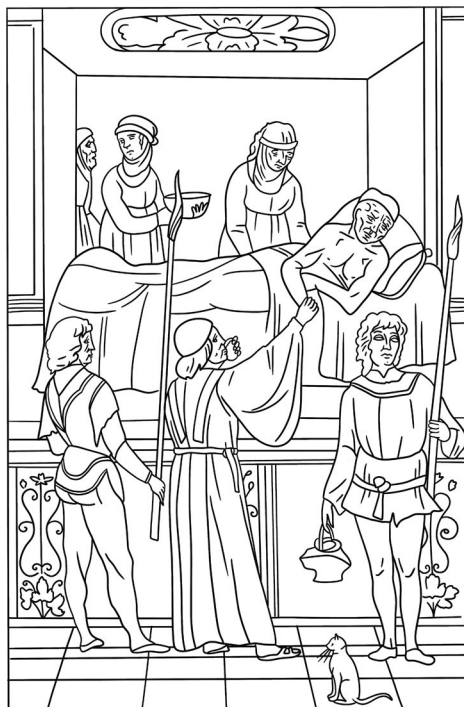


TER-ARKHIV.RU

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



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

—  
6.2025

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: 27.06.2025  
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 5 100 экз.  
Свободная цена

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

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97

6.2025

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, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), 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),

Ј.Р. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),

М. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

М. 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: 27.06.2025

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 5 100 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

# TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 97

6.2025

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, Academician of RAS

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

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

### EDITORIAL COUNCIL

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

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

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), 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

**И.Н. Бобкова, Л.В. Лысенко (Козловская),  
Е.С. Камышова, С.В. Моисеев**  
Современные подходы к классификации  
хронического гломерулонефрита

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Е.А. Харионовская, Н.В. Чеботарева, Е.А. Бирюкова,  
И.И. Алентов, Н.С. Сергеева, С.В. Моисеев**  
Значение выявления аутоантител к подоцитам  
при первичных подоцитопатиях

**Н.М. Буланов, Е.А. Тао, Е.С. Столяревич,  
М.Л. Буланова, М.А. Литвинова, А.В. Скворцов,  
В.А. Коханчук, П.И. Новиков, А.М. Кучиева,  
Т.С. Кадоркина, М.П. Васильева,  
С.В. Моисеев**  
Факторы, ассоциированные с исходами АНЦА-  
ассоциированного гломерулонефрита: ретроспективное  
когортное исследование

## ОБЗОРЫ

**А.В. Проскура, Х.М. Исмаилов, А.Г. Смолеевский,  
А.И. Салпагарова, И.Н. Бобкова, А.М. Шестюк**  
Возможности радиомики в интерпретации  
ультразвуковых и КТ-данных у пациентов  
с хронической болезнью почек

**О.И. Бутранова, С.К. Зырянов, А.Р. Мельникова,  
А.Е. Мацепуро**  
Современные возможности фторхинолонов:  
пазуфлоксацин

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**И.Г. Рехтина, О.А. Воробьева, Е.А. Атрошенко,  
А.М. Ковригина, Л.П. Менделеева**  
Сложный случай кожного некротизирующего  
васкулита, ассоциированного с моноклональной  
гаммапатией

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**К.С. Нежданов, Л.Ю. Милованова, С.Ю. Милованова,  
М.В. Таранова, А.В. Волков, Т.В. Андросова**  
Микробиота кишечника. Исторический очерк и роль  
в нефрологии

## EDITORIAL ARTICLE

**484 Irina N. Bobkova, Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya),  
Elena S. Kamyshova, Sergey V. Moiseev**  
Modern approaches to the chronic glomerulonephritis  
classification

## ORIGINAL ARTICLES

**489 Evgenia A. Kharionovskaya, Natalia V. Chebotareva,  
Evgenia A. Biryukova, Igor I. Alentov, Natalia S. Sergeeva,  
Sergey V. Moiseev**  
The importance of detection of autoantibodies to podocytes  
in primary podocytopathies

**494 Nikolay M. Bulanov, Ekaterina A. Tao,  
Ekaterina S. Stoliarevich, Mayra L. Bulanova,  
Mariia A. Litvinova, Alexey V. Skvortsov,  
Valeria A. Kokhanchuk, Pavel I. Novikov,  
Agunda M. Kuchieva, Tatyana S. Kadorkina,  
Mariia P. Vasilyeva, Sergey V. Moiseev**  
Factors associated with the outcomes of ANCA-associated  
glomerulonephritis: a retrospective cohort study

## REVIEWS

**503 Alexandra V. Proskura, Khalil M. Ismailov,  
Alexander G. Smoleevskiy, Amina I. Salpagarova,  
Irina N. Bobkova, Andrei M. Shestik**  
Radiomics capabilities in the interpretation of ultrasound  
and CT data in patients with chronic kidney disease

**509 Olga I. Butranova, Sergey K. Zyryanov, Anna R. Melnikova,  
Anastasia E. Matsepuro**  
Current prospects of fluoroquinolones: pazufloxacin

## CASE REPORT

**522 Irina G. Rekhtina, Olga A. Vorobyeva,  
Elisavetta A. Atroshenko, Alla M. Kovrigina,  
Larisa P. Mendeleeva**  
A complicated case of cutaneous necrotizing vasculitis  
associated with monoclonal gammopathy

## HISTORY OF MEDICINE

**528 Kirill S. Nezhdanov, Ludmila Yu. Milovanova,  
Svetlana Yu. Milovanova, Marina V. Taranova,  
Alexey V. Volkov, Tatiana V. Androsova**  
Gut microbiota: Historical essay and role in nephrology

# Современные подходы к классификации хронического гломерулонефрита

И.Н. Бобкова<sup>✉</sup>, Л.В. Лысенко (Козловская), Е.С. Камышова, С.В. Моисеев

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

## Аннотация

Хронический (ХГН) гломерулонефрит (ГН) представляет собой гетерогенную группу иммуноопосредованных заболеваний почек, требующую четкой классификации для оптимизации диагностики и терапии. В статье рассматриваются эволюция подходов к классификации ХГН: от клинических и морфологических критериев до современных иммунопатогенетических систем. Подчеркивается важность разделения ХГН на 5 основных групп (иммунокомплексный ГН; ГН, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов; антигломерулярная базальная мембранная болезнь; ГН, связанный с моноклональным иммуноглобулином; С3-гломерулопатия) на основе патогенеза, активности и степени хронизации процесса. Представлены преимущества классификации, основанной на иммунофенотипировании, которая включает анализ биопсийных образцов, серологических маркеров и генетических данных. Новые подходы позволяют персонализировать лечение, включая иммуносупрессию, клонориентированную терапию и специфическую блокаду цитокинов/комплемента. Показана необходимость интеграции молекулярно-иммунологических данных в клиническую практику для повышения точности диагностики и эффективности терапии. Современные системы классификации ХГН открывают возможности для применения таргетных препаратов и улучшения прогноза пациентов.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, классификация, иммунопатогенез, биопсия почки, персонализированная терапия  
**Для цитирования:** Бобкова И.Н., Лысенко (Козловская) Л.В., Камышова Е.С., Моисеев С.В. Современные подходы к классификации хронического гломерулонефрита. Терапевтический архив. 2025;97(6):484–488. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203319  
 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Modern approaches to the chronic glomerulonephritis classification

Irina N. Bobkova<sup>✉</sup>, Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya), Elena S. Kamyshova, Sergey V. Moiseev

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

## Abstract

Chronic (CGN) glomerulonephritis (GN) is a heterogeneous group of immune-mediated kidney diseases requiring a clear classification system to optimize diagnosis and therapy. This article reviews the evolution of CGN classification, from clinical and morphological criteria to modern immunopathogenetic frameworks. The importance of categorizing CGN into five major groups (immune complex GN, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated GN, anti-glomerular basement membrane disease, monoclonal immunoglobulin-associated GN, and C3-glomerulopathy) based on pathogenesis, activity, and degree of chronicity is emphasized. Advantages of immunophenotyping-based classification, integrating analysis of biopsy samples, serological markers, and genetic data, are presented. Emerging approaches enable personalized treatment, including immunosuppression, clone-oriented therapies, and targeted cytokine/complement blockade. The necessity of integrating molecular-immunological data into clinical practice to enhance diagnostic accuracy and therapeutic efficacy is highlighted. Modern CGN classification systems pave the way for targeted drug use and improved patient outcomes.

**Keywords:** chronic glomerulonephritis, classification, immunopathogenesis, kidney biopsy, personalized therapy  
**For citation:** Bobkova IN, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Kamyshova ES, Moiseev SV. Modern approaches to the chronic glomerulonephritis classification. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(6):484–488. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203319

## Введение

Вся история медицины, как в ее практическом, так и в научном аспекте, свидетельствует о том, что главным стремлением врача на протяжении веков было понимание природы различных заболеваний для совершенствования

их диагностики и лечения. Важную роль в систематизации накопленных знаний, особенно в области естественных наук, всегда играла разработка разнообразных классификационных систем. Ключевым аспектом классификации любого заболевания, способствующим более глубокому

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: irbo.mma@mail.ru

<sup>✉</sup>Irina N. Bobkova. E-mail: irbo.mma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8007-5680

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

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

Камышова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Elena S. Kamyshova. ORCID: 0000-0002-1823-0125

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

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



осмыслению его многообразия, является выбор основного критерия/признака, по которому осуществляется деление на группы. Зная главные свойства группы, можно сделать вывод о характеристиках ее представителей, что значительно облегчает проведение дифференциальной диагностики и помогает определить наиболее эффективную тактику лечения.

Гломерулонефриты (ГН) – группа разнообразных по механизмам развития иммуноопосредованных заболеваний, объединенных исходной локализацией повреждения в клубочках. Диагностика и определение оптимальной терапии ГН всегда представляет собой сложную задачу не только из-за многообразия самих заболеваний, но и из-за длительного отсутствия логической системы классификации, которая могла бы служить основой для деления столь обширного перечня патологий, относящихся к ГН, на группы, наиболее точно отражающие ведущий механизм развития и активности процесса, а также максимально приближающие к выбору оптимального метода лечения [1–6].

В начале XX в., до внедрения в клиническую практику прижизненной биопсии почки, представления о ГН и его классификации опирались на клинические признаки/проявления, которые, по мнению специалистов того времени, могли отражать индивидуальные особенности течения ГН как единого и целостного заболевания. Так, в зависимости от присутствия известного этиологического фактора стали выделять первичные и вторичные (ассоциированные с инфекцией, лекарствами, системными болезнями, опухолями и др.) формы ГН. На основании течения заболевания появилось деление на острый, подострый (быстро прогрессирующий) и хронический ГН. При этом на протяжении длительного времени господствовало представление, основанное преимущественно на инфекционной природе заболевания, согласно которому хронический ГН (ХГН) всегда являлся последствием острого процесса, который по каким-либо причинам не был своевременно диагностирован или не разрешился самостоятельно или в результате лечения. Однако в клинической практике ГН все чаще манифестировал как первично хроническое состояние, минуя стадию острого ГН. В отсутствие возможности прижизненного морфологического исследования ткани почек была разработана клиническая классификация ХГН, подразделяющая его на латентный, нефротический, гематурический, смешанный (гипертонически-нефротический) и гипертонический варианты, рассматриваемые в то время по сути как нозологические единицы. Эти варианты описаны в классических трудах академика Е.М. Тареева – одного из основоположников отечественной нефрологии [7, 8]. Назначение иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоидов и/или цитостатиков) осуществлялось на основании ведущего синдрома в клинической картине заболевания (например, нефротического, нефритического, быстро прогрессирующей почечной недостаточности), что не всегда способствовало достижению полноценного результата лечения. В настоящее время подход к выбору терапии, учитывающий только клиническую картину ГН, считается неприемлемым.

После внедрения в нефрологическую практику в начале 60-х годов XX столетия прижизненной нефробиопсии нозологические критерии ГН приобрели морфологическую основу, а ГН, ранее воспринимаемый как единое заболевание, разделили на несколько различных нозологических форм. Стали выделять пролиферативные и непролиферативные варианты ГН. Прролиферативные варианты характеризуются выраженной экссудацией и пролиферацией в

клубочке резидентных клеток (эндотелиальных, мезангиальных, париетальных эпителиальных), а также лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов. К этой группе ХГН относят такие морфологические профили повреждения, как диффузный пролиферативный ГН, мембранопрولیферативный ГН – МПГН (ранее назывался мезангиокапиллярный ГН), мезангиопрولیферативный ГН, иммуноглобулин А-нефропатия, экстракапиллярный («полулунный»)/некротизирующий ГН. Они могут иметь острое, хроническое или быстро прогрессирующее течение (главным образом в случае образования полулуний, массивных зон некроза капиллярных петель), клинически проявляются гематурией, нефритическим синдромом (острым, хроническим, быстро прогрессирующим), возможно сочетание с нефротическим синдромом [1, 9]. При непролиферативных вариантах воспалительные признаки в клубочках отсутствуют, все происходящие изменения локализуются в подоцитах и субподоцитарном пространстве [10, 11]. Эта группа ХГН включает подоцитопатии – болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз, мембранозную нефропатию. Повреждение подоцита, ключевого компонента фильтрационного барьера, определяет формирование в клинике заболевания протеинурии и нефротического синдрома.

В течение многих десятилетий нефрологическое сообщество ориентировалось на морфологические варианты ГН. Часто болезнь называли по типу морфологического повреждения, например МПГН или быстро прогрессирующий ГН, последний почти всегда ассоциировали с «полулунным» ГН. По мере накопления данных, полученных с использованием методов иммунофлюоресценции и иммуногистохимии с моноклональными антителами к различным классам иммуноглобулинов (Ig), их тяжелым и легким цепям, а также отдельным фракциям компонента, становилось очевидным, что морфологические проявления различных форм пролиферативного ГН отражают разные патогенетические механизмы и в итоге выступают, скорее, как своеобразные «морфологические синдромы» [9]. Так, с типичной светооптической морфологической картиной МПГН может протекать постинфекционный ГН (при бактериальной, вирусной, протозойной, грибковой инфекциях), ГН при аутоиммунных заболеваниях (волчаночном нефрите и др.), ГН, вызванный моноклональными Ig (при миеломе, лимфолейкозе, лимфоме, моноклональной гаммапатии ренального значения), ГН, обусловленный наследственной или приобретенной дисрегуляцией альтернативного пути активации компонента (так называемая С3-нефропатия), а также репаративная стадия хронической тромботической микроангиопатии (при антифосфолипидном синдроме, приеме лекарств, воздействии радиации, после трансплантации костного мозга и др.) [12–14]. Морфологический профиль экстракапиллярного («полулунного») ГН наблюдается при многих заболеваниях, требующих разного подхода к терапии, таких как ГН, ассоциированный с антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ ГН), ГН, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА-ассоциированный ГН), волчаночный ГН, постинфекционный иммунокомплексный ГН и др. [15]. В связи с этим стала очевидной необходимость создания новой классификации ГН, основанной на выделении не только морфологического профиля повреждения, но и его ведущего механизма.

В 2015 г. на встрече рабочей группы ведущих патологов и нефрологов предложено классифицировать ГН с разделением его нозологических форм на 5 основных групп (им-

мунокомплексный ГН, АНЦА-ассоциированный ГН, анти-ГБМ ГН, ГН, ассоциированный с моноклональным Ig, и С3-гломерулопатию) [14, 15] в зависимости от результатов светооптической, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии ткани почек, а также данных клинического обследования (рис. 1). Подразумевалось, что любой из выделенных основных классов ГН исключает отнесение его к другим классам, что повысит точность диагностики и будет способствовать выбору оптимальной терапии [3, 4]. Каждая из основных групп ГН включала в себя отдельные нозологии или группы заболеваний. Например, в самую гетерогенную группу иммунокомплексного ГН вошли IgA-ГН, волчаночный, постинфекционный и фибриллярный ГН. Другие группы ГН, такие как АНЦА-ассоциированный и анти-ГБМ ГН, ГН, ассоциированный с моноклональным Ig, и С3-гломерулопатия, являются достаточно характерными и напрямую указывают на определенную этиологическую причину ГН.

На следующем после установления первичного диагноза этапе необходимо оценить светооптический профиль повреждения. В предложенной системе классификации ГН этот пункт указывается отдельно (см. рис. 1). Профиль повреждения может быть отличным даже в пределах конкретного заболевания. Наиболее широким спектром повреждения характеризуется группа иммунокомплексного ГН. При иммунокомплексном постинфекционном ГН, как уже описывалось ранее, может выявляться диффузный пролиферативный ГН, отражающий высокую активность заболевания, наличие клеточных полулуний указывает на тяжелое и острое течение ГН, мембранопротеративный вариант повреждения может указывать как на активную, так и на хроническую форму ГН. В отдельных случаях, требующих подтверждения этиологии ГН, возможно проведение дополнительных исследований. Например, демаскирование скрытых антигенов с помощью проназы позволяет подтвердить диагноз пролиферативного ГН с отложением моноклональных Ig, а положительное гломерулярное окрашивание белка DNAJB9 служит дополнительным подтверждением фибриллярного ГН [4].

Большую ценность имеет определение выраженности хронических изменений (часто необратимых), что может быть столь же значимым, как и сам первичный диагноз, и играть важную роль в определении тактики лечения таких пациентов (см. рис. 1).

В последние годы в литературе появились публикации, предлагающие классификацию ГН на концептуальной основе иммунопатогенеза, который нашел отражение в иммунофенотипировании (ИФТ), под которым понимают подход к диагностике ГН, включающий в себя широкий спектр исследований (данные биопсии почки с выполнением светооптической, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии, определение серологических маркеров различных системных аутоиммунных заболеваний, генетических тестов, оценку моноклональных Ig, донорспецифических антител, идентификацию инфекционного агента и т.д.), причем в ряде случаев для определения иммунофенотипа ГН выполнение нефробиопсии может и не понадобиться [5, 15]. Согласно такому подходу выделяют:

- 1) ГН, связанный с инфекцией (требует идентификации патогена и контроля инфекции);
- 2) аутоиммунный ГН – характеризуется наличием различных аутоантител, появляющихся в результате адаптивной иммунной реакции на один или несколько аутоантигенов, терапевтические подходы включают иммуносупрессию, в ряде случаев – клоноригентивную терапию;



Рис. 1. Классификация пролиферативного ГН [3, 4].

Примечание. ISN/PRS – International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society classification for lupus nephritis, PR3 – протеиназа 3, DNAJB9 (DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B9) – белок семейства шаперонов.

Fig. 1. Classification of proliferative glomerulonephritis [3, 4].

- 3) аллоиммунный ГН у реципиентов трансплантата, требуется подавление адаптивных иммунных реакций со стороны лимфоидных органов и костного мозга;
- 4) аутовоспалительный ГН, например при врожденных нарушениях иммунитета, диагностируемых с помо-

**Таблица 1. Современная классификация ГН, основанная на ИФТ [5]**

**Table 1. Modern glomerulonephritis classification based on immunophenotyping [5]**

Критерии классификации	Полученная информация	Лечение
Имунофенотип ГН	Инфекция: тип инфекции	Лечение инфекции
	Аутоиммунные заболевания: аутоантиген (PLA2R, MPO, PR3 и др.) или системное заболевание (СКВ и др.)	Иммунотерапия (при активности)
	Аллоиммунитет: специфический тип трансплантата	Иммunosupрессия
	Аутовоспаление: врожденное нарушение иммунитета	Блокада специфических путей
	Моноклональная гаммапатия: тип моноклонального Ig и клон В- или плазматических клеток	Клон-направленная терапия
А. Активность (иммунологическая)	0: Отсутствует	Наблюдение
	1: Низкая (сывороточные маркеры и/или отсутствие НС и/или незначительные признаки активности при биопсии)	Наблюдение/специфическая терапия
	2: Умеренная (сывороточные маркеры и/или умеренные признаки активности при биопсии)	Специфическая терапия
	3: Высокая (сывороточные маркеры и/или НС и/или умеренные признаки активности при биопсии)	Интенсивная специфическая терапия
С. Хронизация	0: Отсутствует (менее 3 мес)	Наблюдение
	1: Ранняя стадия ХБП (С1/А1-2) и/или незначительный фиброз при биопсии	Наблюдение
	2: Прогрессирующая ХБП (С2-4/А1-3) и/или значительный фиброз при биопсии	Наблюдение/лечение ХБП
	3: Почечная недостаточность (ХБП С5/С5Д), атрофия почек	Лечение ХБП

*Примечание.* МРО – миелопероксидаза, PLA2R – рецептор фосфолипазы А2, НС – нефротический синдром, СКВ – системная красная волчанка, ХБП – хроническая болезнь почек.



**Рис. 2. Многоуровневый алгоритм диагностики и выбора тактики лечения ХГН, основанный на ИФТ [5].**

*Примечание.* aPLA2R – антитела к рецептору фосфолипазы А2, ПЦР – полимеразная цепная реакция, MGUS – моноклональная гаммапатия неясного значения.

**Fig. 2. Multilevel diagnostic and treatment algorithm of chronic glomerulonephritis based on immunophenotyping [5].**

щью генетического тестирования, для лечения требуется специфическая блокада цитокинов или комплемента;

5) ГН, связанный с моноклональной гаммапатией, требуется терапия против клонов В-лимфоцитов или плазматических клеток (табл. 1, рис. 2).



В данной классификации, как и в классификации Мэйо 2015 г., предлагается отражать степень активности (в данном случае иммунологической) и признаки хронизации процесса, что может повлиять на тактику лечения.

### Заключение

В настоящий момент сложно определить, насколько предложенные новые классификации ГН, базирующиеся на иммунопатофизиологических принципах, окажутся приемлемыми и востребованными в повседневной клинической практике. Однако заслуживают внимания как сам факт подхода к классификации ГН с использованием новых данных фундаментальных исследований в области нефрологии, так и, при бесспорном понимании необходимости выполнения биопсии почки, стремление преодолеть ставшие узкими подходы к классификации, базирующиеся только на основе морфологического профиля повреждения. Последние достижения в понимании аутоиммунных, аутовоспалительных процессов в почках, роли системы комплемента, разнообразных реакций, вызываемых моноклональными белками, заставляют по-другому взглянуть на то, как мы должны диагностировать/классифицировать ГН, и на основе этих данных, а также их систематизации – более эффективно интегрировать растущее число доступных иммунологических препаратов в схемы лечения ГН.

**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

Анти-ГБМ – антигломерулярная базальная мембранная болезнь  
АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит – гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов  
ГН – гломерулонефрит

ИФТ – иммунофенотипирование  
МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит  
ХГН – хронический гломерулонефрит  
Ig – иммуноглобулин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Смирнов А.В., Наточин Ю.В. Нефрология: фундаментальная и клиническая. *Нефрология*. 2019;23(4):9-26 [Smirnov AV, Natochin YuV. Nephrology: Fundamental and clinical. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(4):9-26 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-4-9-26
- Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(5):1278-87. DOI:10.1681/ASN.2015060612
- Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):193-9. DOI:10.1093/ndt/gfy220
- Сети С., Фервенца Ф.К. Стандартизированный подход к классификации и морфологическому описанию гломерулонефрита. *Нефрология*. 2019;23(4):27-35 [Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(4):27-35 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-4-27-35
- Romagnani P, Kitching AR, Leung N, Anders HJ. The five types of glomerulonephritis classified by pathogenesis, activity and chronicity (GN-AC). *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(Suppl. 2):ii3-10. DOI:10.1093/ndt/gfad067
- Anders HJ, Kitching AR, Leung N, Romagnani P. Glomerulonephritis: Immunopathogenesis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(7):453-71. DOI:10.1038/s41577-022-00816-y
- Тареев Е.М. Нефриты. М.: Медгиз, 1958 [Tareev EM. Nefrity. Moscow: Medgiz, 1958 (in Russian)].
- Основы нефрологии. Под ред. Е.М. Тареева. М.: Медицина, 1972 [Osnovy nefrologii. Pod red. EM Tareeva. Moscow: Meditsina, 1972 (in Russian)].
- Sethi S. Etiology-based diagnostic approach to proliferative glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(4):561-6. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.11.019
- Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: A reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):529-42. DOI:10.2215/CJN.04121206
- Ravaglia F, Melica ME, Angelotti ML, et al. The pathology lesion patterns of podocytopathies: How and why? *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:838272. DOI:10.3389/fcell.2022.838272
- Sethi S, Zand L, Leung N, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):770-82. DOI:10.2215/CJN.06760909
- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: Pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol*. 2011;31(4):341-8. DOI:10.1016/j.semnephrol.2011.06.005
- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis – A new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1119-31. DOI:10.1056/NEJMra1108178
- Anguiano L, Kain R, Anders HJ. The glomerular crescent: triggers, evolution, resolution, and implications for therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(3):302-9. DOI:10.1097/MNH.0000000000000596

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.06.2025



OMNIDOCTOR.RU



# Значение выявления аутоантител к подоцитам при первичных подоцитопатиях

Е.А. Харионовская<sup>1</sup>, Н.В. Чеботарева<sup>✉1,2</sup>, Е.А. Бирюкова<sup>1</sup>, И.И. Алентов<sup>3</sup>, Н.С. Сергеева<sup>3</sup>, С.В. Моисеев<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>ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Первичные подоцитопатии, болезнь минимальных изменений (БМИ) и фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – заболевания с неизвестным патогенезом. В настоящее время предполагают, что продукция аутоантител к антигенам подоцитов является причиной повреждения гломерулярного барьера и развития нефротического синдрома при этих заболеваниях почек.

**Цель.** Определить значение выявления антител к нефрину и синаптоподину подоцитов для диагностики БМИ и ФСГС.

**Материалы и методы.** В исследование включены 75 пациентов с нефротическим синдромом: у 38 диагностирован ФСГС, у 12 – БМИ, у 25 – мембранозная нефропатия (МН). Для контроля получены образцы 11 здоровых лиц. В сыворотке крови пациентов и здоровых лиц методом иммуноферментного анализа определен уровень антител к нефрину и синаптоподину.

**Результаты.** Уровни антител в сыворотке крови больных БМИ и ФСГС были достоверно выше, чем у больных МН и у здоровых лиц. Повышение антител к нефрину по сравнению со здоровыми лицами обнаружено у 91% больных БМИ и 69% больных ФСГС, антитела к синаптоподину повышены у 92% больных БМИ и у 73% больных ФСГС, однако по среднему уровню этих антител достоверной разницы между группами БМИ и ФСГС не выявлено. По данным ROC-анализа уровень антител к нефрину в сыворотке более 41,6 нг/мл обладал высокой специфичностью 80%, но низкой чувствительностью 56,1% для диагностики подоцитопатий. Более высокие показатели рассчитаны для антител к синаптоподину (чувствительность 78,12%, специфичность 90,48% для уровня 10,2 нг/мл). Оценка одновременно антител к нефрину и синаптоподину позволила значительно увеличить диагностическую точность для определения БМИ/ФСГС: чувствительность составила 85,7%, специфичность 90,48%, AUC 0,935 (95% доверительный интервал 0,856–0,984).

**Заключение.** Уровень антител к нефрину и синаптоподину повышается у больных БМИ и ФСГС по сравнению с больными МН и здоровыми лицами. Совместная оценка антител к нефрину и синаптоподину позволяет увеличить точность диагностики первичных подоцитопатий.

**Ключевые слова:** нефротический синдром, болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз, подоцитопатия, антитела к подоцитам

**Для цитирования:** Харионовская Е.А., Чеботарева Н.В., Бирюкова Е.А., Алентов И.И., Сергеева Н.С., Моисеев С.В. Значение выявления аутоантител к подоцитам при первичных подоцитопатиях. Терапевтический архив. 2025;97(6):489–493.

DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203261

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Первичные подоцитопатии, болезнь минимальных изменений (БМИ) и фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – заболевания почек, при которых повреждение подоцитов приводит к нефротическому синдрому (НС) [1, 2]. В большинстве случаев причина под-

одоцитопатий остается неизвестной, для описания таких форм применяют термин «первичные подоцитопатии». Одна из преобладающих гипотез патогенеза первичных подоцитопатий – существование циркулирующих факторов проницаемости, которые повреждают гломерулярный

## Информация об авторах / Information about the authors

✉**Чеботарева Наталья Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова». E-mail: natasha\_tcheb@mail.ru

**Харионовская Евгения Александровна** – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Бирюкова Евгения Андреевна** – студентка Клинического института детского здоровья ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Алентов Игорь Игоревич** – ст. науч. сотр. отд-ния прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Сергеева Наталья Сергеевна** – зав. отд-нием прогноза эффективности консервативного лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Моисеев Сергей Валентинович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉**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

**Igor I. Alentov.** ORCID: 0000-0002-5920-5823

**Natalia S. Sergeeva.** ORCID: 0000-0001-7406-9973

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

## The importance of detection of autoantibodies to podocytes in primary podocytopathies

Evgenia A. Kharionovskaya<sup>1</sup>, Natalia V. Chebotareva<sup>1,2</sup>, Evgenia A. Biryukova<sup>1</sup>, Igor I. Alentov<sup>3</sup>,  
Natalia S. Sergeeva<sup>3</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

### Abstract

Primary podocytopathies, minimal change disease (MCD) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) are diseases with unknown pathogenesis. Currently, it is assumed that the production of autoantibodies to podocyte antigens is the cause of damage to the glomerular barrier and the development of nephrotic syndrome in these kidney diseases.

**Aim.** To determine the value of detecting antibodies to podocyte nephrin and synaptopodin for the diagnosis of MCD and FSGS.

**Materials and methods.** The study included 75 patients with nephrotic syndrome: 38 were diagnosed with FSGS, 12 with MCD, and 25 with membranous nephropathy. Samples from 11 healthy individuals were obtained as a control group. The level of antibodies to nephrin and synaptopodin in the blood serum of patients and healthy individuals was determined by enzyme immunoassay.

**Results.** Serum antibody levels in patients with MCD and FSGS were significantly higher than in patients with membranous nephropathy and in healthy individuals. An increase in antibodies to nephrin compared to healthy individuals was found in 91% of patients with MCD and 69% of patients with FSGS, antibodies to synaptopodin were increased in 92% of patients with MCD and 73% of patients with FSGS, however, no significant difference was found in the average level of these antibodies between the MCD and FSGS groups. According to ROC-analysis, the serum nephrin antibody level over 41.6 ng/ml had a high specificity of 80% but a low sensitivity of 56.1% for diagnosing podocytopathies. Higher values were calculated for synaptopodin antibodies (sensitivity 78.12%, specificity 90.48% for a level of 10.2 ng/ml). Simultaneous assessment of nephrin and synaptopodin antibodies significantly increased the diagnostic accuracy for determining MCD/FSGS: sensitivity was 85.7%, specificity 90.48%, AUC 0.935 (95% CI 0.856–0.984).

**Conclusion.** The level of nephrin and synaptopodin antibodies increases in patients with MCD and FSGS compared to membranous nephropathy and healthy individuals. Combined assessment of antibodies to nephrin and synaptopodin allows to increase the accuracy of diagnostics of primary podocytopathies.

**Keywords:** nephrotic syndrome, minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, podocytopathies, antibodies to podocytes

**For citation:** Kharionovskaya EA, Chebotareva NV, Biryukova EA, Alentov II, Sergeeva NS, Moiseev SV. The importance of detection of autoantibodies to podocytes in primary podocytopathies. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(6):489–493.

DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203261

барьер и приводят к массивной протеинурии и НС [3–5]. Если в начале 1990-х годов преобладающей являлась гипотеза о существовании дисфункции Т-клеток с продукцией цитокинов, то в настоящее время все больший интерес вызывает выявление ряда анти-подоцитарных антител и активация В-клеток при этих заболеваниях почек [6, 7]. В частности, аутоантитела к аннексину А2 обнаружены у 17,8% детей с БМИ или ФСГС, антитела к актину и АТФ-синтазе – у 16,7% детей с идиопатическим НС [8, 9]. Также обнаружены антитела к убиквитин-С-терминальной гидролазе L1 и антитела к CD40 у детей и взрослых [10, 11]. В 2022 г. A. Watts и соавт. обнаружили циркулирующие аутоантитела к нефрину у 1/3 детей и взрослых в когорте NEPTUNE [12]. Эти результаты предполагают возможную аутоиммунную природу БМИ и ФСГС. Однако требуется дальнейшая оценка антинефриновых антител как специфических факторов повреждения подоцитов, поскольку их роль показана при БМИ главным образом у детей.

**Цель исследования** – оценить уровень антител к подоцитам (нефрину и синаптоподину) у взрослых с БМИ и ФСГС, а также оценить значение определения антиподоцитарных антител в диагностике подоцитопатий.

### Материалы и методы

В исследование включены 75 пациентов с подоцитопатиями: 34 женщины (45,3%) и 41 мужчина (54,7%) в возрасте от 18 до 75 лет (медиана 43 [30,5–48] лет). Контрольную группу составили 11 здоровых лиц: 6 (55%) женщин и 5 (45%) мужчин в возрасте от 20 до 51 года (медиана 32 [23–48] лет).

По результатам морфологического исследования ФСГС диагностирован у 38 пациентов, БМИ – у 12, мембранозная нефропатия (МН) с положительными антителами к

рецептору фосфолипазы А2 (PLA2R) – у 25 пациентов. Пациенты с МН рассматривались в этом исследовании в качестве группы сравнения. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №29-24. Характеристики обследованных пациентов представлены в **табл. 1**.

