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22, которая включала методы описательной статистики. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*), границ 95% доверительного интервала, в случае отсутствия нормального распределения – с помощью медианы (*Me*) и межквартильного размаха (*IQR*), категориальные данные – с указанием абсолютных значений и процентных долей.

## Результаты

Базовые клинико-лабораторные и демографические данные отражены в табл. 1.

До включения в исследование всем больным на госпитальном этапе с целью уточнения характера нефропатии выполнена пункционная биопсия почки, по результатам которой во всех случаях выявлена морфологическая картина ТМА. Основным КП нефропатии стало нарушение функции почек, степень которого варьировала от умеренной до диализ-потребной. Более 1/2 пациентов – 15 (54%) из 28 – имели признаки хронической болезни почек (ХБП) поздних стадий (IIIб–V) и находились на пороге диализной терапии. Неотложная инициация ЗПТ в ходе госпитализации потребовалась 9 (32%) больным, а после выписки из стационара диализную терапию начали еще 6 пациентов. Таким образом, в течение 2 мес с момента диагностики заболевания ЗПТ понадобилась 15 (54%) пациентам. Мочевой синдром регистрировали у 25 (89%) больных, из них у 18 (72%) он был представлен изолированной протеинурией. Сочетание протеинурии с микрогематурией выявлено у 7 (25%). Примечательно, что даже в случаях массивной протеинурии формирование нефротического синдрома не наблюдали.

Наличие АГ в анамнезе прослежено у 23 (82%) больных. Длительность АГ составила у 8 (35%) человек 1–3 года, у 8 (35%) – 3–7 лет, у 7 (30%) – более 7 лет. У оставшихся 5 па-

**Таблица 1. Основные клинико-лабораторные и демографические показатели пациентов с ТМА и тяжелыми формами АГ**

**Table 1. The main clinical, laboratory and demographic characteristics of patients with thrombotic microangiopathy (TMA) and severe forms of hypertension (AH)**

Параметр	Значение	Min	Max
<i>Пациенты, n=28</i>			
Пол, м/ж	25/3		
Возраст, лет, <i>M±SD</i>	36±8,9	22	60
САД, мм рт. ст., <i>M±SD</i>	211±30	160	280
ДАД, мм рт. ст., <i>M±SD</i>	124±18	100	170
<i>Лабораторные показатели ТМА, M±SD</i>			
Нб, г/л	114±26	71	167
PLT, тыс./мкл	245±61	157	381
ЛДГ, Ед./л	374±132	166	689
Гаптоглобин, п5, г/л	1,8±0,4	1,2	2,2
<i>Почечные показатели</i>			
Креатинин, мкмоль/л, <i>Me (IQR)</i>	608 (243–892)	167	2500
СКФ (CKD-EPI) мл/мин, <i>M±SD</i>	18±13,5	2	47
СПУ, г/сут, <i>Me (IQR)</i>	1,2 (0,4–3,8)	0,1	12,0
<i>Комплемент, M±SD</i>			
C3 (n16)	129±33,5	71	181
C4 (n16)	35±11	23	63

*Примечание.* САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СПУ – суточная протеинурия, Нб – гемоглобин, PLT – тромбоциты.

циентов АГ диагностирована впервые в связи с отсутствием анамнестических данных.

У 16 (57%) больных в ходе обследования выявлена анемия при отсутствии лабораторных признаков МАГА и тромбоцитопении. Поскольку у 12 из них СКФ соответствовала ХБП V стадии, у 4 – ХБП IIIб, IV стадии, генез анемии расценен как нефрогенный.

У всех пациентов, включенных в исследование, отмечены те или иные экстраренальные проявления заболевания (табл. 2). Признаки гипертрофического ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) различной степени выраженности по данным эхокардиографии идентифицированы у всех больных. У 5 (18%) пациентов на основании соответствующей симптоматики, подкрепленной снижением фракции выброса ЛЖ по данным эхокардиографии, диагностирована острая сердечная недостаточность. Одному из таких пациентов удалось выполнить перфузионную томосцинтиграфию миокарда, что позволило выявить скинтиграфическую картину диффузного нарушения перфузии миокарда.

Поражение ЦНС в ходе обследования отмечено у 17 (61%) больных, среди них 8 имели клинические признаки хронической ишемии головного мозга, у 4 при магнитно-резонансной томографии обнаружены очаговые сосудистые изменения вещества головного мозга. Тяжелое поражение ЦНС в виде острого нарушения мозгового кровообращения, потребовавшего госпитализации в про-

**Таблица 2. Экстраренальные проявления пациентов с ТМА, абс. (%)****Table 2. Extrarenal manifestations in patients with TMA, abs. (%)**

Поражение сердца	
Всего	28 (100)
ГЛЖ	28 (100)
ГЛЖ со снижением ФВ	5 (17,9)
Поражение ЦНС	
Всего	17 (60,7)
ХИГМ	8 (28,6)
ОНМК	5 (17,9)
Очаговые изменения головного мозга	4 (14,3)
Поражение органа зрения	
Всего	28 (100)
ГР 1–2-й степени	15 (53,6)
ГР 3–4-й степени	13 (46,4)

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФВ – фракция выброса, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга.

фильное отделение и длительной реабилитации, развилось у 5 (18%) больных.

Признаки поражения сосудов сетчатки выявлены у всех без исключения пациентов. У 13 больных с ЗАГ наблюдали тяжелые формы ретинопатии, которые были представлены отеком диска зрительного нерва, гипертонической нейроретинопатией с линейными геморрагиями и ватообразными экссудатами на глазном дне, а также частичной атрофией зрительного нерва посттромботического генеза у одного из них. Следует отметить, что тяжесть ретинопатии в ряде случаев могла быть недооценена из-за отсутствия возможности выполнения исчерпывающего офтальмологического обследования в некоторых стационарах.

Лечение в виде полнообъемных плазмообменов получили только 4 пациента, 1 больному выполнена трансфузия СЗП. Невысокая частота применения СЗП объясняется, по-видимому, отсутствием ГП ТМА в виде МАГА и тромбоцитопении. Акцент в терапии делали лишь на снижение и стабилизацию АД. С данной целью 7 (25%) больным назначены антигипертензивные препараты из 4 терапевтических групп и более, 12 (43%) – 3 группы антигипертензивных препаратов, 9 (32%) – 2.

### Генетическое исследование СК

Всем 28 пациентам выполнено генетическое исследование (ГИ) СК по методике секвенирования генома нового поколения.

Аномалии АПК, включая редкие варианты генов СК, ассоциированные с аГУС, обнаружены у 7 (25%) человек из 28. Результаты исследования представлены в **табл. 3**.

Согласно современным рекомендациям по клинической интерпретации генетической информации в 5 случаях варианты определены как «вероятно патогенные». Выявленные у 2 других больных при молекулярном кариотипировании хромосомные аномалии в виде гомо- и гетерозиготных делеций генов *CFHR1-CFHR3* в настоящее время определяют как «варианты с неустановленной значимостью». Тем не менее, по данным литературы, делеции

генов *CFHR1-CFHR3* ассоциированы с повышенным риском развития аГУС, обусловленного выработкой антител к фактору Н [15, 16]. Определение антител к фактору Н не входило в задачи нашего исследования.

Сочетание сразу 2 ГД регуляторного кластера АПК (*CFI* с.772G>A; *CFHR4* с.766G>A) выявлено у пациентки (№1) с ЗАГ. За 2 года до манифестации ЗАГ у женщины регистрировали умеренную АГ (160/100 мм рт. ст.), контроль которой она должным образом не осуществляла. Поводом для обращения за медицинской помощью стало прогрессирующее ухудшение зрения с подъемами АД до 200/120 мм рт. ст. Офтальмологическое обследование выявило тяжелую нейроретинопатию (ватообразные экссудаты в перипапиллярной зоне обоих глаз, интратетинальные геморрагии, микроаневризмы сосудов глазного дна), одновременно обнаружены признаки тяжелого ПП (креатинин – 967 мкмоль/л), что потребовало экстренной госпитализации и начала ЗПТ.

У 1 пациента (№2) с ТАГ, дебютом АГ в детском возрасте и прогрессирующей почечной недостаточностью (ПН) обнаружен редкий вариант гена *C3* с.2203C>T, который описан в литературе у больных с С3-гломерулонефритом и аГУС, в том числе в детской популяции [17, 18].

Аномалия гена мембранного регуляторного белка СК (мембранного кофакторного протеина) *CD46* с.198A>T с частотой встречаемости в популяции <0,1% выявлена у пожилого пациента (№3) с клинической картиной трудноуправляемой ТАГ, почечной ТМА и сопутствующим нарушением углеводного обмена – сахарным диабетом 2-го типа, морфологические признаки которого по данным нефробиопсии были выражены минимально.

У молодого больного (№4) с ЗАГ, осложненной сердечной недостаточностью и тяжелой ретинопатией, при ГИ обнаружен редкий вариант гена *CFH*-связанного белка СК *CFHR5* с.136C>T.

Дефект гена *CFI* с.1217G>A обнаружен у 24-летнего пациента (№5) с ЗАГ и тяжелой почечной ТМА, потребовавшей экстренной ЗПТ с переходом на хронический гемодиализ. Примечательно, что резкое ухудшение состояния и прогрессирование АГ совпали с периодом употребления пациентом белково-аминокислотных смесей и анаболических препаратов с целью наращивания мышечной массы. В такой ситуации биологические добавки, по-видимому, могли сыграть роль дополнительного триггера для активации «спящего» ГД и индукции ЭП.

Клиническая характеристика пациентов с генетическими аномалиями СК представлена в **табл. 4**.

### Обсуждение

В настоящее время вопрос сложной причинно-следственной взаимосвязи между ЗАГ и почечной ТМА остается предметом споров и оживленного интереса со стороны научного сообщества. Схожесть клинико-морфологических проявлений аГУС и ТМА при тяжелых формах АГ наводит исследователей на мысль о потенциальной роли дисрегуляции СК в развитии ТМА, ассоциированной не только с ЗАГ, как предполагали ранее, но и с просто ТАГ. Впервые на российской популяции нами проведен анализ распространенности генетических вариантов СК у пациентов с почечной ТМА, атрибутированной к тяжелым формам АГ. ГД в СК, ассоциированные с развитием аГУС, обнаружены у 1/4 больных. Наши данные сопоставимы с результатами предшествующих исследований, в которых частота идентификации генетических аномалий комплемента при ЗАГ составляла 35–60% [7, 19, 20]. Редкие варианты регулятор-

Таблица 3. Генетические аномалии СК у пациентов с тяжелыми формами АГ и ТМА

Table 3. Genetic abnormalities of complement system (CS) in patients with severe forms of AH and TMA

Пациент, №	Ген	cDNA	Замена в белке	Генотип	Хромосома	Частота в популяции, %
1	<i>CFI</i>	c.772G>A	p.Ala258Thr	het	4	0,01
	<i>CFHR4</i>	c.766G>A	p.Gly256Arg	het	1	0,32
2	<i>C3</i>	c.2203C>T	p.Arg735Trp	het	19	0,21
3	<i>CD46</i>	c.198A>T	p.Lys66Asn	het	1	0–0,04
4	<i>CFHR5</i>	c.136C>T	p.Pro46Ser	het	1	0,65–1
5	<i>CFI</i>	c.1217G>A	p.Arg406His	het	4	0–0,09
<b>Молекулярное кариотипирование</b>						
	Тип нарушения	Координаты		Протяженность	Гены	
6	Гомозиготная делеция	chr1:196743721-196801783		58 063	CFHR1, CFHR3	
7	Гетерозиготная делеция	chr1:196743721-196801783		58 063	CFHR1, CFHR3	

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов с генетическими аномалиями СК

Table 4. Clinical characteristics of patients with genetic abnormalities of CS

Пациент, №	Генетика	Пол	Возраст	АД	Нб	PLT	sCR	ЗПТ	Органное поражение
1	<i>CFI</i> c.772G>A <i>CFHR4</i> c.766G>A	ж	31	190/120	83	171	967	+	Почки, глаза
2	<i>C3</i> c.2203C>T	м	22	210/130	150	196	450	+	Почки
3	<i>CD46</i> c.198A>T	м	60	180/110	102	178	577	+	Почки, сердце
4	<i>CFHR5</i> c.136C>T	м	31	190/100	85	157	2159	+	Почки, сердце, глаза, ЦНС
5	<i>CFI</i> c.1217G>A	м	24	200/100	89	223	915	+	Почки, сердце, глаза
6	<i>CFHR1</i> , <i>CFHR3</i>	ж	22	220/130	80	250	1200	+	Почки
7	<i>CFHR1</i> , <i>CFHR3</i>	м	45	250/130	145	256	210	-	Почки, сердце, ЦНС (ОНМК)

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, Нб – гемоглобин, PLT – тромбоциты, sCR – креатинин сыворотки крови.

ного белка АПК *CFI* с частотой в популяции <0,1% обнаружены у 2 пациентов с ЗАГ. В экспериментальных работах указанные варианты ассоциированы со снижением уровня *CFI* в плазме крови больных, что потенциально снижает его способность тормозить активацию АПК [21, 22]. Однонуклеотидная замена (SNV) c.198A>C гена мембранного кофакторного белка *CD46*, определенная согласно критериям патогенности как вероятно патогенная, обнаружена у 1 человека с ТАГ. Редкий вариант гена *C3*, ранее описанный, в том числе у больных с аГУС и ЗАГ, выявлен у 22-летнего пациента с ТАГ и клинической картиной прогрессирующей ПН [20]. У 2 больных обнаружены дефекты генов релейт-факторов *CFH* (*CFHR4*, *CFHR5*). Делеции участка хромосомы 1, включающего гены релейт-факторов комплемента (*CFHR1*, *CFHR3*), обнаружены у 2 человек. Ранее показана связь между делециями приведенных генов и развитием так называемого антительного аГУС, обусловленного выработкой антител к фактору Н [15, 16, 23].

Идентификация генетических дефектов АПК у пациентов с морфологически верифицированной ТМА, расцененной поначалу как вторичная, дает основание для трансформации клинического диагноза в комплемент-опосредованный ГУС (иными словами, в аГУС), несмотря на отсутствие характерных ГП, что в свою очередь открывает перспективу для назначения данным больным комплемент-блокирующей терапии после трансплантации почки (ТП). Приведенная мера представляется особенно

важной, поскольку часть пациентов уже достигла стадии терминальной ПН (ТПН), а выполнять трансплантацию органа без четкого представления о диагнозе в подобной ситуации означает подвергнуть больного опасности возникновения рецидива ТМА в трансплантате. Более того, в пользу значимой роли дисрегуляции АПК в индукции ЭП, без сомнения, свидетельствует эффективность комплемент-блокирующей терапии у нашей пациентки – носительницы вариантов 2 генов СК, один из которых – ген ключевого регуляторного белка СК *CFI*, описанный в литературе у больных с аГУС [24].

Назначение антикомплемментарного препарата экулизумаб после получения результатов ГИ позволило не только впервые стабилизировать уровень АД, но и прекратить лечение гемодиализом в связи с частичным восстановлением функции почек, даже несмотря на отсроченный старт терапии. Схожие данные по распространенности ГД АПК у больных ЗАГ встречаются и в публикациях зарубежных авторов, где частота редких генетических вариантов СК в данной популяции больных достаточно высока и составляет 35–60% [7, 19, 20]. Кроме того, в одном из исследований у части больных показано массивное отложение мембраноатакующего комплекса комплемента (C5b-9) на культуре эндотелиальных клеток, *ex vivo* инкубированных с сывороткой больных ТМА и тяжелыми формами АГ, даже при отсутствии редких ГД СК, что подтверждает вовлеченность комплемента в патогенез разных форм ТМА [19].

Необходимость своевременной верификации патологии СК как причины развития ТМА продемонстрирована в том числе и благодаря оценке почечных исходов в исследованиях, иллюстрирующих рецидивирование ТМА в трансплантатах реципиентов, имевших в качестве причины ТПН ТМА, ассоциированную с ЗАГ, аналогично течению ТМА у реципиентов с аГУС [7]. Соответственно, результаты нашего и зарубежных исследований позволяют предполагать, что диагнозу аГУС не всегда соответствует лишь фенотип острой ТМА, как было принято считать до недавнего времени. В ряде случаев заболевания, по-видимому, может иметь первично хроническое течение с длительно персистирующим повреждением сосудов МРП, приводящим к ишемии органа с развитием гипертонического синдрома, который до поры до времени нередко служит единственным проявлением нефропатии, постепенно приобретая черты настоящей ЗАГ с характерным для нее повреждением органов-мишеней, которое тоже, скорее всего, связано с их микроангиопатическим поражением. В пользу подобного сценария свидетельствует высокая распространенность ЗАГ у пациентов с верифицированным аГУС. В исследовании, выполненном на 55 пациентах с аГУС, установленная в соответствии с международными критериями ЗАГ выявлена у 19 (34%) больных, а АГ 3 и 4-й степени тяжести встречалась у 65% пациентов с аГУС [25].

В нескольких клинических наблюдениях ЗАГ явилась первым клиническим симптомом манифестации аГУС, что, очевидно, позволяет рассматривать ее в качестве проявления почечной ТМА, а не ее причины, что, однако, требует подтверждения в дальнейших исследованиях [26, 27]. Согласно классической гипотезе в основе развития ТМА у пациентов с ЗАГ лежит механическое повреждение эндотелия в результате гемодинамического воздействия на сосудистую стенку сил “shear-stress”, вызванных экстремально высокими значениями АД. Однако остается не ясным, почему при исходно сопоставимых значениях АД в одном случае ТМА развивается, а в другом – нет. При анализе распространенности ТМА среди пациентов с ЗАГ различной этиологии оказалось, что из 199 больных с ЗАГ ТМА развивалась у 40 (20%), среди которых 24 (60%) человека были с аГУС, 6 (15%) – с лекарственным генезом ЗАГ, 4 (10%) – с иммуноглобулин-А-ассоциированным гломерулонефритом (IgA-нефропатией), 4 (10%) – с С3 (склеродермией, АНЦА-васкулитом), 2 (5%) – с первичной АГ. Среди пациентов с эндокринным генезом АГ и стенозом почечных артерий ни у одного развитие ТМА не наблюдали при сопоставимых значениях АД во всей выборке больных [28].

Отсутствие присущих по определению ТМА системных гематологических нарушений у части больных создает дополнительные сложности для своевременной верификации диагноза ТМА. На приведенную характерную особенность пациентов с ЗАГ указывают и зарубежные авторы, отмечающие высокую частоту отсутствия ГП у больных ЗАГ и ТМА. Так, среди 26 пациентов с ЗАГ и тяжелой почечной дисфункцией 19 (73%) диагноз ТМА установлен исключительно по данным нефробиопсии ввиду отсутствия ГП последней [19]. В нашей когорте больных отсутствие тромбоцитопении и/или лабораторных маркеров МАГА при гистологической картине почечной ТМА стало условием для включения в исследование с целью предварительной дифференциации данной формы заболевания от первичных ТМА, при которых тромбоцитопения и МАГА являются облигатными критериями диагностики. Обнаружение ТМА в ткани почек в отсутствие ГП не является исключительной ситуацией и может наблюдаться при сочетании ТМА с первичными гломерулярными заболеваниями почек, АНЦА-васкулитом, при

склеродермии, нефропатии, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, а также при ТМА, ассоциированной с ТП. Данный феномен описывают в зарубежной литературе, используя различные термины: «неполный ГУС», «атромбоцитопеническая ТМА», «ограниченно почечная ТМА» [1, 29, 30]. Нами ранее предложен термин «субклиническая ТМА» при описании серии клинических наблюдений, включая молодого пациента с аГУС, продемонстрировавшего прогрессирующую ПН в исходе острого эпизода ТМА, после которого, несмотря на восстановление гематологических показателей и, поначалу, функции почек, сохранялась трудно контролируемая ТАГ, вероятно, как отражение ишемии вследствие продолжающегося тромбообразования в МРП [31, 32].

Причины, по которым ТМА в ряде случаев не сопровождается развитием МАГА и/или тромбоцитопенией, до конца не изучены. По-видимому, патологический процесс эндотелиальной дисфункции и повреждения эндотелия до определенного момента могут иметь локальный внутрипочечный характер, формируя фенотип хронической ТМА, характерные морфологические проявления которой преобладали при анализе биоптатов у наших больных ЗАГ. Можно предположить, что очаговый характер микротромбообразования, наиболее вероятный в подобных ситуациях, достаточен для того, чтобы привести к нарушениям перфузии почек, но не способен индуцировать ГП ТМА в системной циркуляции. Обоснованность приведенного предположения косвенно подтверждают КП неполной ТМА с ТАГ или ЗАГ при характерных гистологических признаках хронического микрососудистого повреждения. Для генерализации ТМА в таких случаях необходимо, по-видимому, содружественное влияние более мощных триггерных факторов или комплемент-активирующих состояний, с которыми молодые пациенты, достигшие ТПН, могут столкнуться лишь на этапе ТП [33, 34].

## Заключение

Проведенное нами исследование продемонстрировало достаточно высокую (25%) частоту выявления вариантов генов АПК у пациентов с ТМА и ТАГ или ЗАГ. Полученные результаты дают основания считать, что ТМА, ассоциированная с ЗАГ, ранее трактуемая как несомненная форма вторичной ТМА, в ряде случаев может рассматриваться как особый фенотип комплемент-опосредованной ТМА, т.е. как аГУС первично хронического течения. Особенностью заболевания в подобных случаях является отсутствие ГП ТМА – тромбоцитопении и МАГА, что затрудняет своевременную диагностику, приводя к быстрому развитию ТПН, преграждая путь к потенциально эффективной комплемент-блокирующей терапии и, в случае необходимости, к последующей успешной ТП. Соответственно, ГИ СК и биопсия почки являются абсолютно необходимыми диагностическими методами.

**Раскрытие интересов.** Н.Л. Козловская и Е.С. Столяревич в момент сбора материала (2014–2018 гг.) участвовали в образовательных программах компании «Алексон». Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** N.L. Kozlovskaya and E.S. Stoliarevich participated in the educational programs of “Alexion” at the time of the material collection (2014–2018). Other 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: М.И. Акаева – сбор и обработка материала, написание статьи; Н.Л. Козловская – концепция исследования, написание и окончательная редакция статьи; Л.А. Боброва – сбор и обработка материала; О.А. Воробьева, Е.С. Столяревич – морфологическое исследование ткани почки; П.А. Шаталов – выполнение и интерпретация генетического исследования; Т.В. Смирнова – выполнение офтальмоскопии; А.О. Ананьева – помощь в сборе материала.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: M.I. Akaeva – material collection and processing, writing the article; N.L. Kozlovskaya – concept of the study, writing and final editing the article; L.A. Bobrova – material collection and processing; O.A. Vorobyeva, E.S. Stoliarevich – pathological study of renal tissue; P.A. Shatalov – performance and interpretation of genetic tests; T.V. Smirnova – ophthalmoscopy; A.O. Anan'eva – assistance in material collection.

**Источник финансирования.** Генетическое исследование выполнено при материальной поддержке компании «Алексин» по договору пожертвования №1245-х от 30.12.2016.

**Funding source.** The genetic study was carried out with financial support from “Alexion” under donation agreement No. 1245 dated 30 December 2016.

**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 МГМУ им. И.М. Сеченова» (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.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертония  
аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром  
АД – артериальное давление  
АНЦА-васкулит – васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами  
АПК – альтернативный путь комплемента  
ГД – генетический дефект  
ГИ – генетическое исследование  
ГП – гематологическое проявление  
ГР – гипертоническая ретинопатия  
ЗАГ – злокачественная артериальная гипертония  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
КП – клиническое проявление  
ЛЖ – левый желудочек  
МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия

МПП – микроциркуляторное русло почек  
ПН – почечная недостаточность  
ПП – повреждение почек  
СЗ – системное заболевание  
СЗП – свежемороженая плазма  
СК – система комплемента  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТАГ – тяжелая артериальная гипертония  
ТМА – тромботическая микроангиопатия  
ТП – трансплантация почки  
ТПН – терминальная почечная недостаточность  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭП – эндотелиальное повреждение

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Saba ES, Cambron JC, Go R, et al. Clinical Associations, Treatment, and Outcomes of Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):4978. DOI:10.1182/blood-2018-99-117723
- Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, et al. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(5):591-605. DOI:10.1053/j.ajkd.2022.10.014
- De Serres SA, Isenring P. Renal thrombotic microangiopathy revisited: when a lesion is not a clinical finding. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21(3):411-6.
- Tsai HM. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome May Present as Severe Hypertension without Hemolysis or Thrombocytopenia. *Austin J Nephrol Hypertens*. 2016;3(1):1055.
- Rifkin BS, Brewster UC. Thrombotic microangiopathy associated with malignant hypertension. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(5):593. DOI:10.4065/81.5.593
- Lamia R, El Ati Z, Ben Fatma L, et al. Malignant hypertension-associated thrombotic microangiopathy following cocaine use. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(1):153-6. DOI:10.4103/1319-2442.174195
- Timmermans SAMEG, Abdul-Hamid MA, Vanderlocht J, et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney Int*. 2017;91(6):1420-5. DOI:10.1016/j.kint.2016.12.009
- Mathew RO, Nayer A, Asif A. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(4):352-9. DOI:10.1016/j.jash.2015.12.007
- Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*. 2006;70(3):423-31. DOI:10.1038/sj.ki.5001581
- Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep*. 2021;6(1):11-23. DOI:10.1016/j.ekir.2020.10.009
- Praga M, Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney Int*. 2019;95(6):1298-300. DOI:10.1016/j.kint.2019.01.043
- Keith NM, Wagener HP, Kernohan JW. The syndrome of malignant hypertension. *Arch Intern Med (Chic)*. 1928;41(2):141-88. DOI:10.1001/archinte.1928.00130140003001
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. DOI:10.1038/gim.2015.30
- Zipfel PF, Edey M, Heinen S, et al. Deletion of complement factor H-related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with

- atypical hemolytic uremic syndrome. *PLoS Genet.* 2007;3(3):e41. DOI:10.1371/journal.pgen.0030041
16. Moore I, Strain L, Pappworth I, et al. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2010;115(2):379-87. DOI:10.1182/blood-2009-05-221549
17. Welte T, Arnold F, Kappes J, et al. Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):7. DOI:10.1186/s12882-017-0802-4
18. Maximiano C, Silva A, Duro I, et al. Genetic atypical hemolytic uremic syndrome in children: a 20-year experience from a tertiary center. *J Bras Nefrol.* 2021;43(3):311-7. DOI:10.1590/2175-8239-JBN-2020-0199
19. Timmermans SAMEG, Wérion A, Damoiseaux JGMC, et al. Diagnostic and Risk Factors for Complement Defects in Hypertensive Emergency and Thrombotic Microangiopathy. *Hypertension.* 2020;75(2):422-30. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13714
20. El Karoui K, Boudhabhay I, Petitprez F, et al. Impact of hypertensive emergency and rare complement variants on the presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica.* 2019;104(12):2501-11. DOI:10.3324/haematol.2019.216903
21. Vyse TJ, Morley BJ, Bartok I, et al. The molecular basis of hereditary complement factor I deficiency. *J Clin Invest.* 1996;97(4):925-33. DOI:10.1172/JCI118515
22. de Jong S, Volokhina EB, de Breuk A, et al. Effect of rare coding variants in the CFI gene on Factor I expression levels. *Hum Mol Genet.* 2020;29(14):2313-24. DOI:10.1093/hmg/ddaa114
23. Diep J, Potter D, Mai J, Hsu D. Atypical haemolytic uremic syndrome with refractory multiorgan involvement and heterozygous CFHR1/CFHR3 gene deletion. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):127. DOI:10.1186/s12882-023-03153-x
24. Zhang Y, Goodfellow RX, Ghiringhelli Borsa N, et al. Complement Factor I Variants in Complement-Mediated Renal Diseases. *Front Immunol.* 2022;13:866330. DOI:10.3389/fimmu.2022.866330
25. Cavero T, Arjona E, Soto K, et al. Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2019;96(4):995-1004. DOI:10.1016/j.kint.2019.05.014
26. Totina A, Iorember F, El-Dahr SS, Yosypiv IV. Atypical hemolytic-uremic syndrome in a child presenting with malignant hypertension. *Clin Pediatr (Phila).* 2013;52(2):183-6. DOI:10.1177/0009922811412942
27. Omiya C, Koga K, Nishioka K, et al. A case of malignant hypertension as a presentation of atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol Case Stud.* 2023;11:72-8. DOI:10.5414/CNCS110901
28. Cavero T, Auñón P, Caravaca-Fontán F, et al. Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(5):1217-26. DOI:10.1093/ndt/gfac248
29. De Serres SA, Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):1048-50. DOI:10.1093/ndt/gfn687
30. Kwak SH, Shah CV. A brief review of renal-limited thrombotic microangiopathy associated with immune checkpoint inhibitors. *J Onco-Nephrol.* 2023;7(2):105-10. DOI:10.1177/23993693221147769
31. 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? *Nephrology and Dialysis=Nefrologiia i dializ.* 2014;16(2):280-7 (in Russian)].
32. Козловская Н.Л., Акаева М.И., Столяревич Е.С., и др. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная со злокачественной артериальной гипертензией. *Клиническая нефрология.* 2017;1:49-56 [Kozlovskaya NL, Akaeva MI, Stolyarevich ES, et al. Thrombotic microangiopathy associated with malignant hypertension. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2017;1:49-56 (in Russian)].
33. Saleem M, Shaikh S, Hu Z, et al. Post-Transplant Thrombotic Microangiopathy due to a Pathogenic Mutation in Complement Factor I in a Patient With Membranous Nephropathy: Case Report and Review of Literature. *Front Immunol.* 2022;13:909503. DOI:10.3389/fimmu.2022.909503
34. Von Tokarski F, Fillon A, Maisons V, et al. Thrombotic microangiopathies after kidney transplantation in modern era: nosology based on chronology. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):278. DOI:10.1186/s12882-023-03326-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Клинико-морфологические особенности идиопатической мембранозной нефропатии с фокально-сегментарным гломерулосклерозом

Е.С. Камышова<sup>✉1</sup>, И.Н. Бобкова<sup>1</sup>, П.А. Кахсуруева<sup>2</sup>, А.С. Абдулаева<sup>1</sup>, Т.Е. Руденко<sup>1</sup>, Е.В. Ставровская<sup>1</sup>, Е.Ю. Андреева<sup>1</sup>, О.А. Ли<sup>1</sup>, А.Ю. Суворов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №134» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить влияние вторичного фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) на клиническую картину и прогноз идиопатической мембранозной нефропатии (ИМН) в отечественной когорте пациентов.

**Материалы и методы.** В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включили 101 пациента с морфологически подтвержденной ИМН. В группах, выделенных в зависимости от наличия вторичного ФСГС (ИМН и ИМН+ФСГС), сравнили клинико-лабораторные и морфологические показатели. В подгруппе из 59 пациентов оценили почечные исходы.

**Результаты.** На момент биопсии почки медиана возраста составила 46,0 (33,0; 55,0) года, длительность ИМН – 6,8 (4,0; 15,6) мес. Вторичный ФСГС выявлен у 15 (14,9%) пациентов с ИМН. Исследуемые группы не различались по соотношению полов, возрасту начала ИМН и проведения биопсии почки. У пациентов с ИМН и ФСГС по сравнению с пациентами без ФСГС была выше протеинурия при одинаковых уровнях альбумина и общего белка в крови, ниже расчетная скорость клубочковой фильтрации, а также наблюдалась тенденция к более высоким уровням артериального давления и креатинина. Частота анти-PLA2R-позитивности в группах ИМН и ИМН+ФСГС не различалась. Прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) наблюдалось у 10/52 (19,2%) и 5/7 (71,4%) пациентов в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно ( $p=0,009$ ). По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, с прогрессированием ХБП были ассоциированы возраст проведения нефробиопсии (отношение шансов – ОШ 1,12, 95% доверительный интервал – ДИ 1,03–1,22;  $p=0,07$ ), наличие ФСГС (ОШ 0,05, 95% ДИ 0,01–0,34;  $p=0,002$ ) и ответ на 1-й курс иммуносупрессивной терапии (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,12–0,95;  $p=0,039$ ).

**Заключение.** Вторичный ФСГС у пациентов с ИМН обуславливает большую выраженность протеинурии и снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, а также является независимым фактором прогрессирования ХБП.

**Ключевые слова:** идиопатическая мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, прогрессирование хронической болезни почек

**Для цитирования:** Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Абдулаева А.С., Руденко Т.Е., Ставровская Е.В., Андреева Е.Ю., Ли О.А., Суворов А.Ю. Клинико-морфологические особенности идиопатической мембранозной нефропатии с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Терапевтический архив. 2024;96(6):580–586. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202725

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной нефротического синдрома (НС) у взрослых и представляет собой гломерулярное заболевание, которое характеризуется диффузным утолщением и изменением структуры базальной мембраны в результате

депозиции под ножками подоцитов иммунных комплексов (ИК), что приводит к активации комплемента и повреждению подоцитов с развитием протеинурии (ПУ) [1]. В состав депозитов, помимо иммуноглобулинов (Ig), могут входить как внутренние подоцитарные, так и экзогенные антигены. К настоящему времени идентифицировано бо-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Камышова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kamyshova\_e\_s@staff.sechenov.ru

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Кахсуруева Патимат Ахметовна – врач-нефролог, ГБУЗ «ГП №134»

Абдулаева Аммат Сайдиевна – ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Руденко Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

<sup>✉</sup>Elena S. Kamyshova. E-mail: kamyshova\_e\_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

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

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

Ammat S. Abdulaeva. ORCID: 0009-0003-3908-9313

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

## Idiopathic membranous nephropathy with focal segmental sclerosis

Elena S. Kamyshova<sup>✉1</sup>, Irina N. Bobkova<sup>1</sup>, Patimat A. Kakhsurueva<sup>2</sup>, Amnat S. Abdulaeva<sup>1</sup>, Tatiana E. Rudenko<sup>1</sup>, Ekaterina V. Stavrovskaya<sup>1</sup>, Elena Yu. Andreeva<sup>1</sup>, Olga A. Li<sup>1</sup>, Aleksandr Yu. Suvorov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Municipal Polyclinic No. 134, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the clinical and pathological features and prognosis of idiopathic membranous nephropathy (IMN) with focal segmental sclerosis (FSGS) in a group of Russian patients.

**Materials and methods.** 101 patients with morphologically verified IMN were enrolled in our single-center cohort retrospective study. The patients were divided into IMN group and IMN+FSGS group. The primary and secondary outcomes were analyzed in 59 patients, which had follow-up data for period more than 6 months.

**Results.** At the time of renal biopsy the median age was 46.0 (33.0; 55.0) years and the median follow-up was 6.8 (4.0; 15.6) months. Secondary FSGS was revealed in 15 (14.9%) patients with IMN. The IMN and IMN+FSGS groups did not differ in gender, age of onset IMN and age of renal biopsy. In the IMN+FSGS group proteinuria was higher and estimated glomerular filtration rate was lower than that in the IMN group ( $p<0.05$ ). The systolic arterial pressure and creatinine levels in the IMN+FSGS group were slightly higher than in the IMN group, but the difference was not significant. Anti-PLA2R positivity was similar in both groups. Chronic kidney disease (CKD) progression was observed in 10/52 (19.2%) and 5/7 (71.4%) patients in IMN and IMN+FSGS groups, respectively. In a multivariate Cox regression model, age of renal biopsy (odds ratio – OR 1.12, 95% confidence interval – CI 1.03–1.22;  $p=0.07$ ), FSGS (OR 0.05, 95% CI 0.01–0.34;  $p=0.002$ ) and response to initial course of immunosuppression (OR 0.33, 95% CI 0.12–0.95;  $p=0.039$ ) were associated with the CKD progression.

**Conclusion.** In patients with IMN secondary FSGS is associated with a greater severity of proteinuria and a decrease in estimated glomerular filtration rate, and is also an independent factor of the CKD progression.

**Keywords:** idiopathic membranous nephropathy, focal segmental sclerosis, chronic kidney diseases progression

**For citation:** Kamyshova ES, Bobkova IN, Kakhsurueva PA, Abdulaeva AS, Rudenko TE, Stavrovskaya EV, Andreeva EYu, Li OA, Suvorov AYu. Idiopathic membranous nephropathy with focal segmental sclerosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):580–586. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202725

лее 15 собственных антигенов подоцитов, которые могут быть мишенями для антител (АТ) при МН [2]. Среди них наиболее значимым с клинической точки зрения является трансмембранный рецептор фосфолипазы А2 М-типа (PLA2R). L. Beck и соавт. впервые показали, что АТ к PLA2R (анти-PLA2R) определяют преимущественно при так называемой идиопатической МН (ИМН), которая развивается в отсутствие каких-либо других заболеваний, а их титры ассоциированы с активностью нефропатии [3]. В дальнейшем другие исследования подтвердили эти результаты, а также продемонстрировали, что анти-PLA2R ассоциированы с выраженностью ПУ, ответом на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) и прогнозом ИМН [4–7].

Течение ИМН неоднородно: по оценкам, в отсутствие лечения примерно у 1/3 пациентов развиваются спонтанные ремиссии и у стольких же наблюдается прогрессирующее течение ИМН с развитием терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей проведения замести-

тельной почечной терапии (ЗПТ) [1]. В связи с этим актуальным представляется установление факторов, определяющих особенности течения нефропатии и прогноз, что позволит персонифицировать тактику лечения и в ряде случаев избежать неоправданной ИСТ и ее осложнений.

К настоящему времени установлено, что с более быстрым прогрессированием ИМН ассоциированы как традиционные факторы, например пол, старший возраст начала заболевания [8], персистирующая высокая ПУ и рецидивы НС [9–11], повышенный уровень креатинина в сыворотке крови или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на момент установления диагноза [10], так и недавно выявленные, в частности высокие уровни анти-PLA2R [12]. Подтверждено неблагоприятное прогностическое значение и ряда гистологических изменений в ткани почек, таких как наличие выраженного тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) [8–10] и поздней стадии МН [13]. В последние годы среди морфологических при-

### Информация об авторах / Information about the authors

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

**Андреева Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-нефролог Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Ли Ольга Александровна** – канд. мед. наук, зав. нефрологическим отделением Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Суворов Александр Юрьевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

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

**Elena Yu. Andreeva.** ORCID: 0009-0003-6188-1075

**Olga A. Li.** ORCID: 0000-0003-1739-677X

**Aleksandr Yu. Suvorov.** ORCID: 0000-0002-2224-0019

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ИМН на момент НБ в зависимости от наличия ФСГС**  
**Table 1. General characteristics of patients with idiopathic membranous nephropathy at the time of nephrobiopsy, depending on the presence of focal segmental glomerulosclerosis**

Показатель	ИМН (n=86)	ИМН+ФСГС (n=15)	p
Мужчины, абс. (%)	52 (60,5)	9 (60,0)	0,594
Возраст на момент начала ИМН, лет	42,8 (31,4; 54,9)	46,8 (32,6; 57,9)	0,477
Возраст на момент НБ, лет	44,5 (32,8; 55,0)	50,0 (38,0; 58,0)	0,522
Длительность ИМН на момент НБ, мес	6,6 (4,0; 16,4)	6,9 (2,9; 14,0)	0,901
Частота НС, абс. (%)	77 (89,50)	14 (93,3)	0,543
ПУ, г/сут	4,8 (3,3; 7,5)	7,3 (4,0; 11,9)	0,041
ПУ>8 г/сут, абс. (%)	16 (18,6)	6 (40,0)	0,060
Сывороточный альбумин, г/л	26,4 (20,9; 29,9)	26,9 (20,9; 29,5)	0,625
Гипоальбуминемия <20 г/л, абс. (%)	15 (18,5)	3 (21,4)	0,522
Холестерин, ммоль/л	8,0 (6,5; 10,0)	8,0 (6,3; 10,4)	0,913
Триглицериды, ммоль/л	2,3 (1,7; 3,3)	2,7 (2,5; 3,0)	0,400
Эритроцитурия (в поле зрения), абс. (%)			0,109
≤3	37 (43,0)	2 (13,3)	
4–10	32 (37,2)	6 (40,0)	
≥10	17 (19,8)	7 (46,7)	
Систолическое АД, мм рт. ст.	125 (120; 140)	145 (0; 160)	0,066
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 (70; 90)	80 (80; 90)	0,256
Креатинин, мкмоль/л	79,6 (64,2; 104,0)	94,5 (75,2; 151,3)	0,097
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	90,9 (63,1; 113,4)	66,5 (42,9; 92,8)	0,036
Стадия ХБП, абс. (%)			0,303
С1–С2	67 (77,9)	10 (66,7)	
С3–С5	19 (22,1)	5 (33,3)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,9 (22,2; 31,5)	27,7 (18,8; 38,5)	0,893
Мочевая кислота, мкмоль/л	335,0 (285,0; 430,0)	295,4 (258,2; 458,1)	0,665
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,7; 5,5)	5,5 (4,9; 6,7)	0,191
Частота сопутствующего сахарного диабета 2-го типа, абс. (%)	7 (8,1)	2 (13,3)	0,520

знаков активно обсуждается вклад в определение прогноза гломерулярных фокальных и сегментарных изменений – фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) у пациентов с МН.