### Определение антител к нефрину и синаптоподину в сыворотке

Для выявления антител сыворотку получали центрифугированием цельной крови при комнатной температуре в течение 20 мин при 3000 об/мин и замораживали при температуре до -80°C. После размораживания сыворотки крови непосредственно перед исследованием антитела к нефрину (AEA937Hu, Cloud-Clone Corp., BlueGene, Elabscience Biotechnology, США) и синаптоподину (AEC885Hu, Cloud-Clone Corp., BlueGene, Elabscience Biotechnology, США) определяли с помощью иммуноферментного анализа.

### Статистический анализ

Результаты анализировались с использованием методов вариационной статистики из программных пакетов Medcalc Version 22.009 и Jamovi. Были представлены медиана и межквартильный размах (IQR), включая 25 и 75-й процентиля. Применялись непараметрические тесты для парных и множественных сравнений (тест Манна–Уитни, дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с поправкой Дуасса–Стила–Крихлоу–Флингера для парных сравнений). Для выявления и оценки взаимосвязей между изучаемыми показателями использовался непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1. Характеристика пациентов****Table 1. Patient characteristics**

Параметры	ФСГС (n=38)	БМИ (n=12)	МН (n=25)
Возраст, лет	36 [27–56]	36,5 [25,8–47,8]	51 [40,5–66,8]
Мужчины, абс. (%)	19 (50)	4 (33,3)	18 (72)
Протеинурия, г/сут	4,1 [2,56–8,12]	4,47 [3,36–6,75]	6,25 [3,45–7,46]
Альбумин сыворотки, г/л	24,2 [18,3–33,1]	20,7 [19,1–22,7]	27,9 [21,4–31,0]
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	98,0 [80,3–151]	76,5 [70–95]	108,5 [94,5–129,3]
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67,2 [41,1–96,3]	95 [69–104,3]	61,5 [50,3–76,0]

Примечание: рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; здесь и далее в табл. 2 представлены медианы и интерквартильный размах [25–75%].

## Результаты

### Антитела к нефрину в сыворотке крови

У пациентов с подоцитопатиями уровень антител к нефрину достоверно выше, чем у здоровых лиц: 15,3 [12–18,9] нг/мл. У пациентов с БМИ и ФСГС уровень антител достоверно выше, чем у пациентов с МН: 20,3 [14,4–38,4] нг/мл. У пациентов с БМИ и ФСГС уровни антител к нефрину в сыворотке крови достоверно не различались (табл. 2).

### Антитела к синаптоподину в сыворотке крови

Уровни антител к синаптоподину в сыворотке были также выше у пациентов с БМИ и ФСГС по сравнению с МН и здоровыми контрольными лицами (см. табл. 2). При рассмотрении верхней границы референтного интервала для лиц без заболеваний почек следует отметить, что у всех пациентов с БМИ результаты тестов на антитела к синаптоподину оказались положительными.

### Информативность антител в диагностике подоцитопатий

Положительные антитела к нефрину (превышающие максимальный показатель антител в группе здоровых лиц) обнаружены у 11 (91,7%) из 12 пациентов с БМИ, у 26 (68,4%) из 38 пациентов с ФСГС (ФСГС vs БМИ,  $p > 0,05$ ),

**Таблица 2. Уровень антител к нефрину и синаптоподину в сыворотке крови обследованных больных подоцитопатиями и здоровых лиц****Table 2. The serum level of antibodies to nephrin and synaptopodin in examined patients with podocytopathies and healthy individuals**

Антитела, нг/мл	БМИ	ФСГС	МН	Контроль
К нефрину	49,5 [27,5–61,5]	53,8 [21,9–68,4]	20,3 [11,4–37,8]	15,3 [13,2–18,9]
К синаптоподину	17,8 [13,3–50,0]	19,5 [7,9–27,9]	6,6 [4,9–12,2]	3,9 [2,9–7,6]

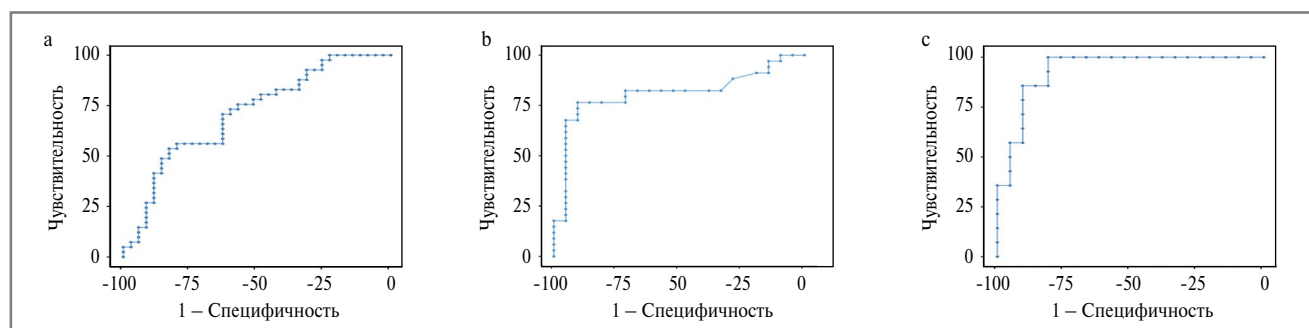
у 10 (40%) из 25 пациентов с МН (ФСГС vs МН,  $p < 0,05$ ). Не обнаружено достоверной статистической разницы между уровнями антител к нефрину при БМИ и ФСГС ( $p = 0,524$ ). У 3 пациентов с aPLA2R-положительной МН также обнаружены высокие уровни антител к нефрину (77,4, 93,1, 140 нг/мл). Повышение уровня антител к синаптоподину отмечено у 11 (92%) больных БМИ, у 27 (71%) больных ФСГС и у 1 (4%) пациента с МН.

По данным ROC-анализа, уровень антител к нефрину в сыворотке более 41,6 нг/мл обладал высокой специфичностью 80% для диагностики подоцитопатий (БМИ или ФСГС), но низкой чувствительностью – 56,1%, PPV – 76,67%, NPV – 60,87%, индекс Юдена – 0,361, AUC 0,711 (95% доверительный интервал – ДИ 0,643–0,783); **рис. 1, а**. Пороговое значение для антител к синаптоподину составило 10,2 нг/мл, чувствительность – 78,12%, специфичность – 90,48%, PPV – 92,6%, NPV – 73,1%, индекс Юдена – 0,686, AUC 0,827 (95% ДИ 0,741–0,879); **рис. 1, б**.

Использование модели, которая включала в оценку оба антитела, позволило увеличить показатели диагностической точности: при увеличении в сыворотке крови обоих антител чувствительность составила 85,7%, специфичность – 90,48%, AUC – 0,935 (95% ДИ 0,856–0,984); **рис. 1, в**.

## Обсуждение

В данной работе мы изучили уровень антител к нефрину и синаптоподину в сыворотке крови взрослых пациентов с БМИ, ФСГС в сравнении с пациентами с МН и здоровыми лицами и обнаружили достоверное повышение уровня антител в сыворотке крови пациентов с первичными подоцитопатиями (БМИ и ФСГС).



**Рис. 1.** ROC-анализ и площадь под кривой (AUC) при определении антител к нефрину (а), синаптоподину (б) и нефрину и синаптоподину (с) у больных подоцитопатиями.

**Fig. 1.** ROC analysis and area under the curve (AUC) for the assay of antibodies to nephrin (a), synaptopodin (b), and nephrin and synaptopodin (c) in patients with podocytopathies.

В последние годы обсуждается аутоиммунный патогенез подоцитопатий – БМИ и ФСГС на основании данных об обнаружении ряда антиподоцитарных антител при этих заболеваниях и эффективности ритуксимаба [13–15]. Некоторые исследования выявляют иной спектр антител у детей с идиопатическим НС [8, 9]. Антитела могут быть направлены на различные антигенные структуры подоцитов, включая нефрин [4]. Нефрин – это трансмембранный белок 180 кДа, экспрессируемый в подоцитах клубочков и формирующий щелевую диафрагму [16]. Синаптоподин – богатый пролином белок, связанный с актиновыми микрофиламентами, обнаруженными в ножках подоцитов. Предыдущие исследования показали, что более высокая экспрессия синаптоподина в подоцитах коррелирует со значительно лучшим ответом на стероидную терапию [17].

В начале 2000-го года появились первые публикации о роли антител к нефрину в экспериментальных моделях с массивной протеинурией, например о существовании антител к нефрину в сыворотке экспериментальной мышинной модели [18]. В 2022 г. А. Watts и соавт. опубликовали исследование о наличии аутоантител к нефрину у 29% детей и взрослых с БМИ из когорты NEPTUNE [12]. Это исследование позволило предположить вероятную аутоиммунную природу БМИ и рассматривать антитела к нефрину как вероятные «факторы проницаемости». В нашем исследовании большинство (91%) пациентов с БМИ и 69% пациентов с ФСГС имели повышенные уровни антител к нефрину в сыворотке крови. Однако мы также наблюдали значительное повышение уровней антител к синаптоподину в этой же когорте больных. Интересно и то, что 40% пациентов с aPLA2R-позитивной МН также имели повышение антител к нефрину. Причиной этого повышения может быть перекрестная реактивность к различным антигенам подоцитов или наличие двух заболеваний у одного пациента.

### Заключение

По нашим данным, определение антител к нефрину или только синаптоподину недостаточно информативно в качестве чувствительного диагностического теста. Тем не менее, оценивая увеличение антител к нефрину и синаптоподину, мы можем повысить диагностическую точность метода – чувствительности до 85,7% и специфичности до 90,48% с AUC 0,935 (95% ДИ 0,856–0,984) для диагностики подоцитопатий (БМИ и ФСГС по сравнению с МН).

Таким образом, антитела к нефрину определялись у взрослых пациентов с подоцитопатиями, в частности уровни антител к нефрину и синаптоподину были достоверно выше при БМИ и ФСГС, чем при МН и у здоровых лиц. Повышенные уровни обоих видов антител (к нефрину и синаптоподину) продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность для диагностики БМИ или ФСГС,

что позволяет обсуждать целесообразность разработки панелей антиподоцитарных антител для более точной диагностики подоцитопатий.

**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. Е.А. Харионовская – исследование, формальный анализ, написание – первоначальный вариант; Н.В. Чеботарева – концептуализация, написание – первоначальный вариант; Е.А. Бирюкова – исследование; И.И. Алентов – исследование; Н.С. Сергеева – исследование, рецензирование и редактирование; С.В. Моисеев – рецензирование и редактирование.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. E.A. Kharionovskaya – research, writing – initial version; N.V. Chebotareva – conceptualization, writing – initial version; E.A. Biryukova – research; I.I. Alentov – research; N.S. Sergeeva – research, review and editing; S.V. Moiseev – research, review and editing.

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №29-24. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Minutes No. 29-24. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**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

БМИ – болезнь минимальных изменений  
ДИ – доверительный интервал  
МН – мембранозная нефропатия

НС – нефротический синдром  
ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):68. DOI:10.1038/s41572-020-0196-7
2. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reassessment of the primary nephrotic diseases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):529-42. DOI:10.2215/CJN.04121206
3. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Res Clin Pract*. 2012;31(4):205-13. DOI:10.1016/j.krcp.2012.10.002
4. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Лысенко Л.В. Роль подоцитарной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив*. 2018;90(6):92-7 [Chebotareva NV, Bobkova IN, Lysenko LV. The role of podocytes dysfunction in chronic glomerulonephritis progression. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(6):92-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890692-97
5. Виноградов А.А., Чеботарева Н.В., Бугрова А.Е., и др. Определение мочевых маркеров фокального сегментарного гломерулосклероза с помощью протеомного анализа. *Терапевтический архив*. 2023;95(6):457-61 [Vinogradov AA, Chebotareva NV, Bugrova AE, et al. Study of urinary markers of different podocytopathies by proteomic analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(6):457-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.06.202266
6. Colucci M, Corpetti G, Emma F, Vivarelli M. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(4):573-84. DOI:10.1007/s00467-017-3677-5
7. Anis S, Ahmed E, Muzaffar R, Rizv SAH. T and B cells immunophenotypes in blood and urine of patients with focal segmental glomerulosclerosis in relation to disease severity. *Clin Pract*. 2018;15(5):811-9.
8. Musante L, Candiano G, Bruschi M, et al. Circulating anti-actin and anti-ATP synthase antibodies identify a sub-set of patients with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2005;141(3):491-9. DOI:10.1111/j.1365-2249.2005.02862.x
9. Ye Q, Zhang Y, Zhuang J, et al. The important roles and molecular mechanisms of annexin A2 autoantibody in children with nephrotic syndrome. *Ann Transl Med*. 2021;9(18):1452. DOI:10.21037/atm-21-3988
10. Jamin A, Berthelot L, Couderc A, et al. Autoantibodies against podocytic UCHL1 are associated with idiopathic nephrotic syndrome relapses and induce proteinuria in mice. *J Autoimmun*. 2018;89:149-61.
11. Delville M, Sigdel TK, Wei C, et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med*. 2014;6(256):256ra136. DOI:10.1126/scitranslmed.3008538
12. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(1):238-52. DOI:10.1681/ASN.2021060794
13. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, et al. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimmun*. 2018;88:91-102.
14. Colucci M, Oniszczuk J, Vivarelli M, Audard V. B-Cell Dysregulation in Idiopathic Nephrotic Syndrome: What We Know and What We Need to Discover. *Front Immunol*. 2022;13:823204. DOI:10.3389/fimmu.2022.823204
15. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011;3(85):85ra46. DOI:10.1126/scitranslmed.3002231
16. Brinkkoetter PT, Ising C, Benzing T. The role of the podocyte in albumin filtration. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(6):328-36. DOI:10.1038/nrneph.2013.78
17. Srivastava T, Garola RE, Whiting JM, Alon US. Synaptopodin expression in idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int*. 2001;59(1):118-25. DOI:10.1046/j.1523-1755.2001.00472.x
18. Takeuchi K, Naito S, Kawashima N, et al. New Anti-Nephrin Antibody Mediated Podocyte Injury Model Using a C57BL/6 Mouse Strain. *Nephron*. 2018;138(1):71-87. DOI:10.1159/000479935

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Факторы, ассоциированные с исходами АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита: ретроспективное когортное исследование

Н.М. Буланов<sup>✉1</sup>, Е.А. Тао<sup>1</sup>, Е.С. Столяревич<sup>2,3</sup>, М.Л. Буланова<sup>4</sup>, М.А. Литвинова<sup>1</sup>, А.В. Скворцов<sup>1</sup>, В.А. Коханчук<sup>1</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, А.М. Кучиева<sup>1</sup>, Т.С. Кадоркина<sup>1</sup>, М.П. Васильева<sup>1</sup>, С.В. Моисеев<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>ГБУЗ ВО «Владимирская областная больница», Владимир, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Поражение почек – одно из прогностически значимых проявлений ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) васкулитов (ААВ).

**Цель.** Оценить факторы, ассоциированные с почечной выживаемостью у пациентов с морфологически верифицированным АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом.

**Материалы и методы.** В ретроспективное когортное исследование включены пациенты с ААВ и морфологически верифицированным малоиммунным экстракапиллярным гломерулонефритом, которые проходили стационарное и/или амбулаторное лечение в период с 2014 по 2024 г. Диагноз ААВ соответствовал классификационным критериям Американской коллегии ревматологов 2022 г. и определениям, принятым на согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. Первичной конечной точкой являлось время от момента выполнения биопсии почки до развития хронической болезни почек (ХБП) С5, которую определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO 2024 г. Расчетную скорость клубочковой фильтрации высчитывали по формуле СКД-ЕР1 2021 г. с использованием концентрации креатинина. Для выявления факторов, ассоциированных с исходами, использовали модель пропорциональных рисков Кокса и бинарную логистическую регрессию.

**Результаты.** В исследование включен 91 пациент, в том числе 56 (62%) женщин. Медиана возраста дебюта ААВ составила 50 (35; 58) лет, а медиана продолжительности динамического наблюдения – 40 (14; 66) мес. ХБП С5 развилась у 21 (23%) пациента, 19 из них инициирована заместительная почечная терапия. При этом в общей сложности 70 (77%) пациентов попали в группы высокого и очень высокого риска неблагоприятных исходов ХБП по классификации KDIGO. Факторами, ассоциированными с неблагоприятным почечным исходом, подтвердившими свою статистическую значимость в многофакторных моделях, стали группа высокого риска по ARRS и очень высокого риска по AKRiS, потребность в диализе на момент биопсии, начальная доза глюкокортикостероидов внутрь <30 мг/сут. Женский пол ассоциирован с меньшей вероятностью неблагоприятного исхода.

**Заключение.** Исходы АНЦА-ассоциированных гломерулонефритов остаются неблагоприятными. Развитие ХБП С5 ассоциировано с группами риска по ARRS и AKRiS, потребностью в лечении диализом на момент биопсии и низкой дозой глюкокортикостероидов.

**Ключевые слова:** васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов, гломерулонефрит, почечная выживаемость, хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Буланов Н.М., Тао Е.А., Столяревич Е.С., Буланова М.Л., Литвинова М.А., Скворцов А.В., Коханчук В.А., Новиков П.И., Кучиева А.М., Кадоркина Т.С., Васильева М.П., Моисеев С.В. Факторы, ассоциированные с исходами АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита: ретроспективное когортное исследование. Терапевтический архив. 2025;97(6):494–502.

DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203252

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 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

**Тао Екатерина Александровна** – канд. мед. наук, науч. ред. Издательского центра ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

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

**Буланова Майра Латыповна** – д-р мед. наук, врач-нефролог нефрологического отд-ния ГБУЗ ВО ВОБ

**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)

**Скворцов Алексей Вячеславович** – ассистент 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

**Ekaterina A. Tao.** ORCID: 0000-0002-0621-7054

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

**Mayra L. Bulanova**

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

**Alexey V. Skvortsov.** ORCID: 0000-0001-8743-5207

## Factors associated with the outcomes of ANCA-associated glomerulonephritis: a retrospective cohort study

Nikolay M. Bulanov<sup>✉1</sup>, Ekaterina A. Tao<sup>1</sup>, Ekaterina S. Stoliarevich<sup>2,3</sup>, Mayra L. Bulanova<sup>4</sup>, Mariia A. Litvinova<sup>1</sup>, Alexey V. Skvortsov<sup>1</sup>, Valeria A. Kokhanchuk<sup>1</sup>, Pavel I. Novikov<sup>1</sup>, Agunda M. Kuchieva<sup>1</sup>, Tatyana S. Kadorkina<sup>1</sup>, Mariia P. Vasilyeva<sup>1</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup>Vladimir Regional Clinical Hospital, Vladimir, Russia

### Abstract

**Background.** Kidney involvement is one of the prognostically significant manifestations of ANCA-associated vasculitis (AAV). The aim of the study was to evaluate factors associated with kidney survival in patients with biopsy proven ANCA-associated glomerulonephritis (ANCA-GN). **Materials and methods.** Patients with AAV and biopsy proven pauci-immune extracapillary glomerulonephritis who underwent in-hospital and/or outpatient management between 2014 and 2024. AAV was diagnosed in accordance with the ACR classification criteria (2022) and the Chapel Hill Consensus Conference definitions (2012). The primary end-point was time from kidney biopsy to chronic kidney disease according to the KDIGO 2024 definition. Estimated GFR was calculated using CKD-EPI 2021 equation using serum creatinine concentration. Cox proportional hazards model and binary logistic regression were used to identify factors associated with outcomes.

**Results.** A total of 91 patients were included in the study, including 56 (62%) women. The median age of AAV onset was 50 (35; 58) years and the median duration of follow-up was 40 (14; 66) months. CKD G5 developed in 21 (23%) patients, 19 of them required kidney replacement therapy. Meanwhile, a total of 70 (77%) patients fell into high and very high risk groups according to the KDIGO CKD classification. Factors associated with adverse kidney outcome that confirmed their statistical significance in multivariate models were ARRS high-risk group and AKRIS very high-risk group, dialysis dependence at the time of biopsy, and initial oral glucocorticoid dose <30 mg/day. Female sex was associated with a lower risk of adverse kidney outcome.

**Conclusion.** The outcomes of ANCA-GN remain unfavourable. Occurrence of CKD G5 is associated with ARRS and AKRIS risk groups, dialysis dependence at the time of biopsy, and low glucocorticoid dose.

**Keywords:** anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, glomerulonephritis, kidney survival, chronic kidney disease

**For citation:** Bulanov NM, Tao EA, Stoliarevich ES, Bulanova ML, Litvinova MA, Skvortsov AV, Kokhanchuk VA, Novikov PI, Kuchieva AM, Kadorkina TS, Vasilyeva MP, Moiseev SV. Factors associated with the outcomes of ANCA-associated glomerulonephritis: a retrospective cohort study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(6):494–502. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203252

### Введение

Поражение почек входит в число прогностически наиболее значимых проявлений системных васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), – группы системных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим воспалением преимущественно мелких сосудов и наличием циркулирующих

АНЦА [1]. Частота поражения почек у пациентов с различными нозологическими формами АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) существенно отличается, однако его клиническая картина сходна при всех вариантах заболевания [2]. Чаще всего у пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом (АНЦА-ГН) наблюдаются развитие острого и быстро прогрессирующего нефритиче-

### Информация об авторах / Information about the authors

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

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

**Кучиева Агунда Мэлсовна** – зав. нефрологическим отд-нием Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Кадоркина Татьяна Сергеевна** – зав. отд-нием «Искусственная почка», врач-нефролог Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Васильева Мария Павловна** – канд. мед. наук, зам. глав. врача по мед. части Университетской клинической больницы №3 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)

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

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

**Agunda M. Kuchieva.** ORCID: 0000-0002-8360-7734

**Tatyana S. Kadorkina**

**Mariia P. Vasilyeva**

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

ского синдрома, а морфологическое исследование демонстрирует картину малоиммунного (без отложения или с незначительным отложением иммунных депозитов) некритериализующего экстракапиллярного (с полулуниями) гломерулонефрита.

Несмотря на своевременную диагностику заболевания и проводимую комбинированную иммуносупрессивную терапию, АНЦА-ГН приводит к развитию хронической почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии (ЗПТ) не менее чем у 20% пациентов [3]. Кроме того, поражение почек в дебюте заболевания существенно повышает риски летального исхода, венозных тромбоэмболических осложнений и сердечно-сосудистых событий [4, 5]. Поскольку необратимые повреждения органов могут возникать вследствие не только активности ААВ, но и лечения высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиками, существенное значение имеет персонализированная оценка факторов риска прогрессирования заболевания с целью прогнозирования его исходов. С этой целью разработаны различные инструменты оценки активности заболевания (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS, BVAS/Wegener's Granulomatosis), повреждения органов (индекс повреждения при васкулите – VDI), а также прогноза почечной выживаемости (гистопатологическая классификация, ANCA Renal Risk Score, ANCA Kidney Risk Score) [6]. Однако указанные инструменты не учитывают многих потенциальных факторов, ассоциированных с исходами заболевания, в том числе демографические, клинико-лабораторные и морфологические показатели.

**Цель исследования** – оценить исходы заболевания у пациентов с морфологически верифицированным АНЦА-ГН и определить факторы, ассоциированные с почечной выживаемостью.

## Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включены взрослые ( $\geq 18$  лет на момент включения) пациенты с ААВ с морфологически верифицированным малоиммунным экстракапиллярным гломерулонефритом, которые проходили стационарное и/или амбулаторное лечение в клинике ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 2014 по 2024 г. Диагноз ААВ во всех случаях соответствовал классификационным критериям Американской коллегии ревматологов 2022 г. для гранулематоза с полиангиитом (ГПА) и микроскопического полиангиита (МПА), а также определению, принятому на согласительной конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [7–10]. В исследование включали только тех пациентов, у которых результаты лабораторного и морфологического исследования позволяли определить гистопатологический класс АНЦА-ГН по A. Berden и соавт., а также группу риска по ANCA Renal Risk Score – ARRS и ANCA Kidney Risk Score – AKRiS в соответствии с определениями, представленными в оригинальных публикациях [11–13].

Демографические данные, данные о течении заболевания и проводимой терапии и результаты лабораторного обследования извлекали из медицинской документации.

Первичной конечной точкой стало развитие хронической болезни почек (ХБП) С5, которую определяли в соответствии с определением KDIGO 2024 г. как стойкое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)  $< 15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся не менее 90 дней [14]; рСКФ определяли по формуле СКД-EPI 2021 г. с исполь-

зованием концентрации креатинина. Вторичной конечной точкой являлся летальный исход.

Активность ААВ оценивали по величине Бирмингемского индекса активности васкулита (BVAS v.3), выраженность далеко зашедших и необратимых повреждений при васкулите – по VDI. Данные о наличии, типе и уровне АНЦА извлекали из медицинской документации на основании результатов иммуноферментного анализа (антитела к протеиназе-3 и миелопероксидазе) или реакции непрямой иммунофлюоресценции (цитоплазматический или перинуклеарный тип свечения).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (№11-24 от 07.05.2024). При поступлении в стационар все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на обезличенное использование их медицинских данных в рамках научного исследования.

## Статистический анализ

Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и частот (%), количественные – в виде среднего арифметического и среднеквадратического (стандартного отклонения) при нормальном распределении или в виде медианы и интерквартильного диапазона для распределений, отличавшихся от стандартного. Нормальность распределения оценивали методом Шапиро–Уилка. Для оценки почечной выживаемости и ее сравнения между группами использовали метод Каплана–Мейера и лог-ранговый тест. Для выявления факторов, ассоциированных с почечной выживаемостью, использовали модели пропорциональных рисков Кокса; многофакторные модели построены методом пошагового исключения (backward stepwise selection) по критерию отношения правдоподобия с использованием переменных, для которых в однофакторной регрессии получено  $p \leq 0,1$ . Статистически значимыми наблюдаемые различия считали при  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводили с использованием статистической программы SPSS версии 23 (IBM).

## Результаты

В исследование включен 91 пациент – 56 женщин и 35 мужчин, медиана возраста дебюта ААВ составила 50,0 (35,0; 58,0) лет. У 25 (28%) пациентов диагностирован ГПА, у 66 (72%) – МПА, в том числе без внепочечных проявлений заболевания – у 17 (19%) пациентов. Медиана продолжительности динамического наблюдения составила 40 (14; 66) мес. У 78 (86%) пациентов выявлен повышенный уровень АНЦА. Поражение почек на момент выполнения биопсии представлено гематурией (98%) и протеинурией (97%), не достигавшей нефротического уровня у большинства пациентов (1,18 [0,65; 2,44] г/сут), а также нарушением функции почек – медиана рСКФ на момент выполнения биопсии составила 24,5 (11,7; 39,5) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Среди внепочечных проявлений заболевания наиболее часто наблюдали поражение легких (60%), в том числе с развитием диффузного альвеолярного кровотечения (13%), ЛОР-органов (35%), кожи (24%) и конституциональные проявления (68%); существенно реже выявляли поражение органа зрения (7%), нервной системы (10%) и желудочно-кишечного тракта (1%).

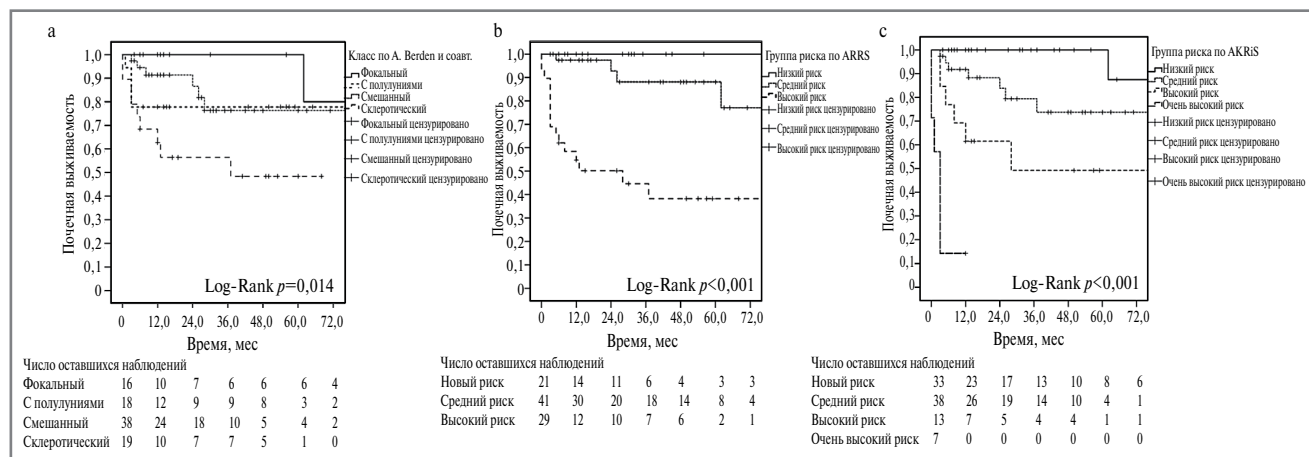
За время наблюдения ХБП С5 развилась у 21 (23,3%) пациента, 19 из них инициирована ЗПТ. Медиана срока ее развития от момента выполнения биопсии составила 5 (3; 24) мес. Почечная выживаемость за 1, 3, 5 лет и все вре-

**Таблица 1. Частота развития различных стадий ХБП к концу наблюдения**

**Table 1. Incidence of various stages of chronic kidney disease (CKD) at the end of follow-up**

	Протеинурия, абс. (%)		
	A1 (<150 мг/сут); n=36	A2 (150–500 мг/сут); n=25	A3 (>500 мг/сут); n=30
C1 (≥90); n=3	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)
C2 (60–89); n=19	7 (7,7)	5 (5,5)	7 (7,7)
C3a (45–59); n=15	7 (7,7)	2 (2,2)	6 (6,6)
C3b (30–44); n=19	7 (7,7)	7 (7,7)	5 (5,5)
C4 (15–29); n=14	2 (2,2)	6 (6,6)	6 (6,6)
C5 (<15); n=21	12 (13,2)	4 (4,4)	5 (5,5)

Примечание. Белый – низкий и средний риск, светло-серый – высокий риск, серый – очень высокий риск.



**Рис. 1. Почечная выживаемость при различных гистопатологических классах АНЦА-ГН (а), а также в различных группах риска, стратифицированных по ARRS (b) и AKRIS (c).**

**Fig. 1. Renal survival in various histopathological classes of ANCA-GN (a) and in various risk groups stratified by ARRS (b) and AKRIS (c).**

мя наблюдения составила 84, 77, 74 и 68% соответственно (рис. 1). При стратификации стадии ХБП в соответствии с рекомендациями KDIGO 70 (77%) пациентов попали в группы высокого и очень высокого риска прогрессирования ХБП и ее неблагоприятных исходов (табл. 1).

**Факторы, ассоциированные с почечным исходом**

При сравнении группы пациентов с ХБП С5 и пациентов, не достигших почечного исхода, не обнаружено статистически значимых различий по демографическим показателям, клиническому фенотипу ААВ, наличию и типу АНЦА, а также величине BVAS на момент биопсии (табл. 2). В то же время клинико-лабораторные и морфометрические показатели, отражающие тяжесть поражения почек на момент выполнения биопсии, в частности уровень креатинина сыворотки (СКр) и рСКФ, доля пациентов, нуждавшихся в лечении диализом на момент выполнения биопсии, процент сохранных и глобально склерозированных клубочков, выраженность фиброза интерстиция и атрофии канальцев, величина ARRS и AKRIS, значимо отличались (см. табл. 2). Также обращают на себя внимание более низкий уровень гемоглобина и большая частота развития гипоальбуминемии в группе пациентов, у которых в последующем развилась ХБП С5 (см. табл. 2). При этом значимых отличий в проводившейся терапии, за исключением начальной дозы ГКС внутрь, между группами не отмечено. Отсутствие ответа на терапию в виде повышения уровня рСКФ на ≥20%

от исходной (или прекращения ЗПТ) за первые 4 мес лечения чаще наблюдали у пациентов с ХБП С5.

В однофакторной регрессионной модели Кокса следующие факторы на момент выполнения биопсии почки ассоциированы с развитием неблагоприятного почечного исхода (табл. 3): выраженное снижение азотывделительной функции почек (СКр>450 мкмоль/л и рСКФ<15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а также потребность в лечении диализом), гипоальбуминемия, снижение уровня гемоглобина <100 г/л, а также доля сохранных клубочков ≤25% и <10%, доля глобально склерозированных клубочков ≥50%, фиброз интерстиция и атрофия канальцев >25%. Значимые ассоциации с исходом ожидаемо обнаружены у склеротического класса АНЦА-ГН по А. Verden и соавт., групп высокого риска по ARRS, групп высокого и очень высокого риска по AKRIS (см. табл. 3). Среди факторов, связанных с лечением, статистически значимая ассоциация с исходом выявлена для низкой начальной дозы ГКС и отсутствия положительной динамики показателя рСКФ через 4 мес (повышение на 20% от исходного уровня или прекращение лечения диализом).