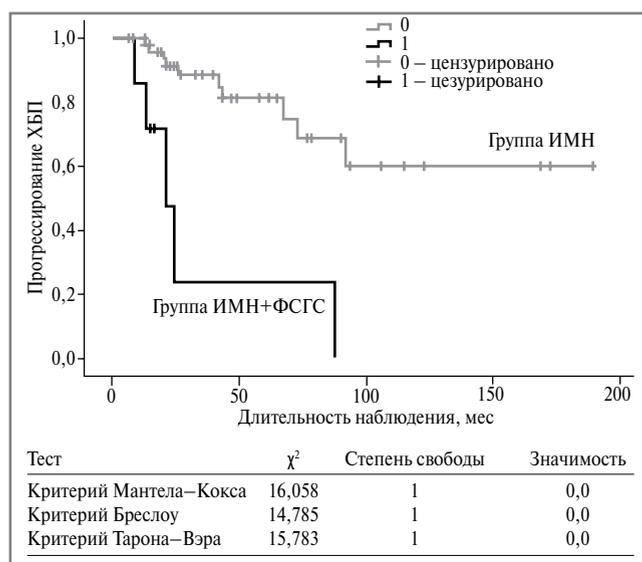
Впервые о наличии фокального склероза при МН упоминается в исследовании Т. Ehrenreich и J. Churg в 1977 г. [цит. по: 14]. В 1990 г. В. Van Damme и соавт. проанализировали частоту повреждений, затрагивающих капсулу Боумана (адгезий, фокального и сегментарного склероза и гиалиноза и других повреждений капсулы клубочка), и их вклад в течение МН у 63 пациентов [15]. Авторы показали, что повреждения капсулы ассоциированы с более низкой частотой ремиссий, более высокими уровнями ПУ и сывороточного креатинина на момент последнего обследования [15]. Далее последовал ряд работ, результаты которых были обобщены в метаанализе, проведенном в 2007 г., и в целом подтвердили данные, полученные В. Van Damme и соавт. [16–20]. Оказалось, что в большинстве включенных в метаанализ исследований у пациентов с ИМН и вторичным ФСГС уровни креатинина в крови, ПУ и артериального давления (АД) были выше, чем у пациентов без ФСГС. При ИМН со вторичным ФСГС реже наступали ремиссии, чем мог объясняться худший исход, продемонстрированный во многих работах. В то же время, согласно результатам метаанализа, выявление у

пациентов с ИМН ФСГС-подобных изменений в клубочках не всегда являлось адекватным предиктором прогноза и фактором, влияющим на инициацию ИСТ [20].

**Цель исследования** – изучить в отечественной когорте пациентов влияние вторичного ФСГС на клиническую картину и прогноз ИМН.

### Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включали взрослых (≥18 лет) пациентов с ИМН, которые проходили стационарное или амбулаторное обследование в Клинике им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 2014 по 2023 г. У всех пациентов исключен вторичный характер нефропатии и проведено стандартное патологоанатомическое исследование биоптата почки, включавшее световую микроскопию и иммуноморфологическое исследование с оценкой гломерулярных депозитов Ig A, M, G, компонентов комплемента C3 и C1q, κ и λ легких цепей Ig. ФСГС диагностировали при наличии очаговых и сегментарных гломерулярных повреждений, определяемых при световой микроскопии. ТИФ определяли при наличии склероза интерстиция и атрофии канальцев, занимающих более 15–20% площади почечной паренхимы.



**Рис. 1.** Прогрессирование ХБП у пациентов с ИМН в зависимости от наличия ФСГС. Кривые выживаемости Каплана–Мейера.

**Fig. 1.** Chronic kidney disease progression in idiopathic membranous nephropathy with focal segmental sclerosis groups. Kaplan–Meier survival curves.

Клинические и лабораторные показатели, включая уровень креатинина в сыворотке крови и СКФ, рассчитанную по формуле СКД-ЕРІ (рСКФ), оценивали на момент биопсии почки и в динамике, в том числе на момент последнего обследования.

Титры анти-PLA2R в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческой тест-системы компании Euroimmun (Германия); значения <1:10 рассматривали как референсные. Низкими считали титры анти-PLA2R в пределах 1:20–1:80, средними/высокими –  $\geq 1:160$ .

Эффективность ИСТ оценивали по следующим критериям:

- полная ремиссия – снижение ПУ <0,3 г/сут при уровне альбумина >35 г/л и полном восстановлении или сохранении функции почек;

- частичная ремиссия – уменьшение признаков НС или купирование НС с персистированием ПУ >0,3 г/сут с улучшением или сохранением функции почек (для больных с НС) и снижение ПУ не менее чем на 50% с сохранением или восстановлением функции почек (для больных с активным хроническим гломерулонефритом без НС);

- отсутствие ответа на ИСТ – сохранение или нарастание выраженности НС и/или нарушения функции почек, персистирование ПУ >0,5 г/сут, несмотря на проводимую в течение 6 мес адекватную ИСТ.

### Оценка исходов

Почечные исходы анализировали в подгруппе пациентов, у которых продолжительность наблюдения после нефробиопсии (НБ) составила 6 мес и более и имелся достаточный набор данных для оценки функции почек. В качестве первичной конечной точки рассматривали удвоение уровня сывороточного креатинина, достижение ТПН (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или начало ЗПТ. Вторичной конечной точкой было прогрессирование ХБП, под которым понимали переход хронической болезни почек (ХБП) в более тяжелую стадию.

### Статистический анализ

Для непрерывных переменных рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение или медиану и межквартильный размах (в зависимости от типа распределения), для категориальных – частоты (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  $\chi^2$  Пирсона, а при ожидаемой частоте явления менее 5 применяли точный критерий Фишера. Критерием статистической значимости считали  $p < 0,05$ . Анализ выживаемости выполнен путем построения кривых Каплана–Мейера и оценкой разницы логранк-критерием с расчетом относительного риска. Влияние независимых предикторов на исход оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса.

### Результаты

В исследование включили 101 пациента (60,4% мужчин). На момент НБ медиана возраста составила 46,0 (33,0; 55,0) года, длительность ИМН – 6,8 (4,0; 15,6) мес. Вторичный ФСГС выявлен у 15 (14,9%) пациентов с ИМН. В зависимости от отсутствия или наличия ФСГС пациенты разделены на 2 группы («ИМН» и «ИМН+ФСГС» соответственно). Сравнение демографических и клинико-лабораторных характеристик пациентов в группах ИМН и ИМН+ФСГС приведены в табл. 1.

Исследуемые группы не различались по соотношению полов, возрасту начала ИМН и проведения НБ. У пациентов с ИМН в сочетании с ФСГС по сравнению с пациентами без ФСГС была выше ПУ, чаще отмечался ее уровень более >8 г/сут. В то же время концентрация альбумина в крови, частота НС и тяжелой гипоальбуминемии были сопоставимыми. Выявлена тенденция к более высокому уровню АД и креатинина, а также значимое снижение рСКФ в группе ИМН+ФСГС.

Анти-PLA2R исследованы у 82 пациентов, медиана длительности ИМН на момент анализа составила 9 мес. У большинства пациентов уровни АТ определены до начала ИСТ (в 59,4 и 84,6% случаев в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно). Частота анти-PLA2R-позитивности в группах ИМН и ИМН+ФСГС не различалась: 42/70 (60%) и 6/12 (50,0%) соответственно ( $p = 0,431$ ). При ИМН с ФСГС чаще выявляли средние/высокие ( $\geq 1:160$  и более) титры анти-PLA2R по сравнению с пациентами, у которых фокальные и сегментарные гломерулярные изменения отсутствовали, однако различия не достигли статистической значимости (25,0 и 15,7% соответственно;  $p = 0,431$ ).

Морфологические стадии в группах ИМН и ИМН+ФСГС распределялись следующим образом: I стадия диагностирована у 11,6 и 13,3% пациентов, II – у 40,7 и 53,3%, III – у 45,3 и 33,3%, IV – у 2,3 и 0% пациентов соответственно; значимые различия отсутствовали. Признаки ТИФ выявлены у 85,2 и 83,3% пациентов с отсутствием и наличием ФСГС соответственно, при этом в группе ИМН+ФСГС выраженность ТИФ была больше (поражение >15–20% площади паренхимы почки наблюдалось в 66,7% случаев по сравнению с 25,9% у пациентов без ФСГС;  $p = 0,008$ ).

Результаты наблюдения в динамике (медиана длительности наблюдения 35,1 [19,0; 64,7] мес) были доступны у 52/86 и 7/15 пациентов в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно. За исключением одного пациента в группе ИМН, всем пациентам проводилась ИСТ. Большинство получали сочетанные «пульсы» циклофосамида и преднизолона

( $n=34$ ) или циклоспорин в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов ( $n=19$ ), анти-В-клеточная терапия была инициирована у 5 пациентов. В ответ на инициальную ИСТ в группах ИМН и ИМН+ФСГС полная ремиссия была констатирована у 49,0 и 14,2% пациентов, частичная ремиссия – у 33,3 и 42,9% пациентов соответственно; ответ на ИСТ отсутствовал в 17,6 и 42,9% случаев соответственно ( $p=0,157$ ). Режим ИСТ потребовалось изменить у 22 пациентов (в 35,3 и 57,1% случаев в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно;  $p=0,238$ ), в основном по причине неэффективности предыдущей схемы ( $n=14$ ), при этом у 14 больных применяли 2 режима ИСТ, у 7 и 1 пациента – 2 и 3 режима ИСТ соответственно. Суммарный ответ на ИСТ, определяемый как общий (полная и частичная ремиссия) ответ, достигнутый после 1 и более смены режима терапии, составил 94,1 и 71,4% в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно ( $p=0,106$ ).

### Оценка исходов

За период наблюдения ТПН наступила у 1 (1,7%) пациентки из группы ИМН. Прогрессирование ХБП наблюдалось у 10/52 (19,2%) и 5/7 (71,4%) пациентов в группах ИМН и ИМН+ФСГС соответственно ( $p=0,009$ ). При сравнении кривых Каплана–Мейера для вторичной конечной точки выявлены значимые различия в прогрессировании ХБП у пациентов с ИМН в зависимости от наличия ФСГС. В группе ИМН медиана прогрессирования так и не была достигнута даже спустя 170 мес. В группе ИМН+ФСГС медиана времени до прогрессирования ХБП составила 20,9 (10,8; 31,1) мес. Результаты сравнения динамики прогрессирования ХБП по группам представлены на **рис. 1**.

Проводили однофакторный регрессионный анализ, по результатам которого отобраны следующие потенциальные предикторы (возраст на момент НБ, уровень систолического АД, рСКФ, наличие ФСГС, уровень анти-PLA2R, ответ на 1-й курс ИСТ, суммарный ответ на ИСТ). После включения их в единое регрессионное уравнение значимыми переменными оказались возраст на момент НБ (отношение шансов – ОШ 1,12, 95% доверительный интервал – ДИ 1,03–1,22;  $p=0,07$ ), наличие ФСГС (ОШ 0,05, 95% ДИ 0,01–0,34;  $p=0,002$ ) и ответ на 1-й курс ИСТ (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,12–0,95;  $p=0,039$ ).

### Обсуждение

С момента появления первых публикаций, описывающих случаи ИМН с ФСГС, постоянно велись дискуссии о том, сочетание ли это двух самостоятельных вариантов поражения подоцитов либо ФСГС имеет вторичную природу [21]. По мере накопления данных, свидетельствующих о нередкости выявления МН с ФСГС, а также подтверждения ассоциации ФСГС с клиническими, серологическими, морфологическими маркерами активности ИМН, все более очевидной становится точка зрения о вторичной природе фокальных, сегментарных очагов склероза в клубочках при ИМН. В частности, Q. Gu и соавт., проанализировав особенности течения ИМН, первичного ФСГС и ИМН в сочетании с ФСГС, показали сходство клинико-лабораторных и патогистологических параметров у пациентов с ИМН и ИМН+ФСГС, в том числе по частоте выявления анти-PLA2R в сыворотке крови и отложений IgG4 в клубочках, на основании чего был сделан вывод о вторичности ФСГС у пациентов с ИМН [22].

Данные о частоте очагового и сегментарного фиброза клубочков в значительной степени варьируют. В первом описании Т. Ehrenreich и J. Churg ФСГС выявлен у 30% пациен-

тов [цит. по: 14]. В последующих работах частота ФСГС составила от 2,5 до 41,7% [8, 14, 15, 18, 20, 22–24]. Такой широкий разброс в его выявлении, возможно, обусловлен различной длительностью и активностью ИМН на момент морфологического исследования ткани почки, более зрелым возрастом пациентов в разных выборках, однако не исключается и разный подход авторов к трактовке ФСГС-подобных изменений у пациентов с ИМН. В нашем исследовании вторичный ФСГС выявлялся у 14,9% пациентов с ИМН, что не выходит за пределы частоты его обнаружения другими авторами. Мы не отметили связи очаговых и сегментарных фиброзных изменений в клубочках с полом (хотя у мужчин, как правило, ИМН протекает тяжелее), возрастом и длительностью ИМН до НБ, однако четко прослеживались ассоциации с клинико-лабораторными проявлениями активности. Так, у пациентов с ИМН и ФСГС суточная потеря белка с мочой оказалась выше, а рСКФ ниже по сравнению с пациентами без ФСГС. В группе пациентов с ИМН и ФСГС также наблюдалась тенденция к более высоким уровням систолического АД, эритроцитурии и креатинина в крови, что согласуется с результатами других авторов [14, 15, 20, 23, 24].

Мы не обнаружили значимых различий в частоте выявления анти-PLA2R. Аналогичные данные получены J. Li и соавт. [24], однако в их исследовании число выявления АТ было несколько выше: 74,2 и 79,0% в группах ИМН и ИМН+ФСГС по сравнению с нашей выборкой (60,0 и 50,0% соответственно). Это может объясняться как более отсроченным тестированием на анти-PLA2R, наблюдаемым в отечественной практике [5, 25], так и ИСТ, начатой до определения анти-PLA2 в связи с активностью ИМН. В то же время более высокие титры анти-PLA2R у наших пациентов с ИМН и ФСГС могли отражать более высокую активность нефрита в дебюте, что косвенно подтверждается более высокой ПУ и низкой рСКФ при одинаковой длительности МН. Ранее показано, что активная субэпителиальная депозиция ИК, содержащих анти-PLA2R, приводит к повреждению и слущиванию подоцитов с гломерулярной базальной мембраны, появлению участков ее оголения и образованию фокусов фиброза [1].

В ряде работ установлены ассоциации ФСГС со стадиями МН [14, 23, 24]. Это может находить объяснение в свете того, что более продвинутые стадии МН характеризуются не только диффузной субэпителиальной депозицией ИК, но и отложением матричного материала, продуцируемого пораженными подоцитами, вследствие чего гломерулярная базальная мембрана становится утолщенной, еще больше нарушаются связи с ней подоцитов, что облегчает их слущивание, способствуя более обширному образованию фокусов фиброза [18, 23]. У пациентов с ИМН и сопутствующим ФСГС также описаны более выраженные тубулоинтерстициальные и сосудистые изменения [14, 23, 24]. В нашей выборке при сравнительном анализе распределения патологических стадий МН значимых различий между группами ИМН и ИМН+ФСГС не выявлено. В то же время при одинаковой частоте ТИФ у пациентов с ИМН в сочетании со вторичным ФСГС его выраженность была больше по сравнению с пациентами без ФСГС.

Закономерно возникает вопрос: влияет ли наличие ФСГС у пациентов с ИМН на ответ на патогенетическую терапию? J. Li и соавт. [24] продемонстрировали достоверно более низкую частоту достижения ремиссий у пациентов с ИМН и ФСГС по сравнению с пациентами без ФСГС. В нашей выборке пациенты с ИМН и ФСГС реже отвечали на ИСТ, кроме того, им чаще, чем пациентам в группе ИМН, требовалась смена режима ИСТ, однако различия не

достигали статистической значимости, что, очевидно, связано с малым размером исследуемой выборки.

Накопленные к настоящему времени данные о прогностическом значении ФСГС при ИМН неоднозначны. Результаты одних исследований убедительно демонстрировали независимое влияние ФСГС на прогрессирование ИМН [15, 18], в то время как в других работах наличие ФСГС имело ограниченное влияние на прогноз или не подтверждалось, в том числе при включении в модели клинических и патологических переменных [19, 20]. Основной конечной точкой в этих исследованиях было удвоение креатинина, достижение ТПН или начало ЗПТ. В нашей работе только 1 пациентка достигла ТПН, поэтому для оценки почечного исхода мы использовали вторичную конечную точку – прогрессирование ХБП с переходом в более продвинутую стадию. Наличие ФСГС оказалось значимым фактором прогрессирования, в том числе по данным многофакторного регрессионного анализа.

В качестве еще одного фактора, который может стать предиктором неблагоприятного исхода, рассматривают лечение ингибиторами кальциневрина (ИКН). Эти препараты рекомендованы к применению в качестве одного из основных режимов терапии ИМН [26]. Они стабилизируют цитоскелет подоцита, снижая ПУ [27], но также могут увеличивать резистентность внутривисочечных сосудов, в первую очередь приносящей артериолы, вызывая таким образом ишемию почки – основной механизм развития хронических тубулоинтерстициальных изменений, ассоциированных с хронической токсичностью ИКН [28]. С учетом описанного в большинстве работ наличия тубулоинтерстициальных изменений у пациентов с сочетанием ИМН и ФСГС длительная терапия циклоспорином или такролимусом может привести к еще большему нарастанию выраженности ТИФ, который, в свою очередь, по данным ряда исследований, является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [8–10]. Это предположение подтвердилось в недавнем ретроспективном исследовании Н. Не и соавт. [29], которые сравнили исходы у пациентов с ИМН и ФСГС в группах терапии циклофосфамидом и ИКН. Авторы показали, что риски снижения функции почек и рецидива были выше у пациентов, получавших ИКН. Среди наших пациентов отсутствовали различия в частоте назначения циклоспорина в группах ИМН и ИМН с ФСГС, а лечение циклоспорином не влияло

на прогрессирование. Тем не менее при выборе схемы терапии целесообразно учитывать исходную выраженность ТИФ и в процессе лечения строго мониторировать концентрацию препарата и его побочные эффекты.

### Заключение

Сочетание ИМН с ФСГС не редко в клинической практике. В подавляющем большинстве случаев ФСГС вторичен по отношению к ИМН, в сомнительных случаях целесообразно исследовать подоцитарные аутоантитела в ткани почки и АТ к ним в сыворотке крови. ФСГС, сопутствующий ИМН, определяет особенности клинической и патоморфологической картины, в частности более высокие уровни ПУ и АД, более низкую СКФ, большую выраженность ТИФ, сосудистых изменений (доказанных неблагоприятных прогностических факторов при ИМН), а также является независимым фактором риска прогрессирования ХБП. Наличие ФСГС и сопутствующих заболеванию тубулоинтерстициальных и сосудистых изменений необходимо учитывать при выборе патогенетической 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.

### Список сокращений

АД – артериальное давление  
анти-PLA2R – антитела к рецептору фосфолипазы А2 М-типа  
АТ – антитело  
ДИ – доверительный интервал  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ИК – иммунный комплекс  
ИКН – ингибитор кальциневрина  
ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия  
ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
МН – мембранозная нефропатия  
НБ – нефробиопсия

НС – нефротический синдром  
ОШ – отношение шансов  
ПУ – протеинурия  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТИФ – тубулоинтерстициальный фиброз  
ТПН – терминальная почечная недостаточность  
ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз  
ХБП – хроническая болезнь почек  
Ig – иммуноглобулин  
PLA2R – рецептор фосфолипазы А2 М-типа

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Alsharhan L, Beck LH Jr. Membranous nephropathy: Core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):440-53. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.10.009
- Caravaca-Fontán F, Yandian F, Fervenza FC. Future landscape for the management of membranous nephropathy. *Clin Kidney J.* 2023;16(8):1228-38. DOI:10.1093/ckj/sfad041

3. 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
4. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, et al. Anti-phospholipase A<sub>2</sub> 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
5. Добронравов В.А., Лапин С.В. Лазарева Н.М., и др. Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы А<sub>2</sub> при первичной мембранозной нефропатии. *Нефрология.* 2012;16(4):39-44 [Dobronravov VA, Lapin SV, Lazareva NM, et al. Circulating phospholipase A<sub>2</sub> receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2012;16(4):39-44 (in Russian)].
6. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, et al. A proposal for a serology-based approach to membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):421-30. DOI:10.1681/ASN.2016070776
7. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1543-50. DOI:10.1681/ASN.201011125
8. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int.* 2004;65(4):1400-7. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00518.x
9. Horvatic I, Ljubanovic DG, Bulimbasic S, et al. Prognostic significance of glomerular and tubulointerstitial morphometry in idiopathic membranous nephropathy. *Pathol Res Pract.* 2012;208(11):662-7. DOI:10.1016/j.prp.2012.08.004
10. Zuo K, Wu Y, Li SJ, et al. Long-term outcome and prognostic factors of idiopathic membranous nephropathy in the Chinese population. *Clin Nephrol.* 2013;79(6):445-53. DOI:10.5414/CN107681
11. Huh H, Lee H, Lee JP, et al. Factors affecting the long-term outcomes of idiopathic membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):104. DOI:10.1186/s12882-017-0525-6
12. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, et al. M-type phospholipase A<sub>2</sub> receptor autoantibodies and renal function in patients with primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1883-90. DOI:10.2215/CJN.03850414
13. Marx BE, Marx M. Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1999;56(2):666-73. DOI:10.1046/j.1523-1755.1999.00598.x
14. He HG, Wu CQ, Ye K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis, excluding atypical lesion, is a predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy: A retrospective analysis of 716 cases. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):328. DOI:10.1186/s12882-019-1498-4
15. Van Damme B, Tardanico R, Vanrenterghem Y, Desmet V. Adhesions, focal sclerosis, protein crescents, and capsular lesions in membranous nephropathy. *J Pathol.* 1990;161(1):47-56. DOI:10.1002/path.1711610109
16. Wakai S, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1992;41(2):428-34. DOI:10.1038/ki.1992.59
17. Lee HS, Koh HI. Nature of progressive glomerulosclerosis in human membranous nephropathy. *Clin Nephrol.* 1993;39(1):7-16. PMID: 8428410
18. Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, Meyrier A. Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: Significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):38-48. DOI:10.1053/ajkd.2003.50015
19. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, et al. Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: A new perspective. *Kidney Int.* 2006;69(9):1641-8. DOI:10.1038/sj.ki.5000289
20. Heeringa SF, Branten AJ, Deegens JK, et al. Focal segmental glomerulosclerosis is not a sufficient predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(8):2201-7. DOI:10.1093/ndt/gfm188
21. Silva CAD, Custódio FB, Monteiro MLGDR, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy overlapping in a patient with nephrotic syndrome: A case report. *J Bras Nefrol.* 2020;42(1):113-7. DOI:10.1590/2175-8239-JBN-2018-0239
22. Gu QH, Cui Z, Huang J, et al. Patients with combined membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis have comparable clinical and autoantibody profiles with primary membranous nephropathy: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(21):e3786. DOI:10.1097/MD.0000000000003786
23. Gupta R, Sharma A, Mahanta PJ, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis: A clinico-pathological and stereological study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):444-9. DOI:10.1093/ndt/gfp521
24. Li J, Chen B, Gao C, et al. Clinical and pathological features of idiopathic membranous nephropathy with focal segmental sclerosis. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):467. DOI:10.1186/s12882-019-1641-2
25. Каксуреува П.А., Камышова Е.С., Бобкова И.Н., и др. Клиническое значение антител к рецептору фосфолипазы А<sub>2</sub> М-типа у пациентов с первичной мембранозной нефропатией. *Клиническая фармакология и терапия.* 2023;23(4):45-50 [Kakhsurueva P, Kamysheva E, Bobkova I, et al. Clinical significance of antibodies to the M type phospholipase A2 receptor in patients with primary membranous nephropathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2023;32(4):45-50 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2023-4-45-50.
26. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):753-79. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.015
27. Nijenhuis T, Sloan AJ, Hoenderop JG, et al. Angiotensin II contributes to podocyte injury by increasing TRPC6 expression via an NFAT-mediated positive feedback signaling pathway. *Am J Pathol.* 2011;179(4):1719-32. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.06.033
28. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med.* 1992;326(25):1654-60. DOI:10.1056/NEJM199206183262502
29. He HG, Huang YY, Liang QQ, et al. Calcineurin inhibitors or cyclophosphamide in the treatment of membranous nephropathy superimposed with FSGS lesions: A retrospective study from China. *Ren Fail.* 2023;45(2):2253930. DOI:10.1080/0886022X.2023.2253930

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



# Клинико-морфологические корреляции у пациентов с волчаночным нефритом: ретроспективное исследование

К.В. Кургинян<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>2,3</sup>, М.А. Литвинова<sup>1</sup>, В.А. Коханчук<sup>1</sup>, С.Н. Шевченко<sup>1</sup>, В.А. Пугач<sup>1</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<sup>1,4</sup>, Н.М. Буланов<sup>✉1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Проанализировать взаимосвязь клинико-лабораторных проявлений и морфологических изменений в ткани почки у пациентов с системной красной волчанкой.

**Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование включены взрослые (≥18 лет) пациенты с морфологически верифицированным волчаночным нефритом (ВН), который обнаружен по результатам морфологического исследования биоптата почки с определением класса ВН по классификации ISN/RPS. Диагноз системной красной волчанки у всех пациентов удовлетворял классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ассоциаций ревматологов 2019 г. Диагноз антифосфолипидного синдрома соответствовал классификационным критериям 2006 г. Активность заболевания оценивали с помощью индекса SELENA-SLEDAI.

**Результаты.** В исследование включены 62 пациента с ВН, среди которых преобладали женщины (84%). Медиана возраста дебюта заболевания составила 23 (16,3; 30,8) года. У всех пациентов поражение почек сочеталось с внепочечными проявлениями заболевания, среди которых преобладали поражение опорно-двигательного аппарата (82%), поражение кожи (57%) и гематологические нарушения (68%). ВН I класса выявлен у 1 пациента, II класса – у 3, III класса – у 24, в том числе у 7 в сочетании с V классом, IV класса – у 18, в том числе у 2 в сочетании с V классом, V класса – у 13, VI класса – у 3. У 4 (6,5%) пациентов помимо ВН выявлены морфологические признаки нефропатии с антифосфолипидным синдромом. Наиболее частым (85%) клиническим проявлением стала протеинурия, при этом частота ее развития, доля пациентов с нефротическим синдромом и уровень экскреции белка с мочой значительно не различались между классами ВН. В то же время ВН III/IV±V характеризовались достоверно более высокими показателями концентрации креатинина и более низкими значениями расчетной скорости клубочковой фильтрации.

**Заключение.** ВН характеризуется выраженной гетерогенностью клинических и морфологических проявлений, в связи с чем в отсутствие морфологической верификации не представляется возможным достоверно прогнозировать класс заболевания.

**Ключевые слова:** волчаночный нефрит, системная красная волчанка, биопсия почки, протеинурия, нефротический синдром

**Для цитирования:** Кургинян К.В., Столяревич Е.С., Литвинова М.А., Коханчук В.А., Шевченко С.Н., Пугач В.А., Новиков П.И., Моисеев С.В., Буланов Н.М. Клинико-морфологические корреляции у пациентов с волчаночным нефритом: ретроспективное исследование. Терапевтический архив. 2024;96(6):587–592. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202726

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Буланов Николай Михайлович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nmbulanov@gmail.com

**Кургинян Ксения Викторовна** – ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Столяревич Екатерина Сергеевна** – д-р мед. наук, проф. каф. нефрологии, нефролог и патологоанатом Московского городского нефрологического центра ГБУЗ «ГКБ №52» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

**Литвинова Мария Александровна** – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Коханчук Валерия Андреевна** – студентка Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Шевченко Савелий Николаевич** – студент Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Пугач Валерия Александровна** – ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ **Nikolay M. Bulanov.** E-mail: nmbulanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3989-2590

**Kseniia V. Kurginian.** ORCID: 0009-0006-6038-7384

**Ekaterina S. Stoliarevich.** ORCID: 0000-0002-0402-8348

**Mariia A. Litvinova.** ORCID: 0000-0002-3136-2755

**Valeria A. Kokhanchuk.** ORCID: 0000-0003-1827-1100

**Savely N. Shevchenko.** ORCID: 0009-0004-4758-9315

**Valeriia A. Pugach.** ORCID: 0009-0004-0430-2177

## Clinical and morphological correlations in patients with lupus nephritis: a retrospective study

Kseniia V. Kurginian<sup>1</sup>, Ekaterina S. Stoliarevich<sup>2,3</sup>, Mariia A. Litvinova<sup>1</sup>, Valeria A. Kokhanchuk<sup>1</sup>, Saveliy N. Shevchenko<sup>1</sup>, Valeriia A. Pugach<sup>1</sup>, Pavel I. Novikov<sup>1</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>1,4</sup>, Nikolay M. Bulanov<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow City Hospital No. 52, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To analyze associations between clinical and morphological features of kidney involvement in patients with systemic lupus erythematosus. **Materials and methods.** In the retrospective cohort study, we enrolled adult ( $\geq 18$  years) patients with morphologically proven lupus nephritis (LN) stratified according to the ISN/RPS classification. Systemic lupus erythematosus was classified in accordance with ACR/EULAR classification criteria (2019). Antiphospholipid syndrome was diagnosed according to the 2006 classification criteria. Disease activity was assessed with SELENA-SLEDAI score.

**Results.** We enrolled 62 patients with LN, among them 84% were females. Median age of SLE onset was 23 (16,3; 30,8) years. In all cases kidney involvement was accompanied by extrarenal manifestations, among which joint (82%), skin (57%) and hematological involvement (68%) was the most common. LN class I was proven in one patient, class II – in three patients, class III – in 24, including III+V in seven, class IV – in 18, including IV+V in two, class V – in 13, class VI – in three patients. APS nephropathy was diagnosed in 4 (6.5%) of patients with LN. The most common clinical manifestation was proteinuria (85%), however its prevalence, level and the frequency of nephrotic syndrome showed no significant differences between the LN classes. LN III/IV $\pm$ V was characterized by the highest levels of serum creatinine (and the lowest eGFR) at the time of biopsy.

**Conclusion.** LN is characterized by the high heterogeneity of the clinical and morphological manifestations, which makes LN class prediction impossible without kidney biopsy.

**Keywords:** lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, kidney biopsy, proteinuria, nephrotic syndrome

**For citation:** Kurginian KV, Stoliarevich ES, Litvinova MA, Kokhanchuk VA, Shevchenko SN, Pugach VA, Novikov PI, Moiseev SV, Bulanov NM. Clinical and morphological correlations in patients with lupus nephritis: a retrospective study. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(6):587–592. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202726

### Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических проявлений (КП), характеризующееся наличием антител к ядерным антигенам [1]. Одним из наиболее распространенных и прогностически значимых проявлений СКВ является поражение почек (ПП), которое чаще всего представлено различными классами волчаночного нефрита (ВН) [2]. ВН диагностируют на основании сочетания клинических признаков ПП, иммунологических нарушений и данных биопсии почки (БП) [2]. При этом клиничко-лабораторные проявления почечного процесса зачастую не в полной мере соотносятся с выраженностью изменений в ткани почки. ВН развивается у 40–60% пациентов с СКВ и в большинстве случаев манифестирует в первые 0,5–3 года от начала заболевания [3, 4]. По данным итальянского исследования, в 1970–2016 гг. отмечено постепенное увеличение как возраста пациентов на момент установления диагноза ВН, так и времени между дебютом внепочечных проявлений СКВ и манифестацией ВН [5]. Развитие ВН обычно ассоциировано с высокой клинической и иммунологической активностью (ИА) СКВ [6].

Несмотря на существенный прогресс в диагностике и лечении СКВ, развитие ВН остается значимым фактором,

негативно влияющим не только на почечную, но и на общую выживаемость пациентов [7]. Существенное значение в определении прогноза заболевания и выборе оптимальной тактики ведения имеет морфологический класс ВН [8], что обосновывает рутинное выполнение БП у пациентов с СКВ при развитии протеинурии  $\geq 0,5$  г/сут и/или снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), которое нельзя объяснить иными причинами. Кроме того, на тяжесть течения и исходы заболевания могут влиять демографические характеристики пациентов, ИА заболевания и проводимая терапия, которая, согласно опубликованным данным, далеко не всегда позволяет добиться стойкого и полного ответа [9]. Соответственно, особый интерес представляют изучение данных реальной клинической практики и анализ клиничко-лабораторных корреляций в отечественной популяции пациентов с ВН, что и стало целью данного исследования.

### Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включены взрослые ( $\geq 18$  лет) пациенты с морфологически верифицированным ВН, находившиеся на лечении в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева

### Информация об авторах / Information about the authors

**Новиков Павел Игоревич** – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Моисеев Сергей Валентинович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

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

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

Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). В исследование включены 65 больных, прошедших лечение в клинике в 2018–2023 гг. с диагнозом СКВ, которым выполнена БП.

Диагноз ВН верифицирован по результатам морфологического исследования (МИ) биоптата почки с определением класса ВН по классификации ISN/RPS [10]. Диагноз СКВ у всех больных удовлетворял классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ассоциаций ревматологов 2019 г. [11]. В исследование не включали пациентов с СКВ и признаками ПП в отсутствие морфологического подтверждения. В соответствии с рекомендациями EULAR 2019 г. полным ответом на терапию считали снижение протеинурии менее 500 мг/сут и уровень креатинина сыворотки крови в пределах 10% от исходного к 6–12-му месяцу лечения, неполным – снижение протеинурии  $\geq 50\%$  до субнефротического уровня и уровень креатинина сыворотки в пределах 10% от исходного к 6–12-му месяцу [3]. Диагноз антифосфолипидного синдрома (АФС) соответствовал классификационным критериям 2006 г. [12]. Активность заболевания оценивали с помощью индекса SELENA-SLEDAI.

Данные лабораторного исследования, МИ, сведения о проводимой терапии извлекали из электронных медицинских карт пациентов. Быстро прогрессирующим считали течение ВН, при котором отмечено нарастание уровня креатинина сыворотки в 2 раза и более за  $\leq 3$  мес. Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 г. и Национальной ассоциации нефрологов России [8, 13].

Регистрацию данных проводили в таблице Excel, в которой отсутствовали идентифицирующие данные о пациентах.

Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и частот, количественные – в зависимости от типа распределения данных: при нормальном распределении – в виде средних  $\pm$  стандартное отклонение, при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медиан и интерквартильных диапазонов. Для оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка, для сравнения качественных показателей – критерий хи-квадрат, для сравнения количественных переменных при нормальном распределении –  $t$ -критерий, при ненормальном – критерий Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи между потенциальными факторами и качественными исходами использовали бинарную логистическую регрессию. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Jamovi 2.3.38.

При проведении исследования соблюдали анонимность. В документах и базах данных больные не идентифицированы по своим именам и фамилиям. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали информированное добровольное согласие на участие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №02-24 от 29.01.2024.

## Результаты

У 2 пациентов при МИ выявлена картина нефропатии, ассоциированной с АФС, в отсутствие признаков ВН. Ведущими КП ПП у них стали быстро прогрессирующая почечная недостаточность и мочевого синдром. У одной пациентки БП неинформативна. Указанные 3 больных исключены из дальнейшего анализа.

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ВН (n=62)**  
**Table 1. General characteristics of patients with lupus nephritis (n=62)**

Параметр	Значение
Женщины, абс. (%)	52 (84)
Возраст дебюта СКВ, лет	23,0 (16,3; 30,8)
Возраст установления диагноза СКВ, лет	26,5 (18,3; 31,8)
<i>Проявления СКВ по данным анамнеза, абс. (%)</i>	
Лихорадка	26 (44)
Гематологические нарушения	42 (68)
Поражение центральной нервной системы	4 (7)
Поражение кожи и слизистых оболочек	34 (57)
Поражение серозных оболочек	19 (31)
Артралгия и/или артрит	50 (82)
Иммунологические нарушения	62 (100)
АФС, абс. (%)	16 (28)
Артериальные или венозные тромбозы	12 (20)
Акушерская патология	5 (9)
Антифосфолипидные антитела	25 (42)

Среди 62 пациентов с ВН преобладали женщины (84%). Медиана возраста дебюта заболевания составила 23 (16,3; 30,8) года, в то время как медиана возраста установления диагноза – 26,5 года (табл. 1). При этом между моментом появления первых симптомов заболевания и временем установления диагноза проходило в среднем 9,8 (0,45; 38,6) мес. Медиана срока наблюдения от момента выполнения БП до завершения наблюдения составила 102 (8; 1656) дня.

У всех пациентов ПП сочеталось с внепочечными проявлениями заболевания, среди которых преобладали поражение опорно-двигательного аппарата, поражение кожи и гематологические нарушения (см. табл. 1). Более чем у 1/4 пациентов диагностирован вторичный АФС.

Медиана числа клубочков в биоптате составляла 12 (8; 17). Наиболее часто в представленной когорте выявляли III (38%) и IV классы ВН (29%), в том числе в сочетании с V классом у 7 и 2 пациентов соответственно (табл. 2). Изолированный V класс ВН диагностирован у 13 (21%), существенно реже верифицировали ВН I, II и IV классов (1, 3 и 3 пациента соответственно). У 4 пациентов выявлено сочетание ВН и АФС-нефропатии. Полностью склерозированные клубочки в биоптате, а также клеточные и фиброзно-клеточные полулуния обнаружены преимущественно у пациентов с ВН III/IV±V и VI классов (см. табл. 2).

ПП входило в число дебютных проявлений у 55% пациентов, а его клинико-лабораторные проявления на момент БП варьировали от изолированного мочевого синдрома до тяжелого нефротического синдрома (НС) и быстро прогрессирующей почечной недостаточности (табл. 3). На момент БП у 60 (97%) пациентов сохранялась ИА заболевания.

Наиболее частым (85%) КП ВН являлась протеинурия различной степени выраженности, при этом частота ее развития, доля пациентов с НС и уровень экскреции белка с мочой значимо не различались между классами заболевания. В то же время пролиферативные классы ВН (III/IV±V) характеризовались более высокими показателями концентрации креатинина и более низкими значениями рСКФ, однако различия были достоверными лишь между группами ВН IV и V классов (см. табл. 3). Развитие быстро прогрессирующего гломеруло-

**Таблица 2. Морфологическая картина по данным БП**  
**Table 2. Morphological pattern according to renal biopsy**

Параметры	Класс					
	I	II	III	IV	V	VI
	n=1	n=3	n=24, в том числе n(III+V)=7	n=18, в том числе n(IV+V)=2	n=13	n=3
% глобально склерозированных клубочков	0	0	12 (0; 35)	8 (0; 30)	0 (0; 13)	88 (87; 89)
Выраженность атрофии канальцев и фиброза интерстиция, %	0	0	18 (9; 28)	19 (14; 25)	0 (0; 17)	–
Полулуния в биоптате, абс. (%)	0	0	9 (38)	9 (50)	0	0
Тубулоинтерстициальный нефрит, абс. (%)	0	1 (33)	4 (17)	5 (28)	2 (15)	0
Острый канальцевый некроз, абс. (%)	0	0	1 (4)	0	0	0
АФС-нефропатия, абс. (%)	0	0	1 (4)	1 (6)	2 (15)	0

**Таблица 3. Клинико-лабораторные характеристики пациентов**  
**Table 3. Clinical and laboratory characteristics of patients**

Параметры	Класс						p
	I	II	III	IV	V	VI	
	n=1	n=3	n=24, в том числе n(III+V)=7	n=18, в том числе n(IV+V)=2	n=13	n=3	
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	69	64 (64; 145)	98 (88; 145)	117 (105; 160)	81 (67; 95)	295 (225; 365)	$p_{3-4}=0,211$ $p_{4-5}=0,008$ $p_{3-5}=0,119$
рСКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	103	97	66 (48; 96)	51 (35; 67)	92 (70; 117)	25 (18; 31)	$p_{3-4}=0,140$ $p_{4-5}=0,005$ $p_{3-5}=0,246$
Гематурия, абс. (%)	0	1 (33)	13 (54)	15 (83)	8 (62)	0	0,263
Протеинурия, абс. (%)	1	2 (67)	20 (83)	16 (89)	13 (100)	1 (33)	0,477
Протеинурия, г/л	1,6	4,0 (2,0; 6,0)	1,0 (0,5; 2,5)	1,2 (1,1; 2,4)	1,8 (1,1; 3,3)	1,5 (0,8; 2,3)	$p_{3-4}=0,405$ $p_{4-5}=0,547$ $p_{3-5}=0,487$
Суточная протеинурия, г	3,0	0,4	1,5 (0,7; 5,7)	2,0 (1,7; 3,4)	2,5 (1,5; 3,6)	2,0 (1,0; 2,9)	$p_{3-4}=0,604$ $p_{4-5}=0,845$ $p_{3-5}=0,660$
SELENA-SLEDAI, балл	6,0	7,0 (6,5; 7,5)	11,0 (8,0; 14,0)	16,0 (16,0; 22,0)	10,0 (5,5; 13,8)	7,0 (6,5; 7,0)	$p_{3-4}<0,001$ $p_{4-5}=0,002$ $p_{3-5}=0,437$
АТ к дсДНК, МЕ/мл	3,9	111,0 (65,3; 156,0)	29,0 (21,8; 76,9)	200,0 (20,5; 201,0)	289,0 (245,0; 334,0)	42,0 (31,2; 52,8)	$p_{3-4}=0,378$ $p_{4-5}=0,371$ $p_{3-5}=0,067$
С3-компонент комплемента, г/л	1,47	0,73	0,74 (0,59; 0,94)	0,54 (0,49; 0,60)	1,11 (0,8; 1,4)	0,92 (0,88; 0,95)	$p_{3-4}=0,07$ $p_{4-5}=0,371$ $p_{3-5}=0,067$
С4-компонент комплемента, г/л	0,4	0,13	0,13 (0,09; 0,19)	0,07 (0,02; 0,15)	0,11 (0,09; 0,35)	0,31 (0,29; 0,32)	$p_{3-4}=0,378$ $p_{4-5}=0,371$ $p_{3-5}=0,055$
ПП в дебюте, абс. (%)	0	3 (100)	15 (63)	7 (39)	8 (62)	1 (33)	0,226
<i>Клинические синдромы ПП в дебюте, абс. (%)</i>							
ОНС	0	0	10 (41,6)	9 (50)	3 (23)	2 (66,6)	0,192
НС	1	2 (66,6)	19 (79,1)	15 (83,3)	10 (76,9)	1 (33,3)	0,712
ОПП	0	0	2 (8,3)	5 (27,8)	0	0	0,018
БПГН	0	0	4 (16,6)	7 (38,8)	0	0	0,012

Примечание. АТ к дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК, ОНС – острый НС, БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит.

нефрита и ОПП также наблюдали преимущественно при III/IV±V классах ВН. В лечении диализом в дебюте заболевания нуждался один пациент с ВН IV класса. В группе пациентов с ВН IV±V класса также отмечены наиболее высокие значения индекса SELENA-SLEDAI и выраженность гипоксемии за счет С3-компонента (см. табл. 3).

В анализ результатов лечения включены 29 пациентов, срок динамического наблюдения за которыми после выполнения БП составил не менее 6 мес. Среди них 19 достигли полного ответа, 4 – неполного, у 6 он не достигнут. При использовании многофакторной логистической регрессии не установлены факторы, статистически значимо ассоциированные с достижением полного ответа на лечение. В регрессионную модель включены следующие факторы: пол, возраст, ИА, КП ПП на момент БП и анамнестически, схемы лечения.

## Обсуждение

В нашем исследовании представлены клиничко-морфологические особенности течения ВН в когорте из 62 пациентов, среди которых преобладали женщины 3-го десятилетия жизни, что согласуется с ранее опубликованными зарубежными и отечественными работами [14–16]. При этом почти 10-месячная разница между временем дебюта заболевания и установлением диагноза указывает на сохраняющиеся сложности в постановке диагноза в клинической практике.

В представленной выборке преобладали пациенты с III и IV классами ВН. Подобное распределение больных наблюдали и в ранее опубликованных работах, что, вероятно, обусловлено в том числе более яркими КП ПП у пациентов с пролиферативными классами ВН, которые чаще становятся основанием для выполнения БП [9]. У всех пациентов в нашей когорте ПП сочеталось с вовлечением других органов и систем, а также с высокой ИА СКВ, что наблюдали и в других отечественных и зарубежных работах [15]. В опубликованном ранее международном когортном исследовании продемонстрировано более частое сочетание ВН с поражением серозных оболочек и центральной нервной системы [16].

В нашем исследовании самым распространенным КП ВН являлась протеинурия от следового до нефротического уровня без значимых различий между классами ВН. Гематурию выявляли у пациентов как с пролиферативными, так и с непролиферативными классами ВН, за исключением I и VI. Соответственно, данные проявления, как и их выраженность, не могут достоверно предсказывать класс ВН. Более значимые различия выявлены по частоте развития и выраженности нарушения азотвыделительной функции почек, которая наиболее ярко отмечена у пациентов с ВН IV класса, что ожидаемо и согласуется с ранее опубликованными данными [17]. В то же время в отсутствие МИ не представляется возможным оценить вклад активности иммунного воспаления и выраженности склеротических изменений в ткани почки в развитие почечной дисфункции, что в свою очередь позволяет подбирать оптимальный объем иммуносупрессивной терапии и прогнозировать ее эффект в отношении восстановления рСКФ.

У 6% пациентов с ВН при МИ также выявлены признаки АФС-нефропатии, а еще у 2 больных АФС-нефропатия протекала изолированно, без признаков ВН. Согласно исследованию J. Gerhardsson и соавт. (2015 г.) распространенность АФС-нефропатии среди пациентов с ВН составляла 14,3%, а ее развитие в сравнении с изолированным ВН было ассоциировано с изменениями интимы сосудов, повышением внутриклубочкового давления и объема воспалительных инфильтратов в ткани почки [18]. Поскольку наличие АФС-неф-

ропатии сложно предсказать на основании клиничко-лабораторных данных, а ее развитие существенно влияет на тактику лечения, БП у пациентов с СКВ нужно рассматривать, в том числе, в качестве метода исключения данной нозологии.

Ограничениями нашего исследования являются ретроспективный характер и сравнительно малая выборка пациентов, что повышало риск сопряженных с данными факторами систематических ошибок [19]. В силу ретроспективного характера исследования не учтены этнические характеристики пациентов. Приведенные эпидемиологически значимые пробелы в данных следует принимать во внимание при планировании будущих исследований пациентов с ВН. Кроме того, МИ ткани почки у пациентов выполняли различные патоморфологи, что повышает гетерогенность данных МИ. Существенной вариабельностью характеризовались и сроки наблюдения за пациентами, что затрудняет оценку исходов заболевания.

## Заключение

ВН – наиболее частое проявление ПП у пациентов с СКВ, которое характеризуется выраженной гетерогенностью морфологических проявлений и КП. В связи с этим, а также принимая во внимание возможность развития АФС-нефропатии, БП абсолютно показана всем пациентам с СКВ и признаками ПП.

**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 МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №02-24 от 29.01.2024. 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); protocol No. 02-24 dated January 29, 2024. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Список сокращений

АФС – антифосфолипидный синдром  
 БП – биопсия почки  
 ВН – волчаночный нефрит  
 ИА – иммунологическая активность  
 КП – клиническое проявление  
 МИ – морфологическое исследование

НС – нефротический синдром  
 ОПП – острое повреждение почек  
 ПП – поражение почек  
 pCKФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
 СКВ – системная красная волчанка

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Teruel M, Sawalha AH. Epigenetic Variability in Systemic Lupus Erythematosus: What We Learned from Genome-Wide DNA Methylation Studies. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6):32. DOI:10.1007/s11926-017-0657-5
2. Giannakakis K, Faraggiana T. Histopathology of lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(3):170-80. DOI:10.1007/s12016-010-8207-1
3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215089
4. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, et al. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9):e2891. DOI:10.1097/MD.0000000000002891
5. Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1318-25. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212732
6. Бобкова И.Н., Моисеев С.В., Лысенко Л.В., Камышова Е.С. Волчаночный нефрит в XXI в. *Терапевтический архив*. 2022;94(6):713-7 [Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamyshova ES. Lupus nephritis in the XXI century. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(6):713-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.06.201559
7. Mageau A, Timsit JF, Perrozzello A, et al. The burden of chronic kidney disease in systemic lupus erythematosus: A nationwide epidemiologic study. *Autoimmun Rev*. 2019;18(7):733-7. DOI:10.1016/j.autrev.2019.05.011
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024;105(1S):S1-S69. DOI:10.1016/j.kint.2023.09.002
9. Wang H, Ren YL, Chang J, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis. *Arch Rheumatol*. 2018;33(1):17-25. DOI:10.5606/ArchRheumatol.2017.6127
10. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789-96. DOI:10.1016/j.kint.2017.11.023
11. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12. DOI:10.1002/art.40930
12. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
13. Острое повреждение почек: клинические рекомендации. Режим доступа: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf). Ссылка активна на 11.03.2024 [Ostroie povrezhdenie pochek: klinicheskie rekomendatsii. Available at: [https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI\\_final.pdf](https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf). Accessed: 11.03.2024 (in Russian)].
14. Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1424-30. DOI:10.1093/rheumatology/ker101
15. Добронравов В.А., Карунная А.В., Сиповский В.Г. Клинико-морфологическая презентация люпус-нефрита (одноцентровое исследование 157 случаев). *Нефрология*. 2020;24(6):40-54 [Dobronravov VA, Karunnaya AV, Sipovskii VG. Clinical and morphological presentation of lupus nephritis: a single-center study of 157 cases. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(6):40-54 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2020-24-6-40-54
16. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):252-62. DOI:10.1093/rheumatology/kev311
17. Brevis L, Vargas S, Oddó D, Méndez GP. Clinicopathological correlation among proliferative classes and subclasses of lupus nephritis in renal biopsies. *Rev Med Chil*. 2019;147(12):1510-7 (in Spanish)]. DOI:10.4067/S0034-98872019001201510
18. Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, et al. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):109. DOI:10.1186/s13075-015-0614-5
19. Буланов Н.М., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б., и др. Дизайн научных исследований в медицине. *Сеченовский вестник*. 2021;12(1):4-17 [Bulanov NM, Blyuss OB, Munblit DB, et al. Studies and research design in medicine. *Sechenov Medical Journal*. 2021;12(1):4-17 (in Russian)]. DOI:10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



# Конечные продукты гликирования (AGEs) и воспаление в клинике кардиоваскулярных осложнений и сосудистой кальцификации на разных стадиях хронической болезни почек (С1–С5Д)

Ф.У. Дзгоева<sup>✉1</sup>, О.В. Ремизов<sup>1</sup>, З.Р. Икоева<sup>1</sup>, И.В. Тедеева<sup>1</sup>, А.А. Гусалов<sup>2</sup>, В.Г. Голоева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия;

<sup>2</sup>Бесланский филиал №5 ООО «Северо-Кавказский нефрологический центр», Беслан, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ, Россия

## Аннотация

**Цель.** Уточнить роль конечных продуктов гликирования (advanced glycation end products – AGEs) и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений на разных стадиях хронической болезни почек (ХБП) – С1–С5Д.

**Материалы и методы.** Обследованы 105 пациентов в возрасте от 19 до 75 лет с ХБП С1–С5Д-стадии, 77 (74%) из которых были больные с диабетической нефропатией. Концентрацию AGEs, интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), тропонина I, паратиреоидного гормона определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов фирм BluGene biotech (Shanghai, Китай), Cloud-Clone Corp. (США), ELISA Kit (Biomedica, Австрия).

**Результаты.** Установлено высокое содержание показателей AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , прямо коррелировавших с нарастанием почечной недостаточности и изменениями морфофункциональных параметров левого желудочка и аорты.

**Заключение.** Повышение сывороточных концентраций AGEs и медиаторов воспаления, коррелирующее со снижением функции почек и изменениями морфофункциональных параметров левого желудочка и аорты, свидетельствуют об их значительной роли в процессах поражения кардиоваскулярной системы при ХБП.

**Ключевые слова:** конечные продукты гликирования, воспаление, кальцификация сосудов, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Икоева З.Р., Тедеева И.В., Гусалов А.А., Голоева В.Г. Конечные продукты гликирования (AGEs) и воспаление в клинике кардиоваскулярных осложнений и сосудистой кальцификации на разных стадиях хронической болезни почек (С1–С5Д). Терапевтический архив. 2024;96(6):593–599. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202727

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Конечные продукты гликирования (advanced glycation end products – AGEs) представляют собой класс соединений, полученных в результате неферментативной реакции глюкозы с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами. Почки играют важную роль в метаболизме и выведении AGEs. При снижении функции почек концентрация AGEs в крови увеличивается независимо от наличия сахарного диабета (СД), превращая AGEs в один из наиболее действенных из вновь выявленных уремических токсинов (УТ) [1]. Поскольку гипергликемия является основным источником синтеза AGEs, наиболее высокие концентрации их наблюдаются при СД. Существуют различные защитные стратегии для предотвращения синтеза и накопления AGEs, но старение, прооксидантная и провоспалительная среда,

характеризующая многие хронические заболевания, такие как диабетическая нефропатия (ДН) и хроническая болезнь почек (ХБП), вызывают дисбаланс между синтезом и детоксикацией AGEs. Примечательно, что накопление AGEs может наблюдаться при СД или без него, при еще клинически не очевидном снижении функции почек. Уровни AGEs могут быть повышены как за счет увеличения синтеза, так и за счет снижения почечной фильтрации и канальцевого метаболизма токсина. У пациентов с ХБП УТ и медиаторы воспаления (МВ) снижают доступность ряда детоксицирующих ферментов и клиренс этих продуктов, тем самым увеличивая карбонильный стресс и синтез AGEs [2–4].

Считают, что высокие сывороточные концентрации AGEs способствуют снижению функции почек, усугублению минерально-костных нарушений и сосудистой каль-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Дзгоева Фатима Урузмаговна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА. E-mail: fdzgoeva@mail.ru

Ремизов Олег Валерьевич – д-р мед. наук, доц., проф. каф. лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, ректор ФГБОУ ВО СОГМА

Икоева Зарина Руслановна – аспирант каф. внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА

Тедеева Илона Васильевна – аспирант каф. внутренних болезней №5 ФГБОУ ВО СОГМА

Гусалов Азамат Александрович – врач-нефролог диализного центра Бесланского филиала №5 ООО СКНЦ

Голоева Виктория Герсановна – врач-нефролог отделения нефрологии ГБУЗ РКБ

<sup>✉</sup>Fatima U. Dzgoeva. E-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

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

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

Ilona V. Tedeeva. ORCID: 0009-0002-6732-3050

Azamat A. Gusalov. ORCID: 0009-0002-6296-9688

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

## End products of glycation (AGEs) and inflammation in the clinic of cardiovascular complications and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease (G1–G5D)

Fatima U. Dzgoeva<sup>✉1</sup>, Oleg V. Remizov<sup>1</sup>, Zarina R. Ikoeva<sup>1</sup>, Ilona V. Tedeeva<sup>1</sup>, Azamat A. Gusalov<sup>2</sup>, Victoria G. Goloeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>North-Ossetia State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;

<sup>2</sup>Beslan branch №5 of North Caucasus Nephrology Center LLC, Beslan, Russia;

<sup>3</sup>Republican Clinical Hospital, Vladikavkaz, Russia

### Abstract

**Aim.** To clarify the role of advanced glycation end products (AGEs) and inflammation in the development of vascular calcification and cardiovascular complications at different stages of chronic kidney disease (CKD) G1–G5D.

**Materials and methods.** We examined 105 patients aged 19 to 75 years with stage C1–C5D CKD, 77 (74%) of whom were patients with diabetic nephropathy. The concentration of AGEs, interleukin (IL)-1, IL-6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), troponin I, parathyroid hormone was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using kits from BluGene biotech (Shanghai, China), Cloud-Clone Corp. (USA), ELISA Kit (Biomedica, Austria).

**Results.** A high content of AGEs, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  was established, which directly correlated with the increase in renal failure and changes in the morpho-functional parameters of the left ventricle and aorta.

**Conclusion.** An increase in serum concentrations of AGEs and inflammatory mediators, correlating with a decrease in renal function and changes in the morpho-functional parameters of the left ventricle and aorta, indicate their significant role in the processes of damage to the cardiovascular system in CKD.

**Keywords:** advanced glycation end products, inflammation, vascular calcification, diabetic nephropathy, chronic kidney disease

**For citation:** Dzgoeva FU, Remizov OV, Ikoeva ZR, Tedeeva IV, Gusalov AA, Goloeva VG. End products of glycation (AGEs) and inflammation in the clinic of cardiovascular complications and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease (G1–G5D). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):593–599. DOI:10.26442/00403660.2024.06.202727

цификации (СК), росту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности пациентов, получающих как консервативную, так и заместительную почечную терапию [5, 6]. Однако механизмы нефро- и кардиотоксического действий AGEs и воспаления остаются до конца не выясненными.

В связи с этим **цель настоящего исследования** – уточнить роль AGEs и воспаления [интерлейкина (ИЛ)-1, 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  – ФНО- $\alpha$ ] в развитии СК и ССО на разных стадиях ХБП (C1–C5D).

### Материалы и методы

Обследованы 105 пациентов в возрасте от 19 до 75 лет с ХБП C1–C5D-стадии, средний возраст – 51 год. Из них 77 (74%) больных страдали ДН. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц.

Сывороточную концентрацию AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , тропонина I, паратиреоидного гормона (ПТГ) определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирм BluGene biotech (Shanghai, Китай), Cloud-Clone Corp. (США), ELISA Kit (Biomedica, Австрия) на анализаторе Multiscan FC (Финляндия). Для исследования уровня AGEs брали утреннюю венозную кровь (в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем), отделяли сыворотку центрифугированием (в пробирках Эппендорфа). Пробы хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ и ЛЖ). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ  $>115\text{ г/м}^2$  для мужчин и  $>95\text{ г/м}^2$  – для женщин. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты – peak systolic velocity (Vps) для оценки гемодинамических изменений, свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее эластичности и величине просвета.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СОГМА (протокол №9.2 от 09.11.2019) в соответствии с

принципами Хельсинкской конвенции. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

При статистическом анализе использовали программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США). Применяли стандартную описательную статистику: [медианы и интерквартильный размах], (средние значения  $\pm$  стандартное отклонение) и частоты абс. (%), корреляционный анализ (ранговый коэффициент корреляции Спирмена  $\rho$ ) и регрессионный анализ. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для одно- и многофакторного анализа. Различия рассчитывались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Из **табл. 1** следует, что в группе больных в целом отмечено увеличение ИММЛЖ и снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ ( $p < 0,001$ ). Артериальная гипертензия выявлена у 86,7%. Обращает на себя внимание повышение Vps, свидетельствующее об увеличении ригидности и толщины стенки аорты, уменьшении ее просвета, увеличении уровней фосфора (P) и интактного ПТГ – иПТГ ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ), увеличение концентрации AGEs ( $p < 0,001$ ) и ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  по сравнению с контрольной группой.

Из **табл. 2** видно нарастание систолического и пульсового артериального давления (САД и ПАД), ИММЛЖ и Vps с максимальными значениями у пациентов 5-й группы ( $p < 0,001$ ), что косвенно подтверждает прогрессирование ССО, в том числе обусловленное повышением Vps, что является критерием жесткости стенки аорты и основных участков артериального русла, косвенно отражающей снижение эластичности и демпфирующей функции аорты.

Из **табл. 3** видно, что концентрация P возрастала с ХБП C3a-стадии ( $p = 0,008$ ). Максимальные значения иПТГ определялись в 5-й группе больных ( $p < 0,001$ ). Значения щелоч-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов общей ( $n=105$ ) и контрольной ( $n=15$ ) групп на момент обследования**Table 1.** Clinical characteristics of patients general ( $n=105$ ) and control ( $n=15$ ) groups at the time of examination

Параметр	Группа		P (для тренда)
	общая	контрольная	
Мужской пол, абс. (%)	48 (45,7)	9 (60,0)	0,069
Возраст, лет	51,0 (19,0–75,0)	39,0 (22,0–51,0)	0,358
ДН	77 (74)	–	–
Гемоглобин, г/л	103 (89–136)	132 (118–156)	<0,05
Гликированный гемоглобин, %	7,81 (6,52–8,41)	5,01 (4,52–6,03)	<0,05
Артериальная гипертензия	91 (86,66)	–	–
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	136,2±15	109,4±14	<0,001
ФВ, %	43,2±1,5	65,±2,5	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,79±0,002	0,48±0,002	0,041
Vps, см/с	121,6±3,1	69,23±3,1	<0,001
Сахароснижающие препараты	67 (63,81)	–	–
Аналоги витамина D	21 (20,0)	–	–
Статины	21 (20,0)	–	–
Фосфатбиндеры	19 (18,09)	–	–
Антигипертензивные препараты	91 (86,66)	–	–
Антианемические препараты	46 (44)	–	–
СКФ СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	41,4 (10,2–109,6)	91,3 (69,8–121,4)	<0,001
Стадии ХБП: С1–С2/С3а/С3б/С4/С5, %	11,42/10,4/18,1/29,51/30,58	–	–
Са, ммоль/л	2,31 (1,51–2,83)	2,26 (1,41–2,69)	0,361
P, ммоль/л	1,16 (0,62–2,41)	0,7 (0,21–1,29)	<0,001
иПТГ, пг/мл	79,0 (24,00–501,00)	27,0 (29,00–61,00)	<0,01
AGEs, нг/мл	9563,5±2574,3	2057,3±737,4	<0,001
ИЛ-1, пг/мл	6,7 ±1,3	2,3±0,4	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	8,33(6,22–8,41)	4,1 (2,31–4,05)	<0,05
ФНО-α, нг/л	31,1 (16,2–31,1)	6,9 (5,9–9,01)	<0,001

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: представлена стандартная описательная статистика – медианы (межквартильный интервал, среднее ± среднее отклонение, P – критерий Краскела–Уоллиса); СКД-EPI – формула для определения расчетной СКФ.

**Таблица 2.** Показатели общей гемодинамики, ИММЛЖ и Vps в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП**Table 2.** Indicators of general hemodynamics, left ventricular myocardial mass index and Vps in groups of patients separated depending on the stage of chronic kidney disease (CKD)

Параметр	Группа					контрольная, n=15	P
	1-я (С1–С2), n=12	2-я (С3а), n=11	3-я (С3б), n=19	4-я (С4), n=31	5-я (С5–С5Д), n=32		
ПАД, мм рт. ст.	40 (35–65)	45 (30–70)	48 (35–75)	52 (40–80)	55 (45–80)	38 (30–60)	<0,001
САД, мм рт. ст.	120 (110–140)	125 (110–160)	130 (115–165)	135 (120–170)	140 (120–180)	115 (105–120)	<0,001
ФВ, %	60 (49–61)	55,5 (50–61)	51 (46–58)	48 (42–55)	42 (36–45)	62 (59–65)	<0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	93,8±9,3	141,3±12,8	152,7±8,4	178±9,3	192±10,1	92,5±8,3	<0,001
Vps, см/с	93,3±5,9	104,1±8,0	108,2±8,7	112±9,2	115,8±9,9	90,1±7,3	<0,001

ной фосфатазы (ЩФ) также увеличивались по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), достигая максимальных цифр у пациентов 5-й группы. Нарастания уровня кальция (Са) по мере прогрессирования стадии ХБП не выявлено.

Из табл. 4 следует, что по мере прогрессирования ХБП нарастает уровень AGEs, достигающий пика в 5-й группе. Показатели AGEs в контрольной группе отличались от таковых в 1-й группе ( $p<0,001$ ). Отмечено прогрессирующее повышение концентраций ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α в

**Таблица 3. Параметры костно-минерального метаболизма в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП (n=105)****Table 3. Parameters of bone and mineral metabolism in groups of patients, separated depending on the stage of CKD (n=105)**

Параметр	Группа						P
	1-я (C1–C2), n=19	2-я (C3a), n=16	3-я (C3б), n=17	4-я (C4), n=27	5-я (C5–C5Д), n=26	контрольная, n=15	
ПТГ, пг/мл	67 (63–80,9)	94,95 (52,4–163,8)	110,1 (52,3–165,7)	166,6 (710,1–95,1)	223,1 (147–758,3)	27,0 (29,00–61,00)	<0,001
P, ммоль/л	0,91±0,2	1,23±0,2	1,35±0,3	1,36±0,2	1,54±0,4	0,7 (0,21–1,29)	0,008
Са общий, ммоль/л	2,2±0,2	2,1±0,1	2,2±0,1	2,41±0,2	2,37±0,05	2,26 (1,41–2,69)	0,1701
ЩФ, Ед/л	80,3 (60,3–120,7)	90,7 (60,1–120,5)	105 (70,1–142,3)	140,5(–230)	147 (110–245)	78,4 (59,2–119,6)	0,0001

**Таблица 4. Уровень AGEs и MB в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП****Table 4. Level of AGEs and inflammatory mediators in groups of patients separated depending on the stage of CKD**

Параметры	Группа						P
	1-я (C1–C2), n=12	2-я (C3a), n=11	3-я (C3б), n=19	4-я (C4), n=31	5-я (C5–C5Д), n=32	контрольная, n=15	
AGEs, нг/мл	2798,9±944,4	3590±1570	6567,2±2035,5	9763±3140	12244,8±3470,1	1820±876,3	<0,001
ИЛ-1, пг/мл	2,7±0,6	4,3±0,9	6,9±1,1	8,0±1,1	9,1±0,8	2,3±0,4	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	3,0±0,5	4,1±0,7	5,3±0,9	7,0±1,0	9,15±0,9	2,7±0,5	<0,001
ФНО-α, пг/мл	7,2±0,6	9,5±1,1	14,9±1,7	19,3±2,1	28,5±1,9	6,8±0,7	<0,001

Примечание. Результаты представлены как среднее ± среднее отклонение, P (критерий Краскела–Уоллиса).

1–5-й группах больных по сравнению с контрольной группой. Показатели MB в 1-й группе превышали таковые в группе контроля ( $p < 0,001$ ).

#### **Зависимость показателей AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α от выраженности изменений параметров ИММЛЖ и Vps**

В зависимости от тяжести поражения, определяемой величинами ИММЛЖ и Vps, больных разделили на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми. Из 105 больных у 31 (29,52%) выявлена умеренная ГЛЖ (ИММЛЖ < 160 г/м<sup>2</sup>), у 74 (70,48%) она варьировала от умеренной до тяжелой (≥ 160 г/м<sup>2</sup>); табл. 5. Из 105 исследуемых больных у 37 (35,24%) выявлено относительно небольшое повышение Vps (< 100 м/с), у 68 (64,76%) – выраженное (≥ 100 м/с; табл. 6). Показатели AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α разделены на 3 части (тертиля): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средневыраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений (см. табл. 5, 6).

Из табл. 5 и 6 видно, что число больных с тяжелыми формами ГЛЖ (ИММЛЖ ≥ 160 г/м<sup>2</sup>) и высоким уровнем Vps (> 110 см/с) растет по мере увеличения концентрации AGEs от 1 до 3-го тертиля. Аналогично, число больных с тяжелыми изменениями ИММЛЖ и Vps увеличивалось по мере нарастания концентрации MB – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α – от 1 до 3-го тертиля. Медианы AGEs у пациентов с тяжелыми изменениями и ИММЛЖ и Vps отличались от таковых в группе с умеренно выраженными изменениями ИММЛЖ и Vps ( $p = 0,0001$ ;  $p = 0,0001$ ) (см. табл. 5, 6).

#### **Взаимосвязи показателей СКФ, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α, AGEs, нарушений минерально-костного метаболизма, ИММЛЖ и Vps в процессах развития ССО в группе больных в целом**

Установлено, что снижение расчетной СКФ обратно коррелирует с ростом концентрации AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α при их высоких сывороточных уровнях (в объединенных группах 2 и 3-го тертиля –  $\rho = -0,41$ ,  $p < 0,0001$ ;  $\rho = -0,39$ ;  $p < 0,0002$  и  $\rho = -0,41$ ;  $p < 0,0002$  для AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α соответственно). Кроме того, установлена прямая корреляция сывороточных концентраций AGEs, ИЛ-6 и ФНО-α с ростом ИММЛЖ ( $\rho = 0,41$ ,  $p < 0,0002$  для AGEs;  $\rho = 0,39$ ,  $p = 0,0002$  для ИЛ-1;  $\rho = 0,42$ ,  $p = 0,0001$  для ИЛ-6 и  $\rho = 0,44$ ,  $p < 0,0002$  для ФНО-α) и увеличением Vps ( $\rho = 0,42$ ,  $p < 0,0001$  для AGEs;  $\rho = 0,44$ ,  $p = 0,0002$  для ИЛ-6 и  $\rho = 0,41$ ,  $p < 0,0002$  для ФНО-α), а также прямая корреляция между уровнем AGEs и уровнями ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α ( $\rho = 0,39$ ,  $p < 0,0001$ ;  $\rho = 0,42$ ,  $p = 0,0002$ ;  $\rho = 0,3$ ,  $p < 0,0002$  соответственно).

#### **Обсуждение**

В нашем исследовании установлено повышение показателей минерально-костного метаболизма (ИПТГ, ЩФ, P), параметров сердечно-сосудистой системы (ССС), а именно ИММЛЖ, Vps, а также AGEs и MB (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) по мере нарастания тяжести уремии ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,002$ ). При этом максимальные показатели изменений AGEs и воспаления соответствовали тяжелым изменениям ИММЛЖ и Vps ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,002$ ) при различных вариантах и на разных стадиях ХБП, включая ДН (ХБП C1–C5Д).

**Таблица 5. Зависимость показателей AGEs, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  от величин ИММЛЖ у пациентов с ХБП в группе в целом****Table 5. Dependence of AGEs, interleukin (IL)-1, IL-6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  parameters on left ventricular myocardial mass index values in patients with CKD in the group as a whole**

Показатели	ИММЛЖ (n=105)		ОШ [95% ДИ]	p
	<160 г/м <sup>2</sup> (n=31), абс. (%)	≥160 г/м <sup>2</sup> (n=74), абс. (%)		
	<i>AGEs, нг/мл</i>			
<5250	9 (29,03)	15 (20,27)	1	0,0001
5250–10 600	14 (45,16)	26 (35,14)	2,51 [1,39–5,07]	–
>10 600	8 (25,81)	33 (44,59)	5,31 [3,73–11,34]	–
Медиана	3728,4 (2932,6–4834,2)	8537,8 (6734,9–1142,9)	1,45 [1,01–4,06]	0,0002
	<i>ИЛ-1, нг/мл</i>			
<6,1	8 (25,8)	11 (14,9)	1	0,0044
(6,1–8,2)	10 (32,3)	22 (29,8)	2,61 [1,51–5,78]	–
>8,2	13 (41,9)	41 (55,3)	4,02 [3,2–7,07]	–
Медиана	5,5 (2,7–8,1)	9,1 (7,9–10,5)	3,47 [1,13–6,17]	0,0001
	<i>ИЛ-6, нг/л</i>			
<4,86	9 (29,03)	14 (18,92)	1	0,0001
4,86–6,38	12 (38,71)	21 (28,38)	2,71 [1,69–3,92]	–
>6,38	10 (32,26)	39 (52,70)	3,68 [2,12–7,01]	–
Медиана	4,19 (3,26–5,39)	6,23 (4,01–9,23)	3,41 [2,28–7,36]	0,0002
	<i>ФНО-<math>\alpha</math>, нг/л</i>			
<10,37	8 (25,80)	16 (21,62)	1	0,0001
10,37–15,28	11 (35,48)	22 (29,73)	2,91 [1,16–4,29]	–
>15,28	12 (38,71)	36 (48,65)	4,28 [1,19–4,71]	–
Медиана	9,31 (7,29–12,36)	12,28 (11,26–15,29)	2,23 [1,82–4,23]	0,0001

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

В патогенезе СК, лежащей в основе кардиоваскулярных осложнений, задействованы разные механизмы. При ХБП С3а–С4-стадии развиваются минерально-костные нарушения: изменения концентрации Са, Р, способствующие эктопическому отложению кальций-фосфатных комплексов, возрастание продукции иПТГ в рамках вторичного гиперпаратиреоза [7, 8]. Изучение новых провоцирующих факторов СК (воспаления, УТ – AGEs, индоксила сульфата), а также недавно открытых клеточных факторов СК (циркулирующих кальцифицирующих клеток, мезенхимальных стволовых клеток Gli1+, остеокластоподобных клеток и микроРНК) позволит уточнить процессы, связанные с СК, и совершенствовать способы диагностики, предупреждения и медикаментозной терапии ССО при ХБП [2, 9].

Стойкая гипергликемия при СД приводит к образованию и накоплению AGEs в условиях прогрессирующего снижения СКФ. AGEs – соединения, образованные в результате необратимой неферментативной реакции Майяра – взаимодействия глюкозы и других редуцирующих углеводов с аминогруппой белков, липидов, нуклеиновых кислот. Установлено, что AGEs, взаимодействуя со своими рецепторами RAGE, способствуют снижению почечных функций и возрастанию риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Ось AGE–RAGE предположительно играет основную роль в феномене метаболической памяти, заключающимся во влиянии на прогрессирование ССО предшествующего

контроля гликемии. Вместе с тем установлено, что уровень AGEs увеличивался как при СД, так и без него [8, 10]. Лиганд-рецепторный комплекс AGE–RAGE стимулирует и ускоряет остеохондрогенный переход сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) активацией сигнального пути р38/МАРК (митогенактивируемой протеинкиназы) с последующей экспрессией NF- $\kappa$ B (нуклеарного фактора каппа-би), что приводит к кальцификации сосудистой стенки. Кроме того, повышенные уровни AGEs определяют усиление оксидативного стресса, поддерживающего их высокие концентрации, а также инициацию апоптоза СГМК [1, 6, 11].

Выявлено, что высокие уровни AGEs индуцируют избыточную продукцию остеобластами RANKL, тем самым опосредуя разрушение костной ткани, высвобождение Са и Р, и, соответственно, обуславливают остеохондрогенный переход СГМК [5, 12].

AGEs способны привести к поражению ССС посредством активации нескольких путей: участвуя в сшивании белков внеклеточного матрикса, AGEs способствуют снижению эластичности артериальной стенки, следствием чего может явиться сердечная недостаточность. Кроме того, ось AGE–RAGE инициирует синтез трансформирующего фактора роста  $\beta$ , что приводит к фибротическим изменениям ССС. Стоит отметить, что AGEs вызывают задержку усвоения Са, тем самым удлиняя продолжительность фазы реполяризации сердечного сокращения [13, 14].

**Таблица 6. Зависимость показателей AGEs, ИЛ-6 и ФНО-α от величин Vps у пациентов с ХБП в группе в целом****Table 6. Dependence of AGEs, IL-6 and tumor necrosis factor α parameters on Vps values in patients with CKD in the group as a whole**

Показатели	Vps (n=105)		ОШ [95% ДИ]	p
	<110 см/с (n=37), абс. (%)	>110 см/с (n=68), абс. (%)		
<i>AGEs нг/мл</i>				
<5250	9 (29)	14 (18,9)	1	0,0001
(5250–10 600)	12 (38,7)	24 (32,4)	3,47 [3,13–3,98]	–
>10 600	11 (32,3)	35 (48,7)	5,01 [4,3–6,04]	–
Медиана	4375 (2330–6350)	10600 (9370–16400)	2,27 [1,03–3,77]	0,0001
<i>ИЛ-1, нг/мл</i>				
<6,1	8 (25,8)	11 (14,9)	1	0,0044
(6,1–8,2)	10 (32,3)	22 (29,8)	2,61 [1,51–5,78]	–
>8,2	13 (41,9)	41 (55,3)	4,02 [3,2–7,07]	–
Медиана	5,5 (2,7–8,1)	9,1 (7,9–10,5)	3,47 [1,13–6,17]	0,0001
<i>ИЛ-6, нг/мл</i>				
<4,3	9 (29)	10 (13,5)	1	0,0001
(4,3–7,5)	9 (29)	24 (32,4)	2,0 [1,62–7,22]	–
>7,5	13 (42)	40 (64,1)	3,71 [2,5–10,06]	–
Медиана	4,75 (2,3–8,3)	7,1 (6,0–10,3)	3,28 [2,20–6,88]	0,0001
<i>ФНО-α, нг/мл</i>				
<11,7	6 (19,3)	13 (17,5)	1	0,0001
(11,7–16,9)	15 (48,4)	24 (32,4)	2,01 [1,23–3,13]	–
>16,9	10 (32,3)	37 (50,1)	4,12 [2,01–6,08]	–
Медиана	10 (6,0–12,7)	13,7 (8,9–25,6)	2,27 [1,01–4,05]	0,0001

AGEs опосредуют усугубление ГЛЖ, индуцируя экспрессию фактора роста фибробластов 23. Кроме того, AGEs снижает экспрессию синтеза оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Под воздействием AGEs также происходит снижение образования поперечных межмолекулярных связей коллагена меди и в артериях мышечного типа, что значительно ужесточает сосудистую стенку [11, 14].

Недавние исследования на клеточных моделях показали стимулирующее влияние ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α на индукцию кальцификации СГМК, а также обратимость данного процесса при применении противовоспалительной терапии [6, 9]. По-видимому, это связано с экспрессией провоспалительными цитокинами некоторых сигнальных путей (NF-κB, Wnt-3a/7a), участвующих в остеобластной трансформации СГМК, а также в ранней дифференцировке остеобластов (Mx2, osterix) [4, 12]. Кроме того, установлено, что ИЛ-6 наряду с ФНО-α индуцирует сверхэкспрессию фактора роста фибробластов 23 у лиц с ХБП, повышенные уровни ИЛ-6 обуславливают неадекватный ответ на терапию препаратами эритропоэтина и снижают продукцию фетуина-А (природного ингибитора СК), тем самым интенсифицируя процессы СК [13, 14].

### Заключение

В проведенном исследовании, таким образом, подтверждена тесная взаимосвязь между повышением сывороточных

концентраций МВ, AGEs и прогрессированием функциональных и морфологических изменений ССС 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.

**Список сокращений**

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
 ДН – диабетическая нефропатия  
 ИЛ – интерлейкин  
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
 иПТГ – интактный паратиреоидный гормон  
 ЛЖ – левый желудочек  
 МВ – медиаторы воспаления  
 ПАД – пульсовое артериальное давление  
 ПТГ – паратиреоидный гормон  
 САД – систолическое артериальное давление  
 СГМК – сосудистые гладкомышечные клетки  
 СД – сахарный диабет  
 СК – сосудистая кальцификация  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССО – сердечно-сосудистое осложнение  
 CCC – сердечно-сосудистая система  
 УТ – уремический токсин  
 ФВ – фракция выброса  
 ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ЩФ – щелочная фосфатаза  
 AGEs (advanced glycation end products) – конечные продукты гликирования  
 CKD (chronic kidney disease) – хроническая болезнь почек  
 RAGE (receptor for advanced glycation end products) – рецептор конечных продуктов гликирования  
 Vps (peak systolic velocity) – систолическая скорость кровотока в дуге аорты

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Dozio E, Caldiroli L, Molinari P, et al. Accelerated AGEing: the impact of advanced glycation end products on the prognosis of chronic kidney disease. *Antioxidants*. 2023;12(3):584. DOI:10.3390/antiox12030584
- Steenbeke M, Speeckaert R, Desmedt S, et al. The role of advanced glycation end products and its soluble receptor in kidney diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3439. DOI:10.3390/ijms23073439
- Kırkgöz T, Acar S, Küme T, et al. Evaluation of serum advanced glycation end product levels and microvascular complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Turk Arch Pediatr*. 2024;59(1):31-7. DOI:10.5152/TurkArchPediatr.2024.23147
- Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, et al. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism*. 2000;49(8):1030-5. DOI:10.1053/meta.2000.7738
- Tezuka Y, Nakaya I, Nakayama K, et al. Methylglyoxal as a prognostic factor in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(9):943-50. DOI:10.1111/nep.13526
- Sun H, Chen J, Hua Y, et al. New insights into the role of empagliflozin on diabetic renal tubular lipid accumulation. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):121. DOI:10.1186/s13098-022-00886-x
- Calviño J, Cigarran S, Gonzalez-Tabares L, et al. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201118. DOI:10.1371/journal.pone.0201118
- Nediani C, Dinu M. Oxidative stress and inflammation as targets for novel preventive and therapeutic approaches in non-communicable diseases II. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):824. DOI:10.3390/antiox11050824
- Fotheringham AK, Gallo LA, Borg DJ, Forbes JM. Advanced glycation end products (AGEs) and chronic kidney disease: Does the modern diet AGE the kidney? *Nutrients*. 2022;14(13):2675. DOI:10.3390/nu14132675
- Dozio E, Vettoretti S, Lungarella G, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease: Focus on advanced glycation end products as mediators and markers of oxidative stress. *Biomedicines*. 2021;9(4):405. DOI:10.3390/biomedicines9040405
- Jeong J, Cho S, Seo M, et al. Soluble RAGE attenuates AngII-induced arterial calcification via inhibiting AT1R-HMGB1-RAGE axis. *Atherosclerosis*. 2022;346:53-62. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2022.02.022
- Liu B, Sun T, Li H, et al. Proximal tubular RAGE mediated the renal fibrosis in UUO model mice via upregulation of autophagy. *Cell Death Dis*. 2022;13(4):399. DOI:10.1038/s41419-022-04856-z
- Zhang J, Han X, Chang J, et al. Soluble RAGE attenuates myocardial I/R injuries via FoxO3-Bnip3 pathway. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(5):269. DOI:10.1007/s00018-022-04307-0
- Hörner DV, Taal MW. Skin autofluorescence: An emerging biomarker in persons with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(6):507-12. DOI:10.1097/MNH.0000000000000549

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.24

# Иммunosuppression, tonsillectomy and remissions of immunoglobulin A-nephropathy of high risk

З.Ш. Кочоян, А.З. Лиева, Т.О. Гальковская, В.А. Добронравов✉

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и тонзиллэктомии (ТЭ) у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией (IgAN) высокого риска.

**Материалы и методы.** Ретроспективная когорта исследования включала случаи с диагнозом первичной IgAN ( $n=213$ ; возраст –  $34\pm 11$  лет, мужчин – 52%) с высоким риском прогрессирования, с клиническими показателями и данными морфологических исследований. Период наблюдения составил 26 (10; 61) мес. Исследовали связь ИСТ без сочетания с ТЭ (ИСТ;  $n=141$ ) или в сочетании с ТЭ (ИСТ+ТЭ;  $n=72$ ) с развитием полной (ПР), частичной и общей (частичной или полной, ОР) ремиссий.

**Результаты.** Частота достижения ранних ПР или ОР в группах ИСТ и ИСТ+ТЭ составила 65,2 и 86,1% соответственно ( $p=0,002$ ). Вероятность развития ранней ПР или ОР достоверно увеличивалась в группе ИСТ+ТЭ в сравнении ИСТ: отношение рисков 1,714 (1,214–2,420) и 3,410 (1,309–8,880) соответственно. ИСТ+ТЭ ассоциирована с 3–4-кратным увеличением вероятности ПР или ОР в конце наблюдения: отношение рисков 2,575 (1,679–3,950) и 4,768 (2,434–9,337) соответственно. Анализы с применением методов псевдорандомизации дали аналогичные результаты.

**Заключение.** ТЭ может быть эффективна для индукции ремиссии при IgAN высокого риска.

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

**Для цитирования:** Кочоян З.Ш., Лиева А.З., Гальковская Т.О., Добронравов В.А. Иммуносупрессия, тонзиллэктомия и ремиссии иммуноглобулин А-нефропатии высокого риска. Терапевтический архив. 2024;96(6):600–605. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202728

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Immunosuppression, tonsillectomy and remissions in high-risk IgA-nephropathy

Zinaida Sh. Kochoyan, Alina Z. Lieva, Tatyana O. Galkovskaya, Vladimir A. Dobronravov✉

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

## Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy of immunosuppressive therapy (IST) and tonsillectomy (TE) in patients with high-risk IgA nephropathy (IgAN).

**Materials and methods.** The retrospective study cohort included cases with primary IgAN ( $n=213$ , age  $34\pm 11$  years, male 52%) at high risk of progression with clinical and morphological data collected. The follow-up was 26 (10; 61) months. The association of IST without TE (IST;  $n=141$ ) or with TE (IST+TE;  $n=72$ ) with the development of complete (PR), partial (PR) and overall (PR or PR, OR) remissions was investigated.

**Results.** The incidence of achieving early PR or OR in the IST and IST+TE groups was 65.2% and 86.1%, respectively ( $p=0.002$ ). The probability of early PR or OR was significantly increased in the IST+TE group compared to IST [HR 1.714 (1.214–2.420) and HR 3.410 (1.309–8.880), respectively]. IST+TE was associated with a 3- to 4-fold increase in the likelihood of PR or OR at the end of follow-up [HR 2.575 (1.679–3.950) and HR 4.768 (2.434–9.337), respectively]. Analyses using pseudorandomisation methods yielded similar results.