При этом группа высокого риска по ARRS и очень высокого риска по AKRIS, но не гистопатологический класс АНЦА-ГН сохранили статистическую значимость при многофакторном анализе (табл. 4). Универсальными независимыми факторами, которых сохранили статистическую значимость во всех многофакторных моделях, являлись



**Таблица 2. Сравнение характеристик пациентов, у которых развилась ХБП С5 за время наблюдения, и без почечного исхода**

Table 2. Comparison of characteristics of patients who developed C5 CKD during follow-up and without renal outcome

Параметр	Без ХБП С5 (n=70)	ХБП С5 (n=21)	p
Женский пол, абс. (%)	42 (60,0)	14 (66,7)	0,620
Возраст дебюта, лет	49,5 (35,0; 58,0)	51,0 (32,5; 59,0)	0,962
ГПА, абс. (%)	19 (27,1)	6 (28,6)	1,000
МПА, абс. (%)	51 (72,9)	15 (71,4)	1,000
Изолированное поражение почек, абс. (%)	12 (17,1)	5 (23,8)	0,529
АНЦА, абс. (%)	61 (87,1)	17 (81,)	0,488
ПР3-АНЦА/цАНЦА, абс. (%)	26 (37,1)	6 (28,6)	0,605
МПО-АНЦА/пАНЦА, абс. (%)	37 (52,9)	10 (47,6)	0,804
BVAS в дебюте	16 (13; 20)	15 (12; 21)	0,609
BVAS на момент биопсии	14,5 (12,0; 18,0)	15,0 (12,0; 19,5)	0,515
СКр на момент биопсии, мкмоль/л	217,0 (142,8; 271,5)	471,0 (262,5; 669,5)	<0,001
рСКФ на момент биопсии, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	26,4 (17,1; 42,1)	10,0 (6,6; 22,0)	<0,001
СПУ на момент биопсии, г	1,15 (0,51; 2,08)	1,30 (0,69; 3,42)	0,297
Потребность в диализе на момент биопсии, абс. (%)	2 (2,9)	9 (42,9)	<0,001
Гипоальбуминемия, абс. (%)	8 (11,8)	10 (47,6)	0,01
Гемоглобин, г/л	103,0 (94,75; 117,75)	88,5 (75,25; 95,75)	<0,001
Доля сохранных клубочков в биоптате, %	27,9 (15,1; 44,4)	9,1 (0; 16,7)	<0,001
Доля глобально склерозированных клубочков, %	22,0 (8,9; 36,6)	37,5 (14,1; 70,9)	0,012
Доля полулуний, %	44,9 (22,0; 68,8)	50,0 (26,7; 77,9)	0,497
Доля клеточных полулуний, %	0 (0;0)	0 (0; 15,0)	0,199
Доля фиброзно-клеточных, %	0 (0; 24,1)	0 (0; 25,6)	0,631
Доля фиброзных, %	16,9 (6,9; 38,9)	25,0 (0; 44,5)	0,853
Фиброз интерстиция и атрофия канальцев, %	25 (20; 40)	50 (30; 70)	<0,001

**Таблица 2. Сравнение характеристик пациентов, у которых развилась ХБП С5 за время наблюдения, и без почечного исхода (Продолжение)**

Table 2. Comparison of characteristics of patients who developed C5 CKD during follow-up and without renal outcome (Continuation)

Параметр	Без ХБП С5 (n=70)	ХБП С5 (n=21)	p
Острый канальцевый некроз, абс. (%)	9 (12,9)	5 (23,8)	0,299
<i>Класс по Berden и соавт., абс. (%)</i>			
Фокальный	14 (20)	2 (9,5)	0,344
С полулуниями	14 (20)	4 (19,0)	1,000
Смешанный	32 (45,7)	6 (28,6)	0,210
Склерозирующий	10 (14,3)	9 (42,9)	0,011
<i>Группа риска по ARRS, абс. (%)</i>			
Низкий риск	20 (28,6)	1 (4,8)	0,036
Средний риск	37 (52,9)	4 (19,0)	0,007
Высокий риск	13 (18,6)	16 (76,2)	<0,001
Величина ARRS	4 (0; 7)	9 (6; 11)	<0,001
<i>Группа риска по AKRiS, абс. (%)</i>			
Низкий риск	31 (44,3)	2 (9,5)	0,004
Средний риск	31 (44,3)	7 (33,3)	0,454
Высокий риск	7 (10,0)	6 (28,6)	0,068
Очень высокий риск	1 (1,4)	6 (28,6)	<0,001
Величина AKRiS	7 (3; 10)	14 (10; 21)	<0,001
<i>Лечение</i>			
Пульс-терапия ГКС для индукции, абс. (%)	58 (82,9)	17 (81,0)	1,000
Начальная доза ГКС внутрь, мг/сут	50 (40; 60)	30 (30; 55)	0,011
Циклофосфамид, абс. (%)	59 (85,5)	16 (76,2)	0,328
Циклофосфамид, кумулятивная доза, г	4,4 (2,5; 6,0)	3,0 (2,0; 4,3)	0,098
Ритуксимаб для индукции, абс. (%)	13 (19,1)	1 (4,8)	0,173
ММФ для индукции, абс. (%)	4 (5,9)	1 (5,0)	1,000
Ответ на лечение по рСКФ, абс. (%)	60 (85,7)	8 (38,1)	<0,001
Достижение ремиссии ААВ, абс. (%)	65 (92,9)	19 (90,5)	0,660
Достижение иммунологической ремиссии, абс. (%)	54 (77,1)	16 (76,2)	1,000
Обострения любые после достижения ремиссии, абс. (%)	16 (22,9)	3 (14,3)	0,545
Почечные обострения после достижения ремиссии, абс. (%)	8 (11,4)	1 (4,8)	0,679

**Таблица 2. Сравнение характеристик пациентов, у которых развилась ХБП С5 за время наблюдения, и без почечного исхода (Окончание)**

**Table 2. Comparison of characteristics of patients who developed C5 CKD during follow-up and without renal outcome (End)**

Параметр	Без ХБП С5 (n=70)	ХБП С5 (n=21)	p
Ритуксимаб-поддерживающая терапия, абс. (%)	33 (47,1)	5 (23,8)	0,078
Азатиоприн-поддерживающая терапия, абс. (%)	29 (41,4)	9 (42,9)	1,000

*Примечание.* цАНЦА – цитоплазматический тип свечения АНЦА, пАНЦА – перинуклеарный тип свечения АНЦА, СПУ – скорость прогрессирования уремии, ММФ – микофенолата мофетил.

**Таблица 3. Факторы, ассоциированные с почечным исходом, в однофакторной регрессионной модели Кокса**

**Table 3. Factors associated with renal outcome in the Cox one-factor regression model**

Фактор	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Женский пол	0,941 (0,372–2,379)	0,898
Возраст дебюта	1,007 (0,977–1,038)	0,641
<i>СКр на момент биопсии, мкмоль/л</i>		
<250 (референс)	–	–
250–450	2,840 (0,755–10,682)	0,122
>450	14,418 (4,512–46,074)	<0,001
<i>pСКФ на момент биопсии, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></i>		
≥30 (референс)	–	–
15–<30	4,814 (0,533–43,450)	0,162
<15	25,894 (3,387–197,946)	0,002
Потребность в диализе на момент биопсии	12,953 (5,144–32,617)	<0,001
Гипоальбуминемия	6,798 (2,748–16,814)	<0,001
Гемоглобин <100 г/л	4,288 (1,422–12,929)	0,010
<i>Доля сохраненных клубочков в биоптате</i>		
>25% (референс)	–	–
10–25%	4,851 (1,007–23,365)	0,049
<10%	11,451 (2,532–51,788)	0,002
<i>Доля глобально склерозированных клубочков</i>		
<25% (референс)	–	–
25–49%	2,461 (0,750–8,080)	0,138
≥50%	5,255 (1,753–15,756)	0,003
Фиброз интерстиция и атрофия канальцев >25%	5,497 (1,597–18,919)	0,007

потребность в диализе на момент выполнения биопсии, а также низкая доза ГКС в начале лечения (см. табл. 4). Отсутствие первичного ответа на лечение стало мощным независимым фактором неблагоприятного исхода, однако

**Таблица 3. Факторы, ассоциированные с почечным исходом, в однофакторной регрессионной модели Кокса (Окончание)**

**Table 3. Factors associated with renal outcome in the Cox one-factor regression model (End)**

Фактор	Отношение рисков (95% ДИ)	p
<i>Класс по A. Berden и соавт.</i>		
Фокальный (референс)	–	–
С полулунными	3,819 (0,425–34,292)	0,231
Склерозирующий	2,842 (0,340–23,772)	0,032
Смешанный	9,645 (1,209–76,974)	0,335
<i>Группа риска по ARRS*</i>		
Средний риск (референс)	–	–
Высокий риск	7,576 (2,517–22,802)	<0,001
Величина ARRS	1,595 (1,288–1,975)	<0,001
<i>Группа риска по AKRiS</i>		
Низкий риск (референс)	–	–
Средний риск	6,798 (0,832–55,750)	0,074
Высокий риск	19,222 (2,295–160,996)	0,006
Очень высокий риск	135,114 (14,770–1236,009)	<0,001
Величина AKRiS	1,249 (1,149–1,359)	<0,001
Начальная доза ГКС внутрь <30 мг/сут	5,260 (2,166–12,776)	<0,001
Первичный ответ через 4 мес (20% pСКФ)	0,117 (0,046–0,296)	<0,001

\*В группе низкого риска по ARRS не зарегистрировано случаев развития ХБП С5, в связи с чем расчет отношения рисков при сравнении с этой категорией не представлялся возможным.

он не включен в многофакторный анализ, поскольку его невозможно оценить на этапе выполнения биопсии почки.

### Прочие исходы

За время наблюдения умерли 4 (4,4%) пациента, среди них 3 получали ЗПТ методом программного гемодиализа на момент летального исхода (отношение шансов 11,500; 95% доверительный интервал – ДИ 1,128–117,238;  $p=0,039$ ). Значимых ассоциаций летального исхода с другими факторами не обнаружено.

На момент завершения динамического наблюдения значение индекса VDI оказалось выше у пациентов с ХБП С5 (5,0 [3,0; 5,0]) по сравнению с пациентами с ХБП С1–4 (2,5 [2,0; 4,0]), а различия являлись статистически значимыми ( $p=0,004$ ).

### Обсуждение

Результаты нашего исследования демонстрируют, что исходы заболевания у пациентов с АНЦА-ГН остаются неудовлетворительными: ХБП С5 развилась у 23% пациентов. Это согласуется с данными ранее опубликованных отечественных работ, в которых кумулятивная почечная выживаемость пациентов составляла от 30 до 86% [15–17]. Следует отметить, что, по данным когортных исследований, за последние десятилетия не достигнуто значимого улучшения почечной выживаемости пациентов с АНЦА-ГН. Так,

в крупном когортном исследовании 2003 г. почечная недостаточность развилась у 28% среди 246, а в исследовании 2024 г. – у 21% пациентов среди 848 [18, 19].

Полученные нами данные демонстрируют высокую частоту развития не только ХБП С5, но и в целом продвинутых стадий ХБП, сопряженных с высоким и очень высоким риском прогрессирования почечной дисфункции и развития неблагоприятных исходов заболевания. Этот показатель (77%) превышает аналогичный, полученный в ранее опубликованной нами работе (50%) [2]. Однако в исследовании 2016 г. включены пациенты с ААВ и любыми клиническими проявлениями поражения почек, в том числе в отсутствие морфологической верификации диагноза. Таким образом, после достижения ремиссии большинство пациентов с АНЦА-ГН нуждаются в пожизненном динамическом наблюдении нефролога.

Почечные исходы не ассоциированы с нозологической формой ААВ, а также наличием и типом АНЦА, что наблюдалось нами и в ранее опубликованной работе [20]. В то же время в ранее опубликованной отечественной работе отмечена худшая почечная выживаемость у пациентов с АНЦА, специфичными к миелопероксидазе (МПО-АНЦА) по сравнению с носителями антинейтрофильных цитоплазматических антител, специфичных к протеиназе 3 (Pr3-АНЦА) [17]. Среди факторов, ассоциированных с неблагоприятным почечным исходом, преобладали общие для всех заболеваний почек показатели: уровень креатинина и рСКФ на момент биопсии (в первую очередь у пациентов с показателями >450 мкмоль/л и <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно), доля сохранных и глобально склерозированных клубочков, а также выраженность фиброза интерстиция и атрофии канальцев. Предсказательная ценность этих параметров неоднократно продемонстрирована в крупных исследованиях, что стало основанием для включения их в инструменты оценки прогноза АНЦА-ГН, такие как гистопатологическая классификация, индексы ARRS и AKRiS. Как показано в опубликованном нами ранее исследовании, почечная выживаемость достоверно отличается в различных группах, стратифицированных с помощью указанных инструментов, в первую очередь у пациентов со склеротическим классом и в группах высокого и очень высокого риска. Однако индексы AKRiS и ARRS характеризуются наилучшей способностью к дискриминации почечного исхода [21].

В то же время нами выявлены дополнительные независимые факторы, ассоциированные с почечным исходом, которые сохраняли свою значимость в многофакторных моделях: потребность в лечении диализом на момент биопсии и низкая начальная доза ГКС. В частности, обращает на себя внимание, что среди 11 пациентов, нуждавшихся в лечении диализом на момент биопсии, функция почек в результате лечения частично восстановилась лишь у 2 (18%). В более крупном исследовании В. Saez-Alamo и соавт. этот показатель составил 34% [18].

В обследованной нами когорте женский пол ассоциирован с меньшей вероятностью неблагоприятного почечного исхода, что согласуется с данными исследования А. Salmela и соавт. [22]. При этом другой демографический показатель – возраст пациентов – не ассоциирован с развитием ХБП С5, в то время как в других работах он входил в число статистически значимых факторов [18]. В многофакторном анализе утратили свою статистическую значимость гипоальбуминемия и низкий уровень гемоглобина, что может быть связано с недостаточной мощностью исследования, поскольку в ранее опубликованных работах отмечена их связь с почечной выживаемостью [18, 23].

**Таблица 4. Многофакторные регрессионные модели, учитывающие факторы на момент выполнения биопсии**  
**Table 4. Multi-factor regression models including factors at the time of biopsy**

Переменные	Отношение рисков (95% ДИ)	p
<b>Модель 1</b>		
Исходный набор переменных: класс по Berden*, возраст дебюта, женский пол, рСКФ (≥30, 15–<30, <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), потребность в лечении диализом на момент биопсии, гипоальбуминемия, гемоглобин <100 г/л, фиброз интерстиция и атрофия канальцев >25%, доза ГКС внутрь <30 мг/сут		
Женский пол	0,319 (0,106–0,964)	<b>0,043</b>
Потребность в диализе на момент биопсии	10,151 (2,726–37,800)	<b>&lt;0,001</b>
Фиброз интерстиция и атрофия канальцев >25%	4,409 (1,144–16,989)	<b>0,031</b>
<i>рСКФ на момент биопсии, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></i>		
≥30 (референс)	–	–
15–<30	7,045 (0,558–88,973)	0,131
<15	19,292 (1,144–16,989)	<b>0,013</b>
Доза ГКС внутрь <30 мг/сут	6,413 (2,243–18,332)	<b>0,001</b>
<b>Модель 2</b>		
Исходный набор переменных: группа риска по ARRS, возраст дебюта, женский пол, потребность в лечении диализом на момент биопсии, доля глобально склерозированных клубочков (<25%, 25–49%, ≥50%), гипоальбуминемия, гемоглобин <100 г/л, доза ГКС внутрь <30 мг/сут		
Группа высокого риска по ARRS	5,784 (1,584–21,123)	<b>0,008</b>
Потребность в диализе на момент биопсии	9,740 (2,769–34,260)	<b>&lt;0,001</b>
Доза ГКС внутрь <30 мг/сут	5,954 (2,158–16,426)	<b>0,001</b>
Женский пол	0,325 (0,110–0,964)	<b>0,043</b>
<b>Модель 3</b>		
Исходный набор переменных: группа риска по AKRiS, возраст дебюта, женский пол, потребность в лечении диализом на момент биопсии, доля глобально склерозированных клубочков (<25%, 25–49%, ≥50%), гипоальбуминемия, концентрация гемоглобина <100 г/л, доза ГКС внутрь <30 мг/сут		
<i>Группа риска по AKRiS</i>		
Низкий риск (референс)	–	–
Средний риск	6,361 (0,758–53,406)	0,088
Высокий риск	9,994 (0,804–124,154)	0,073
Очень высокий риск	322,780 (19,927–5228,536)	<b>&lt;0,001</b>
Потребность в диализе на момент биопсии	5,874 (1,231–28,027)	<b>0,026</b>
Гипоальбуминемия	2,827 (0,822–9,727)	0,099
Доза ГКС внутрь <30 мг/сут	22,189 (5,451–90,324)	<b>&lt;0,001</b>

\*Фактор не подтвердил свою статистическую значимость ни в одной из итераций многофакторной модели.

Исходы АНЦА-ГН ассоциированы с эффективностью проводимой терапии: среди обследованных пациентов частота достижения почечного ответа (повышение рСКФ и/или возможность прекращения заместительной терапии) в результате лечения ассоциирована с более благоприятным исходом. Сходные данные продемонстрированы ранее в работе В.А. Добронравова и соавт. [16].

Представленное число летальных исходов в когорте представляется заниженным ввиду сложности их регистрации у пациентов, проживающих в различных регионах страны. В связи с этим оценка ассоциированных факторов риска является затруднительной. При этом 3 из 4 умерших пациентов получали лечение программным гемодиализом, что отражает существенное влияние состояния функции почек у пациентов с АНЦА-ГН на прогноз заболевания в целом.

К ограничениям нашего исследования можно отнести малый размер выборки, ретроспективный характер исследования, использование данных морфологических исследований, выполненных в разных центрах, а также обобщение данных пациентов, наблюдавшихся на некоторых этапах своего лечения в различных регионах, что не позволяет исключить влияние гетерогенности данных на наблюдаемые закономерности.

### Заключение

Наше исследование демонстрирует, что развитие АНЦА-ГН ассоциировано с высокой частотой формирования продвинутых стадий ХБП, включая С5. При этом факторами, значимо ассоциированными с почечным исходом, являются доля сохранных и глобально склерозированных клубочков, выраженность атрофии канальцев и фиброза интерстиция, показатели функции почек на момент выполнения биопсии, в особенности потребность в лечении диализом в дебюте, а также низкая начальная доза ГКС.

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

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

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

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

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (№11-24 от 07.05.2024). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Minutes No. 11-24 dated 07.05.2024). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**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

ААВ – васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов  
АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов  
АНЦА-ГН – гломерулонефрит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГПА – гранулематоз с полиангиитом  
ЗПН – заместительная почечная терапия  
МПА – микроскопический полиангиит  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

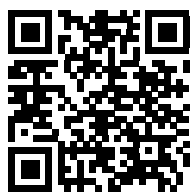
СКр – креатинин сыворотки  
ХБП – хроническая болезнь почек  
AKRiS (ANCA Kidney Risk Score) – обновленная шкала поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах  
ARRS (ANCA Renal Risk Score) – шкала риска поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах  
BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) – Бирмингемский индекс активности васкулита  
VDI – индекс повреждения при васкулите

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. DOI:10.1002/art.37715
- Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И., и др. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированного васкулита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016;25(5):23-9 [Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI, et al. Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2016;25(5):23-9 (in Russian)].
- Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф., и др. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. *Нефрология и диализ.* 2017;19(4):466-77 [Tomilina NA, Biryukova LS, Frolova NF, et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of different histomorphological variants of rapidly progressing glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. *Nephrology and Dialysis.* 2017;19(4):466-77 (in Russian)].
- Moiseev S, Kronbichler A, Makarov E, et al. Association of venous thromboembolic events with skin, pulmonary and kidney involvement in ANCA-associated vasculitis: a multinational study. *Rheumatology.* 2021;60(10):4654-61. DOI:10.1093/rheumatology/keab071
- Moiseev S, Bulanov N, Crnogorac M, et al. Traditional and Disease Specific Risk Factors for Cardiovascular Events in ANCA-Associated Vasculitis: A Multinational Retrospective Study. *J Rheumatol.* 2023;jrheum.220851. DOI:10.3899/JRHEUM.220851

6. Климкина И.С., Скворцов А.В., Литвинова М.А., и др. Методы оценки исходов в клинических исследованиях у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(3):50-6 [Klimkina I, Skvortsov A, Litvinova M, et al. Outcomes in ANCA-associated vasculitides. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2024;33(3):50-6 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2024-3-50-56
7. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):321-6. DOI:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221796
8. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):309-14. DOI:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221794
9. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):315-20. DOI:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221795
10. Буланов Н.М., Новиков П.И., Литвинова М.А., Моисеев С.В. Эволюция классификации системных васкулитов: от эпонимов к современным критериям. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):704-8 [Bulanov NM, Novikov PI, Litvinova MA, Moiseev SV. Classification of systemic vasculitis: evolution from eponyms to modern criteria. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(5):704-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.05.201503
11. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1628-36. DOI:10.1681/ASN.2010050477
12. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018;94(6):1177-88. DOI:10.1016/j.kint.2018.07.020
13. Bate S, McGovern D, Costigliolo F, et al. The Improved Kidney Risk Score in ANCA-Associated Vasculitis for Clinical Practice and Trials. *J Am Soc Nephrol*. 2024;35(3):335-46. DOI:10.1681/ASN.0000000000000274
14. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4):S117-314. DOI:10.1016/j.kint.2023.10.018
15. Постникова Г.А., Симонова О.В., Столяревич Е.С. Клинико-морфологические особенности АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита. *Нефрология и диализ*. 2023;25(2):275-83 [Postnikova GA, Simonova OV, Stolyarevich ES. Clinical and morphological features of ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrology and Dialysis*. 2023;25(2):275-83 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2023-2-275-283
16. Добронравов В.А., Карунная А.В., Казимирчик А.В., Смирнов А.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы. *Нефрология*. 2019;23(6):29-44 [Dobronravov VA, Karunnaya AV, Kazimirchik AV, Smirnov AV. ANCA-associated vasculitis with dominant renal involvement: clinical and morphological presentation and outcomes. *Nephrology*. 2019;23(6):29-44 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-23-6-29-44
17. Zakharova E, Zykova A, Makarova T, et al. Kidney Pathology and Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis: Retrospective Analysis of 85 Patients. *Kidney and Dialysis*. 2021;1(1):61-73. DOI:10.3390/kidneydial1010010
18. Sached-Alamo B, Moi L, Bajema I, et al. Long-term outcome of kidney function in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024;39(9):1483-1493. DOI:10.1093/ndt/gfae018
19. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: A 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):776-84. DOI:10.1016/s0272-6386(03)00025-8
20. Буланов Н.М., Макаров Е.А., Шеголева Е.М., и др. Взаимосвязь антительного профиля и клинического течения поражения почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах. *Терапевтический архив*. 2018;90(6):15-21 [Bulanov NM, Makarov EA, Shchegoleva EM, et al. Relationship between serologic profile (ANCA type) and clinical features of renal involvement in ANCA-associated vasculitides. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(6):15-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890615-21
21. Буланов Н.М., Тао Е.А., Столяревич Е.С., и др. Сравнение инструментов оценки прогноза почечной выживаемости у пациентов с АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом: ретроспективное когортное исследование. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(4):44-50 [Bulanov NM, Tao EA, Stoliarevich ES, et al. Comparison of the different prediction tools for kidney survival in ANCA-associated glomerulonephritis: a retrospective cohort study. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2024;33(4):44-50 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2024-4-44-50
22. Salmela A, Törnroth T, Poussa T, Ekstrand A. Prognostic Factors for Survival and Relapse in ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement: A Clinical Long-Term Follow-Up Study. *Int J Nephrol*. 2018;2018:6369814. DOI:10.1155/2018/6369814
23. Chen Y, Bao H, Liu Z, et al. Risk factors for renal survival in chinese patients with myeloperoxidase-ANCA-associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(3):417-25. DOI:10.2215/CJN.06200616

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2025



OMNIDOCTOR.RU



# Возможности радиомики в интерпретации ультразвуковых и КТ-данных у пациентов с хронической болезнью почек

А.В. Проскура<sup>✉1</sup>, Х.М. Исмаилов<sup>1</sup>, А.Г. Смолеевский<sup>1</sup>, А.И. Салпагарова<sup>1</sup>, И.Н. Бобкова<sup>1</sup>, А.М. Шестюк<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>УЗ «Брестская областная клиническая больница», Брест, Беларусь

## Аннотация

Цель настоящего обзора – изучение возможностей радиомики в интерпретации данных ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Радиомика представляет собой перспективное направление анализа медицинских изображений, основанное на извлечении количественных признаков, не доступных при стандартном визуальном анализе, и последующем применении методов искусственного интеллекта для их обработки и интерпретации. В статье рассмотрены основы радиомических методов, включая текстурный анализ изображений и создание диагностических моделей с использованием алгоритмов машинного обучения. Подробно обсуждаются преимущества радиомических характеристик, в частности статистических признаков II порядка и более высоких порядков, в оценке интерстициального фиброза и других патологических изменений паренхимы почек. Приведены результаты исследований, демонстрирующие высокую степень корреляции радиомических признаков с гистологическими изменениями, выявленными при биопсии почек. Подчеркивается перспективность радиомики как неинвазивного подхода для оценки степени поражения почек и мониторинга прогрессирования ХБП. В заключении указана необходимость дальнейших исследований для стандартизации и расширения применения радиомических методов в клинической практике с целью повышения точности диагностики и улучшения прогностической оценки пациентов с ХБП.

**Ключевые слова:** радиомика, хроническая почечная недостаточность, фиброз, искусственный интеллект, система поддержки принятия врачебных решений

**Для цитирования:** Проскура А.В., Исмаилов Х.М., Смолеевский А.Г., Салпагарова А.И., Бобкова И.Н., Шестюк А.М. Возможности радиомики в интерпретации ультразвуковых и КТ-данных у пациентов с хронической болезнью почек. Терапевтический архив. 2025;97(6):503–508. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203259

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

## Radiomics capabilities in the interpretation of ultrasound and CT data in patients with chronic kidney disease: A review

Alexandra V. Proskura<sup>✉1</sup>, Khalil M. Ismailov<sup>1</sup>, Alexander G. Smoleevskiy<sup>1</sup>, Amina I. Salpagarova<sup>1</sup>, Irina N. Bobkova<sup>1</sup>, Andrei M. Shestiuik<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

## Abstract

The purpose of this review is to explore the possibilities of radiomics in interpreting ultrasound and multislice spiral computed tomography data in patients with chronic kidney disease (CKD). Radiomics is a promising area of medical image analysis based on the extraction of quantitative features not available in standard visual analysis and the subsequent use of artificial intelligence methods for their processing and interpretation. The article discusses the basics of radiomic methods, including texture analysis of images and the creation of diagnostic models using machine learning algorithms. The advantages of radiomic characteristics, in particular statistical features of order II and higher orders, in assessing interstitial fibrosis and other abnormal changes in the renal parenchyma are discussed in detail. The results of studies demonstrating a strong correlation of radiomic signs with histological changes detected during kidney biopsy are presented. The prospects of radiomics as a non-invasive approach for assessing kidney damage and monitoring CKD progression are emphasized. The conclusion indicates the need for further research to standardize and expand the use of radiomic methods in clinical practice to improve the diagnosis accuracy and prognostic assessment of patients with CKD.

**Keywords:** radiomics, chronic renal failure, fibrosis, artificial intelligence, medical decision support system

**For citation:** Proskura AV, Ismailov KhM, Smoleevskiy AG, Salpagarova AI, Bobkova IN, Shestiuik AM. Radiomics capabilities in the interpretation of ultrasound and CT data in patients with chronic kidney disease: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(6):503–508.

DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203259

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Проскура Александра Владимировна** – канд. мед. наук, врач-уролог, онколог, ассистент Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: proskura\_a\_v\_1@staff.sechenov.ru

**Исмаилов Халил Микаилович** – врач-уролог, аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Смолеевский Александр Георгиевич** – ординатор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ **Alexandra V. Proskura.** E-mail: proskura\_a\_v\_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-0441-4799

**Khalil M. Ismailov.** ORCID: 0000-0003-0548-190X

**Alexander G. Smoleevskiy.** ORCID: 0000-0002-8771-8589

## Введение

Радиомика – новое направление в анализе медицинских данных, основанное на извлечении нескольких количественных признаков изображения, недоступных для выявления невооруженным глазом, с последующим поиском возможных корреляций этих признаков со специфическими клиническими конечными точками (например, морфологическими изменениями, ответом на лечение, выживаемостью и т.д.).

## Применение радиомики в интерпретации ультразвуковых и КТ-данных у пациентов с ХБП

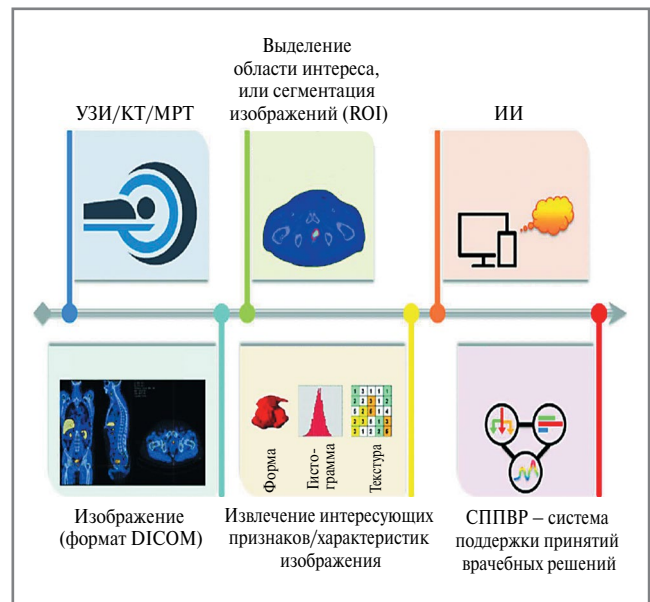
Радиомика используется в интерпретации данных ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной (МСКТ) компьютерной томографии (КТ), в том числе у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

После того как признаки/характеристики УЗИ/КТ/МСКТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) «собраны», как видно на **рис. 1**, они используются для машинного обучения с помощью искусственного интеллекта (ИИ).

После получения и реконструкции медицинских изображений область интереса (ROI – region of interest) сегментируется вручную, полуавтоматически или автоматически. Например, если ROI является почка, то ее контур должен быть «очерчен» на КТ-снимках каждого среза. Далее происходит извлечение интересующих признаков, в том числе с помощью ИИ, для выработки системы поддержки принятия клинических решений.

Другими словами, если мы говорим о заболеваниях почек, обучение заключается в «объяснении» компьютерной программе, как выглядит здоровая почка и почка с тем или иным заболеванием. После того как программа «обучена» на базовом уровне, в дальнейшем ей предлагаются «к освоению» более сложные радиомические признаки. Последние можно классифицировать на разные уровни, на статистику различного порядка в зависимости от методики их вычисления (**рис. 2**). Совокупность радиомических признаков формирует уникальный «рисунок» почки, или ее текстуру.

Видно, что 2 разных необработанных изображения имеют одинаковое количество черных, темно-серых, серых и светло-серых пикселей (элементарных частей изображения), при этом в статистике I порядка они же имеют одинаковые гистограммы, с одной стороны. С другой стороны, статистика II порядка и более высоких порядков учитывает горизонтальное «взаимоотношение» пикселей, что находит отражение в различных матрицах (3-й столбец на рисунке). Данный рисунок показывает, что статистика I порядка не принимает во внимание взаиморасположение пикселей, в то время как статистика II порядка и более высоких порядков учитывает горизонтальное, вертикальное и пространственное взаиморасположение пикселей, что



**Рис. 1.** Процесс создания изучаемой модели в радиомике [1].

**Fig. 1.** The process of creating a test model in radiomics [1].

лучше демонстрирует гетерогенность изучаемой структуры/ткани/органа и т.д.

Как видно из **рис. 2**, признаки I порядка представляют собой распределение значений пикселей без учета их пространственного распределения. Текстурные признаки II порядка и выше рассчитывают пространственные отношения между пикселями (элементарные квадраты изображения) с различным оттенком серого цвета.

Рассмотрим некоторые из них (матрицы), которые, как будет показано, могут быть использованы в текстурном анализе (анализе уникального «рисунка» ткани/органа – как в норме, так и при патологии):

- **GLCM** (Gray-Level Co-occurrence Matrix) – показывает, как часто различные комбинации серого цвета встречаются в изображениях в различных плоскостях;
- **GLSZM** (Gray Level Size Zone Matrix) – показывает количество зон определенного размера с одним и тем же оттенком серого цвета;
- **GLRLM** (Gray Level Run Length Matrix) – отображает размеры однородных последовательностей для каждого оттенка серого цвета в заданном направлении;
- **GLDM** (Grey Level Dependence Matrix) – указывает на вероятность того, что 2 разных пикселя, расположенные в заданном положении от горизонтали и на одном расстоянии друг от друга, будут иметь одинаковый оттенок серого цвета;

## Информация об авторах / Information about the authors

**Салпагарова Амина Исламовна** – студентка IV курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

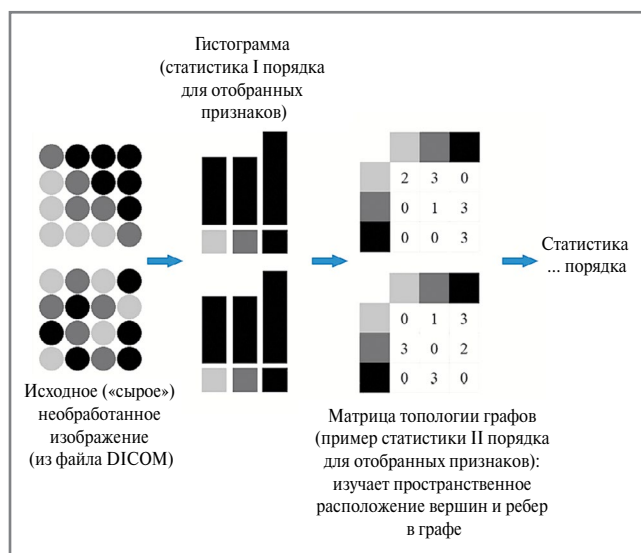
**Бобкова Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних и профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Шестюк Андрей Михайлович** – канд. мед. наук, доц., зав. отд-нием трансплантологии УЗ «Брестская ОКБ»

**Amina I. Salpagarova.** ORCID: 0009-0006-9642-7202

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

**Andrei M. Shestiyuk.** ORCID: 0000-0002-2624-5773



**Рис. 2. Иллюстрация, сравнивающая возможности статистики I и II порядков [2].**

**Fig. 2. Illustration comparing the possibilities of statistics of the I and II orders [2].**

- **NGTDM** (Neighbourhood Grey Tone Difference Matrix) – используется для измерения разницы в интенсивности серого цвета между соседними пикселями.