**Conclusion.** TE may be effective for remission induction in high-risk IgAN.

**Keywords:** immunoglobulin A nephropathy, treatment, immunosuppression, tonsillectomy, remissions

**For citation:** Kochoyan ZSh, Lieva AZ, Galkovskaya TO, Dobronravov VA. Immunosuppression, tonsillectomy and remissions in high-risk IgA-nephropathy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(6):600–605. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202728

## Введение

Иммуноглобулин А-нефропатия (IgAN) – наиболее распространенная иммунная гломерулопатия [1]. Естественная эволюция клинических и морфологических проявлений IgAN может быть значительно изменена под

влиянием иммуносупрессивной терапии (ИСТ) [2, 3]. Выраженность ответа на ИСТ существенно различается из-за различий в клинико-морфологических проявлениях IgAN и действии популяционных и генетических факторов [4, 5], требуя более точной стратификации исходных рисков и

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Добронравов Владимир Александрович** – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института нефрологии. E-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru)

**Кочоян Зинаида Шакроевна** – врач-нефролог нефрологического отделения №3 Научно-исследовательского института нефрологии

**Лиева Алина Зауровна** – клин. ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней

**Гальковская Татьяна Олеговна** – врач-нефролог нефрологического отделения №2 Научно-исследовательского института нефрологии

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

**Zinaida Sh. Kochoyan.** ORCID: 0000-0001-8433-876X

**Alina Z. Lieva.** ORCID: 0009-0006-3800-1246

**Tatyana O. Galkovskaya.** ORCID: 0009-0008-8851-8061

прогнозирования результатов лечения. Однако в текущих рекомендациях постоянная протеинурия  $>1$  г/24 ч рассматривается как основной (и единственный) фактор риска прогрессирования IgAN, на котором базируется терапевтический алгоритм с назначением ИСТ [6]. Вероятно, такой упрощенный подход не должен становиться основой для персонализированных подходов к лечению и делает необходимым поиск эффективных подходов к лечению в целевых субпопуляциях пациентов с IgAN. Выполнение тонзиллэктомии (ТЭ) может являться эффективным при IgAN по данным азиатских исследований [7], но не рекомендована для лечения болезни у европеоидных пациентов из-за недостатка данных [6]. Данное исследование выполнено для проверки гипотезы о более высокой эффективности терапии, основанной на комбинации ИСТ и ТЭ, у пациентов белой расы с высоким риском прогрессирования IgAN.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

В сравнительное ретроспективное исследование включены пациенты с клинико-морфологическим диагнозом первичной IgAN и высоким риском прогрессирования болезни. Последний определяли по уровню суточной протеинурии (СП)  $>1$  г/24, или вероятности начала диализа в течение 5 лет  $>11\%$  [8], или наличию мезангиальной пролиферации, эндокapиллярной гиперклеточности, клеточных полулуний. Критерии неключения: расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) $<20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, вторичная IgAN, диабет, острые заболевания в течение 60 дней до биопсии почки, случаи быстропрогрессирующего гломерулонефрита, ранее назначенная незавершенная эмпирическая ИСТ.

### Анализируемые показатели

Исходно и по окончании периода наблюдения регистрировали рутинные клинические и гистологические индексы, отражающие тяжесть повреждения почек и описанные ранее (табл. 1) [9].

### Терапия и группы сравнения

Лечение блокаторами ренин-ангиотензиновой системы получали 94,4% пациентов.

### Иммуносупрессия

Все больные получали ИСТ, главным образом монотерапию кортикостероидами – КС (73,7%); 26,3% получили КС в комбинации с циклофосфамидом (ЦФ) – 16,4%, препаратами микофеноловой кислоты (микофенолата мофетиллом – ММФ) – 6,1%, циклоспорином (ЦСА) – 3,3%, азатиоприном (АЗА) – 0,5%.

### Тонзиллэктомия

Во всех случаях ТЭ выполнена не ранее чем за 12 мес до и не позднее 12 мес после начала ИСТ. Основная доля пациентов получила ТЭ до начала ИСТ ( $n=44$ ; 61,1%), а медиана сроков выполнения ТЭ по отношению к началу ИСТ составила -0,9 (-3,7; 1,5) мес.

### Группы сравнения

Сформированы 2 группы пациентов, получивших ИСТ ( $n=141$ ) и ИСТ+ТЭ ( $n=72$ ).

В группе ИСТ+ТЭ большинство получали монотерапию КС ( $n=55$ ; 76,4%). У 23,6% КС применяли с ЦФ – 11,1%, ММФ – 9,7%, ЦСА – 5,9%, АЗА – 5,9%. Лечение КС начинали с внутривенной (91,7%) или пероральной индукции (8,3%). В первом случае метилпреднизолон вводили в дозе

1000 (500; 1500) мг. Преднизолон внутрь назначали в дозе 0,5–1,0 мг/кг массы тела, но не более 60 мг/сут (1-я неделя) со снижением на 5 мг каждую следующую неделю до поддерживающей дозы 5 мг/24 на срок 6–12 мес.

В группе ИСТ 72,3% пациентов находились на монотерапии КС, в 27,7% случаев КС комбинировали с цитостатическими препаратами: ЦФ – 19,1%, ММФ – 4,3%, ЦСА – 4,3%; 79,4% пациентов получали индукцию метилпреднизолон (медиана 1500 [500; 2500] мг) с последующим приемом преднизолон внутрь (0,5–1,0 мг/кг) со снижением за 8–16 нед до поддерживающей дозы 5 мг/24 и отменой ее через 9–12 мес.

### Исходы

Первичными критериями эффективности стали период времени от начала лечения до достижения ремиссии, а также достижение полной (ПР) и общей (полной или частичной – ЧР) ремиссий (ОР). Критериями ПР являлись снижение СП $\leq 0,5$  г/сут (при исходной  $>1$  г) или  $\leq 0,3$  г/сут (при исходной СП $\leq 1$  г) при полном ответе по гематурии ( $<5$  клеток в поле зрения и ее снижение  $\geq 70\%$ ). ЧР определяли при снижении СП $>50\%$  (при исходной СП $<3,5$  г/сут) или при снижении СП $>50\%$  и ее абсолютном значении  $<3,5$  г/сут (при исходной СП $\geq 3,5$  г/сут) и снижении гематурии  $\geq 70\%$ . ПР/ЧР регистрировали при отсутствии снижения pСКФ $>20\%$  от исходного уровня. Наступление ПР/ЧР определяли в наиболее ранний период от начала терапии («ранние ремиссии») и к моменту завершения наблюдения («ремиссии в отдаленном периоде»).

### Статистический анализ

*Описательные статистики и тесты сравнения.* Данные представлены как доли или проценты, или как среднее значение со стандартным отклонением ( $M\pm SD$ ), или как медиана с межквартильным размахом –  $Me$  (25%; 75%). Для оценки межгрупповых различий применяли  $t$ -критерий Стьюдента,  $U$ -тест Манна–Уитни,  $\chi^2$ -критерий Пирсона.

*Псевдорандомизация.* Для минимизации потенциального конфаундинга и смещения оценок сравнительного анализа изучаемых исходов в группах лечения и контроля применены расчеты «индекса соответствия» (propensity score – PS) – вероятности назначения ИСТ+ТЭ [10]. Далее PS использовали для формирования групп сравнения (1:1), а также коррекции или взвешивания регрессионных моделей при оценке эффектов терапии.

*Оценки связи лечения с исходами и регрессионные модели.* Кумулятивные доли случаев, достигших того или иного исхода, и время до исхода рассчитывали по методу Каплана–Мейера с оценкой различий по Logrank-критерию. Случаи с ПР или ОР анализировали как полные наблюдения, а случаи без исхода – как цензурированные.

Для оценок вероятности наступления исхода на фоне лечения применяли модели Кокса с робастными оценками дисперсии, скорректированные:

- а) по клиническим и морфологическим показателям и PS;
- б) только по PS (для групп, подобранных 1:1); или
- в) взвешенные по величине  $1/PS$  (регрессия с взвешиванием по величине обратной вероятности назначения терапии, inverse probability of treatment weighting – IPW) с оценкой эффекта лечения для *общей популяции* пациентов с IgAN (средний эффект лечения в общей популяции, average treatment effect – ATE).

Различия, коэффициенты регрессии считали достоверными при значении  $p<0,05$ . Для всех анализов использовали статистический пакет R Project for Statistical Computing версии 4.3.1.

**Таблица 1. Клинико-демографические показатели в группах сравнения**  
**Table 1. Clinical and histological parameters at the time of kidney biopsy**

Показатель	Вся группа (n=213)	ИСТ (n=141)	ИСТ+ТЭ (n=72)	p (ИСТ vs ИСТ+ТЭ)
Период наблюдения, мес	25,9 (9,8; 54,2)	33,1 (10,6; 72,4)	21,9 (8,3; 35,8)	0,020
Возраст на момент биопсии, годы	35±11	36±12	34±10	0,45
Мужской пол, %	52,1	52,5	51,4	0,88
Среднее АД на момент биопсии, мм рт. ст.	100±10	100±11	99±9	0,55
Среднее АД, максимальное, мм рт. ст.	118±19	119±20	116±18	0,33
pСКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	63±32	60±33	69±29	0,08
СП, г	3,80 (1,95; 6,60)	4,37 (2,45; 7,65)	2,34 (1,58; 4,92)	<0,001
Протеинурия <1,0 г/сут, %	7,5	4,3	13,9	0,01
Протеинурия 1,0–3,5 г/сут, %	40,8	37,6	47,2	0,18
Протеинурия >3,5 г/сут, %	51,7	58,1	38,9	0,009
Альбумин сыворотки крови, г/л	34,1±6,0	33,1±6,0	36,2±5,3	<0,001
Нефротический синдром, %	15,0	17,7	9,7	0,12
Макрогематурия, %	40,9	38,3	45,8	0,29
Эритроцитурія, клеток в поле зрения	35 (12; 40)	20 (11; 41)	22 (13; 39)	0,93
Гемоглобин, г/л	131±21	129±22	135±20	0,05
БРАС, %	94,4	95,7	91,7	0,23
ИСТ, %:				
ГКС	100,0	100,0	100,0	1,00
ЦФ	16,4	19,1	11,1	0,14
ММФ	6,1	4,3	9,7	0,12
ЦСА	3,3	4,3	1,4	0,27
АЗА	0,5	0,0	1,4	0,16
ПТК	54,0	56,7	48,6	0,26
Глобальный склероз, % клубочков	23,8	24,8	21,7	0,62
Сегментарный склероз, % клубочков	15,8	15,8	15,7	0,98
Полулуния (все типы), %	40,8	39,7	43,1	0,63
М1, %	42,7	50,4	27,8	0,002
Е1, %	42,7	39,7	48,6	0,22
С1, %	96,2	95,7	97,2	0,59
Т0, %	53,9	49,0	63,9	0,04
Т1, %	32,9	32,6	33,3	0,92
Т2, %	13,2	18,4	2,8	0,001
Клеточные полулуния, % случаев	34,3	34,0	34,7	0,92
С1, % случаев	26,3	22,7	33,3	0,10
С2, % случаев	8,5	10,6	4,2	0,11
Риск прогрессии, %	15 (6; 43)	21 (7; 49)	10 (5; 20)	0,001

*Примечание.* АД – артериальное давление; ГКС – глюкокортикостероиды, ПТК – перитубулярный капиллярит, М1 – мезангиальная пролиферация в ≥50% клубочков; Е1 – наличие эндокапиллярной пролиферации; С1 – наличие сегментарного склероза; Т0 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз ≤25% кортикальной зоны; Т1 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз 26–50%, Т2 – тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз >50%; С1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния <25%; С2 – >25% клубочков; значения представлены как доли/проценты (от всех случаев в группе, если не указано иное), или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me (25%; 75%)], БРАС - блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

## Результаты

Исходные данные пациентов с IgAN высокого риска представлены в **табл. 1**. Группы ИСТ и ИСТ+ТЭ являлись гетерогенными по ряду показателей. В группе ИСТ ока-

зались более выражены протеинурия и морфологические альтерации (см. **табл. 1**).

В результате подбора по PS в соотношении 1:1 сформированы группы ИСТ и ИСТ+ТЭ (по 61 случаю в каждой)

**Таблица 2. Средние значения показателей до лечения в группах ИСТ и ИСТ+ТЭ, до и после подбора групп по PS в соотношении 1:1****Table 2. Average values of clinical and histological parameters in the immunosuppressive therapy (IST) and IST+ tonsillectomy (TE) groups before and after propensity score 1:1 matching**

Ковариаты	Средние значения, группа ИСТ+ТЭ		Средние значения, группа ИСТ		Стандартизированная межгрупповая разница средних**	
	исходно (n=72)	после подбора (n=61)	исходно (n=141)	после подбора (n=61)	исходно	после подбора
Вероятность назначения лечения (ИСТ+ТЭ)	0,425	0,385	0,294	0,383	0,788	0,013
Мужчины, доля	0,514	0,525	0,525	0,533	-0,022	-0,016
Эпизоды макрогематурии, доля	0,458	0,410	0,383	0,410	0,150	0,000
Среднее АД max, мм Hg	115,866	114,699	118,551	115,724	-0,151	-0,058
Гематурия*, ед	3,004	2,984	3,032	2,938	-0,029	0,046
Альбумин крови, г/л	36,244	35,566	33,117	35,616	0,592	-0,009
Сегментарный склероз, %	15,668	15,575	15,832	14,549	-0,013	0,082
Неизмененные клубочки, %	62,623	62,575	59,373	63,457	0,145	-0,039
ПТК, доля	0,486	0,475	0,567	0,500	-0,161	-0,049
Наличие клеточных полулуний, доля	0,347	0,311	0,340	0,328	0,014	-0,034
Глобальный склероз, %	21,7	21,9	24,8	22,0	-0,177	-0,008
Вероятность прогрессии***	0,177	0,191	0,308	0,205	-0,652	-0,069
Клеточные полулуния, %	3,416	3,406	5,947	3,131	-0,423	0,046

Примечание. АД max – максимальное АД, ПТК – перитубулярный капиллярит; \*Log-трансформация, \*\*достаточный баланс при значениях <0,1, \*\*\*вероятность прогрессирования в течение 5 лет в соответствии с прогностической шкалой [8].

без существенных различий по вероятности выполнения ТЭ и другим конфаундерам (табл. 2).

Частота ранних ОР в группах ИСТ и ИСТ+ТЭ соответственно составила 65,2% (n=92) и 86,1% (n=62; p=0,002), а ПР – 10,6% (n=15) и 27,8% (n=20; p=0,016).

Доля случаев с ОР в конце периода наблюдения [26 (10; 61) мес] в группе ИСТ составила 51,8% (n=73), а в группе ИСТ+ТЭ – 77,8% (n=56; p<0,001). ПР зарегистрированы у 40,3% (n=29) у пациентов с ИСТ+ТЭ и в 19,1% случаев ИСТ (n=27; p=0,001).

В группе ИСТ+ТЭ кумулятивная доля ранней ОР оказалась достоверно выше, а медиана периода до наступления ремиссии меньше (рис. 1, а). Аналогичные результаты получены при сравнительном анализе псевдорандомизированных групп (рис. 1, б).

Во всех примененных моделях Кокса вероятность развития ранних ОР и ПР оказалась больше в группе ИСТ+ТЭ vs ИСТ. ТЭ связана с 2,5–4-кратным увеличением вероятности ОР и ПР в конце наблюдения (табл. 3).

## Обсуждение

В исследовании оценивали эффективность применения комбинации ИСТ+ТЭ для IgAN высокого риска прогрессирования в сравнении с ИСТ. Основной гипотезы исследования о преимуществах комбинированной терапии послужили данные о существенном значении активации тонзиллярной иммунной системы в патогенезе IgAN [11] и позитивные результаты азиатских исследований [7, 12]. Важность исследования обусловлена тем, что ранее у европеоидов эффективность ИСТ+ТЭ для индукции ремиссии детально не изучалась ни в об-

щей популяции IgAN, ни среди пациентов высокого риска [13–15].

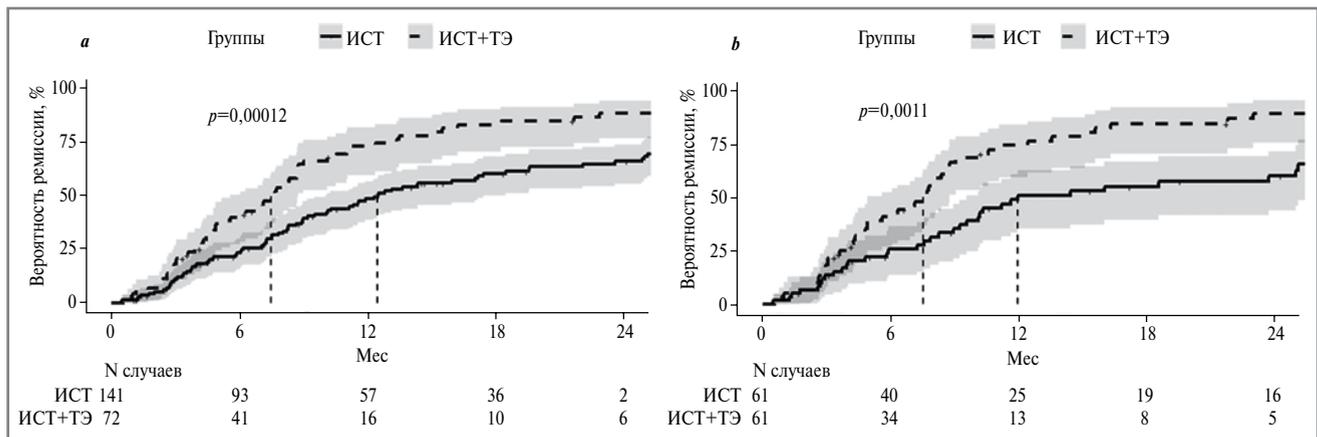
Большинство исследований IgAN «высокого риска», обобщенных в недавнем метаанализе [16], использовали упрощенный подход к его оценке по уровню СП>1 г/24 ч [6]. Помимо СП мы оценивали риск прогрессирования по прогностической шкале [8] и по дополнительным морфологическим параметрам, которые могут быть ассоциированы с прогнозом [10].

Полученные данные подтвердили преимущества ИСТ+ТЭ перед ИСТ в индукции ремиссии IgAN.

Во-первых, выполнение ТЭ ассоциировано с увеличением вероятности развития ранней ремиссии, отчетливого предиктора отдаленного прогноза болезни [17]. Мы также продемонстрировали существенное увеличение шансов на ОР и ПР в отдаленном периоде.

Во-вторых, частота ОР на ИСТ+ТЭ (86,1%) оказалась существенно выше, чем в большинстве независимых исследований, оценивавших эффективность ИСТ (20,0–53,2%) [18–20], и сопоставима с отдельными рандомизированными клиническими исследованиями и ретроспективными наблюдениями, продемонстрировавшими необычно высокую частоту ремиссий (81–98%) на фоне монотерапии высокими дозами КС [21–23] или сочетания КС и ТЭ [7].

В-третьих, эти результаты достигнуты несмотря на гораздо более высокий уровень протеинурии в нашей когорте пациентов с IgAN в сравнении с другими [18, 22, 23] и применение более жестких критериев ремиссии. Последние включали и выраженность снижения протеинурии, и ответ по гематурии – важного биомаркера IgAN, ассоциированного с отдаленным прогнозом [24]. Принципиально важно,



**Рис. 1.** Вероятность ОР в группах пациентов, получивших и не получивших ТЭ (ИСТ+ТЭ и ИСТ соответственно): *a* – без псевдорандомизации; *b* – с псевдорандомизацией. Пунктирные линии – медиана периода до ремиссии, серая зона – границы 95% ДИ.

**Fig. 1.** Cumulative rates of overall remissions in groups IST+TE and IST only, retrospectively: *a* – without pseudorandomization; *b* – with pseudorandomization. Vertical dotted lines – median time-to-remission, the shaded area – 95% confidence interval.

**Таблица 3.** Вероятность развития ремиссий при сочетании ИСТ с ТЭ

**Table 3.** Probability of remissions in the IST+TE combine treatment

Прогнозируемый исход	Модели					
	скорректированная регрессия Кокса (n=213)		скорректированная по PS (группы, подобранные 1:1; n=122)		регрессия Кокса взвешенная по IPW (n=213)	
	отношение рисков	95% ДИ	отношение рисков	95% ДИ	отношение рисков	95% ДИ
ОР (ранняя)	1,714	1,214–2,420	1,979	1,302–3,009	1,78	1,27–2,48
ПР (ранняя)	3,410	1,309–8,880	2,057	0,886–4,775	3,02	1,45–6,26
ОР (в отдаленном периоде)	2,575	1,679–3,950	2,480	1,56–3,98	2,62	1,80–3,81
ПР (в отдаленном периоде)	4,768	2,434–9,337	2,980	1,464–6,067	3,75	2,06–6,84

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

что эффективность применения ТЭ показана в группе IgAN высокого риска прогрессии, который, как известно, может быть ассоциирован со снижением ответа на терапию [25].

В-четвертых, немногочисленные европейские ретроспективные исследования применения ТЭ при IgAN не анализировали возможный вклад этого вмешательства в развитие ремиссий болезни [13–15]. Таким образом, мы впервые продемонстрировали, что ТЭ может быть простым и эффективным способом индукции ремиссий и улучшения прогноза у пациентов белой расы, страдающих тяжелой IgAN.

Основой описываемого эффекта ИСТ+ТЭ может быть более глубокое влияние этого лечения на иммунопатогенез IgAN в сравнении с тем, которое дает ИСТ. Подобные предположения, однако, требуют проведения дополнительных исследований.

Основное ограничение исследования связано с его наблюдательным характером и требует осторожности в интерпретации причинно-следственных отношений. Кроме того, группы сравнения имели существенные различия по исходным клинико-морфологическим данным с вероятностью смещения оценок эффекта терапии. Вместе с тем для минимизации конфаундинга применены методы псевдорандомизации. В результате достоверные связи ТЭ с вероятностью ремиссий подтверждены во всех примененных типах анализа, что существенно повышает надежность полученных данных.

## Заключение

У пациентов с IgAN высокого риска сочетание ИСТ с ТЭ более эффективно для индукции ремиссии, чем ИСТ.

**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.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-15-00510 «Альтерации кишечного метаболома как фактора патогенеза IgA-нефропатии: поисковое исследование».

**Funding source.** The study is supported by the Russian Foundation for Scientific Research, grant №23-15-00510 «Intestinal metabolome alteration as a factor in the pathogenesis of IgA nephropathy: an explorative study».

## Список сокращений

АЗА – азатиоприн  
 ИСТ – иммуносупрессивная терапия  
 КС – кортикостероиды  
 ММФ – микофенолата мофетил  
 ОР – общая ремиссия  
 ПР – полная ремиссия  
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
 СП – суточная протеинурия

ТЭ – тонзиллэктомия  
 ЦСА – циклоспорин А  
 ЦФ – циклофосфамид  
 ЧР – частичная ремиссия  
 IgAN – иммуноглобулин А-нефропатия  
 IPW (inverse probability of treatment) - величина обратной вероятности назначения терапии  
 PS (propensity score) – индекс соответствия

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol.* 2018;38:435-42. DOI:10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
- Qian G, Zhang X, Xu W, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids for patients with IgA nephropathy: A Meta-Analysis. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(5):859-68. DOI:10.1007/s11255-019-02094-5
- Liu Y, Xiao J, Shi X, et al. Immunosuppressive Agents Versus Steroids in the Treatment of IgA Nephropathy-Induced Proteinuria: A Meta-Analysis. *Exp Ther Med.* 2016;11(1):49-56. DOI:10.3892/etm.2015.2860
- Lee M, Suzuki H, Nihey Y, et al. Ethnicity and IgA nephropathy: worldwide differences in epidemiology, timing of diagnosis, clinical manifestations, management and prognosis. *Clin Kidney J.* 2023;16(Suppl. 2):ii1-8. DOI:10.1093/ckj/sfad199
- Zhang H, Barratt J. Is IgA nephropathy the same disease in different parts of the world? *Semin Immunopathol.* 2021;43(5):707-15. DOI:10.1007/s00281-021-00884-7
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S115-27. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.021
- Duan J, Liu D, Duan G, Liu Z. Long term efficacy of tonsillectomy as a treatment in patients with IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(1):103-12. DOI:10.1007/s11255-016-1432-7
- Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179:942-52. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.0600
- Добронравов В.А., Мужецкая Т.О., Лин Д.И., Кочоян З.Ш. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология.* 2019;6:45-60 [Dobronravov VA, Muzhetskaya TO, Lin DI, Kochoyan ZSh. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(6):45-60 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60
- Добронравов В.А., Кочоян З.Ш., Мужецкая Т.О., Лин Д.И. Анализ эффективности терапии иммуноглобулин А-нефропатии. *Терапевтический архив.* 2020;92(6):23-32 [Dobronravov VA, Kochoyan ZSh, Muzhetskaya TO, Lin DI. The analysis of treatment of Immunoglobulin A-nephropathy. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.).* 2020;92(6):23-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.06.000669
- Harabuchi Y, Takahara M. Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome. *Immun Inflamm Dis.* 2019;7(2):86-93. DOI:10.1002/iid3.248
- Liu LL, Wang LN, Jiang Y, et al. Tonsillectomy for IgA Nephropathy: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(1):80-7. DOI:10.1053/j.ajkd.2014.06.036
- Kovács T, Vas T, Kövesdy CP, et al. Effect of tonsillectomy and its timing on renal outcomes in Caucasian IgA nephropathy patients. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(11):2175-82. DOI:10.1007/s11255-014-0818-7
- Feehally J, Coppo R, Troyanov S. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. *Nephron.* 2015;132(1):15-24. DOI:10.1159/000441852
- Piccoli A, Codognotto M, Tabbi MG, et al. Influence of tonsillectomy on the progression of mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2583-9. DOI:10.1093/ndt/gfq107
- Liu T, Wang Y, Mao H, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapies in the treatment of high-risk IgA nephropathy: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(8):e24541. DOI:10.1097/MD.00000000000024541
- Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. Association of Treatment Effects on Early Change in Urine Protein and Treatment Effects on GFR Slope in IgA Nephropathy: An Individual Participant Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(3):340-9.e1. DOI:10.1053/j.ajkd.2021.03.007
- Rauen T, Fitzner C, Eitner F, et al. Effects of Two Immunosuppressive Treatment Protocols for IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:317-25. DOI:10.1681/ASN.2017060713
- Tatematsu M, Yasuda Y, Morita Y, et al. Complete remission within 2 years predicts a good prognosis after methylprednisolone pulse therapy in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16:883-91. DOI:10.1007/s10157-012-0644-0
- Ochi A, Moriyama T, Takei T, et al. Comparison between steroid pulse therapy alone and in combination with tonsillectomy for IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:469-76. DOI:10.1007/s11255-012-0251-8
- Hou JH, Le WB, Chen N, et al. Mycophenolate Mofetil Combined With Prednisone Versus Full-Dose Prednisone in IgA Nephropathy With Active Proliferative Lesions: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:788-95. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.11.027
- Chen S, Qing Yin, Song Ren, et al. A comparison of the effectiveness of cyclophosphamide, leflunomide, corticosteroids, or conservative management alone in patients with IgA nephropathy: a retrospective observational study. *Sci Rep.* 2018;8:13663. DOI:10.1038/s41598-018-31727-5
- Pozzi C, Andrulli S, Vecchio L, et al. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):157-63. DOI:10.1097/01.asn.0000103869.08096.4f
- Zand L, Fervenza FC, Coppo R. Microscopic hematuria as a risk factor for IgAN progression: considering this biomarker in selecting and monitoring patients. *Clin Kidney J.* 2023 16(Suppl 2):ii19-27. DOI:10.1093/ckj/sfad232
- Nagayama Y, Nishiwaki H, Hasegawa T, et al. Impact of the new risk stratification in the 2011 Japanese Society of Nephrology clinical guidelines for IgA nephropathy on incidence of early clinical remission with tonsillectomy plus steroid pulse therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(4):646. DOI:10.1007/s10157-014-1052-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Анемия хронических заболеваний на ранних стадиях хронической болезни почек как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных гломерулонефритами

М.В. Маркина<sup>1</sup>, Л.Ю. Милованова<sup>2</sup>, Л.В. Лысенко (Козловская)<sup>2</sup>, С.Ю. Милованова<sup>2</sup>, А.В. Волков<sup>2</sup>, В.Д. Бекетов<sup>2</sup>, М.В. Лебедева<sup>2</sup>, К.С. Нежданов<sup>3</sup>, С.В. Моисеев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №8» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Определить спектр биомаркеров анемии хронических заболеваний (АХЗ) у больных гломерулонефритами (ГН) на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП), оценить их роль как факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

**Материалы и методы.** Изучены 79 больных ГН, среди них: 40 – первичным хроническим ГН (ХГН), 39 – вторичными формами: 19 – ГН при системных васкулитах, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов, 20 – ГН при системной красной волчанке на ранних (все I-II) стадиях ХБП. У всех больных определяли уровень сывороточного С-реактивного белка, гепсидина, интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), циркулирующей формы белка Клото (s-Klotho). При выявлении относительного дефицита железа (коэффициент насыщения железом трансферрина <20%) больным назначали парентерально железа [III] гидроксид сахарозный комплекс (Венофер).

**Результаты.** Частота анемии среди больных системными заболеваниями в 3,2 раза выше, чем среди больных первичным ХГН. У больных с анемией (1-я группа;  $n=43$ ) отмечались более высокие показатели суточной протеинурии ( $p<0,001$ ), систолического артериального давления ( $p<0,05$ ), сывороточного уровня ИФН- $\gamma$  ( $p<0,001$ ) и гепсидина ( $p<0,001$ ) и более низкие значения расчетной скорости клубочковой фильтрации ( $p<0,05$ ), чем у больных без анемии (2-я группа;  $n=36$ ). Отмечена сильная обратная корреляция между уровнем гепсидина и содержанием в сыворотке железа ( $r=-0,856$ ;  $p<0,001$ ), между уровнем гемоглобина (Hb) и уровнем ИФН- $\gamma$  ( $r=-0,447$ ;  $p<0,05$ ), гепсидина ( $r=-0,459$ ;  $p<0,05$ ) и С-реактивного белка ( $r=-0,453$ ;  $p<0,05$ ). Достоверная обратная корреляция выявлена между уровнем Hb и факторами риска ССО – величиной систолического артериального давления ( $r=-0,512$ ;  $p<0,05$ ) и индексом массы миокарда левого желудочка ( $r=-0,619$ ;  $p<0,01$ ). При этом, по данным логистической регрессии, вклад в развитие АХЗ 2 из 6 анализируемых факторов – гепсидина и расчетной скорости клубочковой фильтрации – составил 92,5%, из них 86,6% приходилось на гепсидин. Также выявлена сильная прямая корреляция между снижением уровня Hb и снижением уровня белка s-Klotho ( $r=0,645$ ;  $p<0,001$ ), снижением уровня s-Klotho и повышением уровня сывороточного гепсидина ( $r=-0,541$ ;  $p<0,05$ ). Лидирующее значение анемии ( $\beta=-0,29$ ;  $p=0,04$ ) и депрессии уровня s-Klotho ( $\beta=-0,44$ ;  $p=0,02$ ) как независимых факторов сердечно-сосудистого риска у больных ХБП подтверждено при многофакторном анализе. У больных с выявленным дефицитом железа ( $n=40$ ) через 3–4 нед внутривенного введения Венофера достигнут целевой уровень Hb ( $Hb>120$  г/л) и насыщения трансферрина железом (коэффициент насыщения железом трансферрина >20%).

**Заключение.** Среди биомаркеров АХЗ у больных с иммуноопоспалительными заболеваниями почек (первичным и вторичным ХГН) наибольшее значение имеет повышение сывороточного уровня гепсидина. Сопутствующее анемии снижение s-Klotho является опережающим фактором риска ССО при ХБП. Ранняя коррекция АХЗ препаратами железа позволяет достигнуть целевых уровней Hb и коэффициента насыщения железом трансферрина с последующим положительным влиянием на продукцию s-Klotho, формирование гипертрофии левого желудочка.

**Ключевые слова:** анемия хронических заболеваний, хроническая болезнь почек, гломерулонефрит при системных заболеваниях, Klotho

**Для цитирования:** Маркина М.В., Милованова Л.Ю., Лысенко (Козловская) Л.В., Милованова С.Ю., Волков А.В., Бекетов В.Д., Лебедева М.В., Нежданов К.С., Моисеев С.В. Анемия хронических заболеваний на ранних стадиях хронической болезни почек как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных гломерулонефритами. Терапевтический архив. 2024;96(6):606–613. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202729

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Милованова Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ludm.milovanova@gmail.com

<sup>✉</sup>Ludmila Yu. Milovanova. E-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Маркина Марина Владимировна – канд. мед. наук, врач-терапевт ГБУЗ «ГП №8»

Marina V. Markina. ORCID: 0000-0002-9053-3868

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, вед. науч. сотр. отд. нефрологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), засл. проф.

Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya). ORCID: 0000-0002-1166-7308

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

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

Волков Алексей Владимирович – ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Alexey V. Volkov. ORCID: 0000-0002-1873-0189

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

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

## Anemia of chronic diseases in the early stages of chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular complications in patients with glomerulonephritis

Marina V. Markina<sup>1</sup>, Ludmila Yu. Milovanova<sup>2</sup>, Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya)<sup>2</sup>, Svetlana Yu. Milovanova<sup>2</sup>, Alexey V. Volkov<sup>2</sup>, Vladimir D. Beketov<sup>2</sup>, Marina V. Lebedeva<sup>2</sup>, Kirill S. Nezhdanov<sup>3</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>City Polyclinic N°8, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To determine biomarkers of anemia of chronic disease (ACD) in patients with glomerulonephritis (GN) in the early stages of CKD, to assess their role as risk factors for cardiovascular complications (CVC).

**Materials and methods.** Seventy nine patients with GN were studied, among them: 40 with primary chronic GN (CGN), 39 with secondary forms: 19 – GN with ANCA-associated systemic vasculitis, 20 – GN with systemic lupus erythematosus (SLE) at early (all I–II) CKD stages. In all patients, the level of serum C-reactive protein (CRP), hepcidin, interferon  $\gamma$ , and the circulating form of protein Klotho (s-Klotho) were determined. When a relative iron deficiency was detected [transferrin iron saturation coefficient (TSAT) <20%], patients were administered parenterally iron [III] sucrose hydroxide complex (Venofer).

**Results.** The frequency of anemia among patients with systemic diseases is 3.2 times higher than among patients with primary CGN. Patients with anemia (group I;  $n=43$ ) had higher rates of daily proteinuria ( $p<0.001$ ), systolic blood pressure ( $p<0.05$ ), serum levels of interferon  $\gamma$  ( $p<0.001$ ) and hepcidin ( $p<0.001$ ) and lower values of eGFR ( $p<0.05$ ) than patients without anemia (group II;  $n=36$ ). A strong inverse correlation was noted between the level of hepcidin and the content of iron in serum ( $r=-0.856$ ;  $p<0.001$ ), between the level of hemoglobin and the level of interferon  $\gamma$  ( $r=-0.447$ ;  $p<0.05$ ), hepcidin ( $r=-0.459$ ;  $p<0.05$ ) and CRP ( $r=-0.453$ ;  $p<0.05$ ). A significant inverse correlation was found between the level of hemoglobin and CVC risk factors – the value of systolic blood pressure ( $r=-0.512$ ;  $p<0.05$ ) and the mass index of the left ventricular myocardium ( $r=-0.619$ ;  $p<0.01$ ). At the same time, the contribution of 2 from 6 analyzed factors, hepcidin and eGFR, to the development of ACD was 92.5%, of which 86.6% accounted for hepcidin. A strong direct correlation was also found between a decrease in hemoglobin level and a decrease in the level of s-Klotho protein ( $r=0.645$ ;  $p<0.001$ ), a decrease in the level of s-Klotho and an increase in the level of serum hepcidin ( $r=-0.541$ ;  $p<0.05$ ). The leading value of anemia (beta -0,29;  $p=0,04$ ) and depression of the s-Klotho level (beta -0,44;  $p=0,02$ ) as independent cardiovascular risk factors in this group of patients was confirmed by multivariate analysis. In patients with identified deficiency of iron ( $n=40$ ), after 3–4 weeks of intravenous administration of venofer, the target level of hemoglobin (Hb>120 g/l) and transferrin saturation with iron (TSAT>20%) were achieved.

**Conclusion.** Among the biomarkers of ACD in patients with immunoinflammatory diseases of the kidneys (primary and secondary CGN), the increase in the serum level of hepcidin is greatest importance. The concomitant to anemia decrease in s-Klotho is a leading risk factor for CVC in CKD. Early correction of ACD with iron supplements makes it possible to achieve target levels of Hb and TSAT and have subsequently a positive effect on the production of s-Klotho and the severity of left ventricular hypertrophy.

**Keywords:** anemia of chronic diseases, chronic kidney disease, glomerulonephritis in systemic diseases, Klotho

**For citation:** Markina MV, Milovanova LY, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Milovanova SYu, Volkov AV, Beketov VD, Lebedeva MV, Nezhdanov KS, Moiseev SV. Anemia of chronic diseases in the early stages of chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular complications in patients with glomerulonephritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):606–613. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202729

### Введение

Анемия сопутствует течению хронической болезни почек (ХБП) вследствие падения продукции эритропоэтина в почках и антипролиферативного действия уремических токсинов на костно-мозговое кроветворение [1, 2]. В то же время снижение гемоглобина (Hb) в 10–20% случаев отмечается уже на ранних стадиях ХБП, в частности у больных с поражениями почек иммуновоспалительной природы – хроническом гломерулонефрите (ХГН) и гломерулонефрите (ГН) при системных заболеваниях (системной красной волчанке – СКВ, васкулитах, ассоциированных с антите-

лами к цитоплазме нейтрофилов – АНЦА) [3]. Рано развивающаяся анемия отвечает критериям анемии хронических заболеваний (АХЗ) [4, 5], которая, по современным представлениям, имеет в своей основе цитокин-опосредованную дисфункцию эритропоэза из-за блокады эритропоэтиновых рецепторов и снижения пролиферативного потенциала костно-мозговых эритроидных предшественников, а также особой формы нарушения метаболизма железа [4, 6, 7]. Воспалительные цитокины усиливают секрецию печени белка острой фазы воспаления – гепсидина, который блокирует высвобождение железа из макрофагов

### Информация об авторах / Information about the authors

**Лебедева Марина Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Нежданов Кирилл Сергеевич** – аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

**Моисеев Сергей Валентинович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

**Marina V. Lebedeva.** ORCID: 0000-0002-5923-1837

**Kirill S. Nezhdanov.** ORCID: 0000-0001-9558-363X

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

**Таблица 1. Сравнительная характеристика включенных в исследование больных в зависимости от наличия анемии**  
**Table 1. Comparative characteristics of the patients included in the study, depending on the presence or absence of anemia**

Показатель	Есть анемия (n=43), 1-я группа	Нет анемии (n=36), 2-я группа	p
Мужчины, абс. (%)	23 (53)	21 (57)	0,691
Возраст, лет	44,1±5,1	45,9±6,3	0,514
Продолжительность ХБП от дебюта до скрининга, лет	4,7±3,3	4,1±4,0	0,819
Концентрация Hb, г/л	110 (110; 119)	128 (120; 140)	0,032
Средний объем эритроцита (MCV), фл	85 (80; 100)	87 (82; 95)	0,402
RPI	1,5 (1,1; 1,9)	2,5 (2; 2,9)	0,027
TSAT, %	17 (14; 19)	23 (22; 25)	0,023
Ферритин сыворотки, мкг/л	123 (110; 150)	115 (100; 140)	0,134
Железо сыворотки, мкмоль/л	17 (8,9; 30,1)	22 (9,3; 30,0)	0,061

и всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, ведя к снижению поступления железа в костный мозг с формированием железорестриктивного эритропоэза [5, 8]. Развивающаяся АХЗ не только ухудшает качество жизни больных, но и является неотъемлемым звеном патогенеза ХБП, влияющим на ее прогрессирование и прогноз [1, 2].

Роль отдельных факторов, участвующих в развитии АХЗ на ранних стадиях ХБП, изучена недостаточно. Между тем оценка вклада этих факторов – воспалительных цитокинов, гепсидина, морфогенетических белков (Klotho) в общую картину заболевания важна не только с точки зрения уточнения ведущего механизма формирования анемии у конкретного больного, но и для определения рациональной тактики лечения. **Цель исследования** – установить частоту развития АХЗ у больных первичным ХГН и ГН при системных заболеваниях на ранних стадиях ХБП, оценить ее влияние на течение ХБП и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

### Материалы и методы

В исследование включены 79 больных ХБП стадий I и II согласно классификации KDIGO 2012 г. Нозологический спектр обследованных больных представлен в 51% (n=40) случаев ХГН, в 24% (n=19) – ГН при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах (9 – гранулематозом с полиангиитом, 10 – микроскопическим полиангиитом), в 25% (n=20) – ГН при СКВ (волчаночным нефритом). Среди обследованных больных большинство – 46 (58,2%) – составили мужчины в возрасте от 20 до 64 лет, средний возраст – 45,3±6,3 года, с продолжительностью ХБП от дебюта до скрининга 4,3±3,7 года. В исследование не включали лиц старше 65 лет, с активной инфекцией, тяжелой артериальной гипертензией (артериальное давление – АД≥180/100 мм рт. ст.), аутоиммунной гемолитической, железодефицитной анемиями.

Диагноз ГН устанавливали по клинической картине, у 2/3 больных он подтвержден морфологически прижизненной биопсией почки. Системные заболевания диагностировали по критериям, принятым для каждой нозологической формы. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили с помощью формулы СКД-ЕРІ. Диагноз АХЗ основывался на общепринятых международных критериях этого типа анемии с учетом пролиферативного потенциала эритроидных предшественников – по индексу продукции ретикулоцитов (RPI), уровню сывороточного

ферритина и % насыщения трансферрина железом (TSAT), концентрации железа в сыворотке [4].