Поскольку группировка оттенков серого цвета по тому или иному признаку затруднительна для человеческого глаза, похожие признаки «серого» можно извлечь из изображений, преобразованных методом вейвлета (wavelet transform – WT) – посредством обучения нейронной сети. Данное преобразование «разбирает» изображение на составляющие – высокочастотные (H) и низкочастотные (L) фильтрованные изображения.

Относительно недавно предприняты попытки изучить возможности радиомики в анализе и обработке медицинских данных, например DICOM-изображений МСКТ. Особенный потенциал радиомики раскрыт в анализе подобных КТ-картин при онкологических заболеваниях различной локализации [3–5]. Большинство изменений, которые содержатся в изображениях, являются текстурными признаками высокого порядка, т.е. могут быть выявлены и проанализированы с помощью сложных методов статистики с использованием машинного обучения. Как показано, данные текстурные изменения не видны невооруженным глазом, но потенциально отражают микроструктурные изменения, которые в состоянии вызвать нейронная сеть. Таким образом, радиомика может стать недостающим звеном в цепи, где соседними звеньями являются макроскопические описания органа/патологического процесса и соответствующие им не только микроструктурные изменения, но и молекулярные фенотипы [6]. Действительно, в последнее время появляется все больше публикаций, в которых говорится о тесной взаимосвязи между гистологическим строением опухоли и ее радиомическими признаками текстуры [7–9]. В «неонкологическом» аспекте в серии работ представлено, что признаки текстуры тесно взаимосвязаны с наличием фиброза в таких органах, как, например, печень, легкие, кишечник [10–12]. Однако исследований, которые бы выявляли или сравнивали текстурные изменения с патоморфологическими, гораздо меньше – в «неонкологии» они единичны.

Гистологическое исследование биоптатов почечной паренхимы – важный инструмент в диагностике широкого спектра заболеваний почки, в особенности при длительно текущих хронических заболеваниях, которые морфологически могут проявляться в следующих изменениях: интерстициальный фиброз (ИФ), атрофия канальцев, гломерулосклероз (ГС), артериолосклероз. Индексация показателей фиброза уже используется в морфологической классификации, например при IgA-нефropатии (с накоплением комплексов иммуноглобулина А в клубочках), диабетической нефropатии, волчаночном нефрите, ANCA-ассоциированных васкулитах (с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами в крови) [13, 14]. Шкала, характеризующая степень хронических изменений при том или ином заболевании почек, дает важную для прогноза информацию в дополнение к традиционным маркерам прогрессирования ХБП – уровню протеинурии, величине скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [15]. Тем не менее биопсия почки – инвазивная манипуляция, которая может сопровождаться в том числе жизнеугрожающими осложнениями [16]. Таким образом, биопсия почки нередко проводится только тщательно отобранным пациентам после скрупулезной оценки пользы и риска от манипуляции. Серологические маркеры не всегда имеют высокую чувствительность и специфичность, а также стабильность концентрации с течением времени. Кроме того, некоторые из них являются применимыми только для данного конкретного заболевания почек и не могут представлять собой альтернативу биопсии органа [17, 18].

Современные методы визуализации, такие как МРТ, ультразвуковая эластография, демонстрируют высокую чувствительность в отношении диагностики ИФ [19, 20], однако часто они не валидированы и не стандартизированы в клинической практике. В основном это работы, посвященные изучению радиомических признаков на изображениях почек, полученных с помощью эхографии [21].

Характерной особенностью ХБП является почечный фиброз, при котором внеклеточный матрикс начинает накапливаться в значительном количестве, что приводит к образованию рубцов и утолщению тканей почек. В свою очередь, это вызывает гетерогенность их внешнего вида. Повышенная гетерогенность и жесткость тканей усиливают рассеивание ультразвукового сигнала, изменяя спекловые структуры (ультразвуковой «рисунок») по сравнению со здоровыми почками. Данные изменения в спекловых структурах могут быть количественно оценены с помощью ультразвуковых методов визуализации.

Тем не менее визуально различить здоровые и пораженные ХБП почки на изображениях в В-режиме трудно. Пожалуй, в единственном исследовании, посвященном ультразвуковым радиомическим признакам почки при ХБП, приняли участие 102 человека: 75 пациентов с клинически подтвержденной ХБП и 27 здоровых добровольцев [21]. Исключены пациенты с кистами, агенезией почек или почечными камнями. Средний возраст пациентов с ХБП составил  $54 \pm 10$  лет, а здоровых добровольцев –  $47 \pm 8$  лет. Для анализа ультразвуковых данных использовались изображения в формате DICOM. Изображения обеих почек получены без подавления спекл-шумов. В дальнейшем проводили сегментацию изображения, или выделение ROI. Для анализа характеристик кортикального слоя почки использовался коронарный срез. Изображения с неясным или очень тонким кортикальным слоем исключали из анализа. Всего собрано 224 ROI от пациентов с ХБП и 158 аналогичных областей у здоровых добровольцев. Затем выделялись прямоугольные ROI из кортикаль-

ного слоя почек. Для анализа текстурных характеристик применяли библиотеку Py-Radiomics, а итоговые данные обрабатывались с помощью языка программирования R. Радиомические признаки разделены на характеристики I и II порядка. Для классификации использовали такие алгоритмы машинного обучения, как алгоритм случайного леса (Random Forest) для выбора наиболее значимых радиомических характеристик, а также алгоритм опорных векторов (Support Vector Machine) для разделения здоровых и поврежденных почек. Ультразвуковой датчик поворачивали с шагом 15 градусов (по оси коронального среза), чтобы определить оптимальный угол для оценки изучаемого патологического процесса. Радиомические характеристики рассчитывали на каждом этапе ротации, чтобы установить наиболее эффективный угол для дифференциации здоровых и пораженных ХБП почек. Показано, что радиомические признаки, извлеченные из ультразвуковых изображений с использованием преобразования WT, способны эффективно отличать ткань здоровых почек и почек, пораженных ХБП. При этом наиболее значимым признаком оказался WT (LH) GRLN (Normalized Gray Level Run Length Non-uniformity – Нормализованная Неоднородность Длины Серий Уровней Серого). **Таким образом, радиомические признаки, основанные на преобразовании WT, особенно чувствительны к изменениям в текстуре почек, вызванным ИФ**, что делает их перспективными для диагностики и мониторинга фиброза в почках. В отношении оптимального положения ультразвукового датчика при проведении сканирования почки доказано, что самая высокая дифференцирующая способность признака WT (LH) GRLN достигнута при угле 90 градусов между длинной осью почки и направлением распространения ультразвука, что указывает на важность ориентации объекта при анализе текстурных характеристик.

В целом можно сказать, что способы машинного обучения, основанные на ИИ с использованием радиомических признаков, на данном этапе развития вопроса могут применяться для различения здоровых почек и пораженных ХБП. В данном случае **метод опорных векторов смог классифицировать пораженные ХБП и здоровые почки с достаточно высокой точностью (87,5%) и чувствительностью (100%)**.

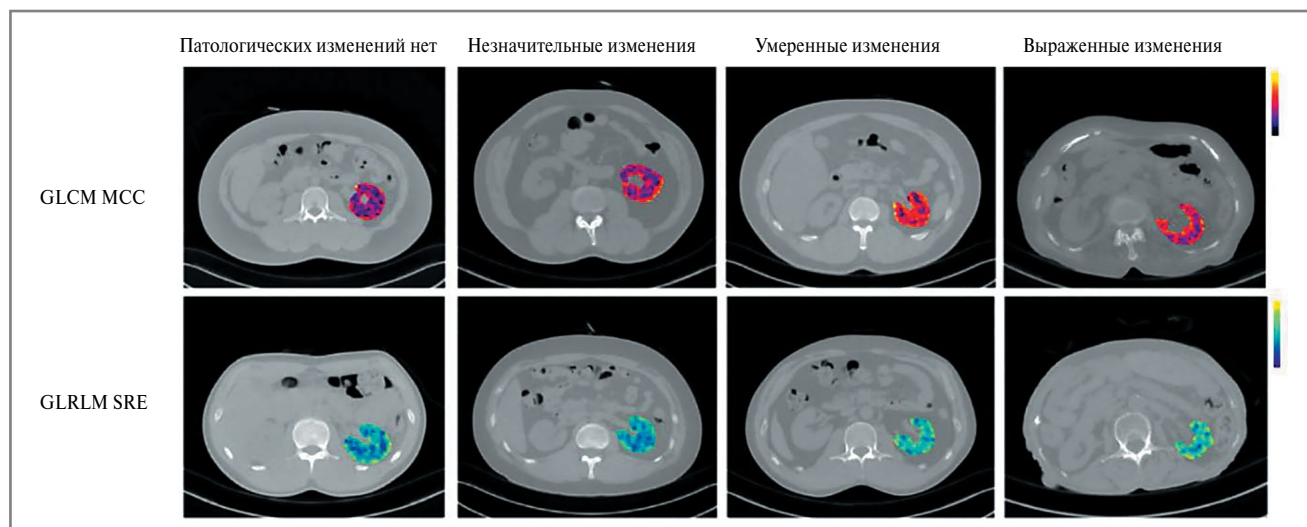
Несмотря на неоспоримые преимущества (простоту, доступность, отсутствие лучевой нагрузки), УЗИ почек представляет собой во многом субъективный способ в сравнении с МСКТ, ввиду чего именно КТ видится предпочтительным диагностическим методом. Принимая во внимание тот факт, что МСКТ все чаще используется в клинической практике, «гисторадиологические» корреляции, основанные на радиомических признаках текстуры, могли бы стать неинвазивным методом в диагностике целого спектра заболеваний почек. Модели радиомики на основе КТ имеют преимущество в использовании трехмерных параметров, таких как объем, 3D-форма и 3D-текстура, которые недоступны в данных радиомики на основе УЗИ. Более того, изображения КТ предоставляют количественные данные в единицах Хаунсфилда, что позволяет проводить более воспроизводимый анализ.

В подтверждение сказанного приведем данные исследования Y. Choi и соавт., демонстрирующего анализ подобных корреляций у пациентов, которым за 1 нед до выполнения биопсии почки проведено МСКТ органов брюшной полости [22]. Обследованы 95 пациентов с ХБП. Средний возраст – 52 года, 55,8% – лица мужского пола, у 26,3% больных диагностирован сахарный диабет. Сред-

няя СКФ составила 67,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а у 43 (45,2%) пациентов СКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Пациенты, в морфологическом материале которых было менее 10 клубочков, а МСКТ выполнена с «шагом» более 5 мм, исключены из исследования. При биопсии почек выявлен широкий спектр патологии, включая IgA-нефропатию, фокальный сегментарный ГС, диабетическую нефропатию, ANCA-ассоциированный васкулит, болезнь минимальных изменений, мембранозную нефропатию, гипертонический нефроангиосклероз, тубулоинтерстициальный нефрит и некоторые другие. Морфологическое описание включало наличие или отсутствие ГС, ИФ, тубулярной атрофии (ТА), индекс хронизации (ИХ). Почечная ткань подвергалась стандартной обработке с использованием следующих красителей для световой микроскопии: гематоксилина и эозина, а также окраске по Шиффу, Массону, серебрению по Джонсу. Кроме того, выполнены иммунофлуоресцентная и электронная микроскопии ткани почек. В дальнейшем наличие или отсутствие ИФ, ТА и ГС описано с помощью полуколичественной шкалы. Например, 0 баллов начислено при отсутствии или минимальной выраженности (менее 10%) того или иного изменения, 1 балл соответствовал незначительным изменениям (10–25%), 2 – умеренным (26–50%), 3 – выраженным изменениям (более 50%). При оценке толщины интимы артериол 0 или 1 балл выставались при отсутствии или наличии указанного изменения соответственно. ИХ включал такие показатели, как ИФ, ТА и ГС. Шкала ИХ представлена баллами от 0 до 10. Изменения трактовали как минимальные при ИХ, соответствующем 0–1 баллу, как незначительные – при 2–4 баллах, умеренные – при 5–7 баллах, выраженные – 8 баллах и более.

С помощью PyRadiomics проведен отбор радиомических признаков, включая форму, текстуру I и высшего порядков. Всего в анализ включено 1226 радиомических признаков (17 признаков формы, 236 признаков I порядка и 973 высокопорядковых текстурных признака, включая 5 наиболее сильно коррелирующих – NGTDM, GLDM, GLSZM, GLCM и GLRLM). Извлеченные радиомические признаки объединены в несколько групп: признаки, отражающие изменения во всей паренхиме («общепаренхиматозные»), и те, которые наблюдались исключительно в корковом слое почки. В целом радиомические признаки (NGTDM, GLDM, GLSZM, GLCM и GLRLM), извлеченные из общего «массива» паренхимы («общепаренхиматозные»), показали более высокие корреляции с гистологическими изменениями ( $R_s=0,36-0,42$ ) в сравнении с показателями, извлеченными только в корковом веществе ( $R_s=0,24-0,38$ ). Корреляции «общепаренхиматозных» радиомических признаков с величиной ИХ были более существенными, чем с выраженностью ИФ, АТ и ГС. В то же время между степенью поражения почки и, например, ее максимальной длиной корреляция была относительно низкой. Коэффициенты корреляции для размера почки по длинной оси варьировали от -0,25 до -0,10. Кроме того, объем почки демонстрировал слабую взаимосвязь с наличием ИФ, атрофией канальцев и суммой баллов по шкале ИХ ( $R_s=-0,20, -0,17$  и  $-0,28$  соответственно). Наряду с этим установлена связь между наиболее значимыми радиометрическими признаками (GLCM и GLRLM) и степенью изменения вещества почки по данным гистологической полуколичественной шкалы (ИФ, ТА или ГС). Для наглядности созданы воксельные карты высокопорядковых текстурных признаков для лучшего понимания их пространственного распределения. С увеличением балла по полуколичественной шкале в паренхиме распределялось больше вокселей высокой интенсивности с особенно яркими сигналами по





**Рис. 3.** Воксельная карта высокопорядковых текстурных признаков [22].

**Fig. 3.** Voxel map of high-order textural features [22].

наружному контуру почки (рис. 3), т.е. обнаружено, что текстурные признаки, сильно коррелирующие с хроническими поражениями, были интенсивно распределены вокруг краев почек на воксельных картах радиомики.

В данном исследовании высокопорядковые текстурные характеристики общего паренхиматозного ROI имели большую площадь под кривой (Area Under Curve), чем те, которые были извлечены только из кортикальной области почки. Таким образом, в этом исследовании у пациентов с ХБП впервые проанализированы морфорadiологические корреляции между радиомическими текстурными признаками на основе КТ и данными, обнаруженными при биопсии почки. Несколько высокопорядковых признаков хорошо коррелировали с фиброзными изменениями, такими как ИФ и ТА. Большинство повреждений из этих образцов состояли из текстурных признаков высокого порядка и демонстрировали лучшую различимость для почечного фиброза, чем ранее изученные радиологические признаки, полученные с помощью современных методов визуализации.

Помимо УЗИ и МСКТ существуют и другие методы визуализации для выявления очаговых изменений в органах, в частности МРТ. Последняя имеет ряд преимуществ: высокую контрастность мягких тканей, возможность получения изображений в любой плоскости, отсутствие дозовой нагрузки на пациента, применение более безопасных МР-контрастных средств по сравнению с йодсодержащими контрастными препаратами. В 90-х годах прошлого столетия получены первые диффузионно-взвешенные изображения паренхиматозных органов брюшной полости, включая почки, с помощью МРТ. Диффузионно-взвешенные изображения отражают свободное (броуновское) движение молекул воды в биологических тканях, на которые влияют клеточность ткани, целостность клеточных мембран, перфузия в микрокапиллярах, наличие очагов фиброза и т.д. В последние годы параметры визуализации, полученные с помощью МРТ, например измеряемый коэффициент диффузии при диффузионно-взвешенных изображениях, вызывают интерес как многообещающий способ анализа текстуры почек [20]. Вычисленные значения измеряемого коэффициента диффузии для каждого вокселя представляют в виде параметрической карты (ИКД-карты), кото-

рая, как правило, на МР-системах строится автоматически. Зарегистрированы достоверные корреляции между этими параметрами МРТ и ИФ в почках [23, 24]. Однако такие работы пока единичны, проведены на небольших выборках больных, что связано с высокой стоимостью исследования. Пожалуй, за исключением опухолей почек, возможности радиомики на основе МРТ остаются еще на начальном этапе развития.

### Заключение

Отметим, что для дальнейшего изучения возможностей радиомики с целью интерпретации повреждения почек, неинвазивной оценки и мониторинга фиброза у пациентов с ХБП требуется инициация обширного числа исследований подобного направления, накопление большего объема информации об информативных высокопорядковых текстурных признаках и их возможных ассоциациях с гистологическими индексами.

**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**

ГС – гломерулосклероз  
 ИИ – искусственный интеллект  
 ИФ – интерстициальный фиброз  
 ИХ – индекс хронизации  
 КТ – компьютерная томография  
 МРТ – магнитно-резонансная томография  
 МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ТА – тубулярная атрофия

УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 GLCM – Gray-Level Co-occurrence Matrix  
 GLDM – Grey Level Dependence Matrix  
 GLRLM – Gray Level Run Length Matrix  
 GLSZM – Gray Level Size Zone Matrix  
 NGTDM – Neighbourhood Grey Tone Difference Matrix  
 ROI (region of interest) – область интереса  
 WT (wavelet transform) – метод вейвлета

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Pirrone G, Matrone F, Chiovati P, et al. Predicting local failure after partial prostate re-irradiation using a dosiomic-based machine learning model. *J Pers Med*. 2022;12(9):1491. DOI:10.3390/jpm12091491
- Miranda Magalhaes Santos JM, Clemente Oliveira B, Araujo-Filho JAB, et al. State-of-the-art in radiomics of hepatocellular carcinoma: A review of basic principles, applications, and limitations. *Abdominal Radiology (NY)*. 2020;45(2):342-53. DOI:10.1007/s00261-019-02299-3
- Shin J, Seo N, Baek SE, et al. MRI radiomics model predicts pathologic complete response of rectal cancer following chemoradiotherapy. *Radiology*. 2022;303(2):351-8. DOI:10.1148/radiol.211986
- Vicini S, Bortolotto C, Rengo M, et al. A narrative review on current imaging applications of artificial intelligence and radiomics in oncology: Focus on the three most common cancers. *Radiol Med*. 2022;127(8):819-36. DOI:10.1007/s11547-022-01512-6
- Wu L, Lou X, Kong N, et al. Can quantitative peritumoral CT radiomics features predict the prognosis of patients with non-small cell lung cancer? A systematic review. *Eur Radiol*. 2023;33(3):2105-17. DOI:10.1007/s00330-022-09174-8
- Tomaszewski MR, Gillies RJ. The biological meaning of radiomic features. *Radiology*. 2021;298(3):505-16. DOI:10.1148/radiol.2021202553
- Li H, Gao L, Ma H, et al. Radiomics-based features for prediction of histological subtypes in Central Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:658887. DOI:10.3389/fonc.2021.658887
- Mukherjee P, Cintra M, Huang C, et al. CT-based radiomic signatures for predicting histopathologic features in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiol Imaging Cancer*. 2020;2(3):e190039. DOI:10.1148/rycan.2020190039
- Wang M, Perucho JAU, Hu Y, et al. Computed Tomographic Radiomics in differentiating histologic subtypes of epithelial ovarian carcinoma. *JAMA Netw Open*. 2022;5(12):e2245141. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.45141
- Park HJ, Lee SS, Park B, et al. Radiomics analysis of gadoteric acid-enhanced MRI for staging liver fibrosis. *Radiology*. 2019;290(2):380-7. DOI:10.1148/radiol.2018181197
- Meng J, Luo Z, Chen Z, et al. Intestinal fibrosis classification in patients with Crohn's disease using CT enterography-based deep learning: Comparisons with radiomics and radiologists. *Eur Radiol*. 2022;32(12):8692-705. DOI:10.1007/s00330-022-08842-z
- Refaee T, Salahuddin Z, Frix AN, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in high-resolution computed tomography scans using a combination of handcrafted radiomics and deep learning. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:915243. DOI:10.3389/fmed.2022.915243
- Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2011;80(3):310-7. DOI:10.1038/ki.2011.126
- Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):556-63. DOI:10.1681/ASN.2010010010
- Srivastava A, Palsson R, Kaze AD, et al. The prognostic value of histopathologic lesions in native kidney biopsy specimens: results from the Boston kidney biopsy cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(8):2213-24. DOI:10.1681/ASN.2017121260
- Canetta PA, Khairallah P, Kiryluk K, et al. Systematic review and meta-analysis of native kidney biopsy complications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(11):1595-602. DOI:10.2215/CJN.04710420
- Barinotti A, Radin M, Cecchi I, et al. Serum biomarkers of renal fibrosis: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14139. DOI:10.3390/ijms232214139
- Huang E, Mengel M, Clahsen-van Groningen MC, Jackson AM. Diagnostic potential of minimally invasive biomarkers: A biopsy-centered viewpoint from the Banff Minimally Invasive Diagnostics Working Group. *Transplantation*. 2023;107(1):45-52. DOI:10.1097/TP.0000000000004339
- Ce M, Felisaz PF, Ali M, et al. Ultrasound elastography in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Med Ultrason (2001)*. 2023;50(3):381-415. DOI:10.1007/s10396-023-01304-z
- Buchanan CE, Mahmoud H, Cox EF, et al. Quantitative assessment of renal structural and functional changes in chronic kidney disease using multi-parametric magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transpl*. 2020;35(6):955-64. DOI:10.1093/ndt/gfz129
- Bandara MS, Gurunayaka B, Lakraj G, et al. Ultrasound based radiomics features of chronic kidney disease. *Acad Radiol*. 2022;29(2):229-35. DOI:10.1016/j.acra.2021.01.006
- Choi YH, Kim JE, Lee RW, et al. Histopathological correlations of CT-based radiomics imaging biomarkers in native kidney biopsy. *BMC Medical Imaging*. 2024;24(1):256. DOI:10.1186/s12880-024-01434-x
- Beck-Töly A, Eder M, Beitzke D, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of interstitial fibrosis in kidney allografts. *Transplant Direct*. 2020;6(8):e577. DOI:10.1097/TXD.0000000000001009
- Berchtold L, Crowe LA, Combesure C, et al. Diffusion-magnetic resonance imaging predicts decline of kidney function in chronic kidney disease and in patients with a kidney allograft. *Kidney Int*. 2022;101(4):804-13. DOI:10.1016/j.kint.2021.12.014

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Современные возможности фторхинолонов: пазуфлоксацин

О.И. Бутранова<sup>✉1</sup>, С.К. Зырянов<sup>1,2</sup>, А.Р. Мельникова<sup>1</sup>, А.Е. Мацепуро<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Фторхинолоны (ФХ) являются одной из наиболее ценных групп антибактериальных препаратов в клинической практике. Ципрофлоксацин и левофлоксацин – препараты, вносящие наибольший вклад в структуру потребления ФХ как в Российской Федерации, так и в мире. Широкое применение ФХ в последние годы сопровождается интенсивным ростом антибиотикорезистентности основных возбудителей, включая группу ESKAPE, что ограничивает возможности эффективной антибиотикотерапии широкого спектра инфекционных заболеваний (ИЗ). В данной ситуации привлекательной выглядит возможность включения в схемы ведения пациентов с ИЗ нового для российского фармацевтического рынка ФХ – пазуфлоксацина, который представляет собой ФХ III поколения, чей спектр антибактериального действия, как продемонстрировано, приближен к таковому бета-лактаманного антибактериального препарата цефтазидима. Рассмотренные в обзоре исследования свидетельствуют о высоком уровне клинической эффективности и безопасности приведенного ФХ, что указывает на широкие перспективы его применения в лечении ИЗ в условиях растущей антибиотикорезистентности.

**Ключевые слова:** фторхинолоны, пазуфлоксацин, антибиотикорезистентность, инфекционные заболевания

**Для цитирования:** Бутранова О.И., Зырянов С.К., Мельникова А.Р., Мацепуро А.Е. Современные возможности фторхинолонов: пазуфлоксацин. Терапевтический архив. 2025;97(6):509–521. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203268

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

## Current prospects of fluoroquinolones: pazufloxacin. A review

Olga I. Butranova<sup>✉1</sup>, Sergey K. Zyryanov<sup>1,2</sup>, Anna R. Melnikova<sup>1</sup>, Anastasia E. Matsepuro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

## Abstract

Fluoroquinolones (FQ) are one of the most valuable groups of antibacterial drugs in clinical practice. Ciprofloxacin and levofloxacin are drugs with the largest contribution to the structure of FQ consumption both in the Russian Federation and in the world. The widespread use of FQ in recent years has been accompanied by an intensive growth of antibiotic resistance of the main pathogens, including those from the ESKAPE group, which limits the possibilities of effective antibiotic therapy for a wide range of infectious diseases. In this situation, we have an attractive possibility of including a new FQ for the Russian pharmaceutical market, pazufloxacin, in the treatment regimens for patients with infectious diseases. This is a third-generation FQ, whose spectrum of antibacterial action, as has been demonstrated in the published studies, is close to that of the beta-lactam ABP ceftazidime. The studies considered in our narrative review indicate a high level of clinical efficacy and safety of this FQ, which suggests broad prospects for its use in the treatment of infectious diseases taking in account accelerated antibiotic resistance.

**Keywords:** fluoroquinolones, pazufloxacin, antibiotic resistance, infectious diseases

**For citation:** Butranova OI, Zyryanov SK, Melnikova AR, Matsepuro AE. Current prospects of fluoroquinolones: pazufloxacin. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(6):509–521. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203268

## Введение

История применения антибактериальных препаратов (АБП) свидетельствует о достаточно быстром возникновении такого феномена, как антибиотикорезистентность (АБР). Так, первые случаи резистентности к сульфаниламидам (внедрены в практику с начала 30-х гг. XX в.) отмечены уже в 1938 г. [1], а первая работа, в которой описана резистентность к пенициллину, опубликована в 1942 г. [2]. Тем не менее на протяжении большей части XX в. скорость выхода на фармацевтический рынок новых групп АБП и новых представителей отдельных классов препаратов в

значительной степени превышала скорость формирования АБР, что позволило изменить структуру смертности во всем мире: первое место перешло от инфекционных заболеваний (ИЗ) к хроническим неинфекционным, прежде всего сердечно-сосудистым, и раку [3]. XXI в. – период, когда скорость формирования АБР значительно опережает процессы вывода на рынок новых АБП. Согласно опубликованным оценкам в 2050 г. даже при наилучшем сценарии количество летальных случаев, связанных с АБР, увеличится до 8,22 млн [4]. К наиболее уязвимым группам пациентов, по данным анализа бремени болез-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бутранова Ольга Игоревна** – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: butranova-oi@rudn.ru

**Зырянов Сергей Кенсаринович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача ГБУЗ ГКБ №24

**Мельникова Анна Романовна** – студентка Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

**Мацепуро Анастасия Евгеньевна** – студентка Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

✉ **Olga I. Butranova**. E-mail: butranova-oi@rudn.ru; ORCID: 0000-0001-7729-2169

**Sergey K. Zyryanov**. ORCID: 0000-0002-6348-6867

**Anna R. Melnikova**. ORCID: 0009-0002-1474-5014

**Anastasia E. Matsepuro**. ORCID: 0009-0000-1961-609X

ней, связанных с АБР, в 1990–2021 гг., относятся новорожденные и лица старше 70 лет [4]. Значительный вклад в АБР внесло активное необоснованное назначение АБП пациентам с новой коронавирусной инфекцией, в частности в группе пациентов, принимавших АБП, у которых среднее количество генов множественной лекарственной устойчивости более чем в 2 раза превышало таковое у тех, кто АБП не получал (47,0 [95% доверительный интервал – ДИ 46,0–51,2] против 21,5 [95% ДИ 7,0–43,9]) [5]. Среди наиболее опасных патогенов как в настоящее время, так и в будущем доминирующая роль определена для группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.) [6]. Количество эффективных в отношении данных возбудителей АБП драматически снижается. Результаты анализа глобального бремени АБР за 1990–2021 гг. позволили установить десять наиболее опасных с точки зрения развития летального исхода комбинаций «микроорганизм + АБП», 3 из которых включают фторхинолоны (ФХ) (с *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*) [4]. Риски обозначенных комбинаций обусловлены высокой распространенностью АБР, что является прямым следствием широкого использования препаратов в человеческой популяции [7].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения ФХ относятся к АБП «ограниченного» доступа (Watch). Как в мире, так и в России основной тенденцией последних лет является увеличение доли группы Watch в общей структуре потребления. Так, в России в 2008–2022 гг. отмечен рост на 25,4% (с 38 до 63,4%) [8], при этом наибольший вклад наблюдали со стороны увеличения потребления АБП в госпитальном сегменте. Оценивая DDD (Defined Daily Dose – установленная дневная доза), авторы обнаружили, что наибольший рост потребления АБП в стационаре приходился именно на группу ФХ: с 18 в 2010 г. до 29 DDD в 2022 г.

В странах Евросоюза наибольший объем потребления приходится на ФХ II поколения, прежде всего на ципрофлоксацин. В целом в 2017 г. анализ объема потребления ФХ в Евросоюзе (DDD на 1 тыс. жителей в день) выявил четырех лидеров: ципрофлоксацин (48,6%), левофлоксацин (28,8%), норфлоксацин (10,4%) и моксифлоксацин (7,2%). В 2009–2017 гг. наибольший рост потребления обнаружен для левофлоксацина (на 17%), для остальных ФХ, таких как ципрофлоксацин, моксифлоксацин, он не претерпел значительных изменений, тогда как, наоборот, рост потребления норфлоксацина снизился [9]. В России лидером среди ФХ также является левофлоксацин. Анализ количества DDD на 1 тыс. жителей в день обнаружил рост потребления данного ФХ в амбулаторном сегменте с 0,5 в 2017 г. до 1,3 в 2012 г., а в госпитальном – с 0,34 до 0,71 [10].

В основе широкого использования ФХ лежит, несомненно, их высокая ценность. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность ФХ в лечении инфекций, вызванных штаммами *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL). Более того, для ФХ обнаружены преимущества в сравнении с карбапенемами. По данным С. Ло и соавт. (2017 г.), применение ципрофлоксацина и левофлоксацина сопровождалось меньшими значениями 30-дневной летальности у пациентов с инфекциями, вызванными ESBL-штаммами *E. coli* и *K. pneumoniae*, в сравнении с карбапенемами (8,3% против 23,3%) [11]. Близкие тенденции показаны и в ретроспективном исследовании, включавшем анализ данных пациентов за 12-летний период в Испании

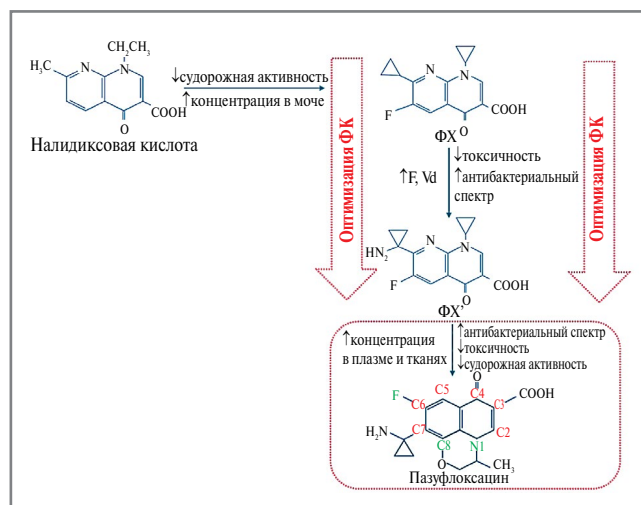
(2004–2015 гг.; пациенты с бактериемией, вызванной резистентными штаммами *Enterobacteriaceae*; 59 человек в группе карбапенемов и 42 в группе альтернативных АБП, включая ФХ). Неудача антибиотикотерапии отмечена у 15% человек в группе карбапенемов против 5% в группе альтернативных АБП, а длительность госпитализации также была выше в первом случае (медиана – 7 дней [межквартильный размах – 5–10 дней] против 12 дней [межквартильный размах – 9–18 дней];  $p < 0,001$ ) [12].