Пациенты разделены на группы: 1-я группа – 43 больных с ХГН разной степени активности и анемией и 2-я группа – 36 больных с ХГН без анемии (контроль). Характеристика включенных в исследование пациентов в зависимости от группы представлена в **табл. 1**

Наряду с общеклиническими показателями, принятыми в нефрологической практике, выполнены специальные исследования: определение уровня в сыворотке крови гепсидина, интерферона  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), С-реактивного белка (СРБ), циркулирующей формы белка Клото (s-Klotho). Исследования проводили в лицензионной лаборатории, для определения s-Klotho использовали наборы Human alpha-KL ELISA anti-Klotho antibody, IBL-Takara 27,998-96 Well, согласно протоколу производителя.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); №09-12 от 12.09.2019. Пациенты согласились на участие в исследовании и подписали информированное согласие. Все перечисленные процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией.

### Статистический анализ

Статистические расчеты выполнены с использованием программного обеспечения SPSS v. 21.0 (США). Для оценки характеристик исследуемых групп использовали стандартную описательную статистику с рассчитанной медианой (интерквартильный размах), средним значением ( $\pm$ стандартное отклонение) или частотами  $n$  (%). Для оценки статистической значимости между группами применяли критерий  $\chi^2$  (для качественных переменных) и U-критерий Манна-Уитни (для количественных переменных). Количественные данные представлены в виде медиан и квартилей, качественные – в %. Корреляционный анализ проводили методом парной корреляции Пирсона. Для установления наиболее значимых факторов риска нами построены логистические регрессионные модели методом пошагового включения ассоциированных факторов. Двусторонние значения  $p$  считали статистически значимыми на уровне  $<0,05$ .

### Результаты

Оценка частоты выявления АХЗ в зависимости от нозологической формы поражения почек и стадии ХБП

**Таблица 2. Частота выявления анемии в зависимости от нозологической формы и стадии ХБП****Table 2. Prevalence of anemia depending on the nosological form and stage of chronic kidney disease (CKD)**

Нозологические формы ХБП	Стадии ХБП	
	I	II
	Частота АХЗ, абс. (%)	
ХГН (n=40)	2 (2,5)	8 (10)
	10 (12,5)	
Системные заболевания:		
СКВ (n=20)	12 (15)	21 (26,5)
АНЦА+ системные васкулиты (n=19)	33 (41,5)	

показала, что среди больных системными заболеваниями она в 3,2 раза выше, чем среди больных первичным ХГН, и независимо от нозологической формы более чем в 2 раза выше среди больных со стадией II ХБП (табл. 2). Гендерных различий в частоте анемии среди сравниваемых групп больных не выявлено.

При сравнении больных с выявленной АХЗ (1-я группа) и без АХЗ (2-я группа) в зависимости от клинической активности ГН оказалось, что у больных 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы отмечаются статистически значимо более высокие показатели суточной протеинурии ( $p < 0,001$ ), более низкие показатели СКФ ( $p < 0,05$ ) и высокие показатели систолического АД – САД ( $p < 0,05$ ).

У больных с АХЗ (1-я группа) отмечены также значимо более высокие по сравнению с больными без АХЗ (2-я группа) показатели сывороточного уровня провоспалительного цитокина ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ) и гепсидина ( $p < 0,001$ ); рис. 1.

С помощью метода парных корреляций Пирсона выявлена сильная обратная связь между уровнем гепсидина и содержанием в сыворотке железа, доступного для эритропоэза, что отражается в коэффициенте TSAT, рис. 2.

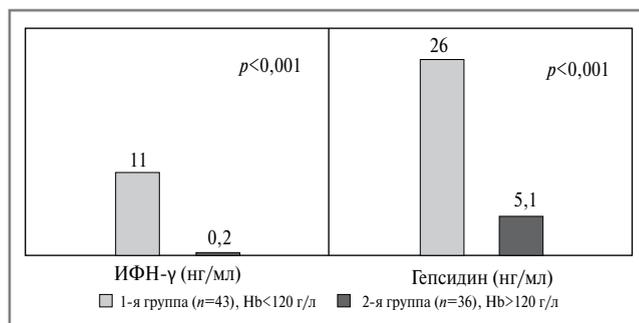
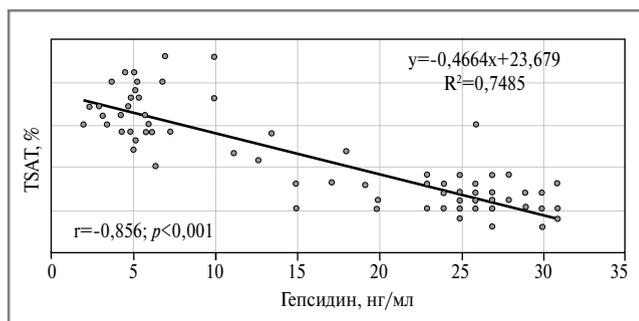
С помощью того же метода показано, что между показателем Hb и сывороточным уровнем ИФН- $\gamma$ , гепсидина и СРБ существует обратная связь (рис. 3).

Достоверная обратная корреляция выявлена также между показателем Hb и величиной САД ( $r = -0,512$ ;  $p < 0,05$ ) и индексом массы миокарда левого желудочка – ИММЛЖ ( $r = -0,619$ ;  $p < 0,01$ ).

Для установления наиболее значимых факторов риска развития АХЗ на ранних стадиях ХБП (стадии I и II) нами построена логистическая регрессионная модель методом пошагового включения ассоциированных с анемией факторов (протеинурия, ИФН- $\gamma$ , гепсидин, уровень СРБ, СКФ, сывороточный креатинин). Вклад 2 из 6 анализируемых факторов – гепсидина и СКФ – составил 92,5%, при этом из них 86,6% приходилось на гепсидин, тогда как на СКФ – только 5,9% (табл. 3).

По результатам ROC-анализа выявлено, что повышение концентрации гепсидина в сыворотке крови больше 25 пг/мл является эффективным по чувствительности (97,1) и специфичности (96,7) главным предиктором развития АХЗ у больных на ранних стадиях ХБП.

У больных ХБП стадий I–II с АХЗ нами обнаружены с одной стороны, сильная прямая корреляция между степенью падения уровня Hb и снижением продукции белка s-Klotho, с другой стороны, влияние на снижение сывороточного уровня s-Klotho гепсидина (рис. 4).

**Рис. 1. Показатели ИФН- $\gamma$ , гепсидина в группах больных ХБП.****Fig. 1. Levels of IFN- $\gamma$  and hepcidin in groups of patients with CKD.****Рис. 2. Корреляция повышения уровня гепсидина со снижением TSAT у больных ХБП стадий I–II.****Fig. 2. Correlation of increased hepcidin levels with decreased TSAT in patients with stage I–II CKD.**

Мы оценили роль анемии (Hb < 120 г/л) и расчетной СКФ (pСКФ) в качестве прогностических факторов снижения продукции s-Klotho с помощью логистической регрессионной модели (табл. 4).

Значение двух анализируемых показателей – анемии и СКФ как факторов риска падения продукции белка s-Klotho – составило 95,2%, при этом на анемию пришлось 75,1%, на СКФ – только 20,1%, что указывает на значение анемии и гипоксии почек как фактора, предрасполагающего к снижению продукции белка Klotho.

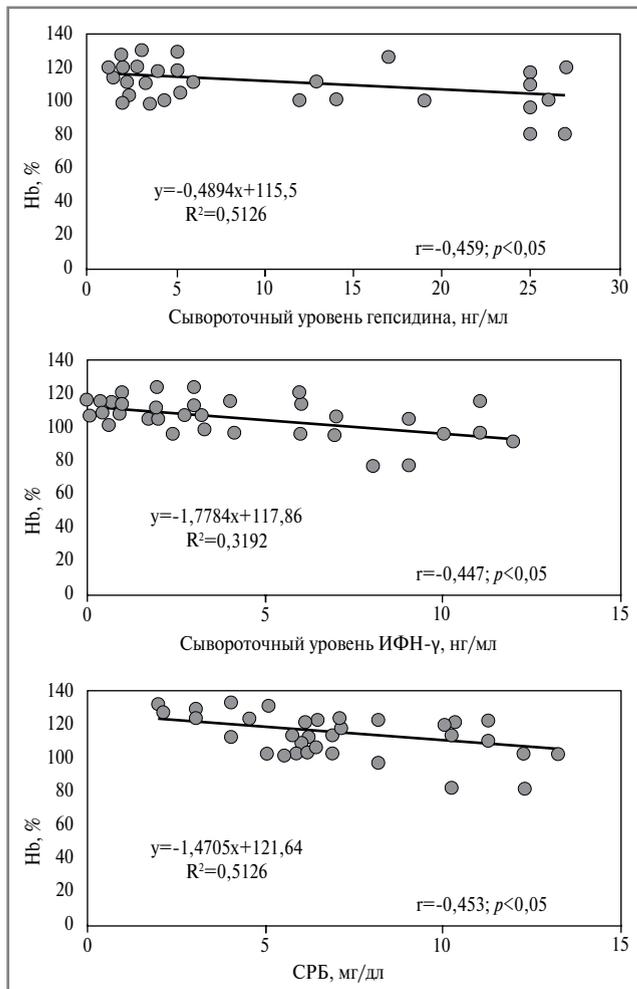
При этом чувствительность модели (по данным ROC-анализа) с включением Hb < 120 г/л в виде предиктора снижения концентрации s-Klotho в сыворотке крови при ХБП стадий I–II составила 70,3%, специфичность – 61,8% (рис. 5).

Одновременно мы проанализировали в этой группе больных влияние как независимых факторов сердечно-сосудистого риска (по корреляции с ИММЛЖ) трех показателей – САД, анемии и уровня s-Klotho. По результатам однофакторного регрессионного анализа все три фактора обладают статистической значимостью и коррелируют с ИММЛЖ. При многофакторном анализе сохраняют свое значение только 2 фактора: анемия ( $\beta = -0,29$ ;  $p = 0,04$ ) и s-Klotho ( $\beta = -0,44$ ;  $p = 0,02$ ), тогда как классический предиктор гипертрофии ЛЖ – артериальная гипертония не имеет преимущественного значения при ХБП ( $\beta = 0,32$ ;  $p = 0,06$ ); табл. 5.

Нами в общей стратегии ведения больных ХБП стадий I–II предусматривалась как обязательная составляющая терапия анемии. При этом важное значение предавалось компенсации относительного дефицита железа не только как

**Таблица 3.** Регрессионная модель определения наиболее значимых факторов риска развития АХЗ у больных на ранних стадиях ХБП (n=79)**Table 3.** Regression model for determining the most significant risk factors for anemia of chronic disease (ACD) in patients in the early stages of CKD (n=79)

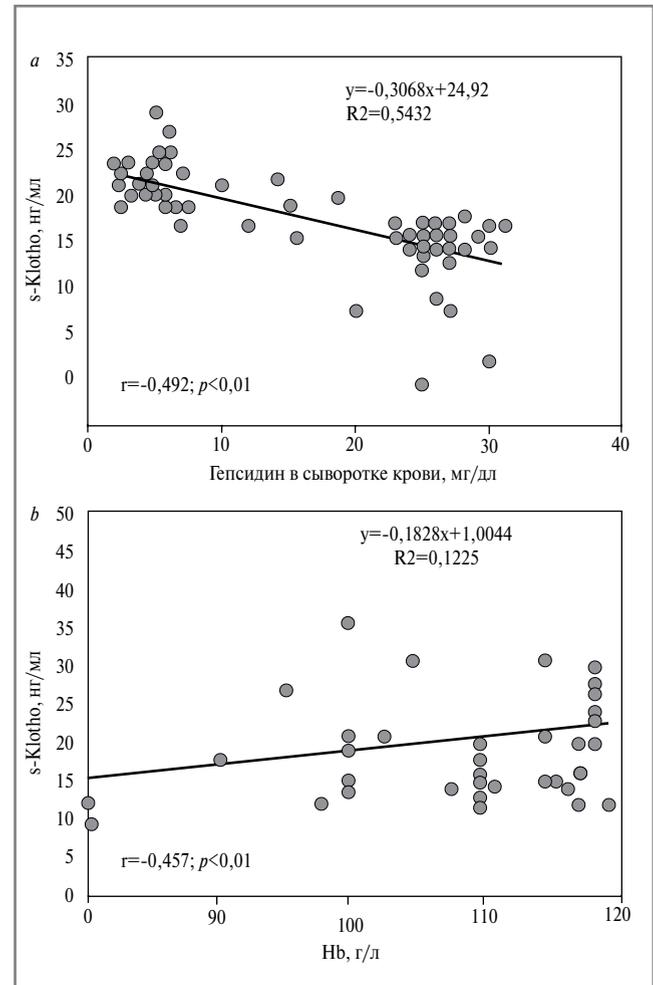
Предикторы	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка	$\chi^2$	p	Exp(b)	95% ДИ для Exp(b)	
						нижнее значение	верхнее значение
Гепсидин, пг/мл	0,517	0,175	8,687	0,003	1,189	1,189	2,363
pСКФ по CKD-EPI	-0,090	0,045	4,056	0,004	0,914	0,837	0,998
Константа	-0,061	1,907	0,001	0,074	0,941	–	–

**Рис. 3.** Корреляция повышения уровня гепсидина, ИФН- $\gamma$  и СРБ со снижением уровня Hb у больных ХБП стадий I–II (n=43).**Fig. 3.** Correlation of increased hepcidin, IFN- $\gamma$  and CRP with decreased Hb in patients with stage I–II CKD (n=43).

необходимой составляющей общей схемы лечения АХЗ эритропоэтином, но и с целью минимизации снижения продукции Klotho и профилактики ремоделирования ЛЖ сердца.

При выявлении у больных относительного дефицита железа (TSAT меньше 20%) им назначали парентерально препарат трехвалентного железа (железа [III] гидроксид сахарозный комплекс Венофер) в дозе 100–200 мг/нед.

После нормализации уровня сывороточного железа и TSAT у всех больных (n=40) через 3–4 нед лечения удалось

**Рис. 4.** Корреляции между уровнем s-Klotho и гепсидина (a) и концентрацией Hb (b).**Fig. 4.** Correlations between s-Klotho and hepcidin (a) and Hb (b) concentration.

достичь целевого уровня Hb (130 [115; 140] г/л) и % TSAT (24 [23; 29]). Динамика показателей обмена железа и Hb представлена в табл. 6.

Отмечалась положительная динамика, не только в общем состоянии больных, но и в течении основного заболевания – уменьшение протеинурии, снижение артериальной гипертензии, стабилизация/повышение СКФ.

### Обсуждение

АХЗ занимает 2-е место в мире по частоте после железодефицитной анемии [4]. Ведущая роль в развитии

**Таблица 4. Показатели регрессионной модели определения роли анемии и рСКФ в качестве предикторов снижения сывороточной концентрации белка s-Klotho при ХБП стадий I и II****Table 4. Regression model parameters for determining the role of anemia and eGFR as predictors of decreased serum s-Klotho protein in stage I and II CKD**

Предикторы	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка	$\chi^2$	p	Exp(b)	95% ДИ для Exp(b)	
						нижнее значение	верхнее значение
Анемия (Hb<120 г/л)	0,033	0,024	1,901	0,048	1,034	1,006	1,084
СКФ по СКД-ЕРІ	0,022	0,009	5,529	0,019	1,022	1,004	1,041
Константа	-2,473	0,865	8,165	0,074	0,084	–	–

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

**Таблица 5. Независимые факторы, коррелирующие с ИММЛЖ, у больных ХБП стадий I–II с АХЗ****Table 5. Independent factors correlating with LVMMI in patients with stage I–II CKD with ACD**

Показатель	Линейный анализ					
	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Beta	t	p	Beta	t	p
САД, мм рт. ст.	0,36	3,61	<0,001	0,29	2,99	0,06
Hb, г/л	-21	2,05	0,03	-0,29	1,99	0,04
s-Klotho	-0,34	2,01	0,04	-0,44	2,17	0,02

АХЗ принадлежит цитокин-опосредованным нарушениям эритропоэза. Цитокины вызывают: снижение продукции и биологической активности эритропоэтина; нарушение пролиферации и усиление апоптоза эритроидных предшественников; укорочение продолжительности жизни эритроцитов; изменение в гомеостазе железа.

Среди причин АХЗ важное место принадлежит иммуно-воспалительным заболеваниям, включая поражение почек – первичные и вторичные ГН, сочетание которых с АХЗ имеет свои особенности, что во многом влияет на прогноз больных.

Пусковым фактором развития АХЗ считают цитокины, оказывающие многоплановое влияние: конкурентно блокируют рецепторы к эритропоэтину на эритроидных предшественниках и оказывают влияние на связанные с этими рецепторами внутриклеточные сигнальные пути, в результате чего нарушаются пролиферация и созревание эритроидных клеток, усиливается их апоптоз [4, 5]. Одновременно происходящее усиленное поглощение и задержка железа клетками РЭС с последующим ограничением поступления железа в костный мозг обуславливают железорестриктивный характер нарушения эритропоэза при АХЗ [6].

Важное значение в контроле за реутилизацией железа при АХЗ в настоящее время придают усилению вследствие влияния цитокинов синтеза печенью белка острой фазы воспаления – гепсидина [8]. По нашим данным, с помощью метода парных корреляций Пирсона зафиксирована сильная обратная связь между уровнем гепсидина и доступного для эритропоэза железа (по коэффициенту TSAT).

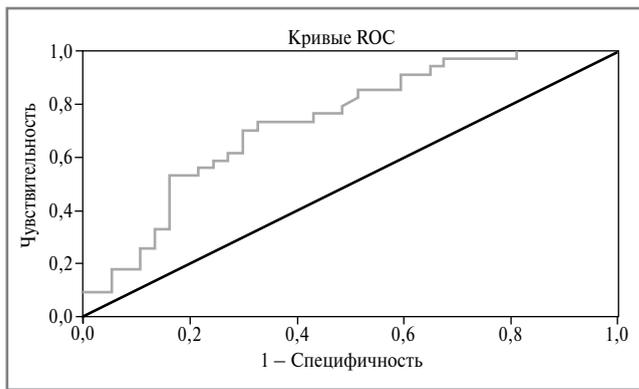
В нашем наблюдении у всех 43 больных ХБП с анемией выявлено повышение сывороточного уровня ИФН- $\gamma$ , гепсидина, белка острой фазы воспаления – СРБ, что подтверждает роль провоспалительных цитокинов как в нарушении метаболизма железа, так и в нарушении костно-мозговой продукции эритроцитов.

Диагностированная у 43 обследованных нами больных с ранними стадиями ХБП анемия имела характер гипоре-

генаторной (ретикулоцитарное число  $<6 \times 10^9/\text{л}$ , RPI $<1,5$ , с низким уровнем сывороточного железа и TSAT), но при этом с нормальным или повышенным уровнем ферритина, т.е. анемия у больных в нашем наблюдении отвечала критериям АХЗ с относительным дефицитом железа из-за ретенции железа в макрофагах под влиянием воспалительных цитокинов. По нашим данным, в этой группе больных между показателем Hb и уровнем ИФН- $\gamma$ , гепсидина и СРБ в сыворотке крови существует статистически значимая обратная связь. С учетом этих результатов выявление высокого уровня гепсидина ( $>25$  пг/мл) у больных с иммуновоспалительными заболеваниями почек (первичный и вторичные ГН) свидетельствует о персистирующей активности заболевания и обосновывает продолжение/усиление иммуносупрессивной терапии.

Для установления наиболее значимых факторов развития АХЗ на ранних стадиях течения ХБП (стадии I и II) нами построена логистическая регрессионная модель методом последовательного пошагового включения ассоциированных с анемией факторов (протеинурия, сывороточного уровня ИФН- $\gamma$ , гепсидина, СРБ, креатинина, рСКФ). Вклад 2 из 6 анализируемых факторов – уровня сывороточного гепсидина и СКФ составил 92,5%, при этом из них 86,6% приходилось на гепсидин, тогда как на СКФ – только 5,9%, подтверждая, что анемия у больных ХГН и ГН при системных заболеваниях, на ранних стадиях ХБП по своей природе относится к АХЗ и гепсидин при этом играет ключевую роль [3, 8].

Нами установлена сильная прямая корреляция между снижением уровня Hb и снижением продукции нефрокардиопротективного белка s-Klotho, а также влияние на снижение s-Klotho повышенного уровня гепсидина. Это согласуется с обсуждаемой в литературе ролью системного воспаления как одного из факторов риска снижения продукции Klotho в почках [9–11]. Более того, эксперты KDIGO рассматривают саму ХБП как модель, с одной стороны, «хронического воспаления» со всеми атрибутами воспалительного



**Рис. 5.** Результаты ROC-анализа определения анемии как фактора риска снижения продукции s-Klotho у больных ХБП стадий I–II.

**Fig. 5.** The results of the ROC analysis of anemia definition as a risk factor for a decrease in s-Klotho production in patients with stage I–II CKD.

процесса (активацией цитокинов, повышением гепсидина), а с другой стороны, – как воспалительной основы развития эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и кальциноза при ХБП [12]. Тесная взаимосвязь этих факторов, по-видимому, определяет/усугубляет прогноз подобных больных, как почечный, так и кардиоваскулярный.

Для оценки вклада ХБП и анемии в снижение уровня Klotho мы построили логистическую регрессионную модель, где в качестве прогностических факторов снижения продукции белка s-Klotho взяты  $Hb < 120$  г/л и рСКФ. Сумма этих двух анализируемых показателей составила 95,2%, при этом на анемию пришлось 75,1%, на рСКФ – только 20,1%, что подтверждается данными литературы и указывает на первоочередное влияние анемии и гипоксии почек на снижение продукции белка Klotho при ХБП [13]. В целом эти данные свидетельствуют о том, что анемия и снижение продукции белка s-Klotho развиваются параллельно, взаимно отражая степень нарушения и эритропоэза, и дисфункции почек.

Кроме того, мы проанализировали влияние как независимых факторов сердечно-сосудистого риска на основании корреляции с ИММЛЖ трех показателей – САД, анемии и уровня s-Klotho. По результатам однофакторного регрессионного анализа все три фактора обладали статистической значимостью и коррелировали с ИММЛЖ. Однако при многофакторном анализе опережают/сохраняли свое значение только 2 из них: анемия и s-Klotho, тогда как классический предиктор гипертрофии ЛЖ – артериальная гипертензия – не имеет первостепенного значения при ХБП.

Основываясь на этих результатах, а также данных литературы и клинических рекомендациях, с целью минимизации снижения продукции Klotho, профилактики ремоделирования ЛЖ сердца нами в общей стратегии ведения больных с ХБП стадий I–II предусматривалась компенсация относительного дефицита железа (коэффициент TSAT меньше 20%) назначением препаратов железа. После нормализации уровня сывороточного железа и TSAT у всех больных удалось достичь целевого уровня  $Hb (> 120$  г/л).

### Заключение

У больных на ранних стадиях ХБП при наличии персистирующей активности поражения почек чаще системных заболеваний (СКВ, АНЦА-ассоциированные васкулиты),

**Таблица 6.** Положительный эффект терапии железом АХЗ у больных с ранними стадиями ХБП

**Table 6.** Beneficial effect of iron therapy in patients with early CKD and ACD

Показатель	До	Через 3–4 нед лечения	<i>p</i>
Нб, г/л	110 (105; 119)	130 (115; 140)	<0,05
Ферритин, мкг/мл	123 (110; 150)	120 (111; 155)	0,231
TSAT, %	17 (14; 19)	24 (23; 29)	<0,001

чем при первичном ХГН, выявляется АХЗ. Среди предикторов развития АХЗ наибольшее значение имеет белок острой фазы иммунного воспаления – гепсидин; сохранение увеличения его уровня в сыворотке крови обосновывает продолжение или усиление иммуносупрессивной терапии. Наличие АХЗ ассоциировано со снижением s-Klotho. Коррекция АХЗ, в том числе препаратами железа, на ранних стадиях ХБП уменьшает риск снижения продукции s-Klotho, формирования гипертрофии ЛЖ и прогрессирования ХБП, т.е. оказывает нефрокардиопротективный эффект.

**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 МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); №09-12 от 12.09.2019. 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) №09-12, 12.09.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Список сокращений**

АД – артериальное давление  
АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов  
АХЗ – анемия хронических заболеваний  
ГН – гломерулонефрит  
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ИФН-γ – интерферон γ  
ЛЖ – левый желудочек  
pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
САД – систолическое артериальное давление

СКВ – системная красная волчанка  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СРБ – С-реактивный белок  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХГН – хронический гломерулонефрит  
Hb – гемоглобин  
RPI – индекс продукции ретикулоцитов  
s-Klotho – циркулирующая форма белка Клото  
TSAT – коэффициент насыщения трансферрина железом

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Palaka E, Grandy S, van Haalen H, et al. The Impact of CKD Anaemia on Patients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes – A Systematic Literature Review. *Int J Nephrol.* 2020;2020:7692376. DOI:10.1155/2020/7692376
2. Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv Ther.* 2021;38(1):52-75. DOI:10.1007/s12325-020-01524-6
3. Kawamura T, Usui J, Kaneko S, et al. Anaemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis: a single center cohort study. *BMC Nephrol.* 2017;18:337. DOI:10.1186/s12882-017-0754-8
4. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, et al. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics – Better Treatment? *Nutrients.* 2020;12(6):1784. DOI:10.3390/nu12061784
5. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):725. DOI:10.3390/ijms21030725
6. Begum S, Latunde-Dada GO. Anemia of Inflammation with An Emphasis on Chronic Kidney Disease *Nutrients.* 2019;11(10):2424. DOI:10.3390/nu11102424
7. Santos EJF, Dias RSC, Lima JFB, et al. Erythropoietin Resistance in Patients with Chronic Kidney Disease: Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:231-7. DOI:10.2147/IJNRD.S239151
8. Akchurin O, Sureshbabu A, Doty SB, et al. Lack of hepcidin ameliorates anemia and improves growth in an adenine-induced mouse model of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(5):F877-89. DOI:10.1152/ajprenal.00089.2016
9. Wu SE, Chen WL. Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states. *Ann Med.* 2022;54(1):1520-9. DOI:10.1080/07853890.2022.2077428
10. Lisowska KA, Storoniak H, Soroczyńska-Cybula M, et al. Serum Levels of α-Klotho, Inflammation-Related Cytokines, and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Clin Med.* 2022;11(21):6518. DOI:10.3390/jcm11216518
11. Oh HJ, Nam BY, Lee MJ, et al. Decreased Circulating Klotho Levels in Patients Undergoing Dialysis and Relationship to Oxidative Stress and Inflammation. *Perit Dial Int.* 2015;35(1):43-51. DOI:10.3747/pdi.2013.00150
12. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013;3(1). Available at: <http://www.kidney-international.org>. Accessed: 12.03.2024.
13. Yang Xu, Hao Peng, Ben Ke. α-klotho and anemia in patients with chronic kidney disease patients: A new perspective. *Exp Ther Med.* 2017;14(6):5691-5. DOI:10.3892/etm.2017.5287

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Новые лечебные технологии в терапии кашля: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования

Е.А. Полякова<sup>1,2</sup>, С.Е. Ушакова<sup>3</sup>, С.В. Оковитый<sup>4</sup>, А.А. Зайцев<sup>5,6</sup>, М.И. Багаева<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» Минобрнауки России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>7</sup>АО «Валента Фарм», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить эффективность и безопасность применения препарата Эладис® в сравнении с плацебо у пациентов с непродуктивным кашлем.

**Материалы и методы.** В клиническое исследование III фазы включены 250 пациентов в возрасте 18–65 лет с непродуктивным кашлем на фоне острой респираторной вирусной инфекции с поражением верхних дыхательных путей или острого бронхита. Пациенты рандомизированы на 2 группы по 125 человек: группа 1 получала Эладис® (таблетки 40 мг), группа 2 – плацебо, соответствующее препарату. Исследуемые препараты применяли по 1 таблетке 2 раза в сутки на протяжении 7–14 дней. После завершения лечения осуществляли последующее наблюдение за пациентами (день 7±2), в ходе которого оценивали влияние терапии на частоту приступов кашля, частоту и выраженность дневного и ночного кашля, тяжесть кашля, сроки клинического излечения кашля, а также влияние на выраженность основных симптомов острой респираторной вирусной инфекции.

**Результаты и заключение.** Результаты проведенного исследования демонстрируют общую эффективность и статистически значимое превосходство препарата Эладис® над плацебо: выявлены достоверные различия между исследуемыми группами в отношении доли пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на ≥50% к дню 5 ( $p < 0,0001$ ). Клиническое излечение кашля в группе препарата Эладис® наступало на 2 сут раньше. Отмечены снижение частоты приступов кашля и уменьшение его тяжести более чем на 3,5 балла уже к дню 5 лечения. Все приведенные результаты продемонстрированы на фоне высокой безопасности препарата.

**Ключевые слова:** кашель, кашлевая гиперчувствительность, острая респираторная вирусная инфекция, противокашлевая терапия, Эладис

**Для цитирования:** Полякова Е.А., Ушакова С.Е., Оковитый С.В., Зайцев А.А., Багаева М.И. Новые лечебные технологии в терапии кашля: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Терапевтический архив. 2024;96(6):614–621. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202804

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

В настоящее время кашель – одна из самых распространенных жалоб пациентов в амбулаторной практике и наиболее частая причина обращения за медицинской помощью [1]. Известно, что заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) среди взрослых составляет 2–3 эпизода в год, а большинство больных предьявляют жалобы на кашель [1–3]. Хронический ка-

шель (ХК) также является серьезной проблемой для практического здравоохранения различных стран мира в связи с тем, что число страдающих им достигает 10% общей популяции [1, 4–6].

По продолжительности кашель бывает острым, подострым или ХК, а также выделяют непродуктивный кашель – НПК, продуктивный кашель – ПК (с отделением секрета из нижних дыхательных путей – ДП) [1, 7]. В случае

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Багаева Мадина Ибрагимовна – мед. советник АО «Валента Фарм». E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com

✉ Madina I. Bagaeva. E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Полякова Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», вед. науч. сотр. Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Ekaterina A. Polyakova. ORCID: 0000-0002-3231-6152

Ушакова Светлана Евгеньевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. поликлинической терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ»

Svetlana E. Ushakova. ORCID: 0000-0002-8903-0948

Оковитый Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ

Sergey V. Okovityy. ORCID: 0000-0003-4294-5531

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», проф. каф. госпитальной терапии N<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Andrey A. Zaytsev. ORCID: 0000-0002-0934-7313

## New medical technologies in cough therapy: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial

Ekaterina A. Polyakova<sup>1,2</sup>, Svetlana E. Ushakova<sup>3</sup>, Sergey V. Okovityy<sup>4</sup>, Andrey A. Zaytsev<sup>5,6</sup>, Madina I. Bagaeva<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

<sup>4</sup>Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Valenta Pharm Pharmaceutical Company, JSC, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To study the efficacy and safety of Eladis® in comparison with placebo in patients with non-productive cough.

**Materials and methods.** A phase III clinical trial enrolled 250 patients aged 18–65 years with acute respiratory viral infection with upper respiratory tract involvement or acute bronchitis. Patients were randomized into 2 groups of 125 subjects: group 1 received Eladis® (40 mg tablets), group 2 received a matching placebo. The patients received the study drugs 1 tablet BID for 7–14 days. After the treatment, patients were followed up (day 7±2) to assess the effect of therapy on the frequency of coughing attacks, the frequency and severity of daytime and nocturnal cough, the severity of cough, the duration of clinical cough cure, and the effect on the severity of the main acute respiratory viral infection symptoms.

**Results and conclusion.** The results of the study demonstrate the overall efficacy and statistically significant superiority of Eladis® over placebo: there were significant differences between the study groups in the proportion of patients who decreased the coughing attack frequency by ≥50% by day 5 ( $p < 0.0001$ ). In addition, the clinical cure of cough in the Eladis® group occurred 2 days earlier: the median time was 6 days, vs 8 days in placebo group. There was a decrease in the frequency of cough attacks and a decrease in its severity by more than 3.5 points by day 5 of treatment. All the effects were associated with high safety of the drug.

**Keywords:** cough, cough hypersensitivity, acute respiratory viral infections, antitussive therapy, Eladis

**For citation:** Polyakova EA, Ushakova SE, Okovityy SV, Zaytsev AA, Bagaeva MI. New medical technologies in cough therapy: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):614–621. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202804

ПК данный рефлекс является защитным механизмом организма, способствующим очищению ДП от патологически измененного секрета [1]. В числе таких клинических ситуаций упоминаются пневмония, обострение хронического бронхита (ХБ) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Напротив, при ОРВИ характерно поражение верхних ДП (эпителия полости носа, параназальных синусов) с развитием ринореи [1–3, 8] и НПК. В рассматриваемом случае, на наш взгляд, наиболее уместен термин «неэффективный кашель», отражающий цель терапии – назначение препаратов, снижающих его выраженность, т.е. противокашлевых средств (ПКС) [1, 3].

Следует отметить, что за последние десятилетия биологические и клинические представления о механизмах кашля и возможностях его терапии претерпели ряд изменений. Если в формировании острого кашля ведущую роль единогласно отводят возбудителям респираторных инфекций, то представление об этиологии и патофизиологии ХК менялось от десятилетия к десятилетию. В 2014–2015 гг. сформирована парадигма кашлевой гиперчувствительности (КГ), согласно которой ХК является результатом низкого порога возбудимости кашлевых рецепторов. В развитии КГ важное значение отводится С-волокам, реагирующим на химическое раздражение и провоспалительные медиаторы, а также Ад-кашлевым рецепторам, реагирующим на механическое раздражение [9].

Большое значение в формировании КГ придается рецепторам, представляющим собой катионные каналы транзитного рецепторного потенциала (Transient Receptor Potential channels – TRP). К ним относятся ваниллоидные рецепторы 1-го типа (TRPV1) и анкириновые рецепторы 1-го типа (TRPA1), которые нередко солокализируются и, помимо стимуляции воспалительными медиаторами и вирусами, способны реагировать на низкий уровень кислотности, высокую температуру, холод, различного рода

химические раздражители [1, 10, 11]. Экспрессия таких кашлевых рецепторов, в том числе TRPV1 и TRPA1, может повышаться на фоне ОРВИ, что делает их перспективной мишенью фармакотерапии управления кашлем [12].

Острые и хронические воспалительные заболевания ДП нередко характеризуются чрезмерной тканевой экспрессией цитокинов и хемокинов. Зачастую хемотаксическая активность цитокинов зависит от модифицированного N-конца полипептида, как, например, у моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemoattractant protein 1 – MCP-1, CCL2). Такая модификация, происходящая под влиянием Гольджи-резидентной глутаминилциклазы человека, повышает устойчивость хемокинов семейства MCP к N-концевой деградации аминопептидазами, облегчает активацию рецептора и передачу сигнала [12]. Под влиянием хемокинов семейства MCP активируется хемотаксис моноцитов, увеличивается миграция эозинофилов в ткань легкого и активируются дегрануляции тучных клеток, что способствует развитию воспаления. Кроме того, MCP-1 увеличивает содержание 2 основных муцинов ДП – MUC5AC и MUC5B, гиперпродукция которых способна нарушать нормальную работу цилиарного аппарата [13]. Соответственно, фармакологическое воздействие, направленное на снижение образования хемокинов данной группы, способно контролировать воспаление при различных острых и хронических процессах [14].

Перспективным в данном направлении может стать новый препарат Эладис® (N-[2-(1H-Имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо-δ-лактам (XC8), производитель – АО «Валента Фарм», Россия), действующий против хемокинов в результате ингибирования Гольджи-резидентной глутаминилциклазы человека и регулирующий периферическое звено кашлевого рефлекса, реализуемого с участием анкириновых рецепторов TRPA1. Уникальность механизма действия препарата обеспечивает возможность его приме-

нения в комплексной терапии с традиционными ПКС и муколитиками, например с супрессорами кашлевого центра, необходимость в которых может возникать в острейший период заболевания.

Препарат Эладис® является оригинальным лекарственным средством с многолетним этапом разработки. Программа доклинических исследований включала серию *in vitro* и *in vivo* фармакологических исследований, исследования фармакокинетики и токсичности препарата. Кроме того, завершены клинические исследования нескольких фаз, включая исследование безопасности и переносимости у здоровых добровольцев, исследование по влиянию приема пищи на биодоступность препарата, исследование эффективности и безопасности у пациентов с различными респираторными заболеваниями, включая оценку курса применения в течение 12 нед (идентификаторы на портале [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov): NCT03441373, NCT03450434, NCT04674137, NCT03441815, NCT05294250).

В 2021 г. проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (идентификатор [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT05269329) II фазы, по результатам которого выявлено превосходство лечения препаратом Эладис® в суточной дозе 80 мг (40 мг 2 раза в сутки) по сравнению с группами Эладис® в суточных дозах 20 мг (10 мг 2 раза в сутки), 40 мг (20 мг 2 раза в сутки) и плацебо. При этом сравнительный анализ (СА) нежелательных явлений (НЯ) продемонстрировал безопасность исследуемого препарата, сопоставимую с плацебо, во всех режимах дозирования. Соответственно, для дальнейшего изучения препарата в регистрационном исследовании фазы III выбран режим дозирования 40 мг 2 раза в сутки.

Цель клинического исследования фазы III – изучить эффективность и безопасность применения Эладис® в сравнении с плацебо у пациентов с кашлем на фоне ОРВИ или острого бронхита (ОБ).

## Материалы и методы

Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Эладис® (в форме таблеток 40 мг, покрытых пленочной оболочкой) у пациентов с НПК (идентификатор [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT05273619) выполнили в 2022 г. на базе 6 клинических центров Российской Федерации. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по надлежащей клинической практике [ICH E6(R2) от 09.11.2016] и регламентировано действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации. До начала исследования получено разрешение на его проведение, выданное Минздравом России (№234 от 05.04.2022). Все документы исследования прошли надлежащую этическую экспертизу.

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте 18–65 лет с НПК на фоне ОРВИ (коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра J00–J06) или ОБ (коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра J20, J21), которые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинические проявления заболевания должны были начаться не ранее чем за 3 дня до скрининга, а сами симптомы должны были включать наличие НПК ( $\geq 10$  приступов кашля за последние 24 ч до визита скрининга и рандоми-

зации) с оценкой в 3–4 балла по разделу «дневной кашель» (ДК) и 2–4 балла по разделу «ночной кашель» (НК) Шкалы оценки ДК и НК, а также с оценкой тяжести кашля пациентом  $\geq 4$  баллов по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) [14–17].

Шкала оценки ДК и НК представляла собой 6-балльную шкалу, основанную на частоте и выраженности кашлевых толчков. По данной шкале баллы распределяются от 0 до 5: 0 – нет кашля ни днем, ни ночью; 1 – единичные кашлевые толчки, ночью кашель наблюдается; 2 – редкий кашель в течение дня и кашель, возникающий ночью, но не чаще 2 раз; 3 – частый кашель, не влияющий на дневную активность, и кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз за ночь; 4 – частый кашель, снижающий дневную активность и часто прерывающий сон; 5 – тяжелый кашель, не дающий возможности вести обычную активную жизнь и уснуть ночью [14–17].

Оценка тяжести кашля по ЦРШ 0 баллов означала отсутствие кашля, 10 – самый мучительный кашель, который можно представить [14]. Под приступом кашля понимали  $\geq 3$  кашлевых толчков подряд без дополнительного вдоха между ними.

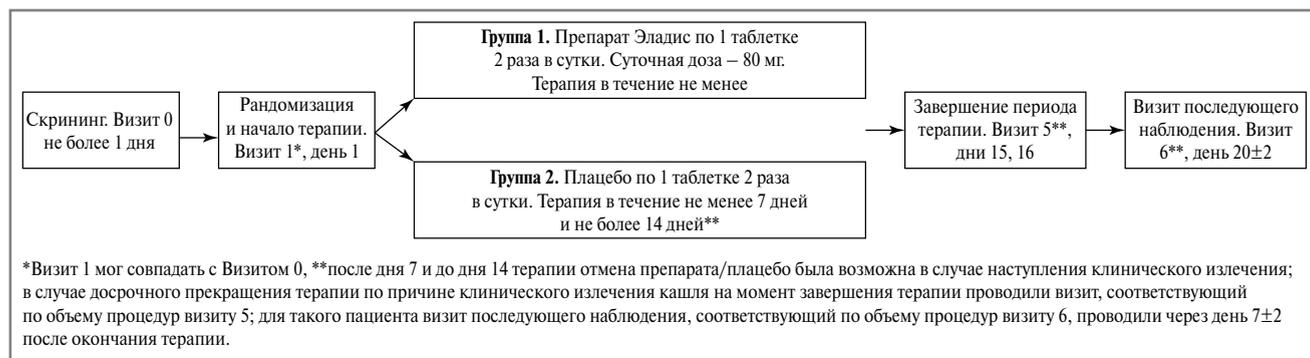
Выраженность основных симптомов ОРВИ (общей утомляемости, боли в горле, заложенности носа, ринореи, миалгии, головной боли – ГБ) оценивали по 4-балльной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 1 – легкая степень, 2 – средняя, 3 – тяжелая [17, 18].

У всех пациентов на момент включения в исследование должны были отсутствовать показания к терапии по причине инфекции, вызванной  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А. В исследование также не включали больных, имевших хотя бы один из критериев, таких как: острый obstructивный ларингит или подозрение на его наличие, признаки стеноза гортани; обострение ХБ или ХОБЛ; бронхиальная астма, туберкулез, эмфизема (в том числе в анамнезе); пневмония или подозрение на ее наличие; состояние после интубации; аллергический ринит; серьезные сердечно-сосудистые заболевания, а также другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания.

Кроме того, включению не подлежали пациенты с температурой тела более 39°C, наличием положительного результата лабораторного исследования на SARS-CoV-2 и/или эпидемических признаков новой коронавирусной инфекции.