Тем не менее в настоящее время вопрос рисков, связанных с применением ФХ, является критическим при обсуждении оптимальных вариантов антибиотикотерапии пациентов с инфекциями, вызванными представителями группы ESKAPE, что прежде всего касается ФХ с наибольшей частотой применения в течение длительного времени – ципрофлоксацина. В Российской Федерации картину резистентности к ФХ можно проиллюстрировать следующими данными: доля резистентных к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa* в 2015 г. составляла 61,2% [13], среди изолятов *Enterococcus* spp. 68,2% было резистентно к ципрофлоксацину, *A. baumannii* обнаружил практически абсолютную резистентность к данному ФХ – 99% [14]. Кросс-секционное ретроспективное исследование, в котором оценивали показатели АБР возбудителей инфекций мочевыводящих путей (с сентября 2022 по февраль 2023 г., г. Бухарест, Румыния), продемонстрировало рост АБР основных патогенов к левофлоксацину, причем как грам-отрицательных (средний общий уровень АБР – 32,3%; среди изолятов *Enterococcus* spp. было резистентно 50%, среди *E. coli* – 32,06%, среди *Klebsiella* spp. – 25,64%), так и грамположительных (средний уровень АБР – 42,9%) [15].

Исходно высокая клиническая ценность группы ФХ делает актуальным поиск новых стратегий, направленных на пролонгацию выживаемости данной группы АБП в качестве эффективного инструмента антибиотикотерапии. Одним из таких инструментов является использование представителей, ранее широко не применявшихся в клинической практике и имеющих потенциал противодействия распространению АБР. Среди ФХ относительно новым препаратом для российского фармацевтического рынка является пазуфлоксацин. Обзор посвященный анализу опубликованных данных, освещающих фармакокинетические, фармакодинамические и клинические характеристики рассматриваемого ФХ.

### История создания пазуфлоксацина

В основу поиска, приведшего к разработке пазуфлоксацина, легли характеристики налидиксовой кислоты – прототипа хинолонового АБП. С точки зрения химической структуры, в отличие от существующих хинолоновых АБП нового поколения, имеющих характерную связь С-N (связь углерод-азот) с боковой цепью в 7-м положении атома углерода, налидиксовая кислота имеет связь С-СН<sub>3</sub> (связь углерод-углерод). Исследования действия хинолоновых соединений на центральную нервную систему (ЦНС) в опытах *in vivo* показали, что судорожное действие было сильнее при наличии связи С-N и слабее при наличии связи С-С в 7-м положении скелета. Так, налидиксовая кислота не вызывала судорог в отличие от эноксацина и норфлоксацина [16]. Этапы модификации хинолоновых структур, лежащие в основе создания пазуфлоксацина, представлены на рис. 1, включают параллельное усовершенствование как фармакокинетических параметров (например, повышение величины биодоступности при пероральном введении и концентрации в плазме крови, тканях, а также внутри клеток), так и



**Рис. 1.** Этапы модификации хинолоновых структур, лежащие в основе создания пазуфлоксацина.

*Примечание.* ФК – фармакокинетика, ФД – фармакодинамика, F – биодоступность, Vd – объем распределения.

**Fig. 1.** Stages of modification of quinolone structures underlying the development of pazufloxacin.

фармакодинамических характеристик (отсутствие судорожной активности, минимизацию токсичности, расширение антибактериального спектра действия).

Уделяя особое внимание взаимосвязи между типом связи с боковой цепью в 7-м положении атома углерода (C7) и степени воздействия на ЦНС, исследователи искали соединения с высокой антибактериальной активностью, способные формировать высокие концентрации в крови как при парентеральном, так и при пероральном введении. Параллельно учитывали показатели токсичности: из возможного числа кандидатов отбирали те, которые не проявляли судорожной активности и не давали прочих значимых токсических реакций. Предшественник, синтезированный на I этапе, имел замену нафтиридина в исходном ядре, типичном для налидиксовой кислоты, на хинолин, включал атом фтора в положении C6 и различные алкильные, циклоалкильные боковые группы в положении C7. Далее синтезировано соединение с улучшенной фармакокинетикой (формирование высокой концентрации в крови и тканях) и фармакодинамикой (минимальные токсические свойства, отсутствие значимого влияния на ЦНС). Включение оксазинового кольца позволило увеличить антибактериальную активность и получить спектр действия, сравнимый с таковым для цiproфлоксацина и офлоксацина. В итоге выявлено, что пазуфлоксацин не имеет судорожной активности, обладает минимальной токсичностью, включая меньшую цитотоксичность по сравнению с цiproфлоксацином и офлоксацином, а также более селективное ингибирование ДНК-гиразы бактерий и топоизомеразы II [17].

### Фармакокинетика

Пазуфлоксацин – ФХ, формирующий высокие концентрации как при парентеральном, так и при энтеральном введении. После однократного внутривенного введения пазуфлоксацина среднее значение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) для дозы 500 мг составило  $18,6 \pm 6,1$  мг/л, для дозы 1000 мг –  $35,4 \pm 7,9$  мг/л [18]. Продемонстрированные значения значительно превосходят величины  $C_{max}$  для левофлоксацина – 5,4 мг/л при однократном приеме

500 мг [19] и 10,05 мг/л для дозы 15,8 мг/кг [20], моксифлоксацина, для которого средние величины  $C_{max}$  составляют от 0,29 мг/л для дозы 50 мг и до 4,73 мг/л для дозы 800 мг [21], а также ряда других ФХ (табл. 1).

Средний кажущийся объем распределения пазуфлоксацина составляет 57,1 л, период полувыведения – 1,5–8,5 ч, доля препарата, выводимого в неизменном виде с мочой, – 70%. Считается, что пазуфлоксацин выводится с мочой преимущественно путем канальцевой секреции. Известно, что именно выраженное снижение почечной функции может указывать на необходимость коррекции дозы (при клиренсе креатинина <20 мл/мин рекомендовано введение 500 мг 1 раз в сутки), но не собственно пожилой возраст [22]. Пазуфлоксацин формирует высокие концентрации в различных органах и тканях, включая мочевыделительные пути и желчные протоки [23], простату [18], дыхательные пути [24], мышцы [25]. Интересно отметить, что пазуфлоксацин создает идентично высокие концентрации как в интерстициальном пространстве, так и внутри клеток, что отличает его от других ФХ, в частности от цiproфлоксацина, офлоксацина, распределяющихся преимущественно во внутриклеточном пространстве [25]. Значимой деградации препарат не подвергается, а нарушение функции печени, в том числе выраженное, не является противопоказанием для пазуфлоксацина [26].

Указанные особенности фармакокинетики пазуфлоксацина выгодно выделяют его в ряду многих других АБП. Сравнительные фармакокинетические параметры ФХ представлены в табл. 1.

Для пазуфлоксацина не опубликовано данных, свидетельствующих о наличии способности ингибировать или индуцировать цитохромы P540, что предполагает меньший риск фармакокинетических лекарственных взаимодействий в сравнении с рядом прочих ФХ. Офлоксацин, флероксацин и темафлоксацин способны в определенной степени ингибировать изоферменты системы цитохрома P450, а цiproфлоксацин, эноксацин и пефлоксацин могут повышать концентрацию теофиллина до токсических значений [30]. Повышение концентрации теофиллина под действием пазуфлоксацина отмечено лишь на 5-й день регулярного приема [31].

Влияние других препаратов на фармакокинетику пазуфлоксацина может проиллюстрировать работа S. Lou и соавт. (2007 г.), в которой показаны увеличение периода полувыведения данного ФХ на фоне применения азитромицина и отсутствие изменений фармакокинетических параметров при одновременном введении цефоперазона [32].

### Фармакодинамика

Бактерицидный эффект ФХ основан на способности связываться с двумя мишенями – ДНК-гиразой и ДНК-топоизомеразой IV. Структура ФХ определяет степень и длительность взаимодействия с указанными ферментами. Наличие карбонильных групп в положениях атома углерода C3 и C4 критично для взаимодействия с ферментами: при участии кислорода данных групп и четырех молекул воды формируется связь с некаталитическим ионом  $Mg^{2+}$ . В итоге формируется стабильный комплекс «ФХ-фермент-ДНК», блокирующий репликацию ДНК и синтез РНК, что является основой необратимого действия ФХ [33, 34].

Минимальная структурная единица в молекуле хинолона, отвечающая за наличие антибактериальной активности, – кольцо, включающее двойную связь в положении атомов C2–3 и свободную кетонную группу в положении C4 [34]. Внесение атома фтора в положение C6 привело к созданию

**Таблица 1. Сравнительные фармакокинетические параметры ФХ**  
**Table 1. Comparative pharmacokinetic parameters of fluoroquinolones (FQ)**

Препарат	C <sub>max</sub>	Объем распределения, л/кг	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Метаболизм	Выведение
Налидиксовая кислота [27]	–	–	93	1,1–2,5	В печени. Основной метаболит – гидроксиналидиксовая кислота	Основной путь – почки. С калом – менее 4%
Ципрофлоксацин [28]	200 мг внутривенно 2 раза в день: 4,94±2,9 мг/л	2–3	20–40	4–5	Метаболизируется под действием изофермента CYP1A2. Основные метаболиты: оксоципрофлоксацин и сулоципрофлоксацин; второстепенные метаболиты: дезэтилен ципрофлоксацин и формилципрофлоксацин	Почки (27–46% в неизменном виде) и печень (до 62%)
Левифлоксацин [19, 20, 29]	500 мг однократно: 5,4 мг/л; введение в среднем 15,8 мг/кг: 10,05 мг/л	1,1–1,2	24–38	6–8	Минимальный, метаболиты – десметил-левофлоксацин и левофлоксацин-N-оксид (менее 5% дозы)	Основной путь – почки (87% в неизменном виде), с калом – менее 4%
Моксифлоксацин [21]	50 мг: 0,29 мг/л; 800 мг: 4,73 мг/л	1,7–2,7	50	11,5–15,6	Около 50% дозы метаболизируется посредством конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатом. Цитохромы P450 не участвуют в метаболизме	До 20% в неизменном виде почками, до 25% – с калом
Пазуфлоксацин [18, 22–26]	500 мг: 18,6 мг/л; 1000 мг: 35,4 мг/л	~1	Нет данных	1,5–8,5	Значимому метаболизму не подвергается	Почки (в неизменном виде 90%)

II поколения, а именно ФХ, и способствовало увеличению активности против основных грамотрицательных возбудителей (*K. pneumoniae*, *E. coli* и других представителей *Enterobacteriaceae*). Первым широко используемым ФХ стал норфлоксацин, который достаточно быстро сменил ципрофлоксацин. Структурным отличием препаратов II поколения помимо атома фтора стало внедрение пиперазинового кольца в положении С7, что позволило расширить спектр активности и повысить пероральную биодоступность [34]. Для типичного представителя III поколения – левофлоксацина – характерно наличие дополнительного кольца, связывающего атомы в положениях N1 и С8, что дает дополнительную активность против грамположительных бактерий и *P. aeruginosa* [35]. Пазуфлоксацин отличает наличие аминоклопропиловой группы, что наряду с типичными для III поколения особенностями строения обуславливает наличие широкого спектра действия и способность выражено ингибировать оба фермента – топоизомеразу IV и ДНК-гиразу. Метоксизаместитель в положении С8 получило IV поколение (гатифлоксацин, моксифлоксацин), что привело к появлению активности против анаэробов [35]. В целом спектр антимикробной активности ФХ определяет внедрение атома фтора в С6 и наличие дополнительных групп в положениях N1, С7 и С8. Фармакокинетические свойства (повышение биодоступности при пероральном приеме и способность создавать высокие концентрации в различных органах и тканях) зависят от особенностей строения заместителей в положениях N1 и С7. Структурные особенности ФХ представлены на рис. 2.

Наличие заместителей (R) в ключевых положениях (N1, С7, С8) меняет фармакодинамические и фармакокинетиче-

ские свойства препаратов данной группы: R1 и R7 – усиление бактерицидного действия и улучшение фармакокинетических свойств; R8 – повышение активности против грамположительных бактерий и анаэробов.

Сравнительная оценка минимальной подавляющей концентрации (МПК) различных ФХ в отношении мутантных штаммов *S. aureus*, содержащих мутации *gyrA* и *grlA*, позволила установить степень селективности ФХ к топоизомеразе IV и ДНК-гиразе путем расчета отношения МПК<sub>gyrA</sub>/МПК<sub>grlA</sub> [36]. Основываясь на полученных величинах отношений, все ФХ разделены на 3 типа.

**Тип I** – ФХ, блокирующие топоизомеразу IV (норфлоксацин, энноксацин, флероксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин): МПК<sub>gyrA</sub>/МПК<sub>grlA</sub><1.

**Тип II** – ФХ, блокирующие ДНК-гиразу (спарфлоксацин и надифлоксацин): МПК<sub>gyrA</sub>/МПК<sub>grlA</sub>>1.

**Тип III** – ФХ, блокирующие и топоизомеразу IV, и ДНК-гиразу (гатифлоксацин, пазуфлоксацин, моксифлоксацин и клинафлоксацин): МПК<sub>gyrA</sub>/МПК<sub>grlA</sub>=1.

Блокада одновременно двух ферментов позволяет ФХ обеспечить максимально выраженный бактерицидный эффект. Обнаруженное для пазуфлоксацина отношение МПК<sub>gyrA</sub>/МПК<sub>grlA</sub>=1 делает этот препарат более близким IV поколению ФХ.

Скорость развития бактерицидного эффекта ФХ коррелирует с МПК ФХ: при увеличении концентраций >МПК×2 эффект достигается в среднем за 12 ч, при более значимом увеличении (≥МПК×5) – через несколько часов [33]. Взаимосвязь ФК, фармакодинамики и бактериологической эффективности АБП в случае ФХ описывают



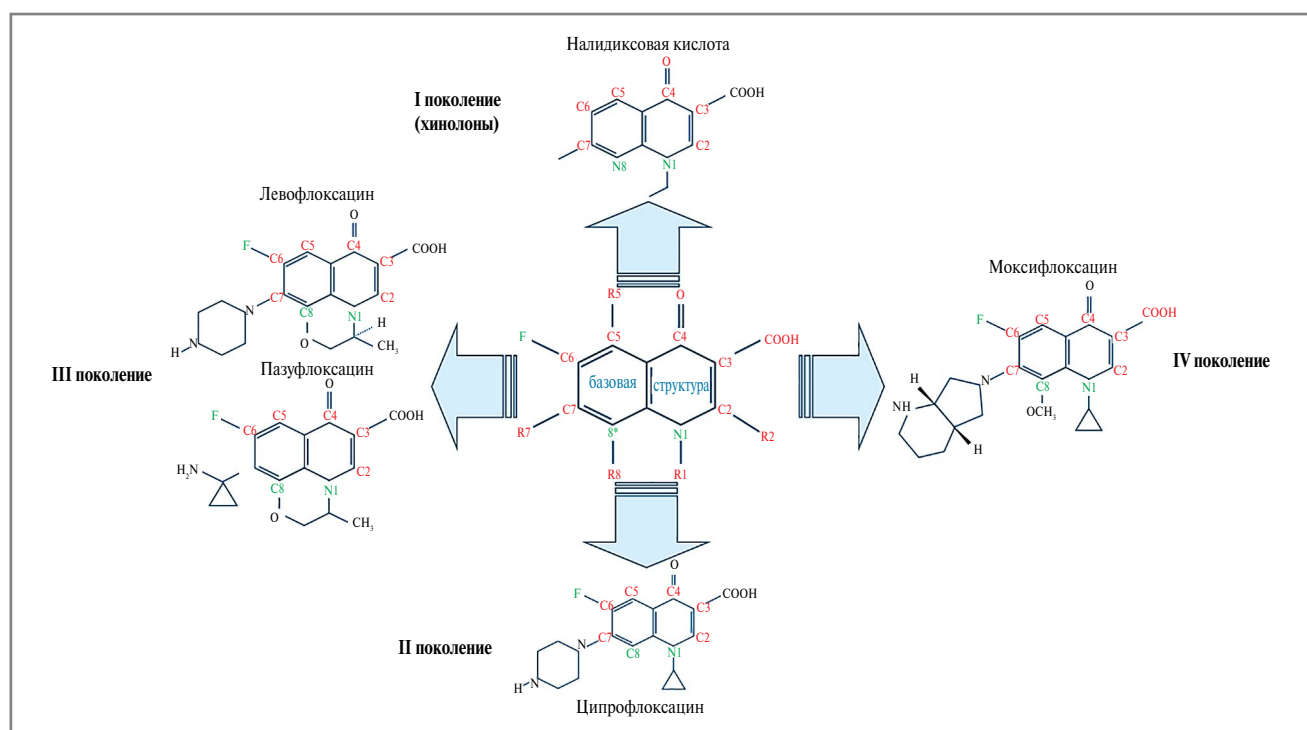


Рис. 2. Структура хинолонов и ФХ в зависимости от поколения.

Fig. 2. The structure of quinolones and FQ depending on the generation.

такие фармакокинетические и фармакодинамические параметры, как отношение площади под фармакокинетической кривой, наблюдаемой в течение 24 ч ( $AUC_{24}$ ), к величине МПК и отношение величины  $C_{max}$  к МПК. На моделях *in vivo* продемонстрировано, что терапевтическая эффективность пазуфлоксацина коррелирует именно с  $AUC_{24}/MPK$  и  $C_{max}/MPK$  [37]. Исследования позволили установить значения  $AUC_{24}/MPK$ , свидетельствующие о различной антибактериальной активности ФХ. В целом при величине 30–60 наблюдается преимущественно бактериостатическое действие, а значение более 100 указывает на бактерицидное действие, максимальное проявление которого достигается при  $AUC_{24}/MPK > 250$  (эрадикация возбудителей в течение 24 ч) [38]. Данная информация является усредненной, а в случае ряда возбудителей возможны иные интерпретации указанных отношений (в частности, для ряда грамотрицательных возбудителей современные данные указывают на значительно более низкие величины как предпочтительные).

### Спектр активности

Для ФХ II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин) антибактериальная активность направлена, прежде всего, против грамотрицательных возбудителей. Начиная с III поколения появляется большая активность против грамположительных микроорганизмов, с IV – дополнительно против анаэробов. Пазуфлоксацин, являясь представителем III поколения, имеет спектр активности, близкий к левофлоксацину (действие на грамположительную и грамотрицательную микрофлору), тем не менее для него, благодаря структурным особенностям и типу взаимодействия с ферментами-мишенями, характерны некоторые свойства IV поколения.

Активность пазуфлоксацина в отношении грамположительных возбудителей может быть проиллюстриро-

вана следующими данными. Отношение  $AUC_{24}$  к МПК пазуфлоксацина для 50% исследованных штаммов метициллин-чувствительного *S. aureus* (МПК50) составило 215,36 для дозы 300 мг и 309,60 для дозы 500 мг, а в случае *Streptococcus pneumoniae* – 107,68 и 154,80 соответственно [39]. Авторы установили дозу пазуфлоксацина, предотвращающую селекцию мутантных штаммов стафилококка, которая оказалась равной 500 мг [39]. Принимая во внимание тот факт, что чем выше значение  $AUC_{24}/MPK$ , тем более выражено антибактериальное действие, полученные значения указывают на высокую активность пазуфлоксацина против, прежде всего, *S. aureus*. Сравнение с другими ФХ иллюстрируют представленные далее данные. В результате исследования действия ципрофлоксацина против *S. aureus* обнаружено, что его введение в дозе 500 мг каждые 12 ч сопровождалось величиной  $AUC_{24}/MPK$ , равной 107,2, а в дозе 750 мг каждые 12 ч она составила 214,4 [40]. Для левофлоксацина достижение высоких значений  $AUC_{24}/MPK$  против *S. aureus* отмечено при его введении в сверхвысокой дозе (100 мг/кг/сут) – 234,7 [41].

Интерпретируя данные о МПК ФХ в отношении грамотрицательных возбудителей, необходимо отметить изменения в величинах их пограничных значений для представителей *Enterobacteriaceae* (обновления в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов – CLSI). С учетом обновлений резистентность *Enterobacteriaceae* к ципрофлоксацину отмечается при значении  $\geq 1$  мкг/мл, а к левофлоксацину – при  $\geq 2$  мкг/мл. Отдельно выделяют *P. aeruginosa*: резистентность к ципрофлоксацину регистрируют при  $\geq 2$  мкг/мл, а к левофлоксацину – при  $\geq 4$  мкг/мл [42, 43].

Опубликованные работы свидетельствуют о высокой активности пазуфлоксацина в отношении грамотрицательных микроорганизмов. В частности, для *E. coli* МПК пазуфлоксацина значительно ниже в сравнении с левофлоксацином,

гатифлоксацином и моксифлоксацином (0,02 мкг/мл против 0,2 мкг/мл, 0,04 мкг/мл и 0,125 мкг/мл соответственно) [44]. Пазуфлоксацин отмечен в числе 7 АБП, максимально активных против уропатогенной *E. coli* в современных условиях. В исходный анализ включено 1524 соединения, на II этапе среди них выявлено 33 наиболее активных препарата (12 ФХ, 15 беталактамов, 3 тетрациклина, а также колистин, клофоктол и амикацин), в финале установили 7 АБП-лидеров, включивших пазуфлоксацин, тосуфлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин, клинафлоксацин, цефменоксим и колистин [45]. Исследования обнаружили идентичные значения минимальных концентраций пазуфлоксацина, подавляющих рост 90% (МПК90) штаммов *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *E. coli*, равные 0,025 мкг/мл [46]. Сравнительные данные о МПК90 пазуфлоксацина и других ФХ против основных представителей энтеробактерий и ряда других возбудителей получены в исследовании М. Fukuyama и соавт. (1996 г.). МПК90 пазуфлоксацина составила 0,05 мкг/мл для *Shigella* spp., 0,05 мкг/мл для *Salmonella* spp., 0,1 мкг/мл для *E. coli*, 0,0125 мкг/мл для *V. cholerae* и 0,2 мкг/мл для *V. parahaemolyticus*. Полученная МПК90 пазуфлоксацина в отношении *Shigella* spp. была сопоставима со значением ципрофлоксацина и в 4 раза ниже таковой для офлоксацина [47]. В случае *Salmonella* spp. МПК90 пазуфлоксацина была сопоставима со значением, полученным для тосуфлоксацина, и в 2–8 раз ниже, чем для ципрофлоксацина и офлоксацина. В целом авторы отметили наличие у пазуфлоксацина наиболее выраженной антибактериальной активности в отношении протестированных микроорганизмов в сравнении с ципрофлоксацином, офлоксацином, тосуфлоксацином и налидиксовой кислотой [47].

Моделирование Монте-Карло позволило оценить вероятность достижения целевых МПК пазуфлоксацина в ткани простаты (2 мкг/мл) для различных режимов дозирования. Вероятность составила более 90% при введении как 500 мг каждые 24 ч, так и 1000 мг каждые 12 ч, что свидетельствовало о потенциальной эффективности данного ФХ при лечении инфекций простаты, вызванных *E. coli* и *K. pneumoniae* [18]. Аналогичное моделирование с использованием данных о концентрации пазуфлоксацина в желчи позволило установить максимальную эрадикацию возбудителей при следующих режимах дозирования пазуфлоксацина: 0,5-часовая инфузия 500 мг каждые 8 ч или 0,5-часовая инфузия 1000 мг каждые 12 ч. Применение указанных режимов позволяло достичь величины АУС/МПК, равной 100, и  $C_{max}$ /МПК, равной 8 (при МПК 2 мг/л), что свидетельствует о высокой антибактериальной активности пазуфлоксацина против основных возбудителей инфекций желчевыводящих путей – *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Enterobacter cloacae* [48].

Важно отметить наличие у пазуфлоксацина активности против возбудителя *P. aeruginosa*, в отношении которого препарат продемонстрировал концентрационно-зависимый бактерицидный эффект. Авторы привели значение МПК, равное 0,5 мкг/мл [48]. В исследованиях, опубликованных в значительно более ранний период (1999 г.), МПК пазуфлоксацина для *P. aeruginosa* отмечена на более высоком уровне – 0,78 мкг/мл [49]. Учитывая роль отношения АУС24/МПК, необходимо остановиться на работе Y. Umezaki и соавт. (2022 г.). Авторы продемонстрировали, что ингибирование роста *P. aeruginosa* достигается при величине АУС24/МПК, равной 46,1, а эрадикация возбудителя – при 100,8. Отношение  $C_{max}$ /МПК для достижения указанных целей должно составлять 5,5 и 10,8 соответственно [37]. X. Wang и соавт. (2009 г.) обнаружили

эффективность пазуфлоксацина против *P. aeruginosa* при использовании в дозах 300 и 500 мг [39]. В отношении ципрофлоксацина (400 мг 3 раза в день, МПК 1 мкг/л) и левофлоксацина (750 мг 1 раз в день, МПК 2 мкг/мл) отношения АУС/МПК для *P. aeruginosa* определены как 33 и 34 соответственно [50].

В отношении еще одного значимого патогена из группы ESKAPE – *A. baumannii* – МПК90 пазуфлоксацина составила 0,7 мкг/мл, что идентично значению левофлоксацина и меньше, чем для ципрофлоксацина (0,8 мкг/мл). Минимальная концентрация, предотвращающая формирование мутантных (резистентных) штаммов, составила 5,6 мкг/мл, что также было меньше, чем для ципрофлоксацина (12,8 мкг/мл) [51].

III поколение ФХ не оказывает клинически значимое действие на анаэробы. В связи с этим интересно отметить, что по данным опубликованных исследований пазуфлоксацин обладает антибактериальной активностью в отношении таких возбудителей, как *Bacteroides* spp. и *Prevotella* spp. В исследованиях продемонстрировано, что МПК пазуфлоксацина в отношении *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis* и *Peptostreptococcus magnus* (современное наименование – *Finegoldia magna*) составляет 6,25 мкг/мл, а для *Prevotella bivia* – 12,5 мкг/мл [49].

Кроме того, ФХ обладают активностью против внутриклеточных возбудителей, что также характерно для пазуфлоксацина. В отношении *Legionella* spp. пазуфлоксацин продемонстрировал высокую эффективность *in vitro*. МПК90 составила 0,032 мг/л, что сопоставимо с величинами МПК90 для левофлоксацина, ципрофлоксацина, гареноксацина и значительно ниже в сравнении с величинами для таких макролидов, как эритромицин и азитромицин (2,0 мг/л) [52]. Еще в одном исследовании пазуфлоксацин отмечен как препарат с активностью против легионелл, несколько превосходящей таковую левофлоксацина. МПК90 (внеклеточная активность) составила 0,03 мкг/мл, МПК90 (внутриклеточная активность) – 0,06 мкг/мл [53]. Приведенные данные особенно важны с учетом возрастающей значимости легионелл как возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии: в настоящее время легионеллы – одна из трех наиболее распространенных причин госпитализации пациентов с внебольничной пневмонией в отделение интенсивной терапии [54]. Согласно современным российским данным о частоте выявления возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, вторым по частоте определения возбудителем после *S. pneumoniae* (28%) стали представители *Legionella* spp. (12%), при этом на долю *Mycoplasma pneumoniae* пришлось всего 2% [55].

Обширный опыт применения пазуфлоксацина в Японии обнаружил его мощное антибактериальное действие (бактерицидное) в отношении штаммов, устойчивых к цефалоспорином, карбапенемам и аминогликозидам [17]. Согласно клиническим данным выявлена близость показателей эффективности, безопасности пазуфлоксацина и беталактамоного антибиотика цефалоспоринового ряда цефтазидима в лечении среднетяжелых и тяжелых инфекций [17].

Учитывая тот факт, что в современной клинической практике высоко распространена комбинированная антибиотикотерапия, важно отметить возможные фармакодинамические взаимодействия между пазуфлоксацином и другими АБП. Результаты исследования *in vitro* с использованием 27 штаммов *P. aeruginosa* обнаружили синергизм пазуфлоксацина при использовании совместно с цефалоспорином (цефтазидим, цефозопран), карбапенемами

**Таблица 2. Перекрестная резистентность ФХ и других АБП (по данным химической генетики библиотеки делеций одного гена *E. coli* для 40 АБП)**

**Table 2. Cross-resistance to FQ and other antimicrobials (according to the chemical genetics data of the library of single gene deletions of *E. coli* for 40 antimicrobials)**

ФХ	АБП с перекрестной резистентностью
Налидиксовая кислота	Спирамицин, сульфамонометоксин, нитрофурантоин, пиперациллин и тигециклин
Ципрофлоксацин	Левифлоксацин, ломефлоксацин, миноциклин, тигециклин, доксициклин, пиперациллин, мециллинам
Ломефлоксацин	Налидиксовая кислота, пиперациллин, сульфамонометоксин, тетрациклин, триметоприм
Левифлоксацин	Налидиксовая кислота, тетрациклин, миноциклин, тигециклин, рифампицин, триметоприм, пиперациллин, нитрофурантоин

*Примечание.* Таблица сделана авторами на основании материалов, представленных в работе N. Sakenova и соавт. (2025 г.) [61].

(панипенем и бетамипрон) и аддитивный эффект вместе с аминогликозидами (амикацин, изепамицин). В отношении 26 штаммов метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) пазуфлоксацин продемонстрировал наличие аддитивного эффекта при использовании вместе с тейкопланином [56]. Еще одно исследование *in vitro* продемонстрировало благоприятный профиль взаимодействий пазуфлоксацина при совместном применении с АБП, активными в отношении ванкомицин-резистентного *S. aureus*. В частности, выявлены синергизм и аддитивные эффекты для комбинации с ванкомицином, тейкопланином, арбекацином, сульфаметоксазолом, триметопримом [57]. В контексте лекарственных взаимодействий АБП интересно отметить, что пазуфлоксацин обнаружил способность уменьшать выраженность нефротоксического действия арбекацина [58].

Результаты опубликованных исследований указывают на то, что пазуфлоксацин имеет широкий спектр действия, превосходящий таковой ряда других ФХ, прежде всего ципрофлоксацина. Значимым преимуществом является отсутствие перекрестной резистентности пазуфлоксацина и прочих ФХ [59]. Данные свойства имеют место благодаря введению аминоциклопропила в молекулярную структуру препарата (в позиции С7). В условиях современной клинической практики отсутствие перекрестной резистентности пазуфлоксацина и других ФХ дает возможность успешно применять данную группу препаратов, не переходя на АБП «последней надежды». Подчеркнуть распространенность проблемы перекрестной резистентности ФХ можно данными последних исследований. Так, в работе Z. Kapařani и соавт. (2023 г.) обнаружено, что приобретение резистентности к ципрофлоксацину у *P. aeruginosa* привело к резистентности к левифлоксацину, и наоборот [60]. Опубликованы результаты масштабного систематического картирования перекрестной резистентности АБП на основе оценки генов *E. coli*, которые позволили выявить 404 случая перекрестной резистентности различных АБП, включая ФХ [61]. Выявленные для ФХ генетические закономерности позволили установить пары с перекрестной резистентностью (табл. 2). Рассматривая перекрестную ре-

зистентность именно между ФХ, важно отметить, что пара «ципрофлоксацин + левифлоксацин» имела наибольший вес среди всех вариантов.

### Клиническая эффективность

Наиболее обширный опыт клинического применения пазуфлоксацина накоплен в Японии, где препарат впервые одобрен в 2002 г. [62]. Многочисленные исследования, проведенные в конце XX – начале XXI в., продемонстрировали высокую клиническую эффективность и безопасность данного АБП при среднетяжелых и тяжелых инфекциях, эквивалентную таковой таковым цефтазидимом [17, 46, 63].

В терапии бактериальных энтеритов, возбудителями которых являются шигеллы сальмонеллы, холерный вибрион, кишечная палочка, общий уровень клинической эффективности пазуфлоксацина составил 97,2%. Максимальная активность отмечена против *Shigella* spp. и *Salmonella* spp., уровни эрадикации которых составили 98,2 и 81,8% соответственно [46]. Применение пазуфлоксацина при гонорее обнаружило уровень эрадикации возбудителя *Neisseria gonorrhoeae*, равный 66,7% [64].

Введение парентерального пазуфлоксацина пациентам с пиелонефритом с дальнейшим переключением на пероральные ФХ привело к излечению в 81% случаев [49]. В случае осложненных инфекций мочевыделительных путей пазуфлоксацин (500 мг внутривенно 2 раза в день 5 дней) обнаружил больший уровень эффективности, чем цефтазидим (1000 мг 2 раза в день 5 дней): 92,5% (99 из 107 пациентов) против 87,4% (104 из 119 человек) [65].

В исследованиях продемонстрирована способность пазуфлоксацина формировать высокую концентрацию в тканях простаты, достаточную для реализации антибактериального действия против *E. coli* и *K. pneumoniae* [18]. Показано, что однократное внутривенное введение пазуфлоксацина пациентам с брахитерапией предстательной железы обеспечило полное отсутствие послеоперационных инфекционных осложнений [66].

Опубликован случай успешного излечения болезни легионеров при использовании пазуфлоксацина (введение в течение недели), а проведенное авторами дополнительное исследование *in vitro* обнаружило высокий уровень как внутриклеточной, так и внеклеточной активности пазуфлоксацина против *Legionella pneumophila* [67].