В качестве исследуемой терапии применяли Эладис® (таблетки 40 мг) и плацебо, визуально соответствующее препарату, по 1 таблетке 2 раза в сутки (80 мг/сут). Исследуемый препарат/плацебо принимали независимо от приема пищи с интервалом  $12 \pm 2$  ч. Длительность терапии составляла 7–14 дней амбулаторно. После дня 7 и до дня 14 лечения отмена препарата/плацебо была возможна в случае наступления клинического излечения кашля, под которым понимали наличие  $\leq 1$  балла по разделам ДК и НК Шкалы оценки ДК и НК в течение не менее 3 дней подряд.

Разрешалось применение симптоматической терапии [ацетилсалицилена – АЦС (при наличии вязкой мокроты, 200 мг 3 раза в сутки), ибупрофена или парацетамола (в качестве жаропонижающих агентов)], за исключением ПКС, мукоактивных средств, спазмолитических и/или бронхолитических, противовирусных препаратов, блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, глюкокортикоидов системного или местного действия, блокаторов лейкотриеновых рецепторов, препаратов хромоглицевой кислоты, средств, стимулирующих или подавляющих рвотный реф-



**Рис. 1. Дизайн исследования.**

**Fig. 1. Study design.**

лекс, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокаторов, системных антибактериальных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов системного действия, иммуностропных средств, физиотерапии ЛОР-органов, перкуссионного массажа грудной клетки. Необходимость назначения средств фармакотерапии или процедур исключения являлась критерием досрочного выведения пациента из исследования.

Исследование состояло из следующих периодов: скрининг (длительность – не более 1 дня), рандомизация (проводили в день 1), лечение (длительностью 7–14 дней), последующее наблюдение (день 7±2 после завершения периода лечения). Оценку жизненно важных показателей проводили на каждом визите, а образцы крови и мочи для общего (клинического) анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови (БАК) и общего анализа мочи (ОАМ) отбирали на визитах 0 и 5. Параметры безопасности, состояние участников исследования, их связь с терапией оценивали на предмет возникновения НЯ на протяжении всего исследования. Дизайн исследования представлен на **рис. 1**.

В ходе исследования оценивали влияние терапии на частоту приступов кашля, частоту и выраженность ДК и НК, тяжесть кашля, сроки клинического излечения кашля, а также влияние на выраженность основных симптомов ОРВИ. Основная оценка эффективности основана на частоте приступов кашля, т.к. оценка частоты кашля является «золотым стандартом» объективной оценки противокашлевой терапии. На основании полученных данных рассчитывали долю пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на  $\geq 50\%$  к дню 5 относительно визита 1.

Глобальную оценку эффективности терапии проводили, используя категориальную шкалу, где 1 – отсутствие эффективности (отсутствие улучшения кашля или ухудшение, например бактериальное осложнение ОРВИ), 2 – низкая эффективность (незначительное улучшение кашля), 3 – удовлетворительная эффективность (умеренное улучшение кашля), 4 – высокая эффективность (значительное улучшение кашля), 5 – очень высокая эффективность (полное излечение кашля). Оценку проводили на основании данных дневника и опроса пациента. Подобная оценка эффективности терапии является широко применяемым инструментом для оценки изменения статуса заболевания [19].

Информацию об исходных данных по параметрам «частота приступов кашля», «частота и выраженность ДК и НК», «тяжесть кашля», «выраженность основных симптомов ОРВИ» собирали на визитах 0 и 1 путем опроса пациента. Все последующие оценки по данным параметрам соби-

рали на основании его дневника. На каждом визите данные дневника переносили в электронную индивидуальную регистрационную карту. В дневнике пациент фиксировал оценки в соответствии с алгоритмом, приведенным в **табл. 1**.

Первичной конечной точкой (ПКТ) являлось снижение частоты приступов кашля на  $\geq 50\%$  к дню 5 относительно визита 1 (в оценку вошли данные за 24 ч до дней 1 и 5).

В перечень вторичных конечных точек (ВКТ) входили: частота приступов кашля к дням 5, 8, 11 и 15 после визита 1 (в оценку вошли данные за 24 ч до дней 5, 8, 11 и 15 соответственно); время (дни) от визита 1 до достижения клинического излечения кашля; доля пациентов с наличием  $\leq 1$  балла по разделам ДК и НК Шкалы оценки ДК и НК к дням 5, 8, 11 и 15 после визита 1; изменение (балл) тяжести кашля по ЦРШ к дням 5, 8, 11 и 15 по сравнению с визитом 1 (в оценку вошли данные за 24 ч до дней 5, 8, 11 и 15); доля пациентов, которым назначен АЦЦ; доля пациентов с полным разрешением всех симптомов ОРВИ к дням 4, 7, 10 и 14 (под полным разрешением всех симптомов понимается достижение по каждому симптому 0 баллов по Шкале оценки основных симптомов ОРВИ); доля пациентов с «очень высокой» и «высокой» эффективностью на визитах 2–5; доля пациентов с каждой категорией глобальной оценки врачом-исследователем эффективности терапии на визитах 2–5.

Первичный анализ эффективности основан на популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat – ИТТ-популяция). Дополнительно анализ проведен в популяции пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per protocol – РР-популяция). Популяция безопасности состояла из всех пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу препаратов исследования.

Для статистического анализа использовали сертифицированное статистическое программное обеспечение StatSoft Statistica 13.0. Проверку распределения данных на нормальность проводили по критерию Шапиро–Уилка. Межгрупповые различия оценивали при помощи критерия Манна–Уитни (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или критерия хи-квадрата (для качественных признаков). Уровни статистической значимости различий и доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали как двусторонние. По умолчанию уровень значимости принят за 0,05.

Для «временных» показателей, представляющих собой время до наступления интересующего события (time-to-event) построены графики времени до наступления события с использованием метода Каплана–Мейера, для сравнения групп применяли критерий Кокса–Ментела.

**Таблица 1.** Алгоритм оценки пациентом параметров кашля**Table 1.** Algorithm for patient assessment of cough parameters

Параметр	Оцениваемый период	Время регистрации данных в дневнике пациента
Частота приступов кашля	За сутки, предшествующие регистрации данных	1 раз в день утром (с 06:00 до 12:00 ч)
Частота и выраженность ДК, оцениваемые по Шкале оценки ДК и НК	Оценку проводили с 06:00 до 22:00 ч текущего дня	1 раз в день вечером (с 22:00 до 24:00 ч)
Частота и выраженность НК, оцениваемые по Шкале оценки ДК и НК	Оценку проводили с 22:00 до 06:00 ч (за ночь, предшествующую регистрации данных)	1 раз в день утром (с 06:00 до 12:00 ч)
Тяжесть кашля по ЦРШ	Оценку проводили за сутки, предшествующие регистрации данных	1 раз в день утром (с 06:00 до 12:00 ч)
Выраженность основных симптомов ОРВИ, оцениваемых по 4-балльной шкале	Оценку проводили за текущий день	1 раз в день вечером (с 18:00 ч до 24:00)

Для анализа ПКТ использовали межгрупповое сравнение долей при помощи критерия хи-квадрата. Представлена разница в долях между группами и 95% двусторонний ДИ для разницы в долях, рассчитанный по методу Ньюкомба–Вилсона.

Доказательством гипотезы превосходства терапии препаратом Эладис® являлось установление статистически значимого различия в долях пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на  $\geq 50\%$  к дню 5 относительно визита 1, между группой терапии препаратом Эладис® и группой плацебо. В этом случае может быть обоснованным и достаточно консервативным предположение об ожидаемом различии между группами в 15% при частоте ответа в группе плацебо 25%. Следовательно, для обнаружения 15% различия (80% мощность исследования) и с учетом возможного выбывания пациентов в ходе исследования требовался набор по 125 человек в группу.

### Результаты и обсуждение

В исследование отобраны 252 пациента, из которых рандомизированы 250 человек, 2 больных исключены в связи с соответствием критериям исключения. Всех пациентов распределили на 2 группы: группа 1 ( $n=125$ ) получала препарат Эладис®, группа 2 ( $n=125$ ) – плацебо.

В группу 1 рандомизировали 86 (68,80%) женщин и 39 (31,20%) мужчин (средний возраст –  $38,30 \pm 12,01$  года, индекс массы тела –  $24,80 \pm 3,62$  кг/м<sup>2</sup>), в группу 2 – 77 (61,60%) женщин и 48 (38,40%) мужчин (средний возраст –  $40,01 \pm 12,06$  года, индекс массы тела –  $24,81 \pm 3,35$  кг/м<sup>2</sup>). В результате СА демографических и антропометрических данных пациентов группы препарата Эладис® и группы плацебо на скрининге не выявлено статистически значимых различий, что свидетельствует об однородности сравниваемых групп по данным показателям.

У 78 (31,20%) пациентов, включенных в исследование, выявили сопутствующие заболевания. В группе 1 частота больных с сопутствующими заболеваниями/состояниями составила 30 (24,00%), в группе 2 (плацебо) – 48 (38,40%);  $p=0,00012$ . В связи с тем что пациенты соответствовали критериям включения и не попадали под критерии исключения, а также принимая во внимание, что зарегистрированные сопутствующие заболевания не оказывали влияния на течение основного заболевания и оценку симптомов, выявленные различия можно признать клинически не значимыми в рамках данного исследования.

Во время проведения исследования по причине необходимости назначения запрещенной терапии и нарушений протокола исключены еще 5 пациентов. Соответственно, ИТТ-популяция, как и популяция безопасности, составила 250 пациентов, а РР-популяция – 244 человека. В силу несущественности различий в оценке эффективности между популяциями ИТТ и РР, следующие результаты представлены по данным, полученным в ИТТ-популяции.

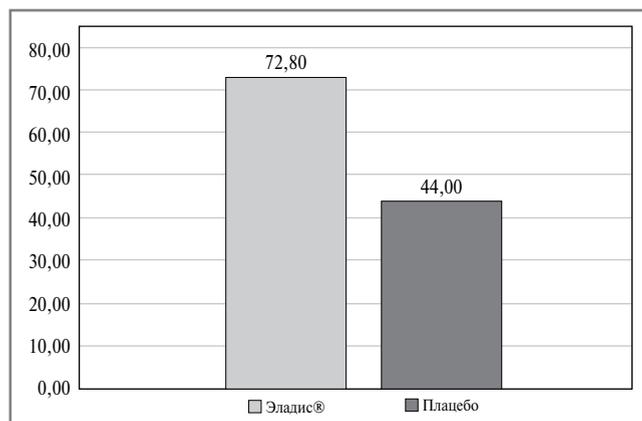
При анализе ПКТ в отношении доли пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на  $\geq 50\%$  к дню 5, выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p<0,0001$ ): в группе Эладис® показатель составил 72,80% (91/125) против 44,00% (55/125) в группе плацебо. Разница в долях достигла 28,80% (95% ДИ 16,10–40,27%); **рис. 2**.

В отношении ВКТ также выявлены преимущества препарата Эладис®. Так, в результате СА частоты приступов кашля выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами к дням 5 ( $p=0,0059$ ), 8 ( $p=0,0001$ ) и 11 ( $p=0,0013$ ): среднее значение частоты приступов кашля в группе препарата Эладис® в день 5 составило  $6,86 \pm 7,34$ , в день 8 –  $2,30 \pm 4,71$ , в день 11 –  $1,15 \pm 4,23$ , тогда как в группе плацебо –  $8,03 \pm 4,92$ ,  $3,62 \pm 4,27$  и  $1,46 \pm 2,86$  соответственно (**табл. 2**). Выявлены статистически значимые различия по времени достижения клинического излечения кашля между группами препарата Эладис® и плацебо ( $p<0,0001$ ): медиана времени от визита 1 до достижения клинического излечения кашля в группе препарата Эладис® составила 6 дней, в группе плацебо – 8 (**рис. 3**).

В отношении доли пациентов с наличием  $\leq 1$  балла по параметрам ДК и НК статистически значимые различия между группами препарата Эладис® и плацебо выявлены к дням 8 ( $p<0,0001$ ) и 11 ( $p=0,0126$ ): к дню 8 в группе препарата Эладис® доля пациентов составила 81,60% (102/125), в группе плацебо – 56,80% (71/125), тогда как к дню 11 в группе препарата Эладис® – 92,80% (116/125), в группе плацебо – 82,40% (103/125).

Межгрупповые различия в изменении тяжести кашля по ЦРШ становились статистически значимыми уже к дню 5 ( $p<0,0001$ ): среднее значение изменения тяжести кашля ( $Mean \pm SD$ ) в группе препарата Эладис® в день 5 составило  $-3,60 \pm 1,55$  балла, в день 8 –  $-5,26 \pm 1,60$  балла, тогда как в группе плацебо в день 5 –  $-2,84 \pm 1,66$  балла, в день 8 –  $-4,64 \pm 1,77$  балла (**табл. 2**).

По показателю «доля пациентов, которым назначен АЦЦ в связи с появлением ПК», также выявлены стати-



**Рис. 2.** Доли пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на  $\geq 50\%$  к дню 5, %.

**Fig. 2.** Proportion of patients achieving  $\geq 50\%$  reduction in coughing attacks by Day 5.

стически значимые различия между группами ( $p=0,0354$ ): в группе препарата Эладис® эта доля составила 13,60% (17/125), а в группе плацебо – 24,00% (30/125).

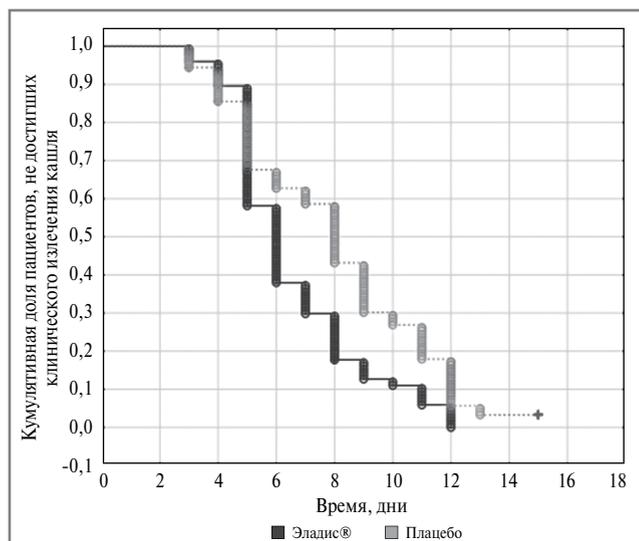
Относительно разрешения симптомов ОРВИ также наблюдалось превосходство препарата Эладис®: к дню 7 в группе Эладис® эта доля составляла 62,40% (78/125), в группе плацебо – 51,20% (64/125), тогда как к дню 10 в группе Эладис® – 87,20% (109/125), в группе плацебо – 75,20% (94/125);  $p=0,0152$ .

Согласно глобальной оценке эффективности доля пациентов с «очень высокой» и «высокой» эффективностью к визиту 2 составила 8,00% (10/125) в группе Эладис® и 1,60% (2/125) в группе плацебо ( $p=0,0341$ ). К визиту 3 данные показатели стали равны 87,20% (109/125) и 63,20% (79/125) соответственно ( $p<0,0001$ ). К визиту 5 доля пациентов с «очень высокой» и «высокой» эффективностью составила 98,40% (123/125) в обеих группах.

Оценки доли пациентов с каждой категорией глобальной оценки эффективности врачом-исследователем показали статистически значимые межгрупповые различия уже на визите 2: в группе Эладис® доля пациентов с «высокой» эффективностью составила 8,00% (10/125), с «удовлетворительной» – 48,00% (60/125), с «низкой» – 36,00% (45/125), с «отсутствием» эффективности – 8,00% (10/125), тогда как в группе плацебо доля пациентов с «высокой» эффективностью составила 1,60% (2/125), с «удовлетворительной» – 35,20% (44/125), с «низкой» – 36,80% (46/125), с «отсутствием» эффективности – 26,40% (33/125).

В результате СА НЯ по их степени тяжести, причинно-следственной связи с исследуемым препаратом/плацебо и частотой исходов не выявлено межгрупповых различий. Доля пациентов с зарегистрированными НЯ в течение всего периода исследования составила 6,00% (15/250). Всего у 15 пациентов отмечено 15 НЯ. В группе исследуемого препарата НЯ возникло у 6,40% (8/125) пациентов, в группе плацебо – у 5,60% (7/125); **табл. 3.**

Существенных межгрупповых различий в характеристиках НЯ не наблюдали. Все зарегистрированные в ходе исследования НЯ были легкой степени тяжести, серьезные НЯ отсутствовали. Причинно-следственная связь с терапией в группе препарата Эладис® была расценена как «сомнительная» в 50,00% (4/8) случаев, в группе плацебо – в 42,86% (3/7). В обеих исследуемых группах выздоровление без последствий отмечали в 100% случаев. Отрицательной



**Рис. 3.** Динамика достижения клинического излечения кашля у пациентов из групп препарата Эладис® и плацебо (метод Каплана–Мейера).

**Fig. 3.** Achieving of clinical cure of cough in patients in Eladis® and placebo groups (Kaplan–Meier method).

динамики по результатам оценки жизненно важных функций, электрокардиографии, ОАК, БАК и ОАМ не выявили.

Таким образом, в результате проведенного анализа установлено, что при уровне безопасности, сопоставимом с плацебо, терапия препаратом Эладис® в дозе 80 мг/сут превосходила по эффективности плацебо как по ПКТ, так и по каждой из 8 ВКТ. Применение препарата приводило к снижению частоты приступов кашля на  $\geq 50\%$  у 72,80% пациентов уже к дню 5 лечения, сокращению времени до клинического излечения кашля на 2 суток, уменьшению тяжести кашля более чем на 3,5 балла, уменьшению выраженности симптомов ОРВИ и потребности в назначении муколитиков, в частности АЦЦ. Кроме того, оценка эффективности терапии в подавляющем большинстве (98,40%) случаев соответствовала показателям «очень высокой» и «высокой».

Приведенные клинические данные и фармакологическая характеристика препарата Эладис® подтверждают эффективность и безопасность нового лекарственного средства, расширяющего арсенал лечения НПК не только на фоне ОРВИ и ОБ, но и в перспективе для управления постинфекционным кашлем и ХК на любом этапе течения болезни.

## Выводы

Терапия препаратом Эладис®:

- 1) сокращает время до клинического излечения кашля на 2 суток: медиана времени до клинического излечения кашля в группе препарата Эладис® составила 6 дней против 8 дней в группе плацебо;
- 2) снижает частоту приступов кашля на 50% и более, уменьшает его тяжесть более чем на 3,5 балла уже к 5-му дню лечения;
- 3) уменьшает выраженность симптомов ОРВИ, таких как общая утомляемость, боль в горле, заложенность носа, ринорея, миалгия, ГБ;
- 4) демонстрирует высокую безопасность и обеспечивает «выздоровление без последствий» в 100,00% случаев, в частности не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных функций, ЭКГ, ОАК, БАК и ОАМ.

Таблица 2. Динамика частоты и тяжести приступов кашля

Table 2. Change over time of the frequency and severity of cough attacks

Показатель	Временная точка (день от визита 1)			
	5	8	11	15
<i>Частота приступов кашля (среднее ± стандартное отклонение)</i>				
Эладис®, 80 мг/сут	6,86±7,34	2,30±4,71	1,15±4,23	0,74±4,07
Плацебо	8,03±4,92*	3,62±4,27**	1,46±2,86***	0,47±1,86
<i>Изменение (балл) тяжести кашля по ЦРШ к дням 5, 8, 11 и 15 по сравнению с визитом 1 (среднее ± стандартное отклонение)</i>				
Эладис®, 80 мг/сут	-3,60±1,55	-5,26±1,60	-5,86±1,54	6,09±1,60
Плацебо	-2,84±1,66****	-4,64±1,77*****	-5,56±1,63	-6,05±1,58

\* $p=0,0059$ , \*\* $p=0,0001$ , \*\*\* $p=0,0013$ , \*\*\*\* $p<0,0001$ , \*\*\*\*\* $p=0,004$ .

Таблица 3. НЯ, зарегистрированные в исследовании

Table 3. AEs reported in the study

НЯ	Количество НЯ	
	Эладис®, 80 мг/сут ( $n=125$ )	плацебо ( $n=125$ )
Гематома вследствие травмы	0	1
ГБ	2	0
Головокружение	0	1
Диарея	1	1
Диспепсия	2	0
Конъюнктивит	1	0
Тошнота	2	3
Укус членистоногого	0	1
<b>Итого</b>	<b>8</b>	<b>7</b>

**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.** Материал подготовлен при финансовой поддержке АО «Валента Фарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The study was supported by Valenta Pharm Pharmaceutical Company, JSC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

**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.** Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Эладис® (в форме таблеток 40 мг, покрытых пленочной оболочкой) у пациентов с НПК (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05273619) выполнили в 2022 г. на базе 6 клинических центров Российской Федерации. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по надлежащей клинической практике [ICH E6(R2) от 09.11.2016] и регламентировано действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации. До начала исследования получено разрешение на его проведение, выданное Минздравом России (№234 от 05.04.2022). Все документы исследования прошли надлежащую этическую экспертизу.

**Ethics approval.** A double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized clinical study to evaluate the efficacy and safety of Eladis® (in the form of 40 mg film-coated tablets) in patients with NPC (clinicaltrials.gov identifier NCT05273619) was performed in 2022 at 6 clinical centers Russian Federation. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, the tripartite agreement on good clinical practice [ICH E6(R2) dated November 9, 2016] and is regulated by the current legislation of the Eurasian Economic Union and the Russian Federation. Before the start of the study, permission to conduct it was obtained, issued by the Ministry of Health of Russia (No. 234 of 04/05/2022). All study documents underwent appropriate ethical review.

**Список сокращений**

АЦЦ – ацетилцистеин  
 БАК – биохимический анализ крови  
 ВКТ – вторичная конечная точка  
 ГБ – головная боль  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДК – дневной кашель  
 ДП – дыхательные пути  
 КГ – кашлевая гиперчувствительность  
 НК – ночной кашель  
 НПК – непродуктивный кашель  
 НЯ – нежелательное явление  
 ОАК – общий (клинический) анализ крови  
 ОАМ – общий анализ мочи  
 ОБ – острый бронхит  
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
 ПК – продуктивный кашель

ПКС – противокашлевые средства  
 ПКТ – первичная конечная точка  
 СА – сравнительный анализ  
 ХБ – хронический бронхит  
 ХК – хронический кашель  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала  
 ITT-популяция (intention-to-treat) – популяция всех рандомизированных пациентов  
 MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – моноцитарный хемотрактантный протеин 1  
 TRP (Transient Receptor Potential) – транзитный рецепторный потенциал  
 TRPA1 – анкириновые рецепторы 1-го типа  
 PP-популяция (per protocol) – популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Zaitsev A.A., Okovityi S.V., Kriukov E.V. Кашель: практическое пособие для врачей. М.: Медиа-Сфера, 2015 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kriukov EV. *Kashel': prakticheskoe posobie dlia vrachei*. Moscow: Media-Sfera, 2015 (in Russian)].
- Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98.pdf>. Ссылка активна на 22.04.2024 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98.pdf>. Accessed: 22.04.2024 (in Russian)].
- Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 [Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. *Ratsional'naia farmakoterapiia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii*. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 (in Russian)].
- Bali V, Adriano A, Byrne A, et al. Understanding the economic burden of chronic cough: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):416. DOI:10.1186/s12890-023-02709-9
- Lee JH, Kang SY, Yoo Y, et al. Epidemiology of adult chronic cough: disease burden, regional issues, and recent findings. *Asia Pac Allergy*. 2021;11(4):e38. DOI:10.5415/apallergy.2021.11.e38
- On PC. Overview of chronic cough. *Am J Manag Care*. 2022;28(Suppl. 9):S152-8. DOI:10.37765/ajmc.2022.89243
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: Человек и лекарство, 2014 [Chuchalin AG, Abrosimov VN. *Kashel'*. Moscow: Chelovek i lekarstvo, 2014 (in Russian)].
- Zaitsev A.A., Klochkov O.I., Gorelov A.V. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. *Вестник семейной медицины*. 2009;5:4-10 [Zaitsev AA, Klochkov OI, Gorelov AV. *Ostrye respiratornye virusnye infektsii: perspektivy protivovirusnoi terapii*. *Vestnik semeinoi meditsiny*. 2009;5:4-10 (in Russian)].
- Chung KF, McGarvey L, Song WJ, et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):45. DOI:10.1038/s41572-022-00370-w
- Чикина С.Ю. Кашель: некоторые аспекты патогенеза и терапевтические подходы. *Медицинский совет*. 2022;16(18):90-4 [Chikina SYu. *Cough: some aspects of pathogenesis and therapeutic approaches*. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(18):90-4 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-18-90-94
- Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С., Резова Н.В. Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке. *Терапевтический архив*. 2019; 91(3):71-5 [Budnevskiy AV, Ovsyannikov ES, Shkatova YS, Rezova NV. *Cough: the evolution of views and modern approaches to an objective assessment*. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(3):71-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000111
- Cynis H, Hoffmann T, Friedrich D, et al. The isoenzyme of glutaminyl cyclase is an important regulator of monocyte infiltration under inflammatory conditions. *EMBO Mol Med*. 2011;3(9):545-58. DOI:10.1002/emmm.201100158
- Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3-13. DOI:10.5415/apallergy.2014.4.1.3
- Coimbra JRM, Moreira PI, Santos AE, Salvador JAR. Therapeutic potential of glutaminyl cyclases: Current status and emerging trends. *Drug Discov Today*. 2023;28(10):103644. DOI:10.1016/j.drudis.2023.103644
- Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, McGarvey LP. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. *Thorax*. 2014;69(1):46-54. DOI:10.1136/thoraxjnl-2013-203894
- Monzon ME, Forteza RM, Casalino-Matsuda SM. MCP-1/CCR2B-dependent loop upregulates MUC5AC and MUC5B in human airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300(2):L204-15. DOI:10.1152/ajplung.00292.2010
- Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В. Современные алгоритмы диагностики и лечения кашля. *Семейная медицина*. 2013;2:87-9 [Seliuk MN, Kozachok NN, Seliuk OV. *Sovremennye algoritmy diagnostiki i lecheniia kashlia*. *Semeinaia meditsina*. 2013;2:87-91 (in Russian)].
- Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur Respir J*. 1994;7(7):1246-53. DOI:10.1183/09031936.94.07071246
- Spinou A, Birring SS. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl. 7):S728-34. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.08

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Трудности диагностики периодической болезни: акцент на нетипичных клинических проявлениях

М.В. Барсук, А.В. Новиков, Т.А. Михалина, В.В. Рамеев<sup>✉</sup>, Л.В. Лысенко (Козловская)

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

## Аннотация

В серии клинических наблюдений представлены описания 3 пациентов с периодической болезнью, имеющих нетипичные проявления и аномальные, с точки зрения законов Грегора Менделя, механизмы наследования. Молекулярно-генетическое исследование является важным, но нередко не окончательным инструментом в диагностике заболевания. Генетическое тестирование в атипичных случаях необходимо в первую очередь для объяснения механизма воспаления и выбора оптимальной тактики терапии. Приведенные клинические случаи демонстрируют изменения представлений о спектре фенотипических проявлений периодической болезни в условиях широкого внедрения в практику молекулярно-генетических методов исследования.

**Ключевые слова:** периодическая болезнь, аутовоспаление, гетерозиготные мутации, нетипичное течение, эпилепсия, нейтрофильный дерматоз, синдром Бехчета

**Для цитирования:** Барсук М.В., Новиков А.В., Михалина Т.А., Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В. Трудности диагностики периодической болезни: акцент на нетипичных клинических проявлениях. Терапевтический архив. 2024;96(6):622–627. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202730 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CLINICAL CASE

## Challenges in diagnosing familial Mediterranean fever: exploring atypical clinical features. Clinical case

Maria V. Barsuk, Alexander V. Novikov, Tamara A. Mikhailina, Vilen V. Rameev<sup>✉</sup>, Lidiia V. Lysenko (Kozlovskaya)

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

## Abstract

This clinical case series presents descriptions of 3 patients with familial Mediterranean fever (FMF) who have atypical manifestations and abnormal inheritance mechanisms in terms of Gregor Mendel's laws. Although molecular genetic testing can help with disease diagnosis, it is not always conclusive. The primary need for genetic testing in atypical cases is to explain the mechanism of inflammation and to select the optimal therapy. These clinical observations demonstrate the changes in the spectrum of phenotypic manifestations of FMF in the context of the widespread introduction of molecular genetic methods.

**Keywords:** familial Mediterranean fever, autoinflammation, heterozygous mutations, atypical course, epilepsy, neutrophilic dermatosis, Behcet's disease

**For citation:** Barsuk MV, Novikov AV, Mikhailina TA, Rameev VV, Lysenko (Kozlovskaya) LV. Challenges in diagnosing familial Mediterranean fever: exploring atypical clinical features. Clinical case. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(6):622–627. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202730

## Введение

Периодическая болезнь (ПБ) характеризуется рецидивирующими стереотипными приступами лихорадки и серозитов, вовлечением суставов и кожи длительностью до нескольких дней, чаще 1–3 дня. Наиболее характерным

серозитом является атака острого перитонита с типичными симптомами раздражения брюшины в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом и лихорадкой. У не знакомого с болезнью врача это создает полную иллюзию «острого хирургического живота», нередко при этом предпринимают-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Рамеев Вилен Вилевич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. E-mail: vvrameev@mail.ru

<sup>✉</sup>Vilen V. Rameev. E-mail: vvrameev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4260-0226

Барсук Мария Вадимовна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Maria V. Barsuk. ORCID: 0000-0002-2186-978X

Новиков Александр Викторович – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Alexander V. Novikov. ORCID: 0000-0001-9572-4818

Тамара Алексеевна Михалина – ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Tamara A. Mikhailina. ORCID: 0009-0004-3705-9257

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии

Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya). ORCID: 0000-0002-1166-7308

ся попытки аппендэктомии вопреки известной из анамнеза доброкачественности таких приступов. Во 2-й половине XX в., когда патогенез заболевания еще не изучали, течение перитонита без тяжелых гнойных осложнений вызывало удивление [1]. Узнаваемой чертой ПБ является этническая ассоциированность заболевания, что нашло отражение в ее англоязычном названии – семейная средиземноморская лихорадка, так как болезнь чаще всего встречается у представителей Средиземноморья: евреев-сефардов, армян, турков, греков, итальянцев, арабов. Но она также широко распространена на Северном Кавказе, в Закавказье и других регионах России.

Клиническая диагностика ПБ в силу типичной картины заболевания, связи с этносом, высокой частоты вторичного АА-амилоидоза и эффективности колхицина достаточно надежна. Эти признаки суммированы известными критериями Tel-Hashomer (табл. 1), которые, однако, имеют свои недостатки – например, они нацелены на диагностику стереотипных эпизодов перитонита и лихорадки, в то время как хорошо известны многолетние ремиссии ПБ со стертыми признаками заболевания.

В связи с этим предлагались более детализированные критерии Tel-Hasomer в редакции A. Livneh и соавт., которые, несмотря на громоздкость, представляют определенную ценность, особенно в условиях противоречивых результатов генетического исследования [2].

Наследственный характер ПБ понятен с начала ее изучения – на это указывала этническая зависимость болезни и высокая частота в семьях. Наследование ПБ не сцеплено с полом и реализуется не в каждом поколении, что в соответствии с аксиомой Грегора Менделя о независимой сегрегации наследуемых признаков можно определить как аутосомно-рецессивное.

Генетическое исследование стало возможным после открытия в 1997 г. гена ПБ (*MEFV*) на коротком плече хромосомы 16. Ген состоит из 10 экзонов и кодирует 781 аминокислоту белка пирина (иначе «маренострина») [3, 4]. В 1999 г. M. McDermott и соавт. для обозначения ПБ и ряда родственных состояний (криопиринопатии, TRAPS, дефицит мевалонаткиназы и др.) предложили термин «аутовоспаление» [5]. Это понятие отчасти противопоставлено термину «аутоиммунитет», так как при аутовоспалении ведущим патогенетическим механизмом является активация нейтрофилов, макрофагов и других клеток врожденного иммунитета с дальнейшей гиперпродукцией интерлейкинов (ИЛ) и белков острой фазы воспаления [6]. Механизмы, связанные с антиген-индуцированным синтезом антител или Т-лимфоцитарным ответом, при этом практически не задействованы [7]. Перечисленные заболевания именуют моногенными аутовоспалительными заболеваниями [8], среди которых ПБ является самым распространенным и изученным представителем [9].

Аутосомно-рецессивный тип наследования предполагает подтверждение болезни обнаружением 2 одинаковых мутаций в гене *MEFV*. Однако опыт наблюдения за собственной когортой больных ПБ ( $n=241$ ) показывает, что почти у каждого 10-го (9%) [8] пациента выявляется гетерозиготное носительство мутации (от одного из родителей), несмотря на типичные клинические проявления ПБ.

### Клиническое наблюдение 1

Пациентка Г. 32 лет обратилась в Клинику им. Е.М. Тареева с жалобами на периодические боли в животе с признаками раздражения брюшины в сочетании с болью в груди при дыхании, повышением температуры тела, чаще

субфебрильным, длительностью до 4 дней и частотой от 1–2 раз в год до 1 раза в 2 мес.

Со школьных лет отмечает головные боли, которые сопровождалась рвотой и сонливостью. В возрасте 21 года впервые появились эпизодические абдоминалгии, по поводу которых проведена аппендэктомия, однако редкие приступы продолжали беспокоить. В 26 лет выявлены спайки в брюшной полости в зоне вмешательства, при этом беременность в 30 лет наступила самостоятельно, протекала без осложнений. Тогда же усилились головные боли, которые сопровождалась судорожным синдромом, потерей сознания, по результатам ночной энцефалографии диагностирована фокальная височная двусторонняя эпилепсия. При генетическом исследовании выявлено гетерозиготное носительство мутации М694V. Во время последнего приступа С-реактивный белок (СРБ) составил 144,93 мг/л. Протеинурии, изменений в общем и биохимическом анализе крови не обнаруживалось. Установлен диагноз ПБ, рекомендовано лечение колхицином 1 мг/сут и мониторинг СРБ 1 раз в месяц.

У пациентки типичные приступы ПБ, по определению заболевания – аутосомно-рецессивного, развились несмотря на гетерозиготное носительство одной мутации в гене *MEFV*, что указывает на псевдоминантный характер наследования в данном случае. Такое наследование ПБ является редким, при этом клиническая пенетрантность может варьировать в широком диапазоне от минимальных симптомов до типичных приступов ПБ [10]. Существуют многочисленные наблюдения [8] развития заболевания у гетерозигот. Такой генотип именуется неполным.

Неполными считают также носительство мутаций неопределенного клинического значения, например R202Q, а также компаунд-гетерозиготное носительство, когда выявляют несколько мутаций в разных аллелях гена [11]. С одной стороны, в ретроспективном турецком исследовании [12] среди 1123 случаев ПБ выявлено 66 человек с неполным генотипом. С другой стороны, из 346 пациентов с ПБ из регистра аутовоспалительных заболеваний Eurofever ( $n=751$ ) проанализировано 238 случаев ПБ: из них 112 имели гомозиготное, а 126 – гетерозиготное или более сложное носительство мутаций в гене *MEFV* [13]. Среди нетипичных фенотипических проявлений у гетерозигот отмечались головная боль, шейная лимфаденопатия и перикардит. У пациентов-гетерозигот и компаунд-гетерозигот чаще наблюдался частичный ответ на терапию колхицином [13].

Таким образом, генетическое исследование не всегда является «итоговым» для диагностики ПБ – сохраняют свое значение и клинические критерии, с которыми важно сопоставлять результаты генетического анализа. В этой связи небезупречно выглядят турецкие педиатрические критерии диагностики ПБ, согласно которым практически любые воспалительные проявления могут интерпретироваться как ПБ при обнаружении патогенной мутации [14].

Известно, что у носителей мутаций в гене *MEFV* могут наряду с характерными атаками ПБ выявляться и нетипичные проявления. Так, у обсуждаемой пациентки определялись приступы височной эпилепсии, связь которых с ПБ возможна, но требует обоснования.

В литературе обсуждается поражение нервной системы при ПБ, которое может манифестировать по-разному – наиболее часто описывают головную боль, в том числе мигренозного типа, миалгию, головокружения, судороги и парестезии [15, 16]. F. Salehzadeh и соавт. среди 104 детей с генетически верифицированной ПБ у 22 наблюдали неврологические проявления (НП), в том числе у 6 (5,8%) из

**Таблица 1. Критерии диагностики ПБ****Table 1. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever (FMF)**

Большие критерии	Малые критерии
<i>Определенный диагноз: 2 больших или 1 большой + 2 малых критерия. Вероятный диагноз: 1 большой + 1 малый критерий</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повторяющиеся эпизоды лихорадки, сопровождающейся перитонитом, синовитом или плевритом</li> <li>• Амилоидоз AA-типа без предрасполагающих заболеваний</li> <li>• Положительный эффект продолжительного лечения колхицином</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повторяющиеся эпизоды лихорадки</li> <li>• Рожеподобная эритема</li> <li>• Больные ПБ среди родственников 1-й степени родства</li> </ul>

них – эпилепсию. В работе 2020 г. среди 331 больного ПБ в возрасте от 3 до 78 лет частота эпилепсии составила 2,3% ( $n=7$ ), что превышает этот показатель в общей популяции Средиземноморья – 0,4–1,2% [17]. Приведенные данные согласуются с недавним турецким исследованием [16], где в когорте детей с генетически верифицированной ПБ ( $n=625$ ) эпилепсия диагностирована у 2,56% ( $n=16$ ) пациентов.

Ряд авторов показали, что у некоторых пациентов противоэпилептические препараты могут не справляться с припадками в полной мере, но достигнуть контроля эпилепсии удавалось после начала терапии колхицином [15, 18, 19].

С другой стороны, при обследовании 2300 детей [20] эпилепсия диагностирована у 12 (0,5%) пациентов, что не превышает распространенности в общей популяции Армении, которая составляет 0,6%. Авторы предположили, что подобные демографические результаты и хороший ответ на терапию как колхицином, так и противоэпилептическими препаратами, скорее, свидетельствуют об отсутствии связи между патологиями.

Имелись попытки связать развитие НП с носительством определенных мутаций *MEFV*, однако полученные данные противоречивы и выглядят малоубедительно. Так, M. Sanrolat и соавт. показали высокую частоту обнаружения мутации M694V у пациентов с НП – 40,9%, тогда как при отсутствии неврологических симптомов мутация встречалась в 25,6% случаев, различия не являлись статистически значимыми ( $p=0,189$ ) [15]. P. Bektaş и соавт., наоборот, чаще выявляли M694V среди пациентов без НП, при этом у 46 из 142 детей с НП определена мутация E148Q [16]. M. Ahmed и соавт. вообще не обнаружили значимых различий при сравнительном анализе пяти мутаций *MEFV* ( $n=135$ : M694V, M680I, E148Q, V726A, M694I) в отношении НП [21].

Кроме того, ПБ может протекать под клиническими «масками» других распространенных заболеваний. В литературе описаны случаи моноартрита [22], в том числе рецидивирующего плечелопаточного периагрита, который проявлялся острыми приступами болей в спине и исчезал при назначении колхицина [23]. Единственным проявлением ПБ может являться лихорадка неясного генеза [24], описаны также гидроторакс [25] или синдром раздраженного кишечника [26]. Заболевание может длительное время протекать вообще бессимптомно – в одном из наблюдений среди 2020 пациентов с ПБ авторы выделили 2% больных, чей дебют клинических проявлений приходился на возраст старше 40 лет. В данной группе проявления заболевания характеризовались более низкой частотой лихорадки, меньшей суточной дозой колхицина и преобладанием мутаций за пределами экзона 10 гена *MEFV* [27].

Представляем наблюдение пациента с атипичным течением ПБ, несмотря на наличие характерных абдоминально-лихорадочных атак ПБ у единокровных сестер.

## Клиническое наблюдение 2

Пациент А. 25 лет обратился в связи с эпизодом незудящих сливных пигментированных пятен, гиперемией на коже груди длительностью до нескольких месяцев в сочетании с головными болями (рис. 1). Указанные жалобы отмечает с 22 лет, исключали аллергодерматозы. При биопсии кожи выявлен склероз дермы без воспалительных изменений, что расценено как локальная форма склеродермии. Признаков системного поражения в рамках склеродермии не выявляли – отсутствовали синдром Рейно, склеродактилия, капиллярскопия ногтевого ложа без отклонений. Показатели функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких в норме, отсутствовали изменения в моче, креатинин – 96 мкмоль/л, не выявлено антител к центромерам топоизомеразы-1. В дальнейшем высыпания на коже полностью исчезли без остаточных рубцовых изменений, что позволяет окончательно отвергнуть диагноз склеродермии. Необычным свойством кожи у пациента являлось выраженная гидрофильность эпидермиса с его побелением и утолщением при кратковременном контакте кожи с водой (рис. 2), что указывало на резкое повышение способности эпидермиса к сорбции воды.

У сестер пациента с детства отмечались приступы абдоминальных и лихорадки, что в совокупности с выявлением гетерозиготного носительства мутации *MEFV* M680I позволило диагностировать у них ПБ и с эффектом назначить колхицин. У здоровых матери и брата пациента, как и у самого больного, также выявлена данная мутация.

Сочетание носительства этой мутации с 10-кратным повышением СРБ – 59 мг/л – позволило интерпретировать изменения как фенотипический вариант нейтрофильного дерматоза, ассоциированного с мутацией в гене *MEFV* (РААND-синдром).

Данное наблюдение иллюстрирует, как в одной семье одна и та же мутация у близких родственников может вести себя по-разному – в некоторых случаях проявляется фенотип типичной ПБ, в других – пирин-ассоциированного аутовоспаления с нейтрофильным дерматозом (РААND). РААND-синдром характеризуется развитием акне, гнойным гидраденитом, гангренозной пиодермией, васкулитом мелких сосудов и стерильными абсцессами кожи. Также у пациентов отмечаются приступы лихорадки длительно до нескольких недель, артралгии, олигоартриты, миалгии и миозиты. От ПБ РААND-синдром отличается отсутствием серозита и большей продолжительностью эпизодов лихорадки [28]. До недавних пор считалось нехарактерным развитие АА-амилоидоза, однако в настоящее время и при РААND описана возможность такого осложнения [29].