Пазуфлоксацин показал высокую эффективность в лечении обострений хронических респираторных заболеваний, которая составила 88,9% [68]. Оценка клинической эффективности пазуфлоксацина (1000 мг 2 раза в день) в терапии бактериальной пневмонии, вызванной различными возбудителями, продемонстрировала излечение у 81 (81,8%) из 99 пациентов. При тяжелом течении пневмонии препарат был эффективен у 13 (81,3%) из 16 пациентов. Показатель эрадикации возбудителей в конце курса антибиотикотерапии составил 60 (96,8%) из 62 штаммов при всех пневмониях, а в случае пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, – 25 (100%) из 25 штаммов [24].

Опубликованы случаи успешного излечения абсцессов печени на фоне внутривенного введения пазуфлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в день [69].

### Профиль безопасности

Высокая клиническая эффективность ФХ сопровождается достаточно высоким уровнем нежелательных реакций (НР). Общая картина безопасности ФХ может быть проиллюстрирована данными, полученными в Российской Федерации для ципрофлоксацина. Ретроспективный анализ

спонтанных сообщений в базе данных «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (2008–2018 г.) обнаружили 3403 НР у 2083 пациентов, получавших ципрофлоксацин. Среди них лидировали НР со стороны кожи и подкожных тканей (37,3%), общие расстройства и нарушения в месте введения (21,1%), НР со стороны желудочно-кишечного тракта (14,9%), а также более 30% всех НР относились к серьезным [70]. Наибольшую настороженность вызывают достаточно высокие риски токсических реакций ФХ. Первыми из них стали известны реакции со стороны скелетно-мышечной системы (тендиниты, разрыв ахиллова сухожилия, миастения), позже появились данные о периферической нейропатии и токсических реакциях со стороны ЦНС, гипогликемии, расслоении аорты, недостаточности сердечных клапанов [71].

Способность ФХ вызывать нарушения со стороны сухожилий связана с высокой степенью сродства их молекул клеткам костной и хрящевой ткани, повышением активности ферментов металлопротеиназ во внеклеточном матриксе и активацией апоптоза фибробластов на фоне нарушения синтеза коллагена [71]. Ретроспективный анализ данных почти 1 млн человек (возраст на момент включения в исследование – 65 лет, период наблюдения – 10 лет) продемонстрировал значительное увеличение риска разрывов сухожилий для такого ФХ, как левофлоксацин. Риск разрыва вращательной манжеты сухожилия повышался при его приеме на 16% (отношение рисков – ОР 1,16, 95% ДИ 1,06–1,28), ахиллова сухожилия – на 120% (ОР 2,20, 95% ДИ 1,50–3,24) [72]. Среди 35 667 нежелательных явлений, связанных с приемом ФХ и зарегистрированных в базе данных FAERS (США), около 5% представлено случаями тендинита, около 3% – случаями разрывов сухожилий. Наиболее типичным ФХ, вызывавшим тендинит, являлся ципрофлоксацин (коэффициент отношения шансов репортирования – ОШР 98,50). Наибольший риск разрыва сухожилий отмечен для левофлоксацина (ОШР 76,38). Связанная с тендинитом инвалидизация была максимально выражена для ципрофлоксацина (50,94%), а частота данного явления для моксифлоксацина составила 29,41% [73]. Анализ глобальной базы данных Всемирной организации здравоохранения по индивидуальным отчетам о безопасности лекарственных средств (Individual Case Safety Reports – ICSRs) Vigibase® позволил установить, что риск повреждений сухожилий был достоверно более высоким для ФХ в сравнении с амоксициллином (ОШР 122,48, 95% ДИ 80,60–186,14), при этом сравнение отдельных ФХ выявило, что значительное увеличение ОШР характерно лишь для двух препаратов: пefлоксацина (3,12, 95% ДИ 2,67–3,66) и левофлоксацина (3,55, 95% ДИ 3,38–3,72) [74].

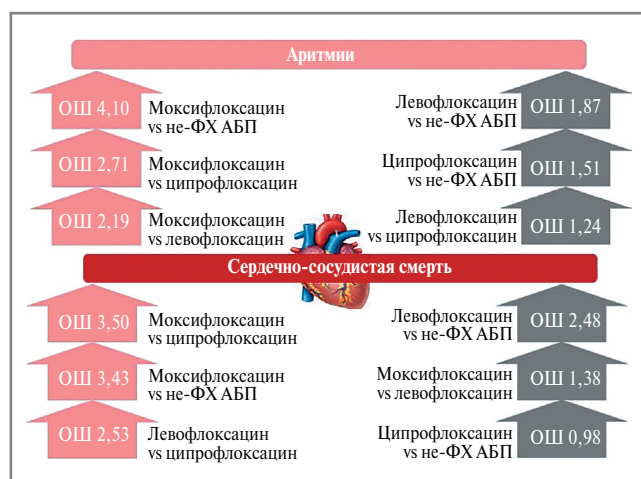
Нейротоксические реакции ФХ могут быть обусловлены сродством молекул препаратов рецепторам  $\gamma$ -аминомасляной кислоты с его последующим ингибированием [30]. Возможной мишенью ФХ, связанной с реализацией механизмов нейротоксичности, может быть подвид глутаматных рецепторов – NMDA-рецепторы, где ФХ могут оказывать агонистическое воздействие [75]. Градация способности ФХ индуцировать возбуждение в ЦНС (от минимальной до максимальной) выглядит следующим образом: офлоксацин < ципрофлоксацин < налидиксовая кислота < моксифлоксацин < флероксацин < ломефлоксацин < эноксацин < клинафлоксацин < тосуфлоксацин < тровафлоксацин [30, 76]. Просудорожная активность препаратов традиционно повышается при использовании в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Внутривенное введение пазуфлоксацина в высоких дозах

(до 200 мг/кг) в сочетании с 4-бифенилуксусной кислотой (исследование *in vivo*) не обнаружило способности провоцировать судороги. При этом прочие ФХ вызывали судороги при введении в значительно меньших дозах: эноксацин  $\geq 3,13$  мг/кг, норфлоксацин  $\geq 6,25$  мг/кг, ломефлоксацин  $\geq 6,25$  мг/кг, ципрофлоксацин  $\geq 50$  мг/кг, спарфлоксацин  $\geq 100$  мг/кг, темафлоксацин  $\geq 100$  мг/кг. Единственный случай возникновения судорог в животной модели – введение пазуфлоксацина в дозе до 200 мг/кг вместе с ацетилсалициловой кислотой (600 мг/кг). При этом аналогичная доза пазуфлоксацина в сочетании с остальными 13 основными представителями НПВП, протестированными *in vivo*, не обнаружила индукции возбуждения в ЦНС. При введении пазуфлоксацина в желудочки головного мозга мышей на фоне перорального приема НПВП судороги наблюдали при дозе от 100 мг/кг и выше, что значительно превосходило таковые значения для прочих ФХ и бета-лактамов (пенициллина G, цефазолина, имипенема, циластатина и панипенама бетамипрона). Соответственно, приведенные результаты указывают на минимальный риск просудорожной активности пазуфлоксацина в ряду других ФХ [77].

Обнаружена корреляция между использованием ФХ и случаями расслоения аорты, в связи с чем данная группа препаратов не рекомендована для пациентов с наличием аневризмы аорты или рисками ее образования, а также пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в целом [76]. По данным систематического обзора и метаанализа, в течение 60 дней после приема ФХ, таких как ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, эноксацин, пefлоксацин, риск развития аневризмы аорты или расслоения аорты удваивался (скорректированный относительный риск – сОР 2,14, 95% ДИ 1,93–2,36). Авторы обнаружили гендерные и возрастные отличия рисков. Так, сОР для женщин значительно превышал таковой для мужчин (1,87, 95% ДИ 1,24–2,51 против 1,58, 95% ДИ 1,25–1,92), а сОР для пациентов пожилого и старческого возраста значительно превосходил таковой для более молодых лиц (1,72, 95% ДИ 1,37–2,07 против 1,47, 95% ДИ 0,91–2,04) [78]. Интересные данные получены в исследовании базы данных Vigibase®. Из 6 383 318 ICSR, зарегистрированных в Vigibase® в 1972–2017 гг., 172 588 включали применение ФХ. Единственными ФХ, связанными с развитием случаев аневризмы или расслоения аорты, стали левофлоксацин ( $n=67$ ), ципрофлоксацин ( $n=18$ ) и моксифлоксацин ( $n=10$ ), из которых лишь для левофлоксацина отмечена повышенная величина ОШР (2,78, 95% ДИ 1,83–4,23). Данные Vigibase® свидетельствуют об отсутствии случаев аневризмы или расслоения аорты при применении пазуфлоксацина [74]. В метаанализе 13 исследований обнаружено, что ФХ на 85% увеличивают риск аритмии (ОШ 1,85, 95% ДИ 1,22–2,81), на 71% – риск сердечно-сосудистой смертности (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,39–2,09). Среди всех ФХ авторы определили моксифлоксацин как препарат с самым высоким риском аритмии ( $p$ -оценка 0,99) и сердечно-сосудистой смертности ( $p$ -оценка 0,95), а исследований с подобной НР для пазуфлоксацина не выявлено [79]. Представление о соотношении рисков аритмии и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, принимающих различные ФХ, приведено на рис. 3.

Кардиотоксичность ФХ, как считается, связана со способностью их молекул вызывать удлинение интервала QT за счет блокирования потенциалзависимых калиевых каналов, а также предполагаются механизмы, близкие к таковым для макролидов, второй группы АБП, достовер-





**Рис. 3. Величины ОШ возникновения аритмий и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, принимающих ФХ.**

*Примечание.* Составлено авторами на основании данных, представленных в метаанализе E. Gorelik и соавт. (2019 г.) [79].

**Fig. 3. OR values for arrhythmias and cardiovascular death in patients receiving FQ.**

но вовлеченной в развитие реакций кардиотоксичности, связанных, прежде всего, с пролонгацией интервала QT [пролонгация III фазы потенциала действия, ранняя постдеполяризация и блок сердечного замедленного выпрямительного калиевого тока I(Kr)]. Макролиды, согласно данным метаанализа 80 исследований (39 374 874 пациента), на 53% повышают риск желудочковой аритмии и внезапной сердечно-сосудистой смерти [80].

Изучение действия пазуфлоксацина на клетки миокарда *in vitro* и оценка электрофизиологических эффектов *in vivo* продемонстрировали отсутствие отрицательного действия, в частности пролонгации интервала QT. Пазуфлоксацин не менял мембранный потенциал покоя и не оказывал влияния на амплитуду и продолжительность потенциала действия, в отличие от спарфлоксацина и моксифлоксацина, которые значительно пролонгировали потенциал действия. Для пазуфлоксацина не отмечено влияния на такие параметры электрокардиограммы, как интервалы PR, QRS, QT и QTc [81].

Кардиотоксичность ФХ – фактор, значимо ограничивающий их практическое применение в реальной клинической практике, что связано с широким распространением сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов стационаров, получающих лечение по поводу ИЗ. Так, у 50% госпитализированных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких имеется та или иная форма сердечно-сосудистой патологии [82], а у больных, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией, распространенность была близкой, составляя около 45% [83].

Важно учитывать, что, согласно современным представлениям, инфекции – актуальный триггер развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследования Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), наибольший риск обострения ишемической болезни сердца в течение 2 нед после начала ИЗ наблюдали у пациентов с пневмонией (ОШ 25,53, 95% ДИ 9,21–70,78), инфекциями мочевыводящих путей (ОШ 3,32, 95% ДИ 1,93–5,71), инфекциями кровотока (ОШ 5,93, 95% ДИ 2,07–17,00). Максимально высокий риск развития инсульта в течение 14 дней после начала инфекции наблюдали в случае пневмонии

(ОШ 5,59, 95% ДИ 1,77–17,67) и инфекций мочевыводящих путей (ОШ 3,16, 95% ДИ 1,68–5,94) [84]. Комбинация отрицательного влияния собственно инфекционного процесса и такого отрицательного фактора, как кардиотоксичность АБП, может значимо ухудшить прогноз пациентов.

Еще одно состояние, требующее пристального внимания при назначении ФХ, которое достаточно широко представлено в популяции лиц пожилого возраста, – сахарный диабет (СД). В многочисленных исследованиях продемонстрированы риски развития дисгликемии (гипергликемии и гипогликемии) при приеме ФХ. Механизм гипогликемии может быть обусловлен блокадой аденозин-5'-трифосфат-чувствительных калиевых каналов в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, что приводит к активации тока ионов кальция внутрь клетки и более интенсивному выходу инсулина из гранул [76]. В результате анализа данных 1,6 млн пациентов с СД в Тайване обнаружено, что риск тяжелой гипогликемии, индуцированной АБП, был максимален для ФХ (скорректированное ОШ – сОШ 12,05, 95% ДИ 10,66–13,61). Анализ отдельных препаратов позволил обнаружить наиболее значимую связь для левофлоксацина, прием которого ассоциирован с большим риском тяжелой гипогликемии в сравнении с цефалоспорином (сОШ 5,13; 95% ДИ 2,28–11,52) и пенициллинами (сОШ 9,40, 95% ДИ 2,25–39,24) [85]. Систематический обзор и метаанализ, включивший 9 рандомизированных клинических исследований и 12 наблюдательных, позволил установить, что в сравнении с другими АБП прием ФХ был связан со значительно более высоким риском гипогликемии (объединенное ОШ – оОШ 1,84, 95% ДИ 1,05–3,21). Среди представителей ФХ наибольшее значение ОШ развития гипогликемии (в сравнении с АБП из других групп) установлено для гатифлоксацина (оОШ 2,87, 95% ДИ 1,65–4,99) и левофлоксацина (оОШ 1,90, 95% ДИ 1,46–2,47). Значение оОШ для ципрофлоксацина составило 1,24 (95% ДИ 0,97–1,59), а для моксифлоксацина – 1,28 (95% ДИ 0,83–1,97) [86]. В систематическом обзоре 16 исследований (пациентов с СД, получавших ФХ) обнаружена картина дисгликемий, индуцированных ФХ. Гипергликемия зарегистрирована у 1588 (34%) пациентов (8 исследований,  $n=4663$ ), гипогликемия – у 2179 (35,1%) человек (11 исследований,  $n=6208$ ). Наибольшее число случаев гипергликемии было связано с гатифлоксацином, а в случае гипогликемии лидером являлся левофлоксацин [87].

Гематотоксичность не является типичной для ФХ, тем не менее есть данные о случаях тромбоцитопении. По данным японской базы данных лекарственных НР наибольшее значение коэффициента ОШР лекарственно-индуцированной тромбоцитопении среди всех проанализированных АБП было максимальным для линезолида (5,29, 95% ДИ 2,73–9,60), при этом ципрофлоксацин по величине ОШР находился на втором месте (2,56, 95% ДИ 2,19–2,98). Для пазуфлоксацина величина ОШР была значительно ниже (1,92, 95% ДИ 1,51–2,41) [88].

Еще одна проблема – фототоксичность. Механизм ее возникновения связан с образованием из ФХ под действием ультрафиолетового излучения активных форм кислорода, опосредующих выброс простагландинов из фибробластов кожи и развитие воспалительных реакций [89]. Рейтинг ФХ по величине фототоксического потенциала (от наибольшего к наименьшему) выглядит следующим образом: моксифлоксацин < гатифлоксацин < тровафлоксацин < офлоксацин < норфлоксацин < левофлоксацин < гемифлоксацин < грепафлоксацин < ципрофлоксацин < улифлоксацин < пефлоксацин < эноксацин <



спарфлоксацин < клинафлоксацин < флероксацин < ломефлоксацин [90, 91]. В еще одном исследовании обнаружен минимальный потенциал фототоксичности для пазуфлоксацина. Результаты исследований *in vitro* выявили максимальную фототоксичность у спарфлоксацина, за которым шли левофлоксацин и офлоксацин, а на последнем месте находился пазуфлоксацин. Данная работа позволила определить величину фотостабильности ФХ, а наибольшее значение получено для пазуфлоксацина. Исследования *in vivo* также обнаружили минимальную фототоксичностью пазуфлоксацина (дозы 50 и 100 мг/кг). Выраженность кожной реакции (эритемы) через 24 ч после ультрафиолетового облучения имела следующий вид: спарфлоксацин > ципрофлоксацин > налидиксовая кислота > эноксацин = офлоксацин > левофлоксацин > пазуфлоксацин [92].

### Заключение

Пазуфлоксацин представляет собой ФХ с выраженным бактерицидным действием в отношении широкого спектра возбудителей, включая таких представителей группы ESKAPE, как *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Бактерицидный эффект реализуется при использовании препарата в сравнительно низких дозах – 300 и 500 мг 2 раза в сутки – за счет максимальной пиковой концентрации и минимального периода полувыведения, что минимизирует риск развития токсических реакций. Клинические исследования пазуфлоксацина свидетельствуют о высоком уровне эффективности в лечении инфекций различной локализации. Совокупность опубликованных данных указывает на низкую частоту НР на фоне приема пазуфлоксацина, в частности для него продемонстрирован низкий потенциал нейро-, кардио- и фототоксичности, а также данный препарат отсутствует в перечне ФХ с доказанным риском тендинитов и разрывов сухожилий, что говорит о его высоком профиле безопасности. Отсутствие истории его широкого применения в Российской Федерации лежит в основе низких рисков АБР, что делает пазуфлоксацин ценным инструментом антибиотикотерапии в современных условиях.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании ООО «АЛФАРМА».

**Disclosure of interest.** The authors declare that there are no personal, professional, or financial relationships that could be perceived as a conflict of interest within the scope of this study. The independence of scientific evaluation, data interpretation, and manuscript preparation was upheld throughout all stages of the work, including the project funding phase provided by pharma company «ALPHARMA».

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: О.И. Бутранова – поиск и анализ источников данных, подготовка макета рукописи, написание финального текста статьи; С.К. Зырянов – написание финального текста статьи; А.Р. Мельникова – поиск и анализ источников данных; А.Е. Мацепуро – поиск и анализ источников данных.

**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: O.I. Butranova – search and analysis of data sources, preparation of the manuscript layout, writing the final text of the article; S.K. Zyryanov – writing the final text of the article; A.R. Melnikova – search and analysis of data sources; A.E. Matsepuro – search and analysis of data sources.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «АЛФАРМА». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by pharma company «ALPHARMA». During the preparation of the manuscript the authors maintained their independence of opinion.

### Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат  
АБР – антибиотикорезистентность  
ДИ – доверительный интервал  
ИЗ – инфекционное заболевание  
МПК – минимальная подавляющая концентрация  
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат  
НР – нежелательная реакция  
оОШ – объединенное отношение шансов  
ОР – отношение рисков  
ОШ – отношение шансов

ОШР – отношение шансов репортирования  
СД – сахарный диабет  
сОР – скорректированный относительный риск  
сОШ – скорректированное отношение шансов  
ФХ – фторхинолон  
ЦНС – центральная нервная система  
AUC<sub>24</sub> – площадь под фармакокинетической кривой в течение первых 24 ч исследования  
DDD (Defined Daily Dose) – установленная дневная доза

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bala A, Uhlin BE, Karah N. Insights into the genetic contexts of sulfonamide resistance among early clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Infect Genet Evol.* 2023;112:105444. DOI:10.1016/j.meegid.2023.105444
- Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. *Experimental Biology and Medicine.* 2013;51(3):386-8. DOI:10.3181/00379727-51-13986
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) Cause-Specific Mortality 1990–2021. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2024. DOI:10.6069/4fgf-3t54
- GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet.* 2024;404(10459):1199-226. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01867-1
- Янушевич О.О., Маев И.В., Крихели Н.И., и др. Исследование резистомы микробных сообществ человека с помощью таргетной панели генов антибиотикорезистентности у пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив.* 2024;95(12):1103-11 [Yanushevich OO. Study of the resistome of human microbial communities using a targeted panel of antibiotic resistance genes in COVID-19 patients. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;95(12):1103-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202490

6. Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nat Rev Microbiol*. 2024;22(10):598-616. DOI:10.1038/s41579-024-01054-w
7. Куприянова Е.А., Абдулхаков С.Р., Исмагилова Р.К., и др. Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):739-43 [Kupriyanova EA, Abdulkhakov SR, Ismagilova RK, et al. The prevalence of mutations underlying development of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Kazan. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):739-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202813
8. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., и др. Потребление анти-микробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(4):395-400 [Gomon YuM, Kolbin AS, Arepyeva MA, et al. Antimicrobial drug consumption in the Russian Federation (2008–2022): pharmacoepidemiological study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;25(4):395-400 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmasc.2023.4.395-400
9. Adriaenssens N, Bruyndonckx R, Versporten A, et al. Consumption of quinolones in the community, European Union/European Economic Area, 1997–2017. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(12 Suppl. 2):ii37-14. DOI:10.1093/jac/dkab176
10. Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220-5 [Zakharenkov IA, Rachina SA, Kozlov RS, Belkova YuA. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(3):220-5 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmasc.2022.3.220-225
11. Lo CL, Lee CC, Li CW, et al. Fluoroquinolone therapy for bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50(3):355-61. DOI:10.1016/j.jmii.2015.08.012
12. Meije Y, Pigrau C, Fernández-Hidalgo N, et al. Non-intravenous carbapenem-sparing antibiotics for definitive treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) or AmpC  $\beta$ -lactamase: A propensity score study. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(2):189-96. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2019.05.004
13. Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. 2018;20(3):164-71 [SkleenoVA EYu, Azizov IS, Shek EA, et al. *Pseudomonas aeruginosa*: the history of one of the most successful nosocomial pathogens in Russian hospitals. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;20(3):164-71 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmasc.2018.3.164-171
14. Белобородов В.Б., Голощанов О.В., Гусаров В.Г., и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (обновление 2024 года). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2025;22(2):149-89 [Beloborodov VB, Goloschapov OV, Gusarov VG, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2024). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2025;22(2):149-89 (in Russian)]. DOI:10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
15. Mareş C, Petca RC, Popescu RI, et al. Update on Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance-A Retrospective Study in Females in Conjunction with Clinical Data. *Life (Basel)*. 2024;14(1):106. DOI:10.3390/life14010106
16. Hirai S, Tanaka K, Makino S, Narita H. Adverse drug interactions between pyridonecarboxylic acids and nonsteroidal antiinflammatory drugs: convulsion after oral or intracerebral administration in mice. *Yakugaku Zasshi*. 1989;109(2):119-26 (in Japanese). DOI:10.1248/yakushi1947.109.2\_119
17. Minami S, Hattori R, Matsuda A. Pharmacological properties and expected clinical role of an injectable new quinolone antibiotic, pazufloxacin mesilate. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2003;122(2):161-78 (in Japanese). DOI:10.1254/fpj.122.161
18. Nakamura K, Ikawa K, Nishikawa G, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of pazufloxacin in prostate tissue: Dosing considerations for prostatitis. *J Infect Chemother*. 2017;23(12):809-13. DOI:10.1016/j.jiac.2017.08.005
19. Cao G, Zhu Y, Xie X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in bronchial mucosa and lung tissue of patients undergoing pulmonary operation. *Exp Ther Med*. 2020;20(1):607-16. DOI:10.3892/etm.2020.8715
20. Van't Boveneind-Vrubleuskaya N, Seuruk T, van Hateren K, et al. Pharmacokinetics of Levofloxacin in Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8):e00343-17. DOI:10.1128/AAC.00343-17
21. Stass H, Dalhoff A, Kubitzka D, Schühly U. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):2060-5. DOI:10.1128/AAC.42.8.2060
22. Yamaki K, Hasegawa T, Matsuda I, et al. Pharmacokinetic Characteristics of a New Fluoroquinolone, Pazufloxacin, in Elderly Patients. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2006;3(2):97-102. DOI:10.1007/bf02490182
23. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):59-67. DOI:10.1007/s00534-006-1157-6
24. Kohno S, Aoki N, Kawai S, et al. A clinical phase III study of pazufloxacin in patients with bacterial pneumonia. *Japanese Journal of Chemotherapy*. 2010;58:664-80.
25. Araki H, Ogake N, Tsuneda R, et al. Muscle distribution of antimicrobial agents after a single intravenous administration to rats. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2002;17(3):237-44. DOI:10.2133/dmpk.17.237
26. Phapale PB, Lee HW, Kim S, et al. Analysis of Pazufloxacin Mesilate in Human Plasma and Urine by LC with Fluorescence and UV Detection, and Its Application to Pharmacokinetic Study. *Chroma*. 2009;71(1-2):101-10. DOI:10.1365/s10337-009-1408-1
27. DrugBank Online. Nalidixic acid. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00779>. Accessed: 01.12.2024.
28. Fabre D, Bressolle F, Gomeni R, et al. Steady-state pharmacokinetics of ciprofloxacin in plasma from patients with nosocomial pneumonia: penetration of the bronchial mucosa. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35(12):2521-5. DOI:10.1128/AAC.35.12.2521
29. DrugBank Online. Levofloxacin. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01137>. Accessed: 01.12.2024.
30. Brouwers JR. Drug interactions with quinolone antibacterials. *Drug Saf*. 1992;7(4):268-81. DOI:10.2165/00002018-199207040-00003
31. Niki Y, Watanabe S, Yoshida K, et al. Effect of pazufloxacin mesilate on the serum concentration of theophylline. *J Infect Chemother*. 2002;8(1):33-6. DOI:10.1007/s101560200003
32. Lou S, Li W, Hu Q. Influence of cefoperazone and azithromycin on the pharmacokinetics of pazufloxacin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;32(4):219-23. DOI:10.1007/BF03191007
33. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*. 2020;25(23):5662. DOI:10.3390/molecules25235662
34. Millanao AR, Mora AY, Villagra NA, et al. Biological Effects of Quinolones: A Family of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents. *Molecules*. 2021;26(23):7153. DOI:10.3390/molecules26237153
35. Zhanel GG, Walkty A, Vercaigne L, et al. The new fluoroquinolones: A critical review. *Can J Infect Dis*. 1999;10(3):207-38. DOI:10.1155/1999/378394
36. Takei M, Fukuda H, Kishii R, Hosaka M. Target preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(12):3544-7. DOI:10.1128/AAC.45.12.3544-3547.2001
37. Umezaki Y, Matsumoto K, Ikawa K, et al. Concentration-Dependent Activity of Pazufloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*: An In Vivo Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(7):982. DOI:10.3390/antibiotics11070982
38. Schentag JJ, Meagher AK, Forrest A. Fluoroquinolone AUC break points and the link to bacterial killing rates. Part 2: human trials. *Ann Pharmacother*. 2003;37(10):1478-88. DOI:10.1345/aph.1C419

39. Wang XG, Miao J, Liang DR, et al. Clinical pharmacokinetics/pharmacodynamics study on pazufloxacin methanesulphonate injection. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009;40(4):689-93 (in Chinese).
40. Sabo A, Tomas A, Tomić N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing of ciprofloxacin in complicated urinary tract infections. *Bangladesh J Pharmacol*. 2015;10(3):621. DOI:10.3329/bjp.v10i3.23604
41. Murillo O, Pachón ME, Euba G, et al. High doses of levofloxacin vs moxifloxacin against staphylococcal experimental foreign-body infection: the effect of higher MIC-related pharmacokinetic parameters on efficacy. *J Infect*. 2009;58(3):220-6. DOI:10.1016/j.jinf.2009.01.005
42. Van TT, Minejima E, Chiu CA, Butler-Wu SM. Don't Get Wound Up: Revised Fluoroquinolone Breakpoints for Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol*. 2019;57(7):e02072-18. DOI:10.1128/JCM.02072-18
43. Li WR, Zhang ZQ, Liao K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* heteroresistance to levofloxacin caused by upregulated expression of essential genes for DNA replication and repair. *Front Microbiol*. 2022;13:1105921. DOI:10.3389/fmicb.2022.1105921
44. Malik M, Marks KR, Schwanz HA, et al. Effect of N-1/c-8 ring fusion and C-7 ring structure on fluoroquinolone lethality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5214-21. DOI:10.1128/AAC.01054-10
45. Niu H, Yee R, Cui P, et al. Identification and Ranking of Clinical Compounds with Activity Against Log-phase Growing Uropathogenic *Escherichia coli*. *Curr Drug Discov Technol*. 2020;17(2):191-9. DOI:10.2174/1570163815666180808115501
46. Sagara H, Yoshikawa K, Tomizawa I, et al. Basic and clinical studies of pazufloxacin on infectious enteritis research group of T-3761 on infectious enteritis. *Kansenshogaku Zasshi*. 1996;70(1):60-72 (in Japanese). DOI:10.11150/kansenshogakuzasshi1970.70.60
47. Fukuyama M, Oonaka K, Hara M, Imagawa Y. In vitro antibacterial activity of pazufloxacin (PZFX) against clinical isolates from infectious enteritis. *Kansenshogaku Zasshi*. 1996;70(1):51-9 (in Japanese). DOI:10.11150/kansenshogakuzasshi1970.70.51
48. Uegami S, Ikawa K, Ohge H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of intravenous pazufloxacin in the bile of patients undergoing biliary pancreatic surgery. *J Chemother*. 2014;26(5):287-92. DOI:10.1179/1973947814Y.00000000167
49. Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, et al. In vitro activities of pazufloxacin, a novel injectable quinolone, against bacteria causing infections in obstetric and gynecological patients. *Chemotherapy*. 1999;45(3):154-7. DOI:10.1159/000007177
50. Burgess DS, Hall RG 2nd. Simulated comparison of the pharmacodynamics of ciprofloxacin and levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* using pharmacokinetic data from healthy volunteers and 2002 minimum inhibitory concentration data. *Clin Ther*. 2007;29(7):1421-7. DOI:10.1016/j.clinthera.2007.07.024
51. Sun C, Hao J, Dou M, Gong Y. Mutant prevention concentrations of levofloxacin, pazufloxacin and ciprofloxacin for *A. baumannii* and mutations in *gyrA* and *parC* genes. *J Antibiot (Tokyo)*. 2015;68(5):313-7. DOI:10.1038/ja.2014.150
52. Higa F, Akamine M, Haranaga S, et al. In vitro activity of pazufloxacin, tosuflloxacin and other quinolones against *Legionella* species. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(6):1053-7. DOI:10.1093/jac/dki391
53. Miyashita N, Kobayashi I, Higa F, et al. In vitro activity of various antibiotics against clinical strains of *Legionella* species isolated in Japan. *J Infect Chemother*. 2018;24(5):325-2. DOI:10.1016/j.jiac.2018.01.018
54. Rello J, Allam C, Ruiz-Spinelli A, Jarraud S. Severe Legionnaires' disease. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):51. DOI:10.1186/s13613-024-01252-y
55. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(1):6-35 [Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(1):6-35 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology20220116
56. Maekawa M, Takahashi K, Takahata M, Minami S. In vitro combination effect of pazufloxacin with various antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot*. 2002;55(4):440-5 (in Japanese).
57. Yanagisawa C, Hanaki H, Oishi T, et al. Combination effect of pazufloxacin and anti-mrsa drugs against beta-lactam antibiotic induced vancomycin-resistant MRSA (BIVR). *Jpn J Antibiot*. 2005;58(1):11-6 (in Japanese).
58. Kizawa K, Miyazaki M, Nagasawa M, et al. Attenuation of arbekacin-induced nephrotoxicity in rats by pazufloxacin mesilate. *Jpn J Antibiot*. 2003;56(1):44-54 (in Japanese).
59. Shi Z, Zhang J, Tian L, et al. A Comprehensive Overview of the Antibiotics Approved in the Last Two Decades: Retrospects and Prospects. *Molecules*. 2023;28(4):1762. DOI:10.3390/molecules28041762
60. Kanafani ZA, Sleiman A, Frem JA, et al. Molecular characterization and differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the potential for developing quinolone resistance among clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Front Microbiol*. 2023;14:1209224. DOI:10.3389/fmicb.2023.1209224
61. Sakenova N, Cacace E, Orakov A, et al. Systematic mapping of antibiotic cross-resistance and collateral sensitivity with chemical genetics. *Nat Microbiol*. 2025;10(1):202-16. DOI:10.1038/s41564-024-01857-w
62. Ефименко Т.А., Терехова Л.П., Ефременкова О.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2019;64(5-6):64-8 [Efimenko TA, Terekhova LP, Efremenkova OV. Current State the Problem of Antibiotic Resistance of Pathogens. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5-6):64-8 (in Russian)]. DOI:10.24411/0235-2990-2019-100033
63. Takahashi K, Muratani T, Akasaka S, et al. The efficacy of sequential therapy using pazufloxacin followed by oral fluoroquinolones for treatment of pyelonephritis. *J Infect Chemother*. 2013;19(3):456-64. DOI:10.1007/s10156-012-0505-5
64. Tanaka M, Matsumoto T, Sakumoto M, et al. Reduced clinical efficacy of pazufloxacin against gonorrhoea due to high prevalence of quinolone-resistant isolates with the *GyrA* mutation. The Pazufloxacin STD Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(3):579-82. DOI:10.1128/AAC.42.3.579
65. Kumazawa J, Matsumoto T, Tsukamoto T, et al. A comparative study of pazufloxacin mesilate (T-3762) and ceftazidime (CAZ) in the treatment of complicated urinary tract infections. *Nishinihon Journal of Urology*. 2000;62(8):472-500.
66. Nomura T, Hirai K, Yamasaki M, et al. Efficacy of prophylactic single-dose therapy using fluoroquinolone for prostate brachytherapy. *Jpn J Radiol*. 2012;30(4):317-22. DOI:10.1007/s11604-012-0053-z
67. Higa F, Shinzato T, Toyama M, et al. Efficacy of pazufloxacin mesilate in Legionnaires' disease: a case report and in vitro study of the isolate. *J Infect Chemother*. 2005;11(3):164-8. DOI:10.1007/s10156-005-0381-3
68. Kodama Y, Hori S, Tominaga S, et al. Evaluation of clinical effectiveness of Pazufloxacin Mesilate in acute exacerbation of chronic respiratory diseases. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2008;46(10):781-7 (in Japanese).
69. Hamada Y, Imaizumi H, Kobayashi M, et al. Liver abscess that responded well to pazufloxacin therapy. *J Infect Chemother*. 2006;12(1):42-6. DOI:10.1007/s10156-005-0423-x
70. Молчан Н.В., Смирнова Ю.А., Вельц Н.Ю., и др. Фторхинолоновые антибиотики: безопасность применения на примере ципрофлоксацина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(2):72-83 [Molchan NV, Smirnova YA, Velts NY, et al. Fluoroquinolone antibiotics: safety of use by the example of ciprofloxacin. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(2):72-83 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2019-7-2-72-83
71. Rusu A, Munteanu AC, Arbănași EM, Uivarosi V. Overview of Side-Effects of Antibacterial Fluoroquinolones: New Drugs versus Old Drugs, a Step Forward in the Safety Profile? *Pharmaceutics*. 2023;15(3):804. DOI:10.3390/pharmaceutics15030804
72. Baik S, Lau J, Huser V, McDonald CJ. Association between tendon ruptures and use of fluoroquinolone, and other oral antibiotics: a 10-year retrospective study of 1 million US senior Medicare beneficiaries. *BMJ Open*. 2020;10(12):e034844. DOI:10.1136/bmjopen-2019-034844
73. Shu Y, Zhang Q, He X, et al. Fluoroquinolone-associated suspected tendonitis and tendon rupture: A pharmacovigilance analysis from 2016