При РААND, как и при ПБ, мутация приводит к синтезу дефектного пирина, дисфункция которого приводит к повышенной секреции ИЛ-1β. Однако при ПБ мутацией поражаются в основном домены, обеспечивающие сбор-



**Рис. 1. Эритематозные элементы на коже больного ПБ.**

**Fig. 1. Erythematous elements on the skin of a patient with FMF.**

ку пириновой и криопириновой инфламмасом – главных макромолекулярных инструментов гиперсекреции ИЛ-1, в то время как при RAAND в основном нарушается контроль активности пирина через нарушение его связывания с белком 14-3-3. На животных моделях установлено, что моноциты, экспрессирующие мутации RAAND, демонстрировали спонтанную гиперсекрецию не только ИЛ-1 $\beta$ , но и ИЛ-18. Последний, по-видимому, через гиперактивацию макрофагов способствует большей выраженности некрозов в сравнении с клетками, мутантными по M694V [28].

Представленное наблюдение демонстрирует, что оба фенотипа заболевания возможны при носительстве одной и той же мутации, и заставляет склоняться к мнению, что ПБ и RAAND являются фенотипическими вариантами одного и того же заболевания. По данным небольшого систематического обзора (M. Delplanque и соавт. [30]) страдающих ПБ с кожными проявлениями, помимо типичной для ПБ розеоподобной сыпи, выявленной у 53 пациентов, встречались и другие неэритемоподобные нейтрофильные дерматозы, в том числе нейтрофильный панникулит – у 4, синдром Свита – у 6 и гангренозная пиодермия – у 1. Среди 8 пациентов с морфологически верифицированным неэритемоподобным нейтрофильным дерматозом, имеющих определенные или вероятные критерии ПБ, только 6 ответили на лечение колхицином. Таким образом, несмотря на очевидное пересечение ПБ и RAAND, эти фенотипы у носителей мутаций *MEFV* следует различать и применять разные терапевтические стратегии. Из других кожных проявлений возможны буллезный эпидермолиз, пурпура, ангионевротический отек, эритема лица, синдром Рейно, узелки и псориаз [30].

Исследователи из Турции указывают на высокую частоту ассоциации ПБ и синдрома Бехчета [31]. По всей видимости, возможны и иные ассоциации. Представляем клиническое наблюдение сложного фенотипа ПБ у гомозиготного носителя мутации *MEFV*.

### Клиническое наблюдение 3

Пациент 53 лет. В раннем детстве оперирован в связи с развитием фурункула на шее, проводились гемотрансфузии. В возрасте 4 лет перенес острый гепатит, в последу-



**Рис. 2. Эпидермальная гидрофилия у пациента с ПБ.**

**Fig. 2. Epidermal hydrophilia in a patient with FMF.**

ющем определялись положительные маркеры гепатита В и С. В 36 лет впервые выявлены расширение селезеночной вены и увеличение селезенки без признаков коллатерального кровообращения, асцита или гиперспленизма. Тем не менее диагностирована портальная гипертензия в рамках цирроза печени в исходе вирусного гепатита В и С. В дальнейшем австралийский антиген и РНК вируса гепатита С не выявлялись.

В последующие годы у пациента отмечались частые рецидивы кожных нагноений, в том числе по прошествии юношеского возраста, при этом антибиотики оказывали, как правило, временный эффект, длительных ремиссий удавалось достичь лишь при применении стероидов местно.

С ранних лет беспокоили приступы доброкачественного перитонита, в связи с чем возникло подозрение на ПБ. По результатам генетического исследования в возрасте 37 лет выявлено гомозиготное носительство мутации M694V, что позволило подтвердить диагноз.

Тогда же выявлена протеинурия 0,8 г/л, подозревали вторичный АА-амилоидоз, однако при неоднократной биопсии прямой и двенадцатиперстной кишки амилоида не выявлено. В связи со стойким повышением уровня мочевой кислоты до 500–600 мкмоль/л изменения в моче объясняли уратным тубулоинтерстициальным нефритом, функция почек оставалась сохранной. Принимал колхицин 1 мг/сут с эффектом – улучшилось общее самочувствие, редкими стали приступы ПБ. С 44 лет препарат принимал нерегулярно. В возрасте 47 лет впервые отмечено повышение уровня креатинина до 300 мкмоль/л. На фоне остро го инфекционного энтероколита креатинин повысился до 630 мкмоль/л (клубочковая фильтрация – 8 мл/мин по

СКД-ЕР1), начато лечение программным гемодиализом. В возрасте 51 года проведена трансплантация почки. С целью предупреждения отторжения трансплантата назначена трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия – такролимус 9,5 мг, метилпреднизолон 5 мг, микофеноловая кислота 720 мг, продолжал лечение колхицином 1 мг. Однако в течение полугода отмечалось появление протеинурии 0,2 г/л, повышение креатинина до 136 мкмоль/л, диагностирована дисфункция трансплантата. Также сохранялась персистенция воспаления – СРБ в диапазоне 35–108 мг/л. Осенью 2022 г. пациенту рекомендовано добавление к терапии ингибитора ИЛ-1β длительного действия – канакинумаба по схеме 150 мг подкожно 1 раз в 4 нед. В феврале 2023 г. выполнена первая инъекция, на фоне чего отмечена относительная нормализация общего состояния, лабораторно: СРБ – 9,7 мг/л, сывороточный амилоидный белок А – 8,7 мг/л. При дальнейшем мониторинге сохранялось повышение концентрации СРБ высокочувствительным методом до 16,0 мг/л. Функция трансплантата стабильна и соответствует 3а стадии хронической болезни почек.

На примере этого случая демонстрируется возможность развития атипичных клинических проявлений в виде Бехчет-подобного синдрома у пациента с характерными атаками ПБ. Таким проявлением можно считать псевдофолликулит, выраженность которого не зависела от приема колхицина, – пациент вынужден был длительно использовать глюкокортикостероидные мази. На наш взгляд, портальная гипертензия у пациента также в большей степени характеризует синдром Бехчета, чем цирроз печени. Об этом свидетельствует ее изолированный (без сочетания с другими печеночными синдромами) и парциальный характер – без асцита, расширения вен пищевода; небольшое увеличение селезенки без гиперспленизма больше соответствует персистенции хронического воспаления, характерного для ПБ; вирусный гепатит в течение многих лет практически не проявлялся, маркеры репликации вирусов в крови не выявлялись.

Несмотря на преимущественно скрытую воспалительную активность, течение ПБ завершилось формированием терминальной стадии почечной недостаточности и в настоящее время создает угрозу потери трансплантата. С целью эффективного контроля субклинического воспаления у колхицинорезистентного больного ПБ рекомендовано лечение ингибиторами ИЛ-1.

Применение современных подходов к лечению (добавление ингибиторов ИЛ-1 [32]) и мониторингованию активности ПБ позволило у больных ПБ снизить частоту вторичного АА-амилоидоза, главного фактора неблагоприятного прогноза из-за прогрессирования амилоидной нефропатии, с 41,3%, по данным О.М. Виноградовой [1], в предыдущие десятилетия до 6,3% в настоящее время [33].

## Заключение

Приведенные случаи демонстрируют разнообразие клинических проявлений ПБ. Повсеместное внедрение методов генетической диагностики позволило определять и описывать атипичные варианты ПБ, что значительно

расширило представления о клинических манифестациях заболевания. Наряду с типичными воспалительными атаками при ПБ могут развиваться поражение нервной системы, нейтрофильные дерматозы разной степени тяжести и др. Причем эти проявления нередко демонстрируют резистентность к стандартной терапии колхицином. Существенный прогресс в профилактике вторичного амилоидоза и лечении как типичных, так и атипичных проявлений ПБ связывают с применением блокаторов ИЛ-1, ингибирующих основной путь воспалительного каскада при ПБ. Тщательный мониторинг этого воспаления составляет важнейшую терапевтическую задачу в ведении больных ПБ.

Наши наблюдения подчеркивают, что результаты молекулярно-генетического анализа даже при моногенных заболеваниях, таких как ПБ, не всегда могут являться окончательным критерием для диагностики болезни. Менделевские представления о наследовании признаков часто оказываются относительными, и обнаружение патогенной мутации требует тщательного подтверждения ее роли найденными клиническими фактами. При этом клинические данные также не являются самостоятельными критериями диагностики нозологической принадлежности заболевания. Это определяет важность интегрального подхода к установлению причины патологического состояния по И.В. Давыдовскому через формирование «непротиворечивого силлогизма связи» между клиникой и генетикой.

**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.

## Список сокращений

ИЛ – интерлейкин  
НП – неврологические проявления  
ПБ – периодическая болезнь

СРБ – С-реактивный белок  
РААИД – пирин-ассоциированное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Виноградова О.М. Периодическая Болезнь. Медицина, 1973 [Vinogradova O.M. Periodicheskaia bolezn'. Moscow: Meditsina, 1973 (in Russian)].
2. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-85. DOI:10.1002/art.1780401023
3. Aksentijevich I, Centola M, Deng Z, et al. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell.* 1997;90(4):797-807. DOI:10.1016/S0092-8674(00)80539-5
4. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a Gene Causing Familial Mediterranean Fever to the Short Arm of Chromosome 16. *New Eng J Med.* 1992;326(23):1509-13. DOI:10.1056/NEJM199206043262301
5. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97(1):133-44. DOI:10.1016/S0092-8674(00)80721-7
6. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(4):539-64. DOI:10.1007/S40257-019-00440-Y
7. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDS): A Delphi study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1558-65. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212515
8. Рамеев В.В., Симомян А.Х., Богданова М.В., и др. Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021;30(2):36-43 [Rameev V, Simonyan A, Bogdanova M, et al. Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options. *Klinicheskaja farmakologija i terapija.* 2021;30(2):36-43 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-2-36-43
9. Bernot A, Da Silva C, Petit JL, et al. Non-founder mutations in the MEFV gene establish this gene as the cause of familial Mediterranean fever (FMF). *Hum Mol Genet.* 1998;7(8):1317-25. DOI:10.1093/HMG/7.8.1317
10. Booth DR, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM.* 2000;93(4):217-21. DOI:10.1093/QJMED/93.4.217
11. Kandur Y, Kocakap DBS, Alpcan A, Tursun S. Clinical significance of MEFV gene variation R202Q. *Clin Rheumatol.* 2022;41(1):271-4. DOI:10.1007/S10067-021-05906-1
12. Caglayan AO, Demiryilmaz F, Ozyazgan I, Gumus H. MEFV gene compound heterozygous mutations in familial Mediterranean fever phenotype: A retrospective clinical and molecular study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010;25(8):2520-3. DOI:10.1093/ndt/gfp632
13. Papa R, Doglio M, Lachmann HJ, et al. A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):167. DOI:10.1186/s13023-017-0720-3
14. Yalçınkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48(4):395-8. DOI:10.1093/rheumatology/ken509
15. Canpolat M, Gumus H, Gunduz Z, et al. Neurological Manifestations in Familial Mediterranean Fever: Results of 22 Children from a Reference Center in Kayseri, an Urban Area in Central Anatolia, Turkey. *Neuropediatrics.* 2017;48(2):079-85. DOI:10.1055/s-0036-1593374
16. Bektaş PC, Tufan AK, Çetin N, et al. Neurological Face of Familial Mediterranean Fever. *Turkish Archives of Pediatrics.* 2022;57(5):511-5. DOI:10.5152/TURKARCHPEDIATR.2022.21368
17. Salehzadeh F, Azami A, Motezarre M, et al. Neurological manifestations in familial mediterranean fever: A genotype-phenotype correlation study. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:15-9. DOI:10.2147/OARRR.S238649
18. Olbjørn C, Fjærli HO. En tre år gammel jente med magesmerter og feber. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening.* 2010;130(5):494-5. DOI:10.4045/tidsskr.09.0692
19. Gedalia A, Zamir S. Neurologic manifestations in familial Mediterranean fever. *Pediatr Neurol.* 1993;9(4):301-2. DOI:10.1016/0887-8994(93)90068-N
20. Mkrtchyan N, Amaryan G, Aghababyan N, et al. P01-045 – Epilepsy in Armenian children with FMF. *Pediatric Rheumatology.* 2013;11(S1):A48. DOI:10.1186/1546-0096-11-S1-A48
21. Ahmed MH, Ibrahim AM, Ragab SM, Mahros AM. Musculoskeletal and neurological manifestations in a cohort of Egyptian Familial Mediterranean fever patients: genotype-phenotype correlation. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation.* 2022;49(1):1-8. DOI:10.1186/S43166-021-00106-W
22. Gullu UU, Balaban İ, Kara SS, et al. Frequency of Familial Mediterranean Fever Gene Mutation in Patients Presenting With Joint Pain and Diagnosed With Acute Rheumatic Fever. *Cureus.* 2023;15(8):6-13. DOI:10.7759/cureus.43001
23. Matsumoto H, Saito K, Sumichika Y, et al. Atypical Familial Mediterranean Fever Presenting with Recurrent Upper Back Pain: A Case Report. *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2023;260(2):165-9. DOI:10.1620/tjem.2023.J030
24. Nir-Paz R, Ben-Chetrit E, Pikarsky E, et al. Unusual presentation of familial Mediterranean fever: Role of genetic diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(10):836-8. DOI:10.1136/ard.59.10.836
25. Dimeas G, Dimeas IE, Papacharalampous K, et al. Familial Mediterranean Fever in a 28-Year-Old Male Presented as a Painless Massive Pleural Effusion. *Cureus.* 2023;15(7). DOI:10.7759/cureus.41776
26. Kumei S, Ishioh M, Murakami Y, et al. A patient with familial Mediterranean fever mimicking diarrhea-dominant irritable bowel syndrome who successfully responded to treatment with colchicine: a case report. *J Med Case Rep.* 2022;16(1):1-5. DOI:10.1186/s13256-022-03446-z
27. Aydin O, Han EB, Ozdogan H, Ugurlu S. Late-Onset Familial Mediterranean Fever: Single-Center Experience And Literature Review. *Intern Emerg Med.* 2022;17(5):1301-6. DOI:10.21203/rs.2.23028/v1
28. Moghaddas F, Llamas R, Nardo D De, et al. A novel Pypin-Associated Autoinflammation with Neutrophilic Dermatitis mutation further defines 14-3-3 binding of Pypin and distinction to Familial Mediterranean Fever. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2085-94. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211473
29. Kiyota M, Oya M, Ayano M, et al. First case of pypin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis complicated by amyloidosis. *Rheumatology (United Kingdom).* 2020;59(9):E41-3. DOI:10.1093/rheumatology/keaa005
30. Delplanque M, Ducharme-Bénard S, Moguelet P, et al. Is neutrophilic dermatosis a manifestation of familial Mediterranean fever? *Scand J Rheumatol.* 2022;51(1):42-9. DOI:10.1080/03009742.2021.1904588
31. Balçl-Peynircioglu B, Kaya-Akça Ü, Arıcl ZS, et al. Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1372-80. DOI:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ410
32. Keven K, Sengul S, Kutlay S, et al. Long-term outcome of renal transplantation in patients with familial Mediterranean fever amyloidosis: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2004;36(9):2632-4. DOI:10.1016/J.TRANSPROCEED.2004.09.065
33. Akar S, Yuksel F, Tunca M, et al. Familial mediterranean fever: Risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine.* 2012;91(3):131-6. DOI:10.1097/MD.0b013e3182561a45

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Волчаночный нефрит и тромботическая микроангиопатия

Л.А. Боброва<sup>✉1</sup>, Н.А. Козловская<sup>2,3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Волчаночный нефрит (ВН) является одним из наиболее частых среди органных проявлений системной красной волчанки (СКВ). Его различные клинические признаки развиваются не менее чем у 50% больных СКВ. Помимо ВН в спектр ассоциированных с СКВ вариантов поражения почек входит и сосудистая патология. Одним из вариантов поражения микроциркуляторного русла почек является тромботическая микроангиопатия (ТМА), механизмы развития которой разнообразны. Обзор посвящен основным формам ТМА, включая антифосфолипидный синдром и нефропатию, ассоциированную с антифосфолипидным синдромом, ТМА, обусловленную нарушениями регуляции системы комплемента и дефицитом ADAMTS13. В большинстве случаев эти формы ТМА сочетаются с ВН, однако могут существовать и как единственные варианты поражения почек. Обсуждаются вопросы патогенеза, влияние ТМА на почечный прогноз и подходы к лечению.

**Ключевые слова:** волчаночный нефрит, тромботическая микроангиопатия

**Для цитирования:** Боброва Л.А., Козловская Н.А. Волчаночный нефрит и тромботическая микроангиопатия. Терапевтический архив. 2024;96(6):628–634. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202731

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: A review

Larisa A. Bobrova<sup>✉1</sup>, Natalia L. Kozlovskaya<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Yeramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

## Abstract

Lupus nephritis (LN) is one of the most common organ-specific manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE). Various clinical signs of LN develop in at least 50% of patients with SLE. In addition to LN, the spectrum of renal lesions associated with SLE also includes vascular pathology. One of the variants of renal microvascular injury is thrombotic microangiopathy (TMA), the mechanisms of which are diverse. The review focuses on the main forms of TMA, including antiphospholipid syndrome and nephropathy associated with antiphospholipid syndrome, TMA caused by complement system regulation disorders and deficiency of ADAMTS13. In most cases, these forms of TMA are combined with LN. However, they may also exist as a single form of kidney damage. This article discusses the TMA pathogenesis, the impact on kidney prognosis, and treatment options.

**Keywords:** lupus nephritis, thrombotic microangiopathy

**For citation:** Bobrova LA, Kozlovskaya NL. Lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(6):628–634. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202731

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений, ассоциированных с образованием множества аутоантител к компонентам клеточного ядра и цитоплазмы, образованием и отложением иммунных комплексов и другими иммунными процессами [1]. Одним из основных органов-мишеней при СКВ являются почки, поражение которых развивается у 40–50% пациентов с тенденцией к постепенному снижению в последнее время [1]. Несмотря на большие успехи в лечении волчаночного нефрита (ВН) в частности и СКВ в целом, достигнутые

за последние 10 лет в результате появления новых таргетных препаратов, ВН по-прежнему представляет собой прогрессирующее заболевание: в течение 5 лет терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) достигают около 10% пациентов [2, 3]. Совокупная частота развития ТПН через 5, 10 и 15 лет варьирует от 3 до 11%, от 6 до 19% и от 19 до 25% соответственно [4]. И хотя ВН перестал рассматриваться как основная причина смерти больных СКВ, он является важным фактором неблагоприятного прогноза [2, 4].

Основным вариантом нефропатии, которая развивается у подавляющего числа пациентов с СКВ, является ВН. Однако спектр поражения почек не ограничивается только им-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**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). E-mail: bobrova\_l\_a@staff.sechenov.ru

**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 женщинам с патологией почек и мочевыводящих путей ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева»

<sup>✉</sup>**Larisa A. Bobrova.** E-mail: bobrova\_l\_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6265-4091

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

мунокомплексным гломерулонефритом. По накопленным в последнее время данным, поражение микроциркуляторного русла (МЦР) почек негативно влияет на отдаленные почечные исходы и играет важную роль в выборе терапевтической стратегии при ВН [5, 6].

Распространенность поражения МЦР при ВН варьирует от 53,4 до 81,8% [5, 6]. Выделяют пять патологических типов микрососудистых поражений: депозиция иммунных комплексов в стенке экстрагломерулярных артерий и артериол, атеросклероз (АС), тромботическая микроангиопатия (ТМА), невоспалительная некротизирующая васкулопатия (ННВ) и истинный почечный васкулит (ИПВ). По данным L. Wu и соавт., из 341 пациента с морфологически верифицированным ВН у 279 (81,8%) обнаружены сосудистые поражения, которые у 74,2% пациентов представлены депозитами иммунных комплексов, у 24,0% – АС, у 17,6% – ТМА, у 3,8% – ННВ и у 0,6% – ИПВ. Кроме того, у 31% пациентов отмечено более двух типов сосудистых поражений [5]. Прогноз при различных типах поражения МЦР почек различается. В ретроспективном анализе 429 пациентов показано, что 5-летняя почечная выживаемость в отсутствие сосудистой патологии составила 83%, а при ее наличии – 63% в группе пациентов с АС, 67% – с ННВ, 33% – с ИПВ и 31% – с ТМА [6].

Хотя различные типы сосудистого поражения имеют определенные общие механизмы, каждый морфологический тип может демонстрировать свои собственные уникальные черты. В обзоре приводятся сведения об основных формах ТМА при ВН, включая их клинико-морфологические характеристики, патогенез и подходы к лечению.

### ТМА при ВН

ТМА – общий термин, используемый для описания любого состояния, характеризующегося поражением сосудов МЦР и ишемическим повреждением органов, в первую очередь центральной нервной системы (ЦНС) и почек, неиммунной тромбоцитопенией и Кумбс-негативной микроангиопатической гемолитической анемией [7]. Патоморфологически ТМА представляет собой окклюзивное поражение сосудов МЦР (капилляров, артериол, артерий малого калибра) с характерными гистологическими признаками эндотелиоза и тромбоза [7, 8]. Диагностика ТМА при СКВ затруднена, поскольку эти два заболевания имеют схожие клинические проявления, включая гемолитическую анемию, тромбоцитопению, неврологический дефицит, поражение почек и лихорадку, и зачастую только морфологическое исследование позволяет диагностировать ТМА у данной категории пациентов.

### Локально-почечная ТМА при ВН

Морфологические изменения ткани почек при ТМА не обязательно сопровождаются микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией, в этих случаях используют термин «локально-почечная ТМА» [8]. Именно такая форма ТМА наиболее часто встречается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и СКВ в частности [9, 10]. В нескольких сериях наблюдений показано, что у 79–81% пациентов развилась локально-почечная ТМА и лишь у 1–9% – системная, соответствующая критериям гемолитико-уремического синдрома (ГУС)/тромботической тромбоцитопенической пурпуры – ТТП (в этих сериях не проводилось разграничений между синдромами ТТП и ГУС), а в 1–13% случаев диагностирован антифосфолипидный синдром (АФС) [11, 12]. Так, в ретроспективном анализе нефробиопсий, выполненном для определения спектра и распространенности почечной ТМА при ВН, D. Song и соавт.

обнаружили ее характерные признаки у 36 (24%) из 148 пациентов. При этом системные проявления ТМА отмечались только у 7 из 36 больных: у 2 развилась ТТП/ГУС, у двух других – АФС, еще у 2 – злокачественная артериальная гипертензия (АГ) и у 1 пациента – системный склероз. У остальных 29 (80%) имелось сочетание локально-почечной ТМА с ВН. По мнению авторов, такие случаи можно легко пропустить, если не выполнять исследование методом иммунофлюоресценции с использованием антител к фибрину [11].

Влияние ТМА на почечный прогноз у пациентов с ВН достоверно не установлено. В ряде работ продемонстрировано, что сочетание ВН и ТМА обуславливает более тяжелое поражение почек по сравнению с таковым при изолированном ВН. Так, в исследовании F. Strufaldi и соавт. проанализировали данные 253 пациентов, у 43 (17%) из которых выявлены острые или хронические проявления ТМА при гистологическом исследовании почек. В этой группе оказалась значимо ниже расчетная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ ( $24,1 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  vs  $64,15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ;  $p < 0,001$ ), большее число пациентов ( $82,9\%$  vs  $32,9\%$ ;  $p < 0,001$ ) достигли комбинированной конечной точки (рСКФ  $< 15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ , или смерть, или начало лечения гемодиализом). Сравнение клинико-лабораторных показателей в группах «чистого» ВН и ВН+ТМА установило в последней большую частоту анемии, тромбоцитопении, снижения уровня гаптоглобина и системных проявлений ( $20,9\%$  vs  $4,33\%$ ;  $p = 0,001$ ). Однако классические клинико-лабораторные проявления ТМА не позволяли предсказывать наличие ренальной ТМА, окончательная верификация которой возможна лишь при биопсии почки, остающейся важнейшим методом диагностики ТМА [13].

В уже упомянутой работе D. Song и соавт. [11] установлено, что больные с сочетанием ВН и ТМА независимо от ее этиологии имели более высокую протеинурию и креатининемию, а при гистологическом исследовании биоптатов почек – большие значения индексов активности и склероза, более выраженную эндокапиллярную гиперклеточность, тубулярную атрофию и интерстициальный фиброз. Очевидно, что данные клинико-морфологические проявления являются неблагоприятными факторами почечного прогноза при любых формах ТМА [8].

Причины ТМА у пациентов с ВН четко не установлены, предполагают, что иммунологическая активность СКВ является основой ее развития [12]. Главная роль в повреждении эндотелия с последующим развитием ТМА, по-видимому, принадлежит иммунокомплексному сосудистому воспалению, которое развивается в результате дисфункции иммунной системы [14]. В большинстве случаев ТМА обнаруживают у пациентов с пролиферативными классами ВН – III и особенно IV [11, 12]. Проведенные исследования показали, что предикторами развития ТМА независимо от ее этиологии являются IV класс ВН, депозиция C4d в клубочках и внегломерулярных сосудах, наличие анти-Ro антител и лимфоцитоза [11, 12, 15], тогда как повышенные титры антител к ДНК и гипокплементемия таковыми не являются [16].

ТМА у пациентов с ВН представляет собой группу состояний, различающихся по патогенезу и клиническим проявлениям. В круг дифференциальной диагностики необходимо включать АФС, ТТП, комплемент-опосредованную ТМА – КоТМА (атипичный ГУС – аГУС и вторичный ГУС), ГУС, ассоциированный с инфекцией, а также лекарственную ТМА, чаще связанную с токсичностью ингибиторов кальциневрина, и ТМА, ассоциированную со злокачественной АГ [11, 14, 17]. Спектр перечисленных заболеваний и состояний определяется тремя основными патогенетическими путями, приво-

дьями к развитию ТМА у пациентов с СКВ: воздействием антифосфолипидных антител (АФА), дисрегуляцией системы комплемента и выработкой аутоантител к металлопротеиназе ADAMTS13 – ферменту, расщепляющему сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда (фВ) и таким образом регулирующему процессы микроциркуляторного тромбообразования. Все они объединены одним общим морфологическим признаком – повреждением клеток эндотелия (набухание, отек, отслойка от базальной мембраны, в тяжелых случаях – некроз, расширение субэндотелиального пространства), механизмы которого различны [9, 10, 17].

### АФС и ВН

АФС – аутоиммунная тромбофилия, проявляющаяся рецидивирующими тромбозами сосудов любого калибра и типа, в том числе и органного МЦР, и/или акушерской патологией при обязательном присутствии АФА [18].

Среди пациентов с СКВ и сопутствующим АФС ТМА обнаружена у 67% пациентов, но только у 32% – без АФС [19]. Наиболее ярко почечная ТМА проявляется при катастрофическом АФС (КАФС), который развивается всего у 1% пациентов с АФС, но приводит к летальному исходу более чем в 1/3 случаев в результате полиорганной недостаточности, обусловленной тромбозом МЦР в трех и более органах, развивающимся в срок до 7 дней. Частота поражения почечного МЦР при КАФС превосходит 70%, а по некоторым данным, развивается в 100% случаев [20, 21].

Поражение МЦР почек, ассоциированное с циркулирующими АФА, получило название АФС-ассоциированной нефропатии (АФСН), которая морфологически характеризуется невоспалительной окклюзией мелких сосудов и развивается примерно у 63–67% пациентов с СКВ и достоверным АФС [19]. Ранние поражения демонстрируют признаки собственно ТМА с обнаружением фибриновых тромбов в клубочках и артериолах. Хронические изменения характеризуются фиброзной гиперплазией интимы с облитерацией просвета сосуда и организованными тромбами с реканализацией или без нее в артериях малого калибра, очаговой кортикальной атрофией и тиреоидизацией канальцев [22].

По данным систематического обзора и метаанализа, частота микрососудистых поражений почек у пациентов с АФА-положительной и АФА-негативной СКВ составила 31,3% против 10,4% соответственно, риск острых или хронических микрососудистых поражений почек у пациентов с АФА оказался выше в 3–5 раз по сравнению с пациентами без АФА. Волчаночный антикоагулянт (отношение шансов – ОШ 4,84 [95% доверительный интервал – ДИ 2,93–8,02]) и антикардиолипиновые антитела класса иммуноглобулин G (ОШ 3,12 [95% ДИ 1,08–9,02]) ассоциировались с наиболее высоким риском поражения МЦР почек, при этом связь АФА ни с одним классом ВН не обнаружена [23].

АФА не вызывают тромбоз напрямую, а скорее индуцируют формирование условий для активации свертывающей системы крови (называемых «первым ударом»), при которых тромботические события вызываются дополнительными повреждающими факторами (так называемый «второй удар»). В настоящее время для объяснения теории «двух ударов» предложены два основных молекулярных механизма, с помощью которых АФА индуцируют прокоагулянтное и проадгезивное состояние. Во-первых, АФА регулируют плазменное звено гемокоагуляции и систему фибринолиза [24, 25], предотвращая инактивацию факторов свертывания крови путем ингибирования естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеина С и аннексина А5 [24]. Во-вторых, АФА активируют эндотелиальные клетки, тром-

боциты и моноциты посредством взаимодействия с мембраносвязанными белками и рецепторами через транскрипционный фактор и митоген-активируемые протеинкиназы. Эти сигнальные события индуцируют провоспалительные и прокоагулянтные фенотипические изменения, экспрессию молекул адгезии и высвобождение тканевого фактора и ингибиторов фибринолиза [24, 25].

Относительно недавно описан и другой механизм влияния АФА, с которым прежде всего связывают развитие хронической невоспалительной васкулопатии. G. Saпaud и соавт. продемонстрировали, что АФА, выделенные у пациентов с достоверным АФС, активируют путь mTOR в культивируемых клетках эндотелия сосудов, подтвердив свою гипотезу о том, что этот механизм может быть вовлечен в развитие сосудистой патологии, продемонстрировав лучшую выживаемость трансплантата почки у пациентов, получающих лечение ингибиторами mTOR, по сравнению с теми, кто их не получал [26]. Кроме того, последние исследования подтверждают ключевую роль активации альтернативного пути комплемента (АПК) в развитии АФСН [27].

Негативное влияние на почечный исход сочетания ВН и АФСН продемонстрировано в ряде отечественных и зарубежных исследований. Так, Н.Л. Козловская и соавт. на основании изучения 138 больных ВН, из которых у 57 диагностирован вторичный АФС, а у 33 отмечена «бессимптомная» циркуляция АФА, установили, что сочетание ВН с АФС видоизменяет течение СКВ, придавая ей черты полиорганной ишемической патологии с преимущественным поражением ЦНС, сердца и почек как основных органов-мишеней. Отмечено, что АФСН ухудшает течение ВН, приводя к развитию более тяжелой АГ, большей частоте функциональных нарушений и быстрому прогрессированию нефропатии в целом, снижая 10-летнюю почечную выживаемость с 95 до 80% [28]. Через 10 лет J. Gerhardtsson и соавт. показали, что пациенты, у которых ВН сочетался с АФСН, с большей вероятностью достигнут ТПН по сравнению с пациентами с изолированным ВН (ОШ 5,8, 95% ДИ 1,7–19,7) [29].

### КоТМА и ВН

КоТМА – это ТМА, вызванная дисрегуляцией и гиперактивацией АПК и представляющая собой гетерогенную группу заболеваний, включающую аГУС как первичную генетически обусловленную патологию комплемента и вторичный ГУС, при котором ТМА развивается в результате вторичной активации комплемента вследствие повреждения эндотелия, вызванного различными факторами и механизмами у пациента, не имеющего генетических аномалий системы комплемента [30]. Итогом избыточной активации АПК является образование мембраноатакующего комплекса – терминального комплекса комплемента, приводящего к повреждению тканей, что является общим звеном в патофизиологии всех форм ТМА, опосредуемой комплементом [30]. Считается, что вторичная ТМА, ассоциированная с другими патологическими состояниями, возникает в результате «кратковременной» активации комплемента, индуцированной основным заболеванием. Однако это различие не является абсолютным, поскольку при вторичной ТМА, ассоциированной с другими патологическими состояниями, генетические дефекты белков комплемента выявлены примерно у 10–60% пациентов [31]. В таких ситуациях активация системы комплемента, индуцированная сопутствующим заболеванием и предрасположенная к дальнейшей активации из-за нераспознанной генетической аномалии, может приобрести неконтролируемый характер, что приводит к развитию системной ТМА. Это положение верно и

для ВН. В единственном сегодня небольшом ретроспективном анализе 11 случаев ассоциированной с ВН системной ТМА, рефрактерной к плазмообмену, глюкокортикоидам и иммуносупрессивной терапии, у 10 выживших после острого эпизода ТМА пациентов исследованы гены системы комплемента и у 6 из них обнаружены мутации/варианты генов, ассоциированные с аГУС: мутации фактора H (CFH), CFHR1–CFHR3, фактора I, фактора B, мембранного кофакторного протеина (MCP)/(CD46) и тромбомодулина. Семь пациентов в данном исследовании получали лечение гемодиализом, которое прекращено у 4 из них в связи с восстановлением функции почек в ходе лечения комплемент-блокирующим препаратом экулизумаб [32]. Таким образом, как и при АФС, развитие аГУС при СКВ полностью соответствует теории «двойного удара». Генетические аномалии комплемента лишь предрасполагают к развитию ТМА – «первый удар», а высокая иммунологическая активность СКВ является «вторым ударом», необходимым для развития ТМА [8]. СКВ является уникальным примером возможного развития как аГУС (первичной КоТМА), так и вторичной КоТМА. Первичный аГУС развивается при наличии генетических аномалий белков системы комплемента или при образовании антител к регуляторному белку CFH [33], к развитию вторичной КоТМА приводит гиперактивация АПК, которую запускает классический путь комплемента, активируемый иммунными комплексами при высокой активности СКВ за счет протеолитического расщепления C3 до C3b [34]. Однако различие между первичным процессом, опосредованным комплементом, и процессом, вызванным вторичными факторами, имеет решающее значение, поскольку ТМА, возникающая из-за лежащего в основе генетического дефекта, прогрессирует, несмотря на устранение провоцирующей причины, имеет высокий риск рецидива и плохо отвечает на адекватную терапию основного заболевания [30, 31, 35].

Разграничение первичной и вторичной ТМА важно для выбора тактики лечения, хотя и является сложной задачей для клиницистов. Пациентам, у которых клиническое течение предполагаемой вторичной ТМА необычно агрессивно и не реагирует на традиционное лечение, следует рассмотреть возможность назначения комплемент-блокирующей терапии. Кроме того, следует выполнить генетическое тестирование и/или оценку биомаркеров комплемента, чтобы более детально установить участие комплемента в развитии заболевания [36].

### Дефицит ADAMTS13 и ВН

ТТП, которая развивается вследствие дефицита металлопротеиназы ADAMTS13, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фВ и ограничивающей тем самым микроциркуляторное тромбообразование, является серьезной, хотя и редкой причиной ТМА у пациентов с ВН. Как и при КоТМА, ТТП у больных СКВ может возникать при наличии врожденного дефицита из-за генетических аномалий ADAMTS13, что наблюдается крайне редко, либо быть вторичной иммуноопосредованной ТТП (иТТП) вследствие образования антител к ADAMTS13 [17].

Несмотря на несомненную роль в развитии иТТП дефицита ADAMTS13, сегодня обсуждается также участие и системы комплемента. В пользу этого свидетельствует повышение фрагментов комплемента C3a и C5a во время острого эпизода иТТП. Обнаружение повышенного уровня фрагмента Bb позволяет предполагать, что активация классического пути комплемента запускает активацию АПК аналогично КоТМА [37, 38]. В работе N. Turner и соавт. установлено, что сборка и активация АПК происходит

на мультимерах фактора фВ [38], причем этот регуляторный процесс зависит от размеров мультимера. Дальнейшие исследования продемонстрировали прямую взаимосвязь между наличием сверхкрупных мультимеров фактора фВ и более высокими уровнями C3a, C5a и мембраноатакующего комплекса. Клиническое значение активации комплемента при иТТП все еще неясно, хотя это дополнительно подтверждает гипотезу «двойного удара», при котором тяжелый дефицит ADAMTS13 индуцирует процесс микротромбообразования, генерализацию которого может обуславливать дополнительный триггер.

Частота и распространенность ТТП у больных ВН не установлена, исследования ограничиваются в основном описанием серий случаев. В одном из самых крупных на сегодняшний день анализов, выполненном на китайской когорте пациентов, ТМА диагностирована у 3% (62 из 2062 пациентов с СКВ), а частота приобретенной ТТП составила 0,29% за 2 года наблюдения. Группа пациентов с дефицитом ADAMTS13 характеризовалась тяжелым поражением ЦНС в отсутствие тяжелого повреждения почек. Напротив, в группе пациентов без дефицита ADAMTS13 наблюдалось тяжелое поражение почек (рСКФ  $21,6 \pm 12,0$  vs  $112,7 \pm 18,0$ ;  $p < 0,001$ ). Морфологическое исследование ткани почки выполнено только у 2 пациентов в группе с нормальной активностью ADAMTS13, которым диагностирован ВН IV класса в сочетании с ТМА [39].

### Терапевтическая стратегия лечения ТМА

Терапевтическая стратегия зависит от развившегося варианта ТМА. Для пациентов с лекарственно-индуцированной ТМА оправдана тактика отмены препарата или снижения дозы в случае применения ингибиторов кальциневрина [40].

При развитии иТТП необходимо немедленное проведение терапевтического плазмообмена для удаления аутоантител к ADAMTS13 в сочетании с иммуносупрессивной терапией. Наиболее часто применяются глюкокортикостероиды (ГКС) и ритуксимаб. ГКС рекомендуются в качестве 1-й линии терапии вместе с терапевтическим плазмообменом. Ритуксимаб используется для достижения и сохранения ремиссии, предотвращения рецидивов заболевания, так как его эффект наступает отсроченно [41]. Важной экспериментальной терапией при иТТП является применение рекомбинантного ADAMTS13 [42].

Основой терапии КоТМА является антикомплемментарная терапия. Препарат экулизумаб, гуманизированное моноклональное антитело к C5, блокирует его, предотвращая образование терминального комплекса комплемента и прекращая тем самым процесс микротромбообразования.

АФС с подтвержденным тромбозом лечат антикоагулянтами. Варфарин или низкомолекулярный гепарин являются стандартом лечения, применение прямых пероральных антикоагулянтов в настоящее время у пациентов с АФС ограничено. Всем пациентам с СКВ и АФСН следует назначать гидроксихлорохин. При остром течении АФСН его необходимо сочетать с нефракционированным или низкомолекулярным гепарином. Следует отметить, что режимы антикоагулянтной терапии АФСН в настоящее время не разработаны, однако очевидно, что любой из них рекомендуется применять длительно [43]. При сочетании ВН с АФСН, кроме антикоагулянтов, необходимо назначение ГКС и цитостатиков в дозах, определяемых активностью болезни и морфологическим классом ВН. В случае развития КАФС у пациентов с СКВ следует использовать методы интенсивной терапии. Необходимо сочетание прямых антикоагулянтов

с ГКС, свежесамороженной плазмой и/или внутривенным иммуноглобулином, при необходимости следует назначать циклофосфамид. При КАФС, рефрактерном к применению основного режима (свежесамороженная плазма + нефракционированный гепарин + ГКС), применяется ритуксимаб или комплемент-блокирующая терапия в качестве препаратов 2-й линии [43].

Стандарт лечения пациентов с ВН и сопутствующей ТМА, подтвержденных биопсией, при отсутствии четких признаков ТТП, вторичного ГУС или АФС сегодня окончательно не определен, разумным первым шагом является терапия основного заболевания в зависимости от активности СКВ и морфологического класса ВН (ГКС и микофенолата мофетил или циклофосфамид) [44]. По данным ретроспективного нерандомизированного когортного исследования, применение плазмообмена в дополнение к стандартному лечению ВН ассоциировано с более высокой частотой ремиссий (78% против 11%), более низкой частотой рефрактерности к терапии (22% против 89%). Кроме того, пациенты, которым дополнительно проводился плазмообмен, реже достигали комбинированной конечной точки (смерть, удвоение уровня креатинина сыворотки крови, ТПН) [45].

Учитывая данные исследований, подтверждающих роль активации комплемента в развитии ТМА, ассоциированной с СКВ, все больше возрастает интерес к применению комплемент-блокирующей терапии в данной группе пациентов. Экулизумаб успешно применяется при аГУС и пароксизмальной ночной гемоглобинурии, но не входит в стандартную терапию ВН. В систематическом обзоре, в который включены 30 пациентов, получающих комплемент-блокирующую терапию в связи с развившейся на фоне активного ВН ТМА, продемонстрирована высокая эффективность данного метода лечения. У большинства пациентов наблюдались благоприятные результаты терапии экулизумабом (93%), восстановление функции почек отмечено у 75%. Эффект от применения препарата наступал быстро, в среднем в течение 2,5 нед [46]. N. Kello и соавт. описали когорту из 9 пациентов, получавших экулизумаб по поводу вторичной ТМА (у 7 из 9 выявлена СКВ). У 1/2 из них применение комплемент-блокирующей терапии привело к улучшению рСКФ на 25%, 2 из 3 пациентов прекращен гемодиализ [47].

Таким образом, для лечения ТМА у пациентов с ВН применяются плазмообмен, экулизумаб и ритуксимаб в дополнение к гидроксихлорохину и стандартной иммуносупрессивной терапии. Для обоснования этой терапевтической тактики необходимы проспективные исследования, поскольку сегодня ее эффективность демонстрируют в ос-

новном описания клинических случаев и серии клинических наблюдений.

## Заключение

ТМА представляет собой особый вид поражения сосудов почек малого калибра, который чаще сочетается с ВН, однако при СКВ возможно и изолированное его развитие. Основными причинами развития ТМА являются АФА, которые выявляются у подавляющего числа больных ВН с ТМА. Реже встречается ТМА, ассоциированная с патологией системы комплемента, и крайне редкой причиной является дефицит ADAMTS13 с развитием ТТП. Любой из вариантов ТМА может изменить фенотип СКВ в целом и течение ВН в частности. Однако дифференциальная диагностика между активностью волчаночного процесса с его клиническими проявлениями и ТМА затруднена, поскольку и гемолиз, и тромбоцитопения, и органное поражение, в первую очередь почек и ЦНС, характерны и для СКВ как таковой. Поэтому и нефрологи, и ревматологи должны испытывать настороженность, помня о возможном развитии данной патологии у пациентов с СКВ. Дальнейшее изучение патогенеза АФСН, а также того, как СКВ пересекается со спектром синдромов ТМА, может помочь в выработке индивидуализированной терапевтической тактики для улучшения прогноза пациентов.