- to 2021 based on the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2022;13:990241. DOI:10.3389/fphar.2022.990241
74. Sommet A, Bénévent J, Rousseau V, et al. What Fluoroquinolones Have the Highest Risk of Aortic Aneurysm? A Case/Non-case Study in VigiBase®. *J Gen Intern Med.* 2019;34(4):502-3. DOI:10.1007/s11606-018-4774-2
75. Schmuck G, Schürmann A, Schlüter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(7):1831-6. DOI:10.1128/AAC.42.7.1831
76. Anwar AI, Lu L, Plaisance CJ, et al. Fluoroquinolones: Neurological Complications and Side Effects in Clinical Practice. *Cureus.* 2024;16(2):e54565. DOI:10.7759/cureus.54565
77. Fukuda H, Kawamura Y. Drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drug and pazufloxacin mesilate, a new quinolone antibacterial agent for intravenous use: convulsions in mice after intravenous or intracerebroventricular administration. *Jpn J Antibiot.* 2002;55(3):270-80 (in Japanese).
78. Rawla P, El Helou ML, Vellipuram AR. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2019;17(1):3-10. DOI:10.2174/1871525717666190402121958
79. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(4):529-38. DOI:10.1007/s40264-018-0751-2
80. Wu Y, Bi WT, Qu LP, et al. Administration of macrolide antibiotics increases cardiovascular risk. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1117254. DOI:10.3389/fcvm.2023.1117254
81. Fukuda H, Morita Y, Shiotani N, et al. Effect of pazufloxacin mesilate, a new quinolone antibacterial agent, for intravenous use on QT interval. *Jpn J Antibiot.* 2004;57(4):404-12 (in Japanese).
82. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(3):69-73 [Budnevsky AV, Malyshev EYu. Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(3):69-73 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-3-69-73
83. Blagova OV, Varionchik NV, Zaidenov VA, et al. Previous and First Detected Cardiovascular Diseases in Patients with New Coronavirus Pneumonia: Possible Mechanisms and Place in a Unified Prognostic Model. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(8):765-74. DOI:10.1159/000515253
84. Cowan LT, Buck B, Schwind JS, et al. Triggering of cardiovascular disease by infection type: The Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *Int J Cardiol.* 2021;325:155-60. DOI:10.1016/j.ijcard.2020.09.073
85. Liao SH, Hu SY, How CK, et al. Risk for hypoglycemic emergency with levofloxacin use, a population-based propensity score matched nested case-control study. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266471. DOI:10.1371/journal.pone.0266471
86. Guo JJ, Maximos M, Gamble J. Examining hypoglycemia risk with systemic fluoroquinolone use: A systematic review and meta-analysis. *CMI Communications.* 2024;1(2):105038. DOI:10.1016/j.cmicom.2024.105038
87. Althaqafi A, Ali M, Alzahrani Y, et al. How Safe are Fluoroquinolones for Diabetic Patients? A Systematic Review of Dysglycemic and Neuropathic Effects of Fluoroquinolones. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:1083-100. DOI:10.2147/TCRM.S284171
88. Asai Y, Yamamoto T, Abe Y. Evaluation of the Expression Profile of Antibiotic-Induced Thrombocytopenia Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Int J Toxicol.* 2021;40(6):542-50. DOI:10.1177/10915818211048151
89. Shimoda K. Mechanisms of quinolone phototoxicity. *Toxicol Lett.* 1998;102-103:369-73. DOI:10.1016/s0378-4274(98)00234-3
90. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):571-81. DOI:10.1016/j.clindermatol.2016.05.006
91. Kowalska J, Rok J, Rzepka Z, Wrześniok D. Drug-Induced Photosensitivity-From Light and Chemistry to Biological Reactions and Clinical Symptoms. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(8):723. DOI:10.3390/ph14080723
92. Nagasawa M, Nakamura S, Miyazaki M, et al. Phototoxicity studies of pazufloxacin mesilate, a novel parenteral quinolone antimicrobial agent in vitro and in vivo studies. *Jpn J Antibiot.* 2002;55(3):259-69 (in Japanese).

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Сложный случай кожного некротизирующего васкулита, ассоциированного с моноклональной гаммапатией

И.Г. Рехтина<sup>✉1</sup>, О.А. Воробьева<sup>2</sup>, Е.А. Атрошенко<sup>1</sup>, А.М. Ковригина<sup>1</sup>, Л.П. Менделеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Диагностика заболеваний, относящихся к моноклональной гаммапатии (МГ) с клиническим значением, достаточно сложна. В реальной клинической практике бывает трудно и даже невозможно доказать связь органного поражения с парапротеином или плазмноклеточной дискразией. Лишь нетипичное течение заболевания, несоответствие установленным критериям позволяют заподозрить участие плазмноклеточной неоплазии в патогенезе. Ревматические заболевания, сопровождающиеся моноклональной секрецией, не относятся к МГ с клиническим значением. В этой связи при отсутствии гемобластоза назначение клонредуцирующей терапии не показано. Мы приводим первое клиническое наблюдение пациента с кожным некротизирующим васкулитом и МГ, которому провели клонредуцирующую терапию при отсутствии гемобластоза. Обоснованием выбора такой тактики лечения было нетипичное течение васкулита, а также нестойкий эффект после терапии метилпреднизолоном. Терапия леналидомидом, циклофосфамидом и дексаметазоном оказалась высокоэффективной, регрессия клинических симптомов совпала по времени со снижением парапротеина до следовых значений. Тем не менее отсутствие доказательств связи васкулита с плазмноклеточной дискразией не позволяет в настоящее время рассматривать описанный случай как одну из форм МГ с клиническим значением. Возможно, что дальнейшее наблюдение и возобновление моноклональной секреции, совпадающее по времени с рецидивом васкулита, послужит дополнительным аргументом в пользу взаимосвязи этих двух состояний. Данный случай обсужден на Совете экспертов с участием гематологов, ревматологов и морфологов.

**Ключевые слова:** васкулит, моноклональная гаммапатия, парапротеин

**Для цитирования:** Рехтина И.Г., Воробьева О.А., Атрошенко Е.А., Ковригина А.М., Менделеева Л.П. Сложный случай кожного некротизирующего васкулита, ассоциированного с моноклональной гаммапатией. Терапевтический архив. 2025;97(6):522–527.

DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203260

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

## A complicated case of cutaneous necrotizing vasculitis associated with monoclonal gammopathy. Case report

Irina G. Rekhina<sup>✉1</sup>, Olga A. Vorobyeva<sup>2</sup>, Elisavetta A. Atroshenko<sup>1</sup>, Alla M. Kovrigina<sup>1</sup>, Larisa P. Mendeleeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Diagnosing diseases related to monoclonal gammopathy (MG) with clinical significance is challenging. In real-world practice, proving the connection between organ damage and paraprotein or plasma cell dyscrasia is difficult or even impossible. Only an atypical course of the disease and non-compliance with the established criteria may suggest the contribution of plasma cell neoplasia in pathogenesis. Rheumatic diseases associated with monoclonal secretion do not belong to MG with clinical significance. Therefore, in the absence of hematological malignancy, clone reduction therapy is not indicated. We present the first clinical case of a patient with cutaneous necrotizing vasculitis and MG, who received clone reduction therapy with no hematological malignancy. The rationale for the choice of such treatment approach was the atypical course of vasculitis, as well as the unstable effect after methylprednisolone therapy. Therapy with lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone was highly effective; the regression of clinical symptoms was associated with a decrease in paraprotein to trace amounts. However, the lack of evidence of the relationship of vasculitis with plasma cell dyscrasia does not support considering the described case as one of the forms of MG with clinical significance. Further observation and resumption of monoclonal secretion, coinciding with the recurrence of vasculitis, may additionally support the relationship between these two conditions. This case was discussed at the Council of Experts with hematologists, rheumatologists, and pathologists.

**Keywords:** vasculitis, monoclonal gammopathy, paraprotein

**For citation:** Rekhina IG, Vorobyeva OA, Atroshenko EA, Kovrigina AM, Mendeleeva LP. A complicated case of cutaneous necrotizing vasculitis associated with monoclonal gammopathy. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(6):522–527.

DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203260

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рехтина Ирина Германовна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием гематологии и химиотерапии плазмноклеточных дискразий ФГБУ «НИМЦ гематологии». E-mail: rekhina.i@blood.ru

**Воробьева Ольга Алексеевна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием патологии почки и сложного морфологического диагноза ООО «НЦКМД»

**Атрошенко Елизавета Андреевна** – врач-гематолог клинико-диагностического отд-ния химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НИМЦ гематологии»

**Ковригина Алла Михайловна** – д-р биол. наук, проф., зав. патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НИМЦ гематологии»

**Менделеева Лариса Павловна** – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НИМЦ гематологии»

✉ **Irina G. Rekhina.** E-mail: rekhina.i@blood.ru; ORCID: 0000-0001-5440-4340

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

**Elisavetta A. Atroshenko.** ORCID: 0009-0005-2588-5612

**Alla M. Kovrigina.** ORCID: 0000-0002-1082-8659

**Larisa P. Mendeleeva.** ORCID: 0000-0002-4966-8146



Моноклональная гаммапатия (МГ) – достаточно частый лабораторный феномен обнаружения в сыворотке и/или в моче моноклонального белка. При МГ неясного генеза выше риск развития лимфопролиферативных заболеваний, солидных опухолей, остеопороза, тромбозов, инфекций, чем в общей популяции, сопоставимой по полу и возрасту [1–3]. Тем не менее МГ неясного генеза не является показанием к противоопухолевой терапии.

Наряду с бессимптомным течением МГ может сопровождаться тяжелым поражением внутренних органов (почек, периферических нервов, глаз и др.), патогенез которого связан с плазмоклеточной дискразией. Под современным понятием «плазмоклеточная дискразия» подразумевают наличие опухолевого клона плазматических/В-лимфоидных клеток в костном мозге, но при этом отсутствуют диагностические критерии лимфомы или парапротеинемического гемобластоза. Для обозначения патологии внутренних органов, которая развивается вследствие плазмоклеточной дискразии, в 2018 г. введен термин «МГ с клиническим значением» [4]. Заболевания, относящиеся к МГ с клиническим значением в зависимости от ведущего патогенетического механизма, приведены в табл. 1.

Для обозначения патологии почек часто используют обозначение «МГ с почечным значением». В 2019 г. Консенсусом нефрологов и гематологов определены диагностические критерии «МГ с почечным значением», сформулированы показания к началу терапии, направленной на редукцию aberrантных лимфоидных/плазматических

клеток [5, 6]. В последующем, помимо «МГ с почечным значением», появились обозначения «МГ с нервным, офтальмологическим или кожным значением» [7–9]. Таким образом, в настоящее время доказана клональная В-клеточная природа многих заболеваний внутренних органов, что изменило подходы к терапии.

Самой трудной проблемой в установлении диагноза МГ с клиническим значением остается подтверждение участия парапротеина (или плазмоклеточной дискразии) в органном повреждении. Среди обширного спектра заболеваний наиболее понятна диагностика болезней отложения иммуноглобулинов или их фрагментов, таких как AL/АН-амилоидоз, болезнь депозитов легких и/или тяжелых цепей, кристаллический гистиоцитоз, пролиферативный гломерулонефрит, ассоциированный с моноклональным иммуноглобулином, иммунотактоидная и фибриллярная нефропатии. Морфологическое исследование материала биопсии почки с применением иммунофлюоресцентной микроскопии позволяет определить парапротеин в составе депозитов, а метод электронной микроскопии демонстрирует его ультраструктурные особенности. Совпадение идиотипа легкой/тяжелой цепи в биоптате ткани и в сыворотке/моче позволяет с уверенностью подтвердить диагноз и начать клоноредукционную терапию. Диагноз синдромов РОЕМС, ТЕМПИ, Шнитцлер, CANOMAD устанавливают по совокупности диагностических критериев. Наиболее сложно в клинической практике подтвердить участие парапротеина в развитии заболеваний с антительным механизмом.

**Таблица 1. Патофизиологическая классификация заболеваний, связанных с МГ**

**Table 1. Pathophysiological classification of diseases associated with monoclonal gammopathy**

Отложение иммуноглобулинов или их фрагментов в тканях	Аутоантительная активность	Обусловленные активацией системы комплемента	Воспалительные и паранеопластические синдромы
<b>Организованные фрагменты</b> AL-амилоидоз	Криоглобулинемия 2-го типа	С3-гломерулопатия	РОЕМС-синдром
Кристаллический гистиоцитоз	Приобретенный ангионевротический отек	Атипичный гемолитико-уремический синдром	ТЕМПИ-синдром
Криоглобулинемия 1-го типа	Ксантоматоз		Синдром Шнитцлера
Приобретенный синдром Фанкони	Болезнь холодовой агглютинации		Синдром утечки капилляров
Кристаллическая кератопатия	IgM-ассоциированная периферическая нейропатия		Склеромикседема
Имунотактоидная гломерулопатия	CANOMAD-синдром (хроническая атактическая нейропатия, офтальмоплегия, моноклональный компонент IgM, холодовые агглютинины)		Приобретенный эластолизис
<b>Неорганизованные фрагменты</b>	Буллезный пемфигоид		
Болезнь депозитов легких цепей иммуноглобулинов	Болезнь Виллебранда		Спорадическая немалиновая миопатия с поздним началом
Болезнь депозитов тяжелых цепей иммуноглобулинов			Нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)
Пролиферативный гломерулонефрит, ассоциированный с моноклональным IgG (PGNMID)			
Макроглобулиноз кожи			

По-видимому, в этих случаях следует обращать внимание на нетипичные клинические проявления и наличие парапротеинемии.

Следует отметить, что к МГ с клиническим значением не отнесены ревматические заболевания. Вместе с тем ревматические маски плазмноклеточных опухолей хорошо известны. Дебют множественной миеломы (ММ) или AL-амилоидоза может напоминать системную склеродермию, системную красную волчанку и другие заболевания соединительной ткани [10]. Описаны также 2 случая некротизирующих васкулитов (без криоглобулинемии) при ММ и при плазмоцитоме [11, 12]. Эффективная противоопухолевая терапия приводит к регрессии клинических симптомов ревматического заболевания. При этом не возникает сомнений в назначении противоопухолевой терапии при доказанном диагнозе ММ или AL-амилоидоза. Значительно сложнее решить вопрос о начале клонредуцирующей терапии, если морфологический субстрат плазматических/B-клеток соответствует критериям МГ. Хорошо известно, что у 3–4% больных ревматоидным артритом и 15–20% пациентов с болезнью Шегрена выявляют моноклональную секрецию [13, 14]. Однако связь МГ с данными заболеваниями не доказана, и, соответственно, при отсутствии гемобластоза назначение клонредуцирующей терапии не рассматривается.

Мы приводим первое клиническое наблюдение пациента с паранеопластическим кожным некротизирующим васкулитом и МГ, которому провели клонредуцирующую терапию при отсутствии гемобластоза.

### Клиническое наблюдение

Пациент С.О.В., 51 год. В августе 2020 г. появились боль и скованность в крупных суставах, повышение температуры тела до фебрильных значений с ознобом. В октябре 2020 г. на ногах отмечена сливная красно-багровая сыпь. Пациент был госпитализирован в инфекционную клинику, где исключены инфекционные болезни (риккетсиоз, сальмонеллез, псевдотуберкулез, шигеллез, боррелиоз, бруцеллез, хламидиоз, аденовирусная, парвовирусная инфекции, тифы, паратифы, малярия, туберкулез). Далее пациент обследовался в ревматологическом центре, где установлен диагноз «недифференцированный васкулит». Ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду были в пределах нормы. Проведена терапия метилпреднизолоном, после чего сыпь, лихорадка, скованность и боль в суставах регрессировали. Пациент в течение 1,5 лет (до апреля 2021 г.) принимал метилпреднизолон (стартовая доза 8 мг/сут с постепенным снижением дозы). Через 4 мес после отмены метилпреднизолона (август 2021 г.) вновь вернулись все ранее описанные жалобы, а также присоединился болевой синдром в связках и сухожилиях. Учитывая атипичное течение заболевания (несоответствие диагностическим критериям системных васкулитов), провели исследование на наличие моноклональной секреции. Методом электрофореза и иммунофлуоресценции в сыворотке выявлен моноклональный парапротеин Gκ (12,1 г/л), после чего пациент госпитализирован в гематологическую клинику.

При физическом обследовании состояние расценено как тяжелое. Отмечалась фебрильная температура тела (39,5°C с ознобом), на коже лица – пурпура, петехии, образующие очаги неправильной формы, на коже ног, преимущественно голени и стоп, – множественные экхимозы, петехии, единичные телеангиоэктазии, образующие очаги



Рис. 1. Высыпания на коже ног и лица.

Fig. 1. Rashes on legs and face.

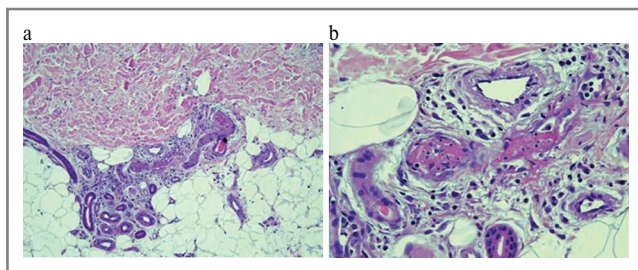
полигональной формы. На латеральной стороне мизинца правой стопы – очаг некроза (рис. 1).

Объем движений в крупных суставах снижен из-за болевого синдрома. Выявлено снижение ахиллова рефлекса, гиперпатия и гипералгезия в области стоп, по шкале нейропатической боли DN4 – 5 баллов, на основании чего диагностирована периферическая полинейропатия.

Инфекционный генез лихорадки был исключен на основании повторных микробиологических исследований крови, исследования прокальцитонина (0,3 нг/мл), чреспищеводной эхокардиографии.

В клиническом анализе крови отмечалась анемия легкой степени (гемоглобин 123 г/л), остальные показатели были в норме. Выявлены высокие значения С-реактивного белка – 117 мг/л (N<5 мг/л), интерлейкина-6 – 67,75 пг/мл (N<6,8 пг/мл), рутинные биохимические показатели крови были в пределах нормальных значений. Анализ мочи без патологии. Моноклональный парапротеин Gκ в сыворотке 13,3 г/л, содержание свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов было в норме (СЛЦк 24,3 мг/л, СЛЦл 26,4 мг/л, κ/λ 0,93), в моче выявлен белок Бенс-Джонса в следовом количестве. Криоглобулины не обнаружены.

В миелограмме – 4,2% плазматических клеток. В трепанобиоптате костного мозга – зрелые плазматические клетки в увеличенном количестве, рассеянные интерстициально и формирующие группы (до 15 клеток). Морфологический субстрат соответствовал МГ IgGκ. Методом проточной цитофлуориметрии обнаружен клон плазматических клеток с aberrантным иммунофенотипом CD319+CD19-CD45-CD117+, в количестве 82,4% от плазматических клеток и 0,71% от всех мононуклеаров. При цитогенетическом исследовании плазматических клеток методом FISH в 62% ядер отсутствовал сигнал от теломерной части локуса гена IGH/14q32 (делеция теломерной части локуса гена IGH/14q32 или транслокация с делецией).



**Рис. 2. Световая микроскопия кожи:** *a* – очаг некротизирующего васкулита в глубоком слое дермы на уровне придатков кожи, с периваскулярной и трансмуральной инфильтрацией, кариорексисом, фибриноидным некрозом стенки и тромбозом. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 100$ ; *b* – тот же участок, фибриноидный некроз стенки сосуда, инфильтрация стенки с кариорексисом, фибринный тромб в просвете сосуда. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$ .

**Fig. 2. Light microscopy of the skin:** *a* – a focus of necrotizing vasculitis in the deep dermis layer at the level of skin appendages, with perivascular and transmural infiltration, karyorexis, fibrinoid wall necrosis and thrombosis. Hematoxylin and eosin staining; magnification  $\times 100$ ; *b* – the same site. Fibrinoid necrosis of vessel wall, infiltration of vessel wall with karyorexis, fibrin thrombus in vessel lumen. Hematoxylin and eosin staining; magnification  $\times 400$ .

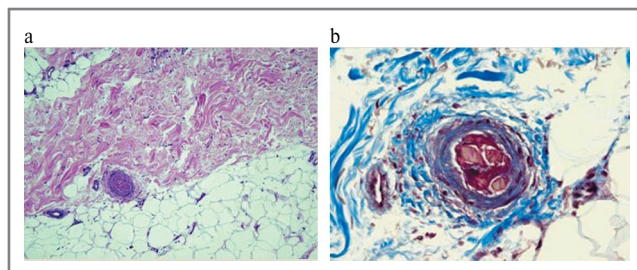
Других значимых для ММ хромосомных aberrаций не выявлено.

На компьютерной томограмме всех костей скелета очаги остеодеструкций, остеосклероза отсутствовали.

С целью уточнения природы васкулита выполнена биопсия измененного участка кожи голени. В верхних и нижних слоях дермы по ходу сосудов капиллярного типа и артериол выявлена диффузная умеренная периваскулярная инфильтрация, представленная мононуклеарами и полиморфноядерными лейкоцитами, с фибрино-эритроцитарными микротромбами и очаговым фибриноидным некрозом стенок сосудов. Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на парафиновых срезах методом обработки проназой с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим иммуноглобулинам (Ig) – IgA, IgG, IgM, C3, C1q, фибриногену, легким цепям  $\kappa$  и  $\lambda$ . Со всеми реагентами результат отрицательный. Вынесено заключение о неиммунокомплексном некротизирующем васкулите с микротромбами, с вовлечением капилляров, артериол и мелких артерий дермы (рис. 2, 3). Сделан вывод о том, что гистологическая картина может соответствовать ассоциированному с МГ сосудистому поражению.

На основании проведенных обследований пациенту установлен диагноз: паранеопластический некротизирующий васкулит с поражением кожи, периферической нервной системы, ассоциированный с МГ.

Заболевание расценено как паранеопластический синдром, опухолевый морфологический субстрат которого представлен клональными плазматическими клетками в количестве, соответствующем критериям МГ (менее 10%). Принято решение рассматривать данную патологию как одну из форм МГ с клиническим значением и начать клонредуцирующую терапию. Учитывая признаки периферической полинейропатии, от применения бортезомиба отказались. Провели 12 курсов терапии по программе леналидомид (25 мг в день 21 день), циклофосфамид



**Рис. 3. Световая микроскопия кожи:** *a* – тромбоз сосуда в глубоком слое дермы на границе с подкожной жировой клетчаткой. Окраска гематоксилин-эозином;  $\times 100$ ; *b* – тот же сосуд. Фибрино-эритроцитарный тромб в просвете сосуда. Окраска трихромом по Массону;  $\times 400$ .

**Fig. 3. Light microscopy of the skin:** *a* – vascular thrombosis in the deep layer of the dermis at the border with subcutaneous fatty tissue. Hematoxylin and eosin staining; magnification  $\times 100$ ; *b* – the same vessel. Fibrin-erythrocytic thrombus in the lumen of the vessel. Masson trichrome staining; magnification  $\times 400$ .

(300 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в нед), дексаметазон (40 мг 1 раз в нед). Перерыв между курсами 7 дней. Уже после 2 курсов терапии отмечен частичный регресс высыпаний, стойкая нормотермия. После окончания терапии полностью регрессировали скованность в суставах и сухожилиях, болевой синдром в ногах, васкулоподобные высыпания на коже, повысились сухожильные рефлексы, стойко нормализовалась температура тела. Содержание С-реактивного белка стало в пределах нормы, моноклональный IgG в сыворотке сохраняется в следовом значении, белок Бенс-Джонса в моче отсутствует.

### Обсуждение

Согласно современной классификации системных васкулитов (Чапел-Хилл, согласительная конференция, 2012), представленный случай соответствует васкулиту, ассоциированному с определенной патологией, – паранеопластическому васкулиту. В патологический процесс были вовлечены мелкие сосуды, отсутствовали антитела к цитоплазме нейтрофилов, криоглобулины, не обнаружено фиксации иммуноглобулинов в биоптате кожи. Патологический процесс затрагивал кожу и периферические нервы, клинически на пальце стопы определялся участок некроза. Некроз стенки сосуда подтвержден и при гистологическом исследовании кожи. Учитывая отсутствие гемобластоза и солидной опухоли, после тщательного обследования пациента в качестве причины паранеопластического васкулита рассматривалась плазмоклеточная дискразия, морфологический субстрат которой соответствовал МГ. С учетом подобного представления о патогенезе данного заболевания мы провели противоопухолевую терапию, направленную на редукцию опухолевых плазматических клеток. Дополнительным обоснованием выбора такой тактики лечения был короткий период ремиссии (всего 4 мес) после отмены метилпреднизолона. Проведенная терапия оказалась высокоэффективна, регрессия клинических симптомов совпала по времени со снижением парапротеина до следовых значений и привела к стойкому контролю симптомов заболевания. Тем не менее у нас нет объективных доказательств связи поражения сосудов с плазмоклеточной дискразией, что позволило бы рассматривать описанный случай как одну из форм МГ с клиническим значением. Возможно, что



возобновление моноклональной секреции, совпадающее по времени с рецидивом васкулита, послужит дополнительным аргументом о взаимосвязи этих двух состояний.

### Заключение

Диагностика МГ с клиническим значением в ряде случаев вызывает значительные трудности. Иногда в реальной клинической практике трудно и даже невозможно доказать связь органного поражения с парапротеином или плазмноклеточной дискразией. Лишь нетипичное течение заболевания, несоответствие установленным критериям позволяют заподозрить другие механизмы в патогенезе, причиной которых может быть плазмноклеточная дискразия. Принятие решения о проведении клонредуцирующей терапии при МГ с необычными клиническими синдромами крайне трудно и основано на тщательном анализе клинических и лабораторных данных с участием врачей различных специальностей.

**Данный случай был обсужден на Совете экспертов, где помимо авторов статьи присутствовали:**

- Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет);
- Клименко Алеся Александровна – д-р мед. наук, зав. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет);
- Жилиев Евгений Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет);
- Соловьев Максим Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд.-м гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии»;
- Михеева Екатерина Павловна – врач-ревматолог Московского городского ревматологического центра ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова.

**Мнения членов Совета экспертов приведены ниже.**

**Жилиев Евгений Валерьевич:** «Клиническая и морфологическая картина васкулита более всего соответствует кожному узелковому полиартерииту. В пользу этого свидетельствуют отсутствие органных вовлечений, кроме кожи и периферической нервной системы, некротизирующий характер васкулита по данным гистологического исследования, высокая чувствительность васкулита к глюкокортикоидам. Таксономически эта болезнь по классификации Чапел-Хиллской конференции 2012 г. должна относиться к моноорганным васкулитам. Тем не менее связь данного васкулита с МГ представляется вероятной. Васкулит известен как полиэтиологическая болезнь, индукция которого связывается с различными микробными и лекарственными антигенами (стрептококки, вирусы гепатита В и С,

парвовирус В19, миноциклин и др.). Представляется вероятным участие моноклонального белка в формировании триггерного антигена, вызвавшего болезнь».

**Михеева Екатерина Павловна:** «При ревматических заболеваниях МГ встречается чаще, чем в общей популяции, особенно у пациентов с болезнью Шегрена, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом. Также мы часто встречаемся с наличием МГ у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом. У данного пациента при обследовании данных за криоглобулинемический васкулит не получено, однако обращало на себя внимание выраженное снижение массы тела в дебюте заболевания, не связанное с особенностями питания, наличие нейропатии и признаки васкулита с инфильтрацией гранулоцитами при биопсии. Указанные особенности клинического случая не позволяют не согласиться с мнением, высказанном на экспертном совете, о возможном развитии узелкового полиартериита у данного пациента, однако описание случаев ассоциации данного васкулита с МГ не было найдено в отечественной и зарубежной литературе. Согласно с мнением авторов статьи о том, что связь парапротеина с клинической симптоматикой высоковероятна. Дальнейшее наблюдение за пациентом позволит дать окончательный ответ о взаимосвязи клинических симптомов и моноклональной секреции».

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

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

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

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

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

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

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

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

### Список сокращений

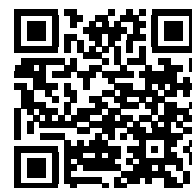
МГ – моноклональная гаммапатия  
ММ – множественная миелома

СЛЦ – свободные легкие цепи  
Ig – иммуноглобулин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(6):854-8. DOI:10.3324/haematol.2011.054015
2. Van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, et al. European Myeloma Network. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014;99(6):984-96. DOI:10.3324/haematol.2013.100552
3. Kristinsson SY, Fears TR, Gridley G, et al. Deep vein thrombosis after monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Blood*. 2008;112(9):3582-6. DOI:10.1182/blood-2008-04-151076
4. Ferman J, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018;132(14):1478-85. DOI:10.1182/blood-2018-04-839480
5. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(1):45-59. DOI:10.1038/s41581-018-0077-4
6. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В., и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):10-22 [Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(7):10-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.07.000659
7. Castillo JJ, Callander NS, Baljevic M, et al. The evaluation and management of monoclonal gammopathy of renal significance and monoclonal gammopathy of neurological significance. *Am J Hematol*. 2021;96(7):846-53. DOI:10.1002/ajh.26155
8. Garderet L, Al Hariri M, Wasielica-Poslednik J, et al. Monoclonal Gammopathy of Ocular Significance (MGOS) – a Series of Corneal Manifestations and Treatment Outcomes. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):2695. DOI:10.1182/blood-2021-151460
9. Lipsker D. Monoclonal gammopathy of cutaneous significance: review of a relevant concept. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):45-52. DOI:10.1111/jdv.13847
10. Васильев В.И., Городецкий В.Р., Логвиненко О.А., и др. Ревматические маски плазматических дискразий. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):35-43 [Vasilyev VI, Gorodetsky VR, Logvinenko OA, et al. Rheumatic masks of plasma cell dyscrasias. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):35-43 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2012-1271
11. Swan D, Murphy M, Elhassadi E. Cutaneous Vasculitis: An Unusual Presentation of a Biclinal Nodal Plasma Cell Dyscrasia. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:8152610. DOI:10.1155/2017/8152610
12. Васильев В.И., Городецкий В.Р., Седышев С.Х., и др. Клинические проявления васкулита в дебюте множественной миеломы. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(1):81-7 [Vasilyev VI, Gorodetskiy VR, Sedyshev SKh, et al. Clinical manifestation of vasculitis at the onset of multiple myeloma. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):81-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2010-1410
13. Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Логвиненко О.А., и др. Трудности диагностики лимфоидных неоплазий у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(3):94-101 [Gorodetskiy VR, Probatova NA, Logvinenko OA, et al. Difficulties of lymphoid neoplasia diagnosis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):94-101 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2009-1318
14. Логвиненко О.А., Васильев В.И. Неходжскинские лимфомы при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):71-82 [Logvinenko OA, Vasilyev VI. Nekhodzhkinskie limfomy pri revmaticheskikh zabolevaniyah. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):71-82 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2011

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.05.2025



OMNIDOCTOR.RU



# Микробиота кишечника. Исторический очерк и роль в нефрологии

К.С. Нежданов<sup>1</sup>, Л.Ю. Милованова<sup>✉2</sup>, С.Ю. Милованова<sup>2</sup>, М.В. Таранова<sup>2</sup>, А.В. Волков<sup>1</sup>, Т.В. Андросова<sup>2</sup>

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

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

## Аннотация

В статье освещены основные этапы исследования микробиоты (МБ) кишечника начиная с Древних времен до настоящего времени, рассматриваются особенности взаимодействия между кишечной МБ и почечными заболеваниями – ось «кишечник – почки». Считается, что впервые МБ упоминается в одном из трактатов Аюрведы «Чарака-Самхита» (700–100 лет до н.э.), а первое использование пробиотиков упоминается в Древнем Китае (1000 лет до н.э.). В 1670-х годах Антони ван Левенгук с помощью усовершенствованного микроскопа описал простейших и бактерии, в том числе и кишечную МБ. В дальнейшем, параллельно с открытиями Луи Пастера и Роберта Коха, шло изучение МБ кишечника, в котором важную роль играют исследования Теодора Эшериха, Анри Тиссье и наших соотечественников С.Н. Виноградского и И.И. Мечникова. Следующий этап в изучении МБ кишечника относится к 1994 г. – началу использования секвенирования 16s рРНК, метаисследований и организации глобальных проектов по изучению МБ – Human Microbiome Project и METAGENOMICS of the Human Intestinal Tract, целью которых является изучение ее состава и взаимодействия с организмом. Пример такого взаимодействия – ось «кишечник – почки», которая отражает метаболическую связь почек и МБ кишечника. В рамках данной оси в настоящее время исследуются потенциальные терапевтические возможности про-, пребиотиков и синбиотиков при заболеваниях почек. Однако, несмотря на успехи в данной области, требуются дальнейшие исследования для разработки оптимальной стратегии по коррекции нарушений микробиоты, в том числе и при хронических заболеваниях почек.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, ось «кишечник – почки», хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Нежданов К.С., Милованова Л.Ю., Милованова С.Ю., Таранова М.В., Волков А.В., Андросова Т.В. Микробиота кишечника. Исторический очерк и роль в нефрологии. Терапевтический архив. 2025;97(6):528–533. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203251 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

HISTORY OF MEDICINE

## Gut microbiota: Historical essay and role in nephrology

Kirill S. Nezhdanov<sup>1</sup>, Ludmila Yu. Milovanova<sup>✉2</sup>, Svetlana Yu. Milovanova<sup>2</sup>, Marina V. Taranova<sup>2</sup>, Alexey V. Volkov<sup>1</sup>, Tatiana V. Androsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

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

## Abstract

The article covers the main stages of intestinal microbiota (MB) research from ancient to modern times and addresses the features of the interaction between intestinal MB and renal diseases, the gut-kidney axis. It is believed that for the first time, MB was mentioned in one of the treatises of Ayurveda, "Charaka-Samhita" (700–100 BC), and the first use of probiotics was mentioned in Ancient China (1000 BC). In the 1670s, Antonie van Leeuwenhoek, using an advanced microscope, described protozoa and bacteria, including intestinal MB. Later, in parallel with the discoveries of Louis Pasteur and Robert Koch, intestinal MB was a subject for research, with studies by Theodor Escherich, Henri Tissier, and our compatriots S.N. Vinogradsky and I.I. Mechnikov playing an important role. The next stage in the study of intestinal MB dates back to 1994 with the beginning of the use of 16s rRNA sequencing, metascience, and the organization of global projects for the MB study, the Human Microbiome Project and METAGENOMICS of the Human Intestinal Tract, the purpose of which is to study its composition and interaction with the body. An example of such an interaction is the gut-kidney axis, which reflects the metabolic relationship of the kidneys and intestinal MB. Within the context of this axis, the potential therapeutic possibilities of pro-, prebiotics and synbiotics in kidney diseases are investigated. However, despite advances in the field, further research is needed to develop of the most optimal strategy for correcting microbiota disorders, including in chronic kidney diseases.