**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

АС – атеросклероз  
АГ – артериальная гипертония  
аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром  
АПК – альтернативный путь комплемента  
АФА – антифосфолипидные антитела  
АФС – антифосфолипидный синдром  
АФСН – нефропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом  
ВН – волчаночный нефрит  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГУС – гемолитико-уремический синдром  
ДИ – доверительный интервал  
ИПВ – истинный почечный васкулит  
иТТП – иммуноопосредованная тромбоцитопеническая пурпура

КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром  
КоТМА – комплемент-опосредованная тромбоцитопеническая микроангиопатия  
МЦР – микроциркуляторное русло  
ННВ – невоспалительная некротизирующая васкулопатия  
ОШ – отношение шансов  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
СКВ – системная красная волчанка  
ТМА – тромбоцитопеническая микроангиопатия  
ТПН – терминальная почечная недостаточность  
ТТП – тромбоцитопеническая пурпура  
ФВ – фактор фон Виллебранда  
ЦНС – центральная нервная система

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение волчаночного нефрита. М., 2021. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wpcontent/uploads/2021/02/lupus.pdf>. Ссылка активна на 16.02.2024 [Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie volchanochnogo nefrita. Moscow, 2021. Available at: <https://rusnephrology.org/wpcontent/uploads/2021/02/lupus.pdf>. Accessed: 16.02.2024 (in Russian)].
2. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):252-62. DOI:10.1093/rheumatology/kev311
3. Бобкова И.Н., Моисеев С.В., Лысенко Л.В., Камышова Е.С. Волчаночный нефрит в XXI веке. Терапевтический архив. 2022;94(6):713-7 [Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamyshova ES. Lupus nephritis in the XXI century. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(6):713-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.06.201559
4. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1432-41. DOI:10.1002/art.39594
5. Wu LH, Yu F, Tan Y, et al. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int*. 2013;83(4):715-23. DOI:10.1038/ki.2012.409
6. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Uribe NO, et al. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus*. 2017;26(10):1042-50. DOI:10.1177/0961203317692419
7. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002;347(8):589-600. DOI:10.1056/NEJMra020528
8. Козловская Н.Л., Добронравов В.А., Боброва Л.А., и др. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология и диализ*. 2023;25(4):465-92 [Kozlovskaya NL, Dobronravov VA, Bobrova LA, et al. Clinical guidelines for the management of adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nephrology and Dialysis*. 2023;25(4):465-92 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2023-4-465-492
9. Соловьев С.К., Козловская Н.Л., Асеева Е.А., и др. Волчаночный нефрит – современные аспекты диагностики и терапии. Часть I. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):55-64 [Solovyev SK, Kozlovskaya NL, Aseeva EA, et al. Lupus nephritis – modern aspects of diagnosis and therapy. Part I. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):55-64 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-55-64
10. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):376-86. DOI:10.1053/j.ackd.2019.08.012
11. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R12. DOI:10.1186/ar4142
12. Barrera-Vargas A, Rosado-Canto R, Merayo-Chalico J, et al. Renal Thrombotic Microangiopathy in Proliferative Lupus Nephritis: Risk Factors and Clinical Outcomes: A Case-Control Study. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(5):235-40. DOI:10.1097/RHU.0000000000000425
13. Strufaldi FL, Menezes Neves PDMM, Dias CB, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated to worse renal prognosis in Lupus Nephritis. *J Nephrol*. 2021;34(4):1147-56. DOI:10.1007/s40620-020-00938-3
14. Ding Y, Tan Y, Qu Z, Yu F. Renal microvascular lesions in lupus nephritis. *Renal Failure*. 2020;42(1):19-29. DOI:10.1080/0886022X.2019.1702057
15. Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M, et al. Complement Factor C4d Is a Common Denominator in Thrombotic Microangiopathy. *JASN*. 2015;26(9):2239-47. DOI:10.1681/ASN.2014050429
16. Babar F, Cohen SD. Thrombotic Microangiopathies with Rheumatologic Involvement. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):635-49. DOI:10.1016/j.rdc.2018.06.010
17. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):312-22. DOI:10.1111/jth.13571
18. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71 [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (a lecture). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-56-71
19. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2569-79. DOI:10.1002/art.20433
20. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1120-4. DOI:10.1016/j.autrev.2016.09.010
21. Демьянова К.А., Козловская Н.Л., Боброва Л.А., Кучиева А.М. Полиорганная недостаточность при острых тромботических микроангиопатиях. *Нефрология и диализ*. 2013;15(4):368. Режим доступа: <https://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=520>. Ссылка активна на 22.03.2024 [Demyanova KA, Kozlovskaya NL, Bobrova LA, Kuchieva AM. Multiple organ failure in acute thrombotic microangiopathies. *Nephrology and Dialysis*. 2013;15(4):368. Available at: <https://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=520>. Accessed: 22.03.2024 (in Russian)].
22. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1258-70. DOI:10.1136/ard-2023-224609
23. Domingues V, Chock EY, Dufrost V, et al. Increased risk of acute and chronic microvascular renal lesions associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(10):103158. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103158
24. Krone KA, Allen KL, McCrae KR. Impaired fibrinolysis in the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(1):53-7. DOI:10.1007/s11926-009-0075-4
25. Antovic A, Bruzelius M. Impaired Fibrinolysis in the Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(5):506-11. DOI:10.1055/s-0041-1725098
26. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(4):303-12. DOI:10.1056/NEJMoa1312890
27. Timmermans SAMEG, Damoiseaux JGMC, Reutelingsperger CP, van Paassen P. More about complement in the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2020;136(12):1456-9. DOI:10.1182/blood.2020005171
28. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А., и др. Клинические и морфологические особенности волчаночного нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом. *Терапевтический архив*. 2006;78(5):21-31 [Kozlovskaya NL, Shilov EM, Meteleva NA, et al. Clinical and morphological characteristics of lupus nephritis in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2006;78(5):21-31 (in Russian)].
29. Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, et al. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):109. DOI:10.1186/s13075-015-0614-5
30. Praga M, Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney Int*. 2019;95(6):1298-300. DOI:10.1016/j.kint.2019.01.043
31. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. *Kidney Int Rep*. 2021;6(1):11-23. DOI:10.1016/j.ekir.2020.10.009
32. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv*. 2018;2(16):2090-4. DOI:10.1182/bloodadvances.2018019596
33. Figueiredo CR, Escoli R, Santos P, et al. Thrombotic microangiopathy in a patient with systemic lupus erythematosus and anti-factor H autoantibodies. *CEN Case Rep*. 2022;11(1):26-30. DOI:10.1007/s13730-021-00627-5
34. Łukawska E, Polcyn-Adamczak M, Niemir ZI. The role of the alternative pathway of complement activation in glomerular diseases. *Clin Exp Med*. 2018;18(3):297-318. DOI:10.1007/s10238-018-0491-8

35. Cavero T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(3):466-74. DOI:10.1093/ndt/gfw453
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. "KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int*. 2024;105(1S):S1-69. DOI:10.1016/j.kint.2023.09.002
37. Mancini I, Ferrari B, Valsecchi C, et al. ADAMTS13-specific circulating immune complexes as potential predictors of relapse in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Intern Med*. 2017;39:79-83. DOI:10.1016/j.ejim.2016.11.003
38. Turner N, Sartain S, Moake J. Ultralarge von Willebrand factor-induced platelet clumping and activation of the alternative complement pathway in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2015;29. DOI:10.1016/j.hoc.2015.01.008
39. Yue C, Su J, Gao R, et al. Characteristics and Outcomes of Patients with Systemic Lupus Erythematosus-associated Thrombotic Microangiopathy, and Their Acquired ADAMTS13 Inhibitor Profiles. *J Rheumatol*. 2018;45(11):1549-56. DOI:10.3899/jrheum.170811
40. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:654-66. DOI:10.1056/NEJMra1312353
41. Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е., Калинина И.И. Лечение приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры. *Терапевтический архив*. 2021;93(6):736-45 [Galstyan GM, Maschan AA, Klebanova EE, Kalinina II. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(6):736-45 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.06.200894
42. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1889-900. DOI:10.1111/jth.13764
43. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. Нейропатия, ассоциированная с антифосфолипидным синдромом. В кн.: Нейрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; с. 376-88 [Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV. Nefropatiia, assotsirovannaia s antifosfolipidnym sindromom. V kn.: Nefrologiia. Klinicheskie rekomendacii. Pod red. EM Shilova, AV Smirnova, NL Kozlovskoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; p. 376-88 (in Russian)].
44. Thompson GL, Kavanagh D. Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol*. 2022;44 Suppl. 1 (Suppl. 1):101-13. DOI:10.1111/ijlh.13954
45. Li QY, Yu F, Zhou FD, Zhao MH. Plasmapheresis Is Associated With Better Renal Outcomes in Lupus Nephritis Patients With Thrombotic Microangiopathy: A Case Series Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3595. DOI:10.1097/MD.0000000000003595
46. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):245. DOI:10.1186/s12882-020-01888-5
47. Kello N, Khoury LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):74-83. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.11.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



OMNIDOCTOR.RU



# История изучения амилоидоза: от теории Рокитанского до настоящих дней

В.В. Рамеев✉, Л.В. Лысенко (Козловская)

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

## Аннотация

В истории изучения амилоидоза преимущественно доминировала концепция дискразии жидкостей – диспротеиноза, которая вылилась в конечном итоге в признание ведущей роли в генезе заболевания амилоидогенности белка-предшественника, выявление и элиминация которого из крови составляют основную диагностическую и терапевтическую задачу в клинике. Данный подход оказался высокоэффективным в отношении наиболее распространенных форм амилоидоза – вторичного и первичного – с аномально высокими концентрациями белков-предшественников в крови. Менее распространены и медленнее прогрессируют наследственные формы амилоидоза, в том числе транстиретинового, которые меньше зависят от амилоидогенности белка-предшественника, а применение, например, стабилизаторов транстиретины или блокада его синтеза при транстиретиновом амилоидозе имеет ограниченную эффективность. Для объяснения патогенеза приведенных форм более приемлема концепция локального макрофагального синтеза амилоида, которая развивается с середины XX в. Современные методы протеомного анализа позволяют подтвердить ключевую роль макрофага в амилоидогенезе и необходимость тщательного исследования механизмов макрофагальной аутофагии – главного инструмента поддержания белкового гомеостаза в клетке. Соответственно, не следует ожидать высокой эффективности и от химического растворения амилоида *in vivo*, потому что активность химической субстанции всегда будет контролироваться макрофагом.

**Ключевые слова:** амилоидоз, дискразия, К. Рокитанский, сальная болезнь, Р. Вирхов, конго красный, макрофаг, аутофагия, протеомный анализ, шапероны, убиквитиновая протеасома

**Для цитирования:** Рамеев В.В., Лысенко (Козловская) Л.В. История изучения амилоидоза: от теории Рокитанского до настоящих дней. Терапевтический архив. 2024;96(6):635–640. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202732

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

## History of the study of amyloidosis: from the Rokitansky's theory to the present day

Vilen V. Rameev✉, Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya)

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

## Abstract

In the history of amyloidosis studying the concept of liquids dyscrasia has been predominated and finally it is resulted in accepting a serum protein-precursor as a leading amyloidogenic factor in the disease pathogenesis. Consequently basic diagnostic and treatment strategy was aimed to find and eliminate this protein from the blood and this approach evidenced high effectiveness in most frequent AA and AL-amyloidosis characterized with anomaly high levels of precursors in the blood. At the same time there are less frequent and slower progressing inheritant forms of systemic amyloidosis including transthyretin induced, which are less depending on amyloidogenicity of amyloid precursor and because of that, in example, the effectiveness of transthyretin stabilizers or blockers of its synthesis is limited comparing with the precursor elimination in AA or AL. Developed in the middle of XX century a theory of local synthesis by macrophages is more preferable to describe the pathogenesis of these forms. And modern proteome analysis using give rise to confirm the key meaning of macrophage in the amyloidogenesis and proves necessity to know deeply mechanisms of macrophagial autophagia – basic tool of maintaining intracellular protein homeostasis. That is why it is difficult to hope on high effectiveness of chemical amyloid solvents *in vivo*, which being under macrophages regulation never could realize its chemical activities.

**Keywords:** amyloidosis, dyscrasia, K. Rokitansky, lardaceous disease, R. Virchow, congo red, macrophage, autophagy, proteomic analysis, chaperones, ubiquitine proteasome

**For citation:** Rameev VV, Lysenko (Kozlovskaya) LV. History of the study of amyloidosis: from the Rokitansky's theory to the present day. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(6):635–640. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202732

## Введение

Традиционно амилоидоз считают редким заболеванием, проблемой узкой специализации. Тем не менее рассматриваемая проблема имеет важное общетеоретическое значение, поскольку амилоидоз непосредственно сопрягает клиническую практику с вопросами молекулярной

патобиологии, теории воспаления, пенетрантности наследуемых и приобретенных мутаций. Редкость амилоидоза с учетом современных достижений в его диагностике и лечении вызывает большие сомнения.

В настоящее время амилоидоз рассматривают как группу заболеваний, общим признаком которых является

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Рамеев Вилен Вилевич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: vvrameev@mail.ru

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

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

Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya). ORCID: 0000-0002-1166-7308

отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида. Фибриллярная структура амилоида доказана А. Cohen и E. Salkins [1] с помощью электронного микроскопа в 1959 г. Свойством амилоида, отличающим его от других фибриллярных протеидов тканей (коллагена, эластина), является способность к двойному лучепреломлению в поляризованном свете, обусловленному кросс- $\beta$ -складчатой конформацией амилоидной фибриллы (АФ). Выявление указанного свойства с помощью окраски гистологических препаратов конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете лежит в основе диагностики любого типа амилоидоза.

### Первые описания амилоидоза

По мнению R. Kyle, первым аутопсийным описанием амилоидоза является публикация голландского врача и поэта из Амстердама N. Fonteyn в 1639 г. [2], наблюдавшего молодого мужчину с асцитом, желтухой и носовыми кровотечениями, у которого выявлены абсцесс печени и гигантская селезенка, содержащая множество белых камней («саговая селезенка»). Приведенное и похожее наблюдение T. Bartholin включены в известную энциклопедию-коллекцию образцов различных патологических процессов T. Boneti "Sepulchretum sive Anatomia Practica" (1679 г.) [2, 3]. Третьим сообщением об амилоиде считают публикацию J. Wainwright (1722 г.), описавшего глиноподобное вещество в составе гигантской печени у больного с плотными отеками ног. Позднее, в 1789 г., первый медик короля Людовика XVIII, инициатор создания Парижской медицинской академии барон А. Portal, проведя аутопсию умерших от туберкулеза пожилой женщины и 8-летнего мальчика, назвал найденное им в печени и селезенке вещество сальным (СВ), о чем и писал в своих письмах друзьям (в 1803, 1818 гг.).

### Теория дискразии жидкостей и сальная болезнь Рокитанского

Широкому кругу медицинской общественности проблема амилоидоза стала известна благодаря работам знаменитого австрийского патолога чешского происхождения К. Рокитанского. В своем учебнике патологической анатомии ("Handbuch der speciellen pathologischen Anatomica"), изданном в Вене в 1842 г. под названием «Сальная печень» ("Die speckige Leber"), он описал увеличение печени вследствие ее инфильтрации веществом серого цвета, напоминающим альбумин или желатин, которое могло выявляться также в селезенке и почках у больных скрофулой (туберкулезом шейных лимфоузлов), сифилисом и другими хроническими гнойно-воспалительными заболеваниями [2, 3]. Внимание К. Рокитанского к проблеме амилоидоза обусловлено тем, что данная патология являлась яркой иллюстрацией теоретических воззрений ученого, одного из ведущих представителей гуморального направления в патологии. Основной причиной любых болезненных изменений, по его мнению, является нарушение состава «соков» (жидкостей) организма – дискразия.

Приведенная концепция на первый взгляд произрастает из средневековых воззрений Ибн Сины, господствовавших в Европе вплоть до XVII в., согласно которым все болезни обусловлены неправильным уравниванием основных «соков» организма, а на более глубинном уровне – античных 4 элементов (земли, воды, воздуха и огня). Однако если основным локомотивом данного смешивания (уравнивания) Ибн Сина считал эманацию (излияние) божественной воли [4], то К. Рокитанский избавился от идеалистической с элементами восточного мистицизма

теории Ибн Сины и рассматривал «соки» организма как сугубо материальные субстанции, тщательно описывая их макро- и микроскопические признаки. По его мнению, способностью инициировать болезнь обладает химическая субстанция – СВ (гуморальный продукт дискразии Рокитанского), которое инфильтрирует органы, нарушая их деятельность. В современных воззрениях на амилоидогенез принцип активно действующей амилоидогенной субстанции продолжает доминировать. Такой субстанцией считают белок-предшественник амилоидоза, борьба с которым позволила в настоящее время добиться значительных успехов в лечении амилоидоза, прогноз которого во многих случаях перестал быть фатальным. Положительной стороной концепции дискразии стало понимание болезни как общей реакции организма, а местный патологический процесс рассматривали как проявление общего заболевания. При всей своей архаичности приведенная концепция отражает свойственную многим формам амилоидоза системность поражения, что может создавать немалые трудности в его диагностике из-за узкой медицинской специализации или пресловутого стандарта обследования [2, 3].

### От патологоанатомической проблемы к становлению амилоидоза как клинической проблемы

Во второй половине XIX в. внимание исследователей было направлено на уточнение природы СВ. Так, в 1853 г. Р. Вирхов после экспозиции СВ в растворе йода и последующей обработки серной кислотой обнаружил, что исследуемый материал изменил окраску сначала на коричневую, а затем на голубую, что позволило предположить полисахаридную, крахмалистую природу СВ и назвать его амилоидом (в пер. с лат. яз. – «крахмалоподобный»). Хотя в результате исследований XX в. (O. Hanssen, 1908 г.) показано, что полисахариды составляют не более 4% массы амилоида, термины «амилоид» и «амилоидоз» закрепились, в том числе вследствие научного авторитета Р. Вирхова, которого в дальнейшем Р. Schwartz сравнивал с X. Колумбом, открывшим Америку, а не Индию. Однако на самом деле гораздо важнее то, что Р. Вирхов открыл принципиальное свойство амилоида – метакромазию, или свойство двойного лучепреломления, и в этом смысле амилоид действительно напоминает крахмал [2, 3, 5].

Работы Р. Вирхова положили начало широкой дискуссии о природе амилоида среди исследователей. Термин «амилоидная дегенерация» поддержал G. Budd, которому принадлежит первое наиболее подробное клиническое описание вторичного (АА)-амилоидоза у 5 больных разными формами туберкулеза. В своей монографии "On diseases of the liver" (1845 г.) он подробно описывает морфологию и клинические проявления амилоидоза печени, при этом замечает, что одновременно имеется более выраженное поражение почек, несмотря на то что в них амилоида обычно меньше по сравнению с печенью. В 3-м издании своей монографии (1857 г.) он посвятил амилоидозу целую главу из 25 страниц, в которой подтвердил данные Р. Вирхова собственными гистохимическими исследованиями, при этом впервые указал на то, что амилоид имеет скорее альбуминоподобную природу [2, 3].

Однако многие исследователи по-прежнему настаивали на термине «сальная болезнь» (СБ). S. Wilks в 2 статьях (1856 и 1865 гг.) представил 96 подробных наблюдений СВ, причем 2 из них считают первым описанием первичного (AL)-амилоидоза. На основе своих наблюдений S. Wilks и его сподвижники W. Marcet, J. Bristowe, J. Andrew, W. Dickinson 16 мая 1871 г. издали отчет комитета по СВ, в котором доказывали

принадлежность амилоида к веществу салыной (липидной) природы, содержащему холестерин [2, 3].

В рассматриваемой дискуссии не обращено внимание на работы N. Friedreich, A. Kekulé, которые еще в 1859 г. показали, что амилоид не только не относится к веществам липидной природы, но и не является целлюлозой или крахмалом. Изучая химические свойства амилоидных депозитов, они еще тогда установили их белковую природу. Тем не менее их исследования остались незамеченными и не повлияли на ход дискуссии. Кроме того, оставалось вне внимания и сделанное S. Wilks допущение возможности развития AL-амилоидоза [6].

Несмотря на то что S. Wilks описал 2 наблюдения амилоидоза в качестве первичной болезни (1856, 1865 гг.), представления о клиническом портрете больного амилоидозом во второй половине XIX в. основывались главным образом на работах Meckel (1853), утверждавшего, что амилоидоз обычно является второй болезнью [2, 3].

До 1920-х годов все исследования амилоидоза проводили на аутопсийном материале, а прижизненная диагностика стала возможной только в 1922 г. благодаря методу, предложенному H. Bennhold, который вводил краситель конго красный внутривенно и по клиренсу красителя с мочой судил о степени его задержки в организме вследствие наличия амилоидоза. В настоящее время метод не применяется, однако он дал возможность широкого изучения проблемы амилоидоза в условиях клиники внутренних болезней, в том числе в России (исследователями О.М. Виноградовой, В.В. Серовым, В.А. Варшавским, И.А. Шамовым, Н.А. Мухиным и др.), и открыть многообразие форм амилоидоза [2, 3].

О. Lubarsch в 1929 г. выделил первичный амилоидоз в самостоятельную форму и предложил следующие диагностические критерии, отличающие его от вторичного амилоидоза:

- 1) отсутствие предшествующего или сопутствующего заболевания;
- 2) преимущественное поражение мезодермальной ткани, непостоянство окрасочных реакций на амилоид (часто отрицательная проба с конго красным);
- 3) склонность к образованию узловатых депозитов [2, 3].

По заключению О.М. Виноградовой (1980 г.) [7], проанализировавшей литературу, посвященную проблеме амилоидоза за много лет, уже первые клинические обзоры, опубликованные в 1930-е годы, привлекли внимание медицинской общественности к поразительному клинико-морфологическому сходству амилоидоза при множественной миеломе и первичного амилоидоза. А. Magnus-Levy (1931 г.) наблюдал амилоидоз у 20% больных множественной миеломой и высказал предположение о том, что амилоид синтезируется плазматическими клетками. К. Aritz (1940 г.) подтвердил данную гипотезу, обнаружив в костном мозге больных первичным амилоидозом увеличенное количество плазматических клеток [2, 3].

Н. Reimann и соавт. (1935 г.) описали локальную опухолевидную форму амилоидоза, при которой отложения амилоида в виде узлов поражали только одну систему, чаще всего респираторный тракт, мочевой пузырь, реже – другие органы. В 1949 г. D. Dahlin опубликовал свои 25-летние наблюдения больных амилоидозом, среди них 30 случаев вторичного амилоидоза, 7 – первичного амилоидоза, 3 – старческого, 1 – опухолевидного амилоидоза [7].

В 1920–30-е годы описаны семейные формы амилоидоза. Наиболее подробное описание более частого нейропатического варианта наследственного амилоидоза сделано в 1952 г. С. Andrade. К 1970 г. он изучил 696 лиц из 173 семей,

среди которых идентифицированы 284 больных семейным аутосомно-доминантным нейропатическим амилоидозом с преимущественным поражением нижних конечностей. Наряду с нейропатическим описано множество других вариантов наследственного амилоидоза – кардиопатического, нефропатического, причем некоторые из них характерны для определенных эндемичных зон, в частности португальский, датский, шведский, японский, финский и другие ареалы [2, 3, 7].

Предложены многочисленные классификации амилоидоза, однако исчерпывающего объяснения многообразию его форм они не давали. В 1968 г. изданы материалы 1-го симпозиума по амилоидозу, состоявшегося 24–28 сентября 1967 г. в университете г. Гронинген в Нидерландах [6]. В работе симпозиума и подготовке итоговых материалов участвовали ученые, внесшие существенный вклад в изучение амилоидоза, среди них С. Andrade, S. Battaglia, E. Calkins, A. Cohen, G. Glenner, T. Muckle, P. Schwartz, G. Teilum и др. Во вводящей статье E. Letterer сравнил проблему амилоидоза с древней загадкой Сфинкса, изучением которой занимаются более полутора столетий, однако неизменно остается больше вопросов, чем ответов [6].

В 1969 г. совершен значительный прорыв в методологии изучения амилоида. Израильский ученый М. Pras и соавт. [8] показали, что белки из нерастворимого фибриллярного амилоида могут быть выделены в растворимом виде, что дало возможность изучения химического состава амилоида. Уже в 1971 г. G. Glenner и соавт. [9, 10] получили подтверждение того, что амилоид при AL-амилоидозе образован легкими цепями иммуноглобулинов, тем самым объяснив выявленную ранее Osserman (1964 г.) частую ассоциацию AL-амилоидоза с протеинурией Бенс-Джонса. В том же 1971 г. E. Benditt и соавт. [11] показали, что при AA-амилоидозе амилоид образования другим белком, который он назвал амилоидным А-белком. Впоследствии они нашли аналог данного белка в крови, названный сывороточным амилоидным А-белком (Serum Amyloid A-protein – SAA) [11].

Потребовалось еще около 30 лет, чтобы установить связь каждого варианта амилоидоза с преимущественной депозицией какого-либо одного белка-предшественника, специфичного для рассматриваемой формы амилоидоза [12–24]. После этого принята современная классификация амилоидоза Всемирной организации здравоохранения (последняя редакция 2014 г. [25]), в основу которой положен принцип специфичности основного белка-предшественника амилоида (в настоящее время известно около 30 таких белков). Согласно данной классификации вначале приводится тип амилоида, в аббревиатуре которого указывается известный белок-предшественник, а затем уже клинические формы амилоидоза с перечислением преимущественных органов-мишеней. Во всех названиях типов амилоида первой буквой является прописная буква А, означающая слово «амилоид», за которой следует обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида – А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин),  $\beta$ 2M ( $\beta$ 2-микроглобулин), В (В-протеин), IAPP (островковый амилоидный полипептид). Используют также производные наименования – иммуноглобулиновый (AL), транстиретиновый амилоидоз (ATTR) и др.

Современная классификация окончательно закрепила приоритетное значение белка-предшественника в возникновении и прогрессировании амилоидоза и, соответственно, продолжила традицию объяснения амилоидогенеза через концепцию диспротеиноза, исходящую из концеп-

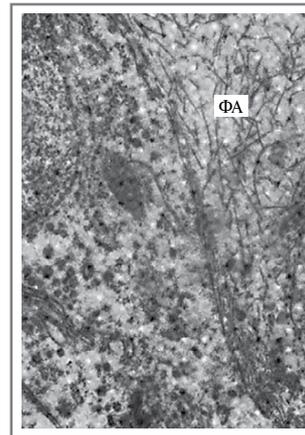
ции дискразии жидкостей Рокитанского. В связи с этим диагностика амилоидоза предполагает не только выявление амилоида в биоптате ткани с помощью окраски конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете, но и определение типа амилоида иммуногистохимическим методом с помощью антител к белкам-предшественникам амилоида или методом протеомного анализа [26], а также стремление обнаружить предпосылки для появления такого аномального амилоидогенного белка в крови (выявление амилоидогенного клона плазматических клеток, установление персистирующего характера хронического воспаления и его причин, обнаружение мутантных форм белка-предшественника). Концепция диспротеиноза доказала свою правоту в обосновании современных эффективных подходов к лечению наиболее распространенных форм системного амилоидоза. Так, по нашим данным [27], при АА-амилоидозе, обусловленном персистенцией активности хронических воспалительных заболеваний, применение эффективных методов лечения хронического воспаления позволило увеличить продолжительность жизни больных до 19 лет, что соответствует выживаемости больных с воспалительными заболеваниями, не осложненными амилоидозом. В структуре причин АА-амилоидоза после появления антибиотиков доля нагноений снизилась с 61,7% в середине XX в. до 8,96% в настоящее время [27]. С появлением современных антицитокиновых препаратов стала резко уменьшаться доля АА-амилоидоза в структуре форм системного амилоидоза. Современная классификация окончательно обосновала связь AL-амилоидоза с плазматочными дискразиями. Теперь применение методов антиклональной антиплазматочной терапии превратило указанную форму амилоидоза из заболевания с абсолютно фатальным прогнозом на начало 1990-х годов в излечимое заболевание как минимум у 50% больных [28].

### Теория локального макрофагального СА

АА- и AL-типы амилоидоза характеризуются аномально высокими концентрациями белка-предшественника в крови, соответственно, это дает возможность таким белкам проявлять себя в качестве очень активной субстанции, что вполне согласуется с концепцией диспротеиноза, а борьба с высокой концентрацией такого белка в крови дает существенный клинический эффект при лечении. Однако при других формах амилоидоза, например при наследственных, концентрация мутантного белка-предшественника остается нормальной, а тактика лечения только путем воздействия на такой белок оказывается недостаточной, предполагая наличие дополнительных механизмов амилоидогенеза, нивелирующих роль белка-предшественника.

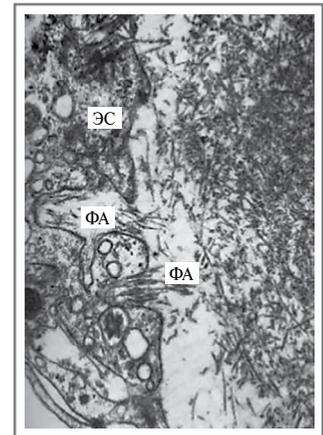
Так, в 1950–60-е годы G. Teilmann [29] выдвинул концепцию локального синтеза амилоида (СА) клетками ретикулоэндотелиальной системы. По его мнению, СА предшествует накоплению пиронинофильных клеток, обладающих высоким синтетическим потенциалом. В следующую фазу данные клетки накапливали PAS-позитивный материал с последующим выходом его из клеток в окружающую среду.

Наиболее веские аргументы в пользу рассматриваемой теории получены по итогам электронно-микроскопических исследований. Так, В.В. Серов в 1974–1977 гг. продемонстрировал СА купферовыми клетками печени, при этом «можно было видеть, как вакуоли, содержащие электронно-плотное вещество, мигрируют из околядерной зоны на периферию, подходят к плазмолемме и сливаются с ней.



**Рис. 1. Синтез ФА клетками селезенки. ×10 тыс.**

**Fig. 1. Synthesis of amyloid fibrils (AF) by spleen cells. ×10 000.**



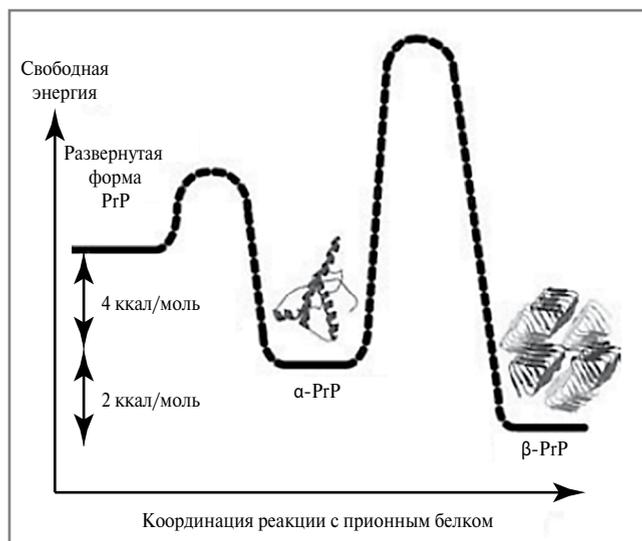
**Рис. 2. Синтез ФА купферовскими клетками. ×10 тыс.**

**ЭС – эндоплазматическая сеть. Fig. 2. Synthesis of AF by Kupfer cells. ×10 000.**

В результате в плазматической мембране клетки, на стороне, обращенной к пространству Дриссе, образуются инвагинаты, в которых появляются фибриллы амилоида (ФА). Создается впечатление непосредственной связи фибрилл с цитолеммой, поскольку целостность ее на дне инвагинатов проследить не удастся» (рис. 1, 2) [30]. В последующем многие исследователи подтверждали приведенные данные, находили конгофильный материал со свойством двойного лучепреломления внутри макрофагов [31].

Уже в современный период результаты молекулярно-биологических протеомных исследований показали, что в составе амилоида помимо основного белка-предшественника и белков так называемой «амилоидной сигнатуры» (сывороточного амилоидного Р-компонента, аполипопротеина Е, аполипопротеина А4) содержатся минорные фракции белков, помогающие понять эволюцию АФ в процессе ее складывания. При этом R. Gomes и соавт. (2012 г.) выяснили, что в составе транстретинового амилоида содержатся шапероны HSP70, FKBP, CYPH, как допустимое свидетельство попытки макрофага восстановить нормальную структуру транстретина. Найден и дисбаланс компонентов убиквитинового протеасома (UBX1↓, HSP70↑; VMH2↓, DUG1↑; SMT3↑), указывающий на то, что макрофаг, будучи не способным восстановить структуру транстретина, осуществляет попытку также разрушить его до простейших олигопротеинов. По-видимому, приведенная «стратегия» макрофага также может оказаться непродуктивной, т.к. в итоге синтезируется амилоид [32, 33]. Для объяснения фундаментальной роли макрофага имеются и другие, в том числе «термодинамические», аргументы, в частности: белок-предшественник амилоида, вступая в состав фибриллы, должен преодолеть определенный энергетический барьер прежде, чем утратит существенную часть свободной энергии Гиббса в составе фибриллы (рис. 3) [34]. Для вступления в приведенную термодинамическую трансформацию ей *in vitro* требуется катализатор, а *in vivo* – активный клеточный посредник.

Таким образом, амилоидоз в существенной части своего патогенеза является макрофагальной болезнью. Соответственно, поиск эффективных методов лечения амилоидоза предполагает не только воздействие на бе-



**Рис. 3. Схематическая диаграмма свободной энергии в процессе конформационной перестройки белка-предшественника на примере прионовых белков.**

**Fig. 3. Schematic free energy diagram during conformational rearrangement of the amyloid precursor protein illustrated by prion proteins.**

лок-предшественник, но и стабилизацию механизмов белкового гомеостаза в макрофаге. Такой подход обоснован в первую очередь пониманием роли механизмов аутофагии как главной основы белковых конформационных превращений гомеостаза в макрофаге.

### Заключение

История изучения амилоидоза к настоящему времени подводит к пониманию того, что в развитии всех его форм ведущее значение имеет активная амилоидогенная форма белка-предшественника. На современном этапе знаний данное понимание согласуется со старым представлением об амилоидозе как о белковой дискразии или диспротеинозе с циркулирующей в крови аномально высоких концентраций конформационно измененного белка-пред-

шественника. Такие формы амилоидоза (к ним относятся в первую очередь AA- и AL-амилоидоз, диализный Aβ2M-амилоидоз) характеризуются более быстрыми темпами прогрессирования и шире распространены.

Формы амилоидоза, главным образом наследственные, при которых концентрации белков-предшественников в крови остаются нормальными, отличаются менее существенной амилоидогенностью и более медленными темпами прогрессирования. В их патогенезе основное значение имеет макрофагальная дисфункция, наследующая концепции локального клеточного синтеза, сформулированная в середине XX в. Поиск воздействия на механизмы белкового гомеостаза в макрофаге следует рассматривать как наиболее перспективное направление дальнейших исследований. Следовательно, менее перспективными можно считать попытки растворения АФ, а реальная клиническая практика показывает, что у больных, достигших клинической ремиссии, АФ сохраняются в тканях в качестве вечного напоминания о минувшей патологической драме.

**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

АФ – амилоидная фибрилла  
СА – синтез амилоида  
СБ – сальная болезнь  
СВ – сальное вещество

ФА – фибрилла амилоида  
AA-амилоидоз – вторичный амилоидоз  
AL-амилоидоз – первичный амилоидоз

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature*. 1959;183(4669):1202-3. DOI:10.1038/1831202a0
- Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol*. 2001;114(3):529-38. DOI:10.1046/j.1365-2141.2001.02999.x
- Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. *Kidney Dis (Basel)*. 2016;2(1):10-9. DOI:10.1159/000444206
- Абу Али Ибн Сина. Канон врачебной науки. Ташкент: Фан, 1981 [Abu Ali Ibn Sina. Kanon vrachebnoi nauki. Tashkent: Fan, 1981 (in Russian)].
- Schwartz P. Amyloidosis, expression and cause of presenile and senile mental and physical regression. A revision of the amyloid problem (author's transl). *Zentralbl Allg Pathol*. 1975;119(6):533-48 (in German).
- Amyloidosis. Proceedings of the symposium on amyloidosis, University of Groningen, the Netherlands, September 24-28, 1967. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1968.
- Виноградова О.М. Первичный и генетические варианты амилоидоза. М.: Медицина, 1980 [Vinogradova O.M. Pervichnyy i geneticheskie varianty amiloidoza. Moscow: Meditsina, 1980 (in Russian)].
- Pras M, Zucker-Franklin D, Rimon A, Franklin EC. Physical, chemical, and ultrastructural studies of water-soluble human amyloid fibrils.

- Comparative analyses of nine amyloid preparations. *J Exp Med.* 1969;130(4):777-96. DOI:10.1084/jem.130.4.777
9. Glenner GG, Terry W, Harada M, et al. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science.* 1971;172(3988):1150-1. DOI:10.1126/science.172.3988.1150
  10. Glenner GG, Ein D, Eanes ED, et al. Creation of "amyloid" fibrils from Bence Jones proteins in vitro. *Science.* 1971;174(4010):712-4. DOI:10.1126/science.174.4010.712
  11. Benditt EP, Eriksen N, Hermodson MA, Ericsson LH. The major proteins of human and monkey amyloid substance: Common properties including unusual N-terminal amino acid sequences. *FEBS Lett.* 1971;19(2):169-73. DOI:10.1016/0014-5793(71)80506-9
  12. Sletten K, Westermark P, Natvig JB. Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid. *J Exp Med.* 1976;143(4):993-8. DOI:10.1084/jem.143.4.993
  13. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75(9):4499-503. DOI:10.1073/pnas.75.9.4499
  14. Cohen DH, Feiner H, Jansson O, Frangione B. Amyloid fibril in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (HCHWA) is related to the gastroentero-pancreatic neuroendocrine protein, gamma trace. *J Exp Med.* 1983;158(2):623-8. DOI:10.1084/jem.158.2.623
  15. Nichols WC, Dwulet FE, Liepnieks J, Benson MD. Variant apolipoprotein AI as a major constituent of a human hereditary amyloid. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;156(2):762-8. DOI:10.1016/s0006-291x(88)80909-4
  16. Benson MD, Liepnieks JJ, Yazaki M, et al. A new human hereditary amyloidosis: the result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein AII gene. *Genomics.* 2001;72(3):272-7. DOI:10.1006/geno.2000.6499
  17. Benson MD, Liepnieks J, Uemichi T, et al. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. *Nat Genet.* 1993;3(3):252-5. DOI:10.1038/ng0393-252
  18. Maury CP, Baumann M. Isolation and characterization of cardiac amyloid in familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish): relation of the amyloid protein to variant gelsolin. *Biochim Biophys Acta.* 1990;1096(1):84-6. DOI:10.1016/0925-4439(90)90016-i
  19. Pepys MB, Hawkins PN, Booth DR, et al. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature.* 1993;362(6420):553-7. DOI:10.1038/362553a0
  20. Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985;129(3):701-6. DOI:10.1016/0006-291x(85)91948-5
  21. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120(3):885-90. DOI:10.1016/s0006-291x(84)80190-4
  22. Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. The familial occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease. *Brain.* 1981;104(3):535-58. DOI:10.1093/brain/104.3.535
  23. Levin M, Pras M, Franklin EC. Immunologic studies of the major nonimmunoglobulin protein of amyloid. I. Identification and partial characterization of a related serum component. *J Exp Med.* 1973;138(2):373-80. DOI:10.1084/jem.138.2.373
  24. Husby G, Natvig JB. A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *J Clin Invest.* 1974;53(4):1054-61. DOI:10.1172/JCI107642
  25. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.* 2016;23(4):209-13. DOI:10.1080/13506129.2016.1257986
  26. Picken MM. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis. *Clin Kidney J.* 2015;8(6):665-72. DOI:10.1093/ckj/sfv087
  27. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Рамеева А.С., и др. Анализ современной этиологии АА-амилоидоза и оценка влияния ее изменений на диагностику и подходы к лечению. *Терапевтический архив.* 2021;93(6):672-8 [Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, et al. The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(6):672-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.06.200851
  28. Рамеева А.С., Рамеев В.В., Бобкова И.Н., и др. Ведущие факторы прогрессирования амилоидоза сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(2):143-52 [Rameeva AS, Rameev VV, Bobkova IN, et al. Leading factors of progression in patients with cardiac amyloidosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(2):143-52 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-02
  29. Teilum G. Origin of amyloidosis from PAS-positive reticuloendothelial cells in situ and basic factor in pathogenesis. *Amyloidosis.* Amsterdam. 1968.
  30. Серов В.В., Шамов И.А. Амилоидоз. М.: Медицина, 1977 [Serov VV, Shamov IA. Amiloidoz. Moscow: Meditsina, 1977 (in Russian)].
  31. Kluge-Beckerman B, Liepnieks JJ, Wang L, Benson MD. A cell culture system for the study of amyloid pathogenesis. Amyloid formation by peritoneal macrophages cultured with recombinant serum amyloid A. *Am J Pathol.* 1999;155(1):123-33. DOI:10.1016/S0002-9440(10)65107-3
  32. Gomes RA, Franco C, Da Costa G, et al. The proteome response to amyloid protein expression in vivo. *PLoS One.* 2012;7(11):e50123. DOI:10.1371/journal.pone.0050123
  33. Chen B, Retzlaff M, Roos T, Frydman J. Cellular strategies of protein quality control. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(8):a004374. DOI:10.1101/cshperspect.a004374
  34. Baskakov IV. Thermodynamics and Protein Folding. Amyloid proteins. The beta-sheet conformation and disease. Weinheim: WILEY-VCH, 2005.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2024



OMNIDOCTOR.RU