**Keywords:** intestinal microbiota, gut-kidney axis, chronic kidney disease

**For citation:** Nezhdanov KS, Milovanova LYu, Milovanova SYu, Taranova MV, Volkov AV, Androsova TV. Gut microbiota: Historical essay and role in nephrology. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(6):528–533. DOI: 10.26442/00403660.2025.06.203251

## Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

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

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

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

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

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

### Введение

Микробиотой (МБ) называют совокупность микроорганизмов – бактерий, архей, вирусов, простейших, грибов в определенной среде обитания, например желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), тогда как совокупность генетического материала, продуктов метаболизма МБ и ее среды обитания называют микробиомом. Впервые термин «микробиом» употребили Дж. Ледерберг и А. МакКрей в 2001 г. применительно к МБ ЖКТ, а термин «микробиота» встречается в литературе с 1920 г. [1]. Несмотря на то что микробиом человека существует столько же, сколько и сам человек, открытие микроорганизмов в кишечнике произошло несколько столетий назад, тогда как активное изучение ведется менее века. Уже сейчас мы можем судить о важной роли микробиома в жизнедеятельности человека и о наличии связи его состава и метаболической активности со множеством острых и хронических заболеваний, включая нефрологические [2]. Тем не менее о возможном существовании и роли микробиома кишечника человек догадывался еще с эпохи Древнего мира.

### Краткий исторический очерк МБ в древние времена

Как уже было сказано, еще с Древних времен люди проводили связь между деятельностью ЖКТ и различными заболеваниями. Так, в Древней Индии возникновение диареи, Atisaga, связывали с наличием гельминтов в кишечнике, употреблением загрязненной воды и эмоциональным фоном человека [3]. Более того, в аюрведическом трактате «Чарака-Самхита» (Caraka-Samhitā) описаны организмы, Kṛimī, микроскопического размера, которые дословно переводят как «насекомые или черви, обитающие в крови, почве, воде, воздухе и домах». Между тем имеются в виду не совсем насекомые и черви в современном понимании их отнесенности к классам животных. Их разделяют на видимых, или Dṛishta, и невидимых, или Adṛishta, и связывают с возникновением различных болезней. Особая роль отводится Adṛishta, которых также иногда называют Sukshmajīva – малые формы жизни, и их связывают с развитием заболеваний. Важным будет сказать, что отдельно выделяли 5 видов Kṛimī, обитающих в стуле: Kakerukah, Makerukah, Sasulakah, Lelihah и Sausuradah [4]. Фотография отрывка оригинального трактата представлена на рис. 1.

В Древнем Китае в период династии Западной Чжоу, X в. до н.э., в тексте «Рецепты от 52 недугов» упоминается использование «золотого сока» для лечения инфекционных заболеваний кишечника [5]. Впоследствии в III в. во время династии Западной Хань описывается применение «желтого супа» – смеси фекальной МБ, используемой для лечения пищевой токсикоинфекции и тяжелой диареи [6].

В Древней Греции важность деятельности ЖКТ находит отражение не только в знаменитом высказывании Гипократа – «все болезни начинаются в кишечнике», но и в употреблении ферментированных молочных продуктов, в будущем названных пробиотиками, например Oxygala – подобия йогурта, применявшегося во время реконвалесцен-

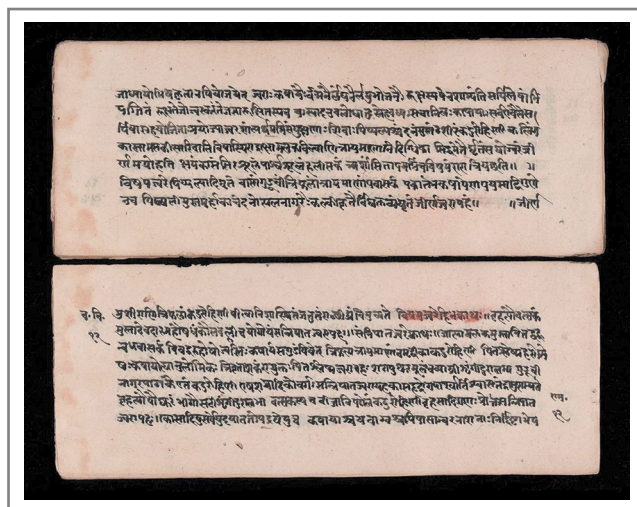


Рис. 1. Фотография отрывка из аюрведического трактата «Чарака-Самхита» (Caraka-Samhitā).

<https://wellcomecollection.org/works/f2kqft8j>.

Fig. 1. Photo of an excerpt from the Ayurvedic treatise, "Caraka-Samhitā".

<https://wellcomecollection.org/works/f2kqft8j>.

ции от заболеваний [7]. В Древнем Риме приблизительно 2000 лет назад Плиний Старший использовал ферментированное молоко при диарее [8]. Немногом позже Марк Теренций Варрон, римский писатель, также предположил возможность наличия организмов, недоступных человеческому глазу, способных вызывать заболевания. В частности, в своем произведении *Res Rusticae* («Фермерство») он писал: «...меры предосторожности также должны быть приняты в соседних болотах <...> так как маленькие существа [*animalia minuta*] растут там, летают в воздухе и проникают в тело человека через рот и нос, приводя к возникновению серьезных болезней» [9].

Таким образом, еще до собственного открытия бактерий, описания их строения и установления роли в жизнедеятельности человека люди догадывались о возможности их существования, свойствах, связывали с возникновением заболеваний и пробовали лечить болезни с помощью «полезных» бактерий.

### МБ в Новое и Новейшее время

Изучение МБ начинается с описания бактерий, когда в 1670–80 годах Антони ван Левенгук использует усовершенствованный микроскоп и впервые наблюдает за одноклеточными организмами, которых называет animalcules (пер. с дат.). В письме Лондонскому Королевскому обществу в 1683 г. он описывает и сравнивает бактерий во рту и стуле человека, отмечая, что в их строении и составе есть различия [10]. С этого момента наука, изучающая бактерии, – микробиология – и МБ идут рука об руку. Копия изображений, сделанных А. Левенгуком в 1676 г., представлена на рис. 2.

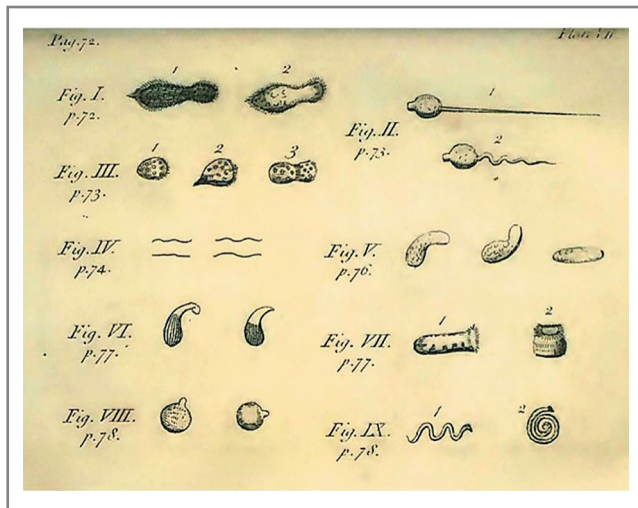
### Информация об авторах / Information about the authors

**Волков Алексей Владимирович** – ординатор каф. внутренних, болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

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

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

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



**Рис. 2. Точная репродукция Генри Бейкера (1742 г.) зарисовок А. Левенгука (1676 г.):** представлены бактерии на рис. IV (Fig. IV) и простейшие.

**Fig. 2. Exact reproduction of Henry Baker (1742) sketches by A. Leeuwenhoek (1676);** bacteria are shown in Fig. IV and protozoa.

Одно из первых описаний бактерий именно внутри ЖКТ привел в 1842 г. Джон Гудсир, обнаруживший микроорганизмы *Sarcina ventriculi* в желудочном соке 19-летнего пациента [11], а первой книгой о МБ считается «Флора и фауна животных», написанная в 1853 г. Джозефом Лейди [12].

Следующий этап изучения МБ начинается в 1870–80-х годах исследованиями Луи Пастера, его микробной теорией возникновения заболеваний, работой над вакцинацией от сибирской язвы и бешенства и работой Роберта Коха, доказавшего микробную теорию возникновения заболеваний, сформулировавшего основные постулаты причинно-следственной связи возбудителя с болезнью, разработавшего метод культивации бактерий и открывшего микобактерию туберкулеза [13, 14]. В основном в данный период внимание уделяли аэробам, так как эпидемиологически важные болезни на тот момент вызывались аэробами, а строгих анаэробов не умели культивировать.

В этот период продолжается наблюдение за МБ: 1867 г. Лионель Смит Бил обнаруживает микроорганизмы в кишечнике и стуле человека, Эрнст Халлиер в 1869 г. и Джордж Вудвард в 1879 г. отмечают наличие в фекалиях здорового человека большого количества бактерий [15, 16]. В дальнейшем, в середине 1880-х годов, Теодор Эшерих описал бактерию в кишечнике здоровых детей и детей с диареей, впоследствии названной *Escherichia coli*. Его работы по изучению МБ грудных младенцев в 1885 г. и эволюции МБ у детей, ее участия в ферментации продуктов в 1886 г. послужили основополагающими в определении роли МБ и ее дальнейшем изучении [17].

Параллельно в 1888 г. произошло открытие способа автотрофного питания бактерий – хемосинтеза – Сергеем Николаевичем Виноградским. В дальнейшем исследователь занимался изучением нитрификации и экологии бактерий, разрабатывал «колонны» собственного имени, с помощью которых можно отследить взаимодействие различных микробов в аэробных и анаэробных средах. Несмотря на то что С.Н. Виноградский напрямую не занимался изучением МБ, его открытия являются основой для изучения взаимодействия МБ с организмом человека в целом [18].



**Рис. 3. Портрет С.Н. Виноградского.** Музей портрета «Национальная портретная галерея», коллекция музея, раздел «История – глазами потомков» (слева) и колонна Виноградского (справа).

**Fig. 3. Portrait of S.N. Vinogradsky.** Portrait Museum, "National Portrait Gallery," museum collection, section "History Through the Eyes of Posterity" (left) and Vinogradsky's column (right).

Портрет ученого и его детище – колонны Виноградского – представлены на **рис. 3**.

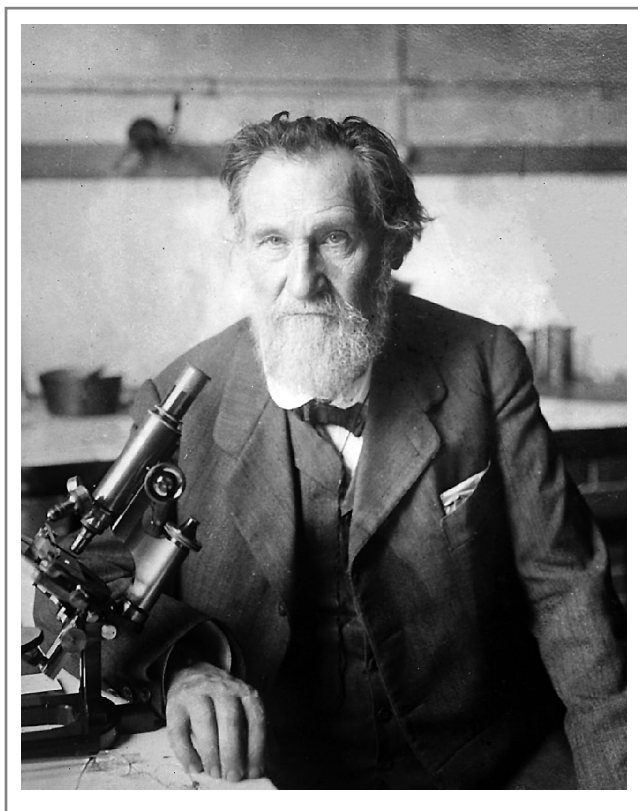
В это же время также происходит открытие (1899 г.) рода *Bifidobacterium* Анри Тиссье, выделившего их от новорожденного с целью лечения диарей у детей. В отличие от Эшериха он использовал также методы анаэробного культивирования и показал, что в основном преобладающим родом бактерий у здоровых детей являются анаэробы *Bacillus bifidus communis*, т.е. бифидобактерии [19]. В 1899 г. Валерий Яворский описал спиралевидную палочку в язвах и новообразованиях желудка, называя ее *Vibrio rugula*, известную как *Helicobacter pylori* [20].

Одновременно с Л. Пастером, Р. Кохом, Т. Эшерихом и С.Н. Виноградским работал Илья Ильич Мечников. Помимо разработки теории клеточного иммунитета в 1880-х годах, И.И. Мечников популяризовал употребление пробиотиков – кисломолочных продуктов, так как связывал увеличение продолжительности жизни болгарских жителей с приемом продуктов с болгарской кисломолочной палочкой (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*). Он предположил, что «кишечная аутоинтоксикация» и вызываемое ею старение могут быть уменьшены модификацией кишечной МБ и замещением протеолитических микробов полезными микробами [21]. Фотография И.И. Мечникова за работой представлена на **рис. 4**.

Популяризацией и промышленным производством пробиотиков также занимался Альфред Ниссле, в 1917 г. выделивший штамм *Escherichia coli*, который не вызывал развития диарей [22]. Сама концепция аутоинтоксикации предложена Германом Сенатором в 1868 г., где было высказано предположение о попадании различных ядовитых веществ, продуктов метаболизма МБ через ЖКТ в кровотоки и «отравлении» организма [23]. Интересно, что эта концепция близка к современной теории «дырявого кишечника» (leaky gut syndrome), наблюдаемого при уремии.

С момента введения в практику методов культивирования строгих анаэробов (техника и пробирки Хангейта,





**Рис. 4. Илья Ильич Мечников, 1910–1915 гг.** Издательство Bain News Service. Изображение из Библиотеки Конгресса США, отдел эстампов и фотографий, Вашингтон, 20540 США.

**Fig. 4. Ilya Ilyich Mechnikov, 1910–1915, Bain News Service publisher.** Image from the Library of Congress, Prints and Photographs Division, Washington, 20540 USA.

1944 г.), электронной микроскопии и развития молекулярной биологии исследование МБ начинает набирать популярность. Так, в 1965 г. R. Dubos и соавт. опубликовали фотографии замороженных тканей желудка лабораторных мышей с большим количеством палочек и кокков на слизистой оболочке желудка, также исследователи занимались изучением бактериоидов, лактобацилл и стрептококков [24]. Их коллеги, R. Schaedler и соавт., в 1960-е изучали влияние МБ на организм посредством трансплантации бактерий в популяции стерильных безмикробных лабораторных мышей [25]. Данные эксперименты позволяют сделать вывод о влиянии МБ на развитие и физиологию организма, в частности доказываются участие МБ в метаболизме билирубина, формировании лимфоцитов в слизистой оболочке кишки. В 1970–80-х годах доказывается роль бактерий в метаболизме лекарственных препаратов, происходит дальнейшее изучение эволюции микробиома в ранние годы жизни человека [26]. Следующий крупный шаг в изучении МБ будет совершен в течение 10 лет: на рубеже XX и XXI вв.

#### **МБ в XXI столетии**

В дальнейшие 20 лет изучение МБ значительно шагнуло вперед благодаря методам секвенирования, организации метагеномных исследований и анализа полученных данных.

Ранее изучение МБ полагалось только на культуральные методы, которые показывают низкую чувстви-

тельность, требуют специальных факторов роста и времени, тогда как методы молекулярной биологии и амплификации нуклеиновых кислот лишены этих недостатков. Важной отправной точкой является секвенирование 16S рРНК, использованное впервые Карлом Везе, которое в 1996 г. применили К. Wilson и соавт. при исследовании МБ стула в сравнении с культуральным методом [27]. В дальнейшем с появлением высокоэффективного секвенирования изучение МБ приобрело новые масштабы [28].

В 2007 г. внедряется исследовательский проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), цель которого – определение состава микробиома человека и выяснение роли каждого микроорганизма [29]. В 2008 г. стартовал проект MetaHIT (METAgenomics of the Human Intestinal Tract), задачей которого является определение геномов кишечной МБ, способов ее анализа и участия в воспалительных заболеваниях кишечника, ожирении [30]. Параллельно с этим проводятся исследования, доказывающие изменение состава МБ под воздействием антибиотиков, ее участие в поведенческих реакциях, влияние на уровень стресса, потенциальную ассоциацию с некоторыми хроническими заболеваниями. В 2007 г. E. Klaassens и соавт. также впервые использовали подход метапротеомики при изучении МБ кала, что обеспечило новый толчок в исследованиях, в особенности с появлением специальных платформ анализа данных QIIME и QIIME2 (Quantitative Insights into Microbial Ecology) [31]. Такой подход позволяет изучать ранее некультивируемые микроорганизмы кишечника и других участков тела человека, а также обеспечивает значительное расширение знаний о прежде недостаточно изученных областях, таких как МБ незападных цивилизаций.

Таким образом, от простого наблюдения за animalcules, культивирования аэробов и анаэробов до проведения метаисследований мы продолжаем узнавать что-то новое о нашей МБ, в частности недавно обнаружили некультивируемые бактерии в мочевых путях. Нам еще много предстоит узнать о МБ человека, и ее исследования продолжают.

#### **МБ в нефрологии**

Активное изучение МБ кишечника у пациентов с заболеваниями почек началось примерно 20 лет назад с появлением высокопродуктивного секвенирования. В процессе исследования МБ кишечника начали появляться данные о собственной МБ мочевых путей – уробийоте [32]. В основном уробийота состоит из родов *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Corynebacterium*, тогда как преобладающие группы кишечной МБ – *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*.

В настоящее время известно, что дисбиоз МБ кишечника вовлечен в прогрессирование различных заболеваний почек, в том числе хронической болезни почек (ХБП) [33]. Так, установлено, что МБ кишечника при ХБП активно участвует в генерации уремических токсинов (за счет несбалансированной ферментации метаболитов азота), концентрация которых в содержимом кишечника нарастает по мере прогрессирования ХБП. В свою очередь, уремические токсины кишечного происхождения (индоксилсульфат, п-крезилсульфат, или п-крезол, и др.) приводят к повышению проницаемости кишечной стенки, нарушениям микроциркуляции в ней, а в случае продвинутого уремического состояния – транслокации бактерий в системный кровоток, вызывая хроническое системное воспаление, характерное для ХБП. Установлена роль этих токсинов в развитии сердечно-сосудистых осложнений, прогрессировании ХБП и увеличении смертности при ХБП [34]. Роль уробийоты на сегодняшний

день однозначно не ясна, хотя, согласно ограниченным данным, присутствует связь с риском развития инфекционных заболеваний мочевых путей, уротелиальной карциномой и мочекаменной болезнью [35].

Таким образом, изменения как в МБ кишечника, так и уробиоте могут быть связаны с заболеваниями почек. В литературе такая связь получила название ось «кишечник – почки».

### Ось «кишечник – почки»

МБ кишечника и почки взаимодействуют друг с другом не только посредством участия в общих метаболических путях, но и путем тесного анатомического контакта. По данным исследований известно, что их совместное действие обеспечивает поддержание осмотического баланса, концентрации электролитов, регуляцию обмена оксалата и некоторых конечных продуктов обмена веществ [36]. При нарушении функционирования одного из участников этой связи деятельность другого также может нарушаться.

Например, с одной стороны, при нарушении состава кишечной МБ и преобладании роста протеолитических бактерий (*Bacteroides* и *Prevotella*) предполагается увеличение продукции и попадания в кровоток провоспалительных цитокинов и снижение попадания противовоспалительных, короткоцепочечных жирных кислот, что может вести к прогрессии ХБП. Помимо этого, также может увеличиваться продукция аммиака, оказывающего нейротоксическое действие [37].

С другой стороны, при ХБП происходит накопление уремических токсинов, вызывающих нарушение моторики и отек стенки кишки, которые в совокупности с сопутствующим метаболическим ацидозом могут способствовать угнетению кишечной МБ. Кроме того, свой вклад в нарушение МБ при ХБП также вносят прием фосфатсвязывающих препаратов, железа и антибиотиков [38].

Таким образом, разбирая взаимодействие МБ и почек на модели ХБП, мы прослеживаем их взаимное влияние друг на друга, где нарушения МБ способствуют прогрессии ХБП, а осложнения последней усугубляют дисбиоз.

### Потенциальные возможности фармакотерапии

Попытки коррекции МБ и терапии почечных заболеваний с помощью пробиотиков предпринимаются еще с древних времен. В частности, в Древнем Риме употребление молока и кисломолочных продуктов практиковали Руф Эфесский при острой боли при почечной колике, Аретей из Каппадокии – при полиурической стадии острогочечного повреждения. При этом с целью профилактики образования почечных камней потребление молочных продуктов ограничивалось [39]. В Древней Индии применяли напиток из ферментированного риса, Arong, который может быть эффективен в профилактике мочекаменной болезни [40].

С ростом понимания сложного участия измененной МБ в хронических заболеваниях почек накапливаются доказательства, подтверждающие терапевтический по-

тенциал вмешательств, направленных на МБ, при консервативном лечении ХБП. Однако, несмотря на то, что современные исследования по коррекции МБ при ХБП демонстрируют улучшение суррогатных точек (маркеров воспаления, снижение уровня аммиака, мочевины), недостаточно оценивались более жесткие конечные точки, в частности сердечно-сосудистая, общая смертность или достижение терминальной почечной недостаточности [41]. Тем не менее имеющиеся данные свидетельствуют о том, что комплексные вмешательства (например, растительная диета, синбиотические добавки, применение препаратов короткоцепочечных жирных кислот для снижения проницаемости кишечной стенки и хронического воспаления, лечение запоров, трансплантация фекальной микробиоты, кишечный диализ) при ХБП могут привести к благоприятной модуляции МБ и, таким образом, потенциально способствовать улучшению клинических результатов [42].

### Заключение

Начиная с Древней Индии и вплоть до создания Human Microbiome Project человечество пытается разгадать загадку микробиома и предпринимает попытки воздействия на него различными путями. В результате технологических достижений за последние 20 лет удалось частично определить место микробиома в организме человека, и в частности деятельности почек. Данные исследований позволяют говорить о наличии взаимодействия между почками и микробиомом, оси «кишечник – почки», тем не менее на настоящий момент попытки значительно улучшить почечные исходы через влияние на микробиом не накопили достаточной доказательной базы. Требуется дальнейшие исследования в области кишечной МБ, уробиоты и оси «кишечник – почки».

**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

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
МБ – микробиота

ХБП – хроническая болезнь почек



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet'omics – A genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15(7):8.
- Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(1):55-71. DOI:10.1038/s41579-020-0433-9
- Saini S, Porte MS. Ayurvedic aspect of bacteria and bacterial food poisoning. *Int J Pharm Sci Res*. 2015;6(6):2281-90. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.6(6).2281-90
- Kuhad U, Goel G, Maurya PK, Kuhad RC. Sukshmjeevanu in Vedas: The forgotten past of microbiology in Indian Vedic knowledge. *Indian J Microbiol*. 2021;61:108-10. DOI:10.1007/s12088-020-00911-5
- Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1755. DOI:10.1038/ajg.2012.251
- Leung PC, Cheng KF. Fecal microbiota transplantation: Historical review and current perspective. *World J Meta-Anal*. 2019;7(9):423-7. DOI:10.13105/wjma.v7.i9.423
- Ottogalli G, Testolin G. Dairy products. In: Spiller GA, ed. *The Mediterranean diets in health and disease*. Boston, MA: Springer, 1991.
- Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Pediatr Drugs*. 2015;17(3):199-216. DOI:10.1007/s40272-015-0124-6
- Prioreschi P. *A history of medicine / Plinio Prioreschi*. Lewiston, N.Y.: Edwin Mellen Press, 1991.
- Robertson LA. Antoni van Leeuwenhoek 1723–2023: A review to commemorate Van Leeuwenhoek's death, 300 years ago: For submission to *Antonie van Leeuwenhoek journal of microbiology*. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2023;116(10):919-35. DOI:10.1007/s10482-023-01859-4
- Goodsir J, Wilson G. History of a case in which a fluid periodically ejected from the stomach contained vegetable organisms of an undescribed form. *Edinb Med Surg J*. 1842;57(151):430-43. PMID:30330668
- Leidy J. A flora and fauna within living animals (excerpt), *Smithsonian Contributions to Knowledge* (1853). In: Resetarits CR, ed. *An anthology of nineteenth-century American science writing*. London: Anthem Press, 2012.
- Berche P. Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(Suppl. 5):1-6. DOI:10.1111/j.1469-0691.2012.03945.x
- Blevins SM, Bronze MS, Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology. *Int J Infect Dis*. 2010;14(9):e744-51. DOI:10.1016/j.ijid.2009.12.003
- Lionel S. The microscope, in its application to practical medicine. *N Am Medchir Rev*. 1859;3(4):611-5. PMID:PMC10340930
- Hallier E. *Die Parasiten Der Infektionskrankheiten Bei Menschen, Thieren Und Pflanzen: Für Naturforscher, Mediciner, Land-u. Forstwirthe Und Gärtner Geschildert von Ernst Hallier*. Verlag, 1878. Vol. 1.
- Shulman ST, Friedmann HC, Sims RH. Theodor Escherich: The first pediatric infectious diseases physician? *Clin Infect Dis*. 2007;45(8):1025-9. DOI:10.1086/521946
- Dworkin M. Sergei Winogradsky: A founder of modern microbiology and the first microbial ecologist. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(2):364-79. DOI:10.1111/j.1574-6976.2011.00299.x
- Tissier MH. La réaction chromophile d'Escherich et le Bacterium coli. *CR Soc Biol*. 1899;51:943-5.
- Бордин Д.С., Шенгелия М.И., Иванова В.А., Войнован И.Н. История открытия бактерии *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):283-8 [Bordin DS, Shengelia MI, Ivanova VA, Voynovan IN. The history of the discovery of the *Helicobacter pylori*. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):283-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201377
- Underhill DM, Gordon S, Imhof BA, et al. Élie Metchnikoff (1845–1916): Celebrating 100 years of cellular immunology and beyond. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(10):651-6. DOI:10.1038/nri.2016.89
- Sonnenborn U. *Escherichia coli* strain Nissle 1917 – From bench to bedside and back: History of a special *Escherichia coli* strain with probiotic properties. *FEMS Microbiol. Lett*. 2016;363(19):fnw212. DOI:10.1093/femsle/fnw212
- Senator H. Über ein Fall von Hydrothionamie und über Selbstinfektion durch abnorme Verdauungsvorgänge. *Berl Klin Wochenschr*. 1868;5:254-6.
- Dubos R, Schaedler RW, Costello R, Hoet P. Indigenous, normal, and autochthonous flora of the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 1965;122(1):67-76. PMID:14325474
- Schaedler RW, Dubs R, Costello R. Association of germfree mice with bacteria isolated from normal mice. *J Exp Med*. 1965;122(1):77-82. PMID:14325475
- Goldman P, Peppercorn MA, Goldin BR. Metabolism of drugs by microorganisms in the intestine. *Am J Clin Nutr*. 1974;27(11):1348-55. PMID:4155602
- Wilson KH, Blitchington RB. Human colonic biota studied by ribosomal DNA sequence analysis. *Appl Environ Microbiol*. 1996;62(7):2273-9. PMID:8779565
- Zoetendal EG, Akkermans AD, De Vos WM. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 1998;64(10):3854-9. PMID:9758810
- NIH Human Microbiome Portfolio Analysis Team. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, fiscal years 2007–2016. *Microbiome*. 2019;7(1):31. DOI:10.1186/s40168-019-0620-y
- Ehrlich SD. MetaHIT: The European Union Project on metagenomics of the human intestinal tract. In: Nelson KE, ed. *Metagenomics of the human body*. New York, NY: Springer New York, 2011. DOI:10.1007/978-1-4419-7089-3\_15
- Klaassens ES, de Vos WM, Vaughan EE. Metaproteomics approach to study the functionality of the microbiota in the human infant gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(4):1388-92. DOI:10.1128/AEM.01921-06
- Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, et al. Urinary microbiome: Yin and yang of the urinary tract. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:617002. DOI:10.3389/fcimb.2021.617002
- Tang Z, Yu S, Pan Y. The gut microbiome tango in the progression of chronic kidney disease and potential therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2023;21(1):689. DOI:10.1186/s12967-023-04455-2
- El Chamieh C, Liabeuf S, Massy Z. Uremic toxins and cardiovascular risk in chronic kidney disease: What have we learned recently beyond the past findings? *Toxins (Basel)*. 2022;14(4):280. DOI:10.3390/toxins14040280
- Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, et al. The urinary tract microbiome in health and disease. *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):128-38. DOI:10.1016/j.euf.2016.11.001
- Stavropoulou E, Kantartzis K, Tsigalou C, et al. Focus on the gut-kidney axis in health and disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:620102. DOI:10.3389/fmed.2020.620102
- Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, et al. Impact of altered intestinal microbiota on chronic kidney disease progression. *Toxins (Basel)*. 2018;10(7):300. DOI:10.3390/toxins10070300
- Liu W, Huang J, Liu T, et al. Changes in gut microbial community upon chronic kidney disease. *PLoS One*. 2023;18(3):e0283389. DOI:10.1371/journal.pone.0283389
- Poulakou-Rebelakou E, Marketos SG. Kidney disease in byzantine medical texts. *Am J Nephrol*. 1999;19(2):172-6. DOI:10.1159/000013446
- Loying R, Kalita J, Manna P. Rice-based alcoholic fermented beverages of North-East India: Insight into ethnic preparation, microbial intervention, ethnobotany, and health benefits. *J Food Biochem*. 2024;260:1-23. DOI:10.1155/2024/7769743
- Fagundes RAB, Soder TF, Grokoski KC, et al. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: A systematic review. *J Bras Nefrol*. 2018;40(3):278-86. DOI:10.1590/2175-8239-jbn-3931
- Sumida K, Pierre JF, Yuzefpolskaya M, et al. Gut microbiota-targeted interventions in the management of chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2023;43(2):151408. DOI:10.1016/j.semnephrol.2023.151408

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.04.2024